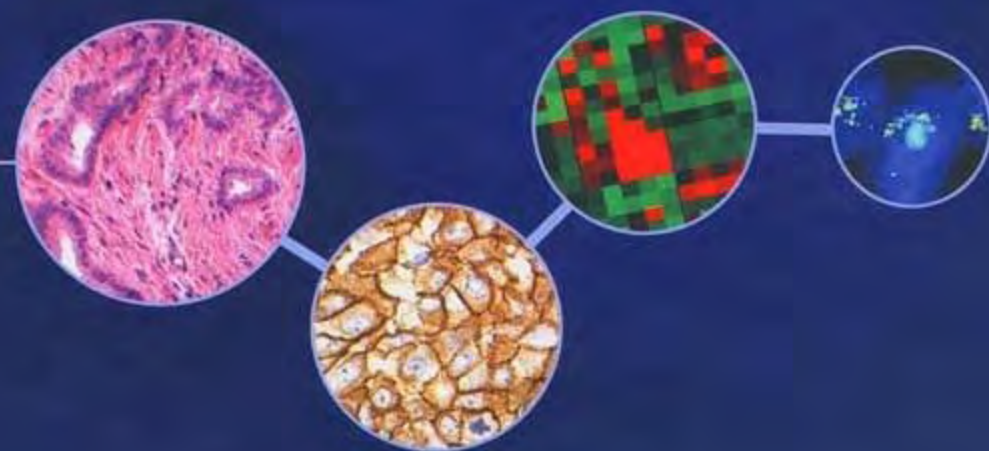


TruePDF
Robbins y Cotran

Patología estructural y funcional

OCTAVA EDICIÓN

KUMAR
ABBAS
FAUSTO
ASTER



Robbins y Cotran

Patología estructural y funcional

Robbins y Cotran

Patología estructural y funcional

Octava edición

VINAY KUMAR, MBBS, MD, FRCPath

Alice Hogge and Arthur Baer Professor
Chairman, Department of Pathology
Executive Vice Dean, Division of Biologic Sciences and
The Pritzker School of Medicine
The University of Chicago
Chicago, Illinois

ABUL K. ABBAS, MBBS

Professor and Chairman, Department of Pathology
University of California, San Francisco
San Francisco, California

NELSON FAUSTO, MD

Professor and Chairman, Department of Pathology
University of Washington School of Medicine
Seattle, Washington

JON C. ASTER, MD, PhD

Professor of Pathology
Harvard Medical School
Brigham and Women's Hospital
Boston, Massachusetts

Con ilustraciones de
James A. Perkins, MS, MFA



ELSEVIER

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto



ELSEVIER

Edición en español de la octava edición de la obra original en inglés

Pathologic Basis of Disease

© MMX by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

Revisión científica

Prof.^a Dra. J. Fariña González

Especialista en Anatomía Patológica,
Jefe del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid;
Catedrático de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina;
Universidad Complutense de Madrid

Dra. M.^a Jesús Fernández-Aceñero

Especialista en Anatomía Patológica;
Adjunto de la Fundación Jiménez Díaz, Madrid;
Profesora Asociada de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina;
Universidad Autónoma de Madrid

© 2010 Elsevier España, S.L.

Travessera de Gràcia, 17-21 – 08021 Barcelona, España

Fotocopiar es un delito (Art. 270 C.P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...). El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual. Cualquier uso fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación y almacenaje de información.

ISBN edición original: 978-1-4160-3121-5

ISBN edición española: 978-84-8086-660-6

Traducción y producción editorial: GEA CONSULTORÍA EDITORIAL, S.L.

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar las dosis recomendadas, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicados para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

Con gratitud y afecto a

Raminder Kumar

Ann Abbas

Ann DeLancey

Erin Malone

Colaboradores

Charles E. Alpers MD

Professor of Pathology, Adjunct Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine; Pathologist, University of Washington Medical Center, Seattle, WA

El riñón

Douglas C. Anthony MD, PhD

Professor and Chair, Department of Pathology and Anatomical Sciences, University of Missouri, Columbia, MO

Nervio periférico y músculo esquelético; Sistema nervioso central

James M. Crawford MD, PhD

Senior Vice President for Laboratory Services; Chair, Department of Pathology and Laboratory Medicine, North Shore–Long Island Jewish Health System, Manhasset, NY

Hígado y vías biliares

Umberto De Girolami, MD

Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director of Neuropathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

Nervio periférico y músculo esquelético; Sistema nervioso central

Lora Hedrick Ellenson, MD

Weill Medical College of Cornell University, Professor of Pathology and Laboratory Medicine; Attending Pathologist, New York Presbyterian Hospital, New York, NY

Aparato genital femenino

Jonathan I. Epstein, MD

Professor of Pathology, Urology, and Oncology; The Reinhard Professor of Urologic Pathology, The Johns Hopkins University School of Medicine; Director of Surgical Pathology, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD

Vías urinarias bajas y aparato genital masculino

Robert Folberg, MD

Dean, Oakland University William Beaumont School of Medicine, Rochester, MI; Chief Academic Officer, Beaumont Hospitals, Royal Oak, MI

El ojo

Matthew P. Frosch, MD, PhD

Associate Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director, C.S. Kubik Laboratory for Neuropathology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

Nervio periférico y músculo esquelético; Sistema nervioso central

Ralph H. Hruban, MD

Professor of Pathology and Oncology, The Sol Goldman Pancreatic Cancer Research Center, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD

Páncreas

Aliya N. Husain, MBBS

Professor, Department of Pathology, Pritzker School of Medicine, The University of Chicago, Chicago, IL

Pulmón

Christine A. Iacobuzio-Donahue, MD, PhD

Associate Professor of Pathology and Oncology, The Sol Goldman Pancreatic Cancer Research Center, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD

Páncreas

Alexander J.F. Lazar, MD, PhD

Assistant Professor, Department of Pathology and Dermatology, Sections of Dermatopathology and Soft Tissue Sarcoma Pathology, Faculty of Sarcoma Research Center, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX

La piel

Susan C. Lester, MD, PhD

Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School; Chief, Breast Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

Mama

Mark W. Lingen, DDS, PhD

Associate Professor, Department of Pathology, Pritzker School of Medicine, The University of Chicago, Chicago, IL

Cabeza y cuello

Chen Liu, MD, PhD

Associate Professor of Pathology, Immunology and Laboratory Medicine; Director, Gastrointestinal and Liver Pathology, The University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL

Hígado y vías biliares

Anirban Maitra, MBBS

Associate Professor of Pathology and Oncology, The Johns Hopkins University School of Medicine; Pathologist, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD

Enfermedades de la lactancia y la infancia; Sistema endocrino

Alexander J. McAdam, MD, PhD

Assistant Professor of Pathology, Harvard Medical School;
Medical Director, Infectious Diseases Diagnostic Laboratory,
Children's Hospital Boston, Boston, MA

Enfermedades infecciosas

Richard N. Mitchell, MD

Associate Professor, Department of Pathology, Harvard
Medical School; Director, Human Pathology, Harvard-MIT
Division of Health Sciences and Technology, Harvard Medical
School; Staff Pathologist, Brigham and Women's Hospital,
Boston, MA

*Trastornos hemodinámicos; enfermedad tromboembólica y
shock; Vasos sanguíneos; Corazón*

George F. Murphy, MD

Professor of Pathology, Harvard Medical School; Director of
Dermatopathology, Brigham and Women's Hospital,
Boston, MA

La piel

Edyta C. Pirog, MD

Associate Professor of Clinical Pathology and Laboratory
Medicine, New York Presbyterian Hospital-Weil Medical
College of Cornell University; Associate Attending Pathologist,
New York Presbyterian Hospital, New York, NY

Aparato genital femenino

Andrew E. Rosenberg, MD

Professor, Department of Pathology, Harvard Medical School;
Pathologist, Massachusetts General Hospital, Boston, MA

Huesos, articulaciones y tumores de partes blandas

Frederick J. Schoen, MD, PhD

Professor of Pathology and Health Sciences and Technology,
Harvard Medical School; Director, Cardiac Pathology and
Executive Vice Chairman, Department of Pathology, Brigham
and Women's Hospital, Boston, MA

Vasos sanguíneos; Corazón

Arlene H. Sharpe, MD, PhD

Professor of Pathology, Harvard Medical School; Chief,
Immunology Research Division, Department of Pathology,
Brigham and Women's Hospital, Boston, MA

Enfermedades infecciosas

Thomas Stricker, MD, PhD

Orthopedic Pathology Fellow, Department of Pathology,
Pritzker School of Medicine, The University of Chicago,
Chicago, IL

Neoplasias

Jerrold R. Turner, MD, PhD

Professor and Associate Chair, Department of Pathology,
Pritzker School of Medicine, The University of Chicago,
Chicago, IL

Tubo digestivo

Prefacio: la edición del 50.º aniversario

Al publicar la octava edición de *Patología estructural y funcional*, nos detenemos para volver la vista cincuenta años atrás, cuando se editó la primera edición de esta obra, que se titulaba *Anatomía patológica con correlaciones clínicas* (para aquellos que lo ignoren, las tres primeras ediciones se publicaron con este nombre y por eso, en realidad, la octava edición actual se corresponde con la decimo-primer del manual).

En el prefacio de aquella primera edición, Stanley Robbins escribió:

- «Pero el estudio de la morfología es sólo uno de los aspectos de la Anatomía patológica. Esta especialidad aporta mucho más a la medicina clínica. El patólogo no sólo tiene interés en reconocer las alteraciones estructurales, sino también en interpretar su significado, es decir, los efectos que estos cambios tienen sobre la función celular y tisular y, en último término, sobre el paciente. No se trata de una disciplina aislada de los pacientes vivos, sino de un abordaje básico para comprender mejor la enfermedad y, por ello, es un pilar básico para practicar una medicina clínica con sentido».
- «El porqué y el cómo son tan importantes como el qué».

En términos actuales, podríamos traducir las palabras de Robbins en 1957 señalando que la patología es el estudio del mecanismo de las enfermedades y la morfología es una herramienta (la única de la que se disponía entonces) para comprender la patogenia y las correlaciones clínicas. En los últimos cincuenta años este enfoque no se ha modificado y sigue siendo el principio que guía la edición actual. La principal diferencia es que ahora disponemos de muchas más herramientas para complementar la morfología, entre otras la biología molecular, la genética y la informática. De hecho, se podría decir que este trabajo presenta la base molecular de la enfermedad humana con sus correlaciones clínicas. Esta edición, al igual que las anteriores, ha sido ampliamente revisada, y algunos capítulos se han reescrito por completo. Algunos de los ejemplos más significativos son:

- Se ha reorganizado el capítulo 1 por completo para incorporar todo el espectro de las respuestas celulares frente a las agresiones, desde la adaptación y las lesiones subletales a la muerte celular.
- El capítulo 3, que trata de la reparación tisular y la cicatrización de las heridas, se ha revisado por completo para incorporar información novedosa y muy interesante sobre la biología de las células madre, la transmisión de señales mediante los factores de crecimiento y los mecanismos responsables de la fibrosis.

- En el capítulo 5 se ha incorporado una sección totalmente nueva sobre el diagnóstico molecular, que aborda los rápidos avances en la tecnología de secuenciación del ADN. También se han incluido los principios del análisis de todo el genoma, que se están convirtiendo en una poderosa herramienta para estudiar enfermedades humanas complejas, como el cáncer y la diabetes.
- El capítulo 9 se ha revisado por completo y se ha reorganizado, dada la creciente importancia de los factores ambientales en la enfermedad humana.
- El capítulo 17 se ha reescrito por entero y aporta nuevos datos sobre la patogenia de la enfermedad intestinal inflamatoria y los cánceres digestivos.
- El capítulo 22, que se ocupa de las enfermedades del aparato genital femenino, incluye un comentario sobre la base molecular del cáncer, la endometriosis y la preeclampsia.
- Además de revisar y reorganizar el texto, se han incorporado muchas fotografías y esquemas nuevos y un gran número de las «perlas» antiguas han sido mejoradas mediante la tecnología digital. De este modo confiamos en que incluso los lectores veteranos de esta obra reconozcan que las ilustraciones y figuras son brillantes y recientes.

Siempre que se ha considerado adecuado, se han añadido los nuevos descubrimientos en los comentarios sobre la patogenia y la fisiopatología, sin perder de vista que los conocimientos «modernos» carecen de valor si no aumentan la comprensión de los mecanismos de la enfermedad. Como sucedía en ediciones previas, no hemos evitado las discusiones acerca de «problemas no resueltos», pues consideramos que muchos lectores pueden animarse a intentar descubrir algo sobre ellos.

A pesar de las modificaciones arriba descritas, nuestros objetivos siguen siendo los mismos que se plantearon Robbins y Cotran en años pasados.

- Integrar la información más reciente disponible, tanto morfológica como molecular, a los comentarios sobre los procesos y trastornos patológicos.
- Organizar la información en presentaciones lógicas y uniformes, lo que facilita la lectura, comprensión y aprendizaje.
- Mantener una obra de tamaño razonable, pero que analice de forma adecuada las lesiones, procesos y trastornos más relevantes. De hecho, se ha reducido el tamaño y peso de este volumen porque se han eliminado ochenta páginas (aunque ahora resulta menos útil para realizar levantamiento de pesos).

- Poner el máximo énfasis en la claridad de la escritura y el uso adecuado del lenguaje porque reconocemos que si se tiene que perder tiempo en comprender la información, se dificulta el proceso de aprendizaje.
- Tratar de que sea sobre todo un libro de texto para alumnos de medicina, que se consulte a lo largo de toda la carrera e incluso en la residencia, pero al mismo tiempo aportar suficientes detalles para satisfacer también las necesidades de médicos de nivel superior.

Nuestros lectores nos han comentado de forma reiterada que la actualización es una característica muy especial que da gran valor a *Patología estructural y funcional*. Hemos luchado por mantenerla lo más actualizada posible, aportando nueva información y referencias bibliográficas recientes, parte del año 2008 e incluso de los primeros meses de 2009. Sin embargo, hemos conservado también los viejos clásicos para que los lectores avanzados puedan acceder a las fuentes originales.

Vivimos ya en una era digital, de forma que los propietarios de la versión en papel también podrán acceder a la versión *online* de este manual (información disponible en inglés). Este acceso permite al lector realizar búsquedas en todo el libro, marcar párrafos dentro del mismo, añadir notas personales y emplear PubMed para leer las

referencias bibliográficas, entre otras muchas características de interés. Además, en la red se podrá acceder ahora a los casos clínicos que antes se incluían en una obra aparte (Interactive Case Study Companion), desarrollado por uno de nosotros (VK) en colaboración con Herb Hagler, PhD, y Nancy Schneider, MD, PhD, de la University of Texas Southwestern Medical School de Dallas. Los casos tratan de reforzar y ampliar el aprendizaje, ya que animan a los alumnos a aplicar sus conocimientos en la resolución de casos clínicos. Un microscopio virtual permite visualizar las imágenes seleccionadas a distintos aumentos.

En esta edición se ha incorporado un nuevo autor, Jon Aster. Los cuatro hemos revisado, criticado y modificado cada uno de los capítulos para garantizar la uniformidad de estilo y la fluidez que han sido siempre representativas de este texto. Esperamos que nuestra colaboración haya conseguido dotar a los lectores de la base científica para la práctica de la medicina y haya inculcado en ellos un interés por aprender más de lo que pueda ofrecerles ningún libro de texto.

VK
AKA
NF
JCA

Agradecimientos

Los autores desean expresar su gratitud a un gran número de personas que han contribuido de distintas maneras a la culminación de este libro.

En primer lugar y ante todo, los cuatro deseamos agradecer expresamente a los autores participantes su compromiso con este trabajo. Muchos son veteranos de ediciones previas, pero otros empiezan en esta octava edición. Todos ellos se incluyen en el índice y sus nombres dan autoridad a la obra, algo que les agradecemos.

Muchos compañeros han mejorado este trabajo mediante la lectura de diversos capítulos y aportando sus comentarios críticos en sus respectivas áreas de experiencia. Entre ellos cabe citar a los Dres. Michelle LeBeau, Jerry Krishnan, Julian Solway, Elyssa Gordon, Ankit Desai, Sue Cohen, Megan McNerney, Peter Pytel y Tony Chang (de la Universidad de Chicago); el Dr. Serdar Bulun (de la Northwestern University, Chicago); los Dres. Steven Deeks, Sanjay Kakkar, Zoltan Laszik, Scott Oakes, Jay Debnath y Michael Nystrom (de la Universidad de California, San Francisco); el Dr. Lundy Braun, de la Brown University, y el Dr. Peter Byers, de la Universidad de Washington; los Dres. Frank Bunn, Jeffrey Kutok, Helmut Rennke, Fred Wang, Max Loda y Mark Fleming (de la Facultad de Medicina de Harvard) y el Dr. Richard Aster (del centro de transfusiones de Milwaukee y la Facultad de Medicina de Wisconsin). Nuestro agradecimiento más especial está dirigido al Dr. Raminder Kumar, por actualizar la información clínica y realizar la lectura de pruebas de muchos capítulos. Numerosos compañeros aportaron «perlas» fotográficas de sus colecciones, por las que reciben un reconocimiento individualizado a lo largo del texto.

Nuestro personal administrativo merece una mención especial, dado que mantienen el orden dentro de las caóticas vidas de los autores y han colaborado con entusiasmo en las múltiples tareas que exige este texto. En la Universidad de Chicago han trabajado las Sras. Valerie Driscoll y Gracia Wilson; en la Universidad de California en San Francisco lo ha hecho la Sra. Ana Narvaez; en la Universidad de Washington, Seattle, Greg Lawrence, Joscelyn Rompogren, Stephanie Meleady-Brown y Jane Norris; en el Brigham and Women's Hospital, Deborah Kutok y Muriel Goutas. La Sra. Beverly Shackelford de la University of Texas Southwestern Medical School en Dallas, que lleva 26 años siendo ayudante de uno de nosotros (VK), merece la medalla de oro porque ha coordinado el envío de todos

los textos, realizado la lectura de pruebas de muchos de ellos y mantenido el contacto con los autores participantes y los editores. Sin su dedicación y su meticulosa atención a los detalles, nuestra tarea hubiera resultado mucho más difícil. Casi todos los gráficos han sido creados por el Sr. James Perkins, profesor ayudante de Ilustración médica en el Rochester Institute of Technology. Su capacidad de convertir ideas complejas en esquemas sencillos y agradables a la vista ha mejorado de forma notable este texto.

También debemos dar las gracias a muchas personas vinculadas con la editorial Elsevier (bajo el sello W. B. Saunders). Entre ellos nos gustaría destacar a Ellen Sklar, editora de producción, que ha supervisado la producción del libro. Su comprensión hacia las necesidades de los autores y la complejidad de la edición de un libro de texto ha contribuido en gran medida a simplificar nuestra vida. William Schmitt, director editorial de textos médicos, siempre ha sido nuestro principal animador y se ha convertido en un entrañable amigo. También merecen nuestra gratitud la editora jefe, Rebecca Gruliow, y la responsable de diseño, Ellen Zanolle. No cabe duda de que se nos olvidan involuntariamente otros muchos «héroes», a los que deseamos expresar nuestro agradecimiento y mostrar nuestras excusas por no mencionarlos de forma individualizada.

Un esfuerzo de esta magnitud se ha convertido en una pesada carga para nuestras familias. Deseamos hacer constar aquí nuestro reconocimiento a nuestras esposas, Raminder Kumar, Ann Abbas, Ann DeLancey y Erin Malone, por su paciencia, amor y apoyo en esta aventura y por su comprensión ante nuestras ausencias.

Por último, Vinay Kumar, Abul Abbas y Nelson Fausto desean manifestar su profundo agradecimiento hacia Jon Aster por haberse unido al equipo. Jon ha demostrado su excelencia como autor durante muchos años y ahora añade calidad a toda la obra. A pesar de nuestras diferencias en puntos de vista, opiniones y estilos individuales, nuestra visión común y compartida con los Dres. Stanley Robbins y Ramzi Cotran ha permitido una colaboración apasionante que ha merecido la pena.

VK
AKA
NF
JCA

Índice*

Patología general

- 1 **Respuestas celulares ante el estrés y las agresiones por tóxicos: adaptación, lesión y muerte** 3
- 2 **Inflamación aguda y crónica** 43
- 3 **Renovación, reparación y regeneración tisular** 79
- 4 **Trastornos hemodinámicos, enfermedad tromboembólica y shock** 111
Richard N. Mitchell
- 5 **Trastornos genéticos** 135
- 6 **Enfermedades del sistema inmunitario** 183
- 7 **Neoplasias** 259
Thomas P. Stricker • Vinay Kumar
- 8 **Enfermedades infecciosas** 331
Alexander J. McAdam • Arlene H. Sharpe
- 9 **Enfermedades ambientales y nutricionales** 399
- 10 **Enfermedades de la lactancia y la infancia** 447
Anirban Maitra

Patología sistémica: enfermedades de los sistemas orgánicos

- 11 **Vasos sanguíneos** 487
Richard N. Mitchell • Frederick J. Schoen
- 12 **Corazón** 529
Frederick J. Schoen • Richard N. Mitchell
- 13 **Enfermedades de los leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo** 589

* Los capítulos en los que no figura el nombre de ningún colaborador han sido escritos por los directores de la obra.

- 14 Trastornos de los eritrocitos y trastornos hemorrágicos 639**
- 15 Pulmón 677**
Aliya N. Husain
- 16 Cabeza y cuello 739**
Mark W. Lingen
- 17 Tubo digestivo 763**
Jerrold R. Turner
- 18 Hígado y vías biliares 833**
James M. Crawford • Chen Liu
- 19 Páncreas 891**
Ralph H. Hruban • Christine Iacobuzio-Donahue
- 20 El riñón 905**
Charles E. Alpers
- 21 Vías urinarias bajas y aparato genital masculino 971**
Jonathan I. Epstein
- 22 Aparato genital femenino 1005**
Lora Hedrick Ellenson • Edyta C. Pirog
- 23 Mama 1065**
Susan C. Lester
- 24 Sistema endocrino 1097**
Anirban Maitra
- 25 La piel 1165**
Alexander J.F. Lazar • George F. Murphy
- 26 Huesos, articulaciones y tumores de partes blandas 1205**
Andrew E. Rosenberg
- 27 Nervio periférico y músculo esquelético 1257**
Douglas C. Anthony • Matthew P. Frosch • Umberto de Girolami
- 28 Sistema nervioso central 1279**
Matthew P. Frosch • Douglas C. Anthony • Umberto de Girolami
- 29 El ojo 1345**
Robert Folberg
- Índice alfabético 1369**



Patología general

Respuestas celulares ante el estrés y las agresiones por tóxicos: adaptación, lesión y muerte

Introducción a la patología

Introducción: respuestas celulares frente al estrés y los estímulos nocivos

Adaptaciones del crecimiento y la diferenciación celulares

Hipertrofia

Mecanismos de la hipertrofia

Hiperplasia

Hiperplasia fisiológica

Hiperplasia patológica

Mecanismos de la hiperplasia

Atrofia

Mecanismos de la atrofia

Metaplasia

Mecanismos de la metaplasia

Introducción a las lesiones y la muerte celular

Causas de lesión celular

Alteraciones morfológicas en las lesiones celulares

Lesiones reversibles

Necrosis

Patrones de necrosis tisular

Mecanismos de lesión celular

Depleción del ATP

Lesión mitocondrial

Entrada de calcio y pérdida de la homeostasis del calcio

Acumulación de radicales libres derivados del oxígeno (estrés oxidativo)

Defectos en la permeabilidad de la membrana

Lesiones del ADN y las proteínas

Correlaciones clínico-patológicas: ejemplos seleccionados de lesión celular y necrosis

Lesión isquémica e hipóxica

Mecanismos de las lesiones celulares por isquemia

Lesión por isquemia-reperfusión

Lesiones por sustancias químicas (tóxicos)

Apoptosis

Causas de la apoptosis

Apoptosis en situaciones fisiológicas

Apoptosis en situaciones patológicas

Cambios morfológicos y bioquímicos en la apoptosis

Características bioquímicas de la apoptosis

Mecanismos de la apoptosis

La vía intrínseca (mitocondrial) de la apoptosis

La vía extrínseca (iniciada por los receptores de muerte) de la apoptosis

La fase de ejecución de la apoptosis

Eliminación de las células muertas

Correlaciones clínico-patológicas: apoptosis en la salud y la enfermedad

Ejemplos de apoptosis

Trastornos asociados a una disregulación de la apoptosis

Autofagia

Acumulaciones intracelulares

Lípidos
Esteatosis (cambio graso)
Colesterol y ésteres de colesterol
 Proteínas
 Cambio hialino
 Glucógeno
 Pigmentos

Pigmentos exógenos
Pigmentos endógenos

Calcificación patológica

Calcificación distrófica
 Calcificación metastásica

Envejecimiento celular

Introducción a la patología

La patología es el estudio (*logos*) de la enfermedad (*pathos*). De forma más específica, esta disciplina se encarga del estudio de los cambios estructurales, bioquímicos y funcionales que subyacen a la enfermedad en las células, tejidos y órganos. La patología utiliza herramientas moleculares, microbiológicas, inmunológicas y técnicas morfológicas para tratar de explicar los motivos y las consecuencias de los signos y los síntomas que presentan los pacientes, al tiempo que aporta una base racional para la asistencia clínica y el tratamiento. Por tanto, sirve como un puente entre las ciencias básicas y la medicina clínica, y es la base científica de toda la medicina.

Tradicionalmente, el estudio de la patología se divide en patología general y patología sistémica. La primera se ocupa de las reacciones de las células y tejidos frente a estímulos anormales y defectos hereditarios, que son las causas fundamentales de las enfermedades. La segunda analiza las alteraciones de órganos y tejidos especializados, responsables de los trastornos que sufren estos órganos. En este libro analizamos, en primer lugar, los principios de la patología general y, a continuación, se abordan procesos patológicos específicos que afectan a determinados órganos y sistemas.

Los cuatro aspectos de un proceso patológico que forman el núcleo de la patología son su causa (*etiología*), los mecanismos de aparición (*patogenia*), las alteraciones bioquímicas y estructurales que provocan en las células y órganos del cuerpo (*cambios morfológicos y moleculares*) y las consecuencias funcionales de estos cambios (*manifestaciones clínicas*).

Etiología o causa. El concepto de que determinados síntomas anormales o enfermedades son «causados» procede de los primeros historiadores reconocidos. Los arcadios (2.500 a. C.) consideraban que la enfermedad era responsabilidad del propio paciente (por sus pecados) o los efectos de agentes externos, como malos olores, frío, espíritus malignos o dioses.¹ Ahora se sabe que existen dos grandes grupos de factores etiológicos: genéticos (es decir, mutaciones hereditarias y variantes de genes relacionadas con la enfermedad o polimorfismos) o adquiridos (es decir, infecciosos, nutricionales, químicos, físicos). La idea de que un agente etiológico es el responsable de la enfermedad, que surgió a partir del estudio de las infecciones y de los trastornos monogénicos, no se puede aplicar a la mayor parte de las enfermedades. De hecho, los trastornos más frecuentes, como la aterosclerosis o el cáncer, son multifactoriales y se producen por efecto de diversos estímulos externos, que actúan sobre un individuo susceptible a nivel genético. La contribución relativa de la susceptibilidad heredada y los factores externos varía según el cuadro.

Patogenia. La patogenia es la secuencia de acontecimientos que constituyen la respuesta de las células o tejidos ante un agente etiológico, desde el estímulo inicial a la expresión final de la enfermedad. El estudio de la patogenia sigue siendo uno de los campos más im-

portantes de la patología. Incluso cuando se conoce la causa inicial (p. ej., infección o mutación), suele estar muy alejada de la expresión de la enfermedad. Por ejemplo, para comprender la fibrosis quística no sólo se debe conocer el gen defectuoso y su producto, sino también los acontecimientos morfológicos y bioquímicos que culminan en la aparición de los quistes y la fibrosis en los pulmones, páncreas y otros órganos. De hecho, a lo largo de esta obra veremos que la revolución molecular ha permitido identificar los genes mutantes responsables de un gran número de enfermedades y que se ha mapeado todo el genoma humano. Sin embargo, las funciones de las proteínas que codifican y la forma de inducir enfermedad de las mutaciones (es decir, la patogenia) no están todavía aclaradas. Los avances tecnológicos están permitiendo cada vez más vincular las alteraciones moleculares específicas con las manifestaciones de las enfermedades y emplear estos conocimientos para el diseño de nuevas aproximaciones terapéuticas. Por este motivo, el estudio de la patogenia nunca ha sido tan excitante a nivel científico ni tan importante para la medicina.

Cambios moleculares y morfológicos. Los cambios morfológicos son las alteraciones estructurales de tejidos o células que caracterizan a una enfermedad o permiten diagnosticar un proceso etiológico. La práctica de la patología diagnóstica se basa en identificar la naturaleza y la progresión de las enfermedades mediante el estudio de los cambios morfológicos y las alteraciones químicas en los pacientes. De un modo más reciente, se han evidenciado cada vez más las limitaciones de la morfología para el diagnóstico de las enfermedades y el campo de la patología diagnóstica ha incorporado aspectos de la biología molecular y la inmunología para el análisis de los procesos patológicos. Este cambio resulta especialmente espectacular en el campo de los tumores; los cánceres de mama que parecen idénticos a nivel morfológico evolucionan de formas muy distintas y tienen unas respuestas terapéuticas y un pronóstico totalmente distinto. El análisis molecular mediante algunas técnicas, como las micromatrices de ADN (v. capítulo 5), ha empezado a mostrar diferencias genéticas, que permiten predecir el comportamiento de estos tumores y su capacidad de respuesta a distintos tratamientos. Este tipo de técnicas se están empleando cada vez más para ampliar e incluso sustituir a los análisis morfológicos tradicionales.

Alteraciones funcionales y manifestaciones clínicas. El resultado final de las alteraciones genéticas, bioquímicas y estructurales de las células y tejidos son alteraciones funcionales, que son responsables de las manifestaciones clínicas (signos y síntomas) de la enfermedad y también condicionan su evolución (comportamiento clínico y evolución).

Todas las formas de enfermedad empiezan con alteraciones moleculares o estructurales en las células, concepto que fue introducido por Rudolf Virchow, el padre de la patología moderna, durante el siglo XIX. Por tanto, empezaremos a plantear la patología como el estudio de las causas, mecanismos y las correlaciones morfológicas y bioquímicas de

la *lesión celular*. Las lesiones de las células y de la matriz extracelular son responsables de las *lesiones de tejidos y órganos*, que determinan los patrones morfológicos y clínicos de las enfermedades.

Introducción: respuestas celulares frente al estrés y los estímulos nocivos

La célula normal sólo puede disponer de un rango limitado de funciones y estructuras según su situación metabólica, diferenciación y especialización; según las limitaciones impuestas por las células vecinas; y por la disponibilidad de sustratos metabólicos. A pesar de ello, se puede adaptar a las necesidades fisiológicas, manteniendo un estado de equilibrio llamado *homeostasis*. Las *adaptaciones* son respuestas funcionales y estructurales reversibles ante situaciones de estrés fisiológico más graves y ante algunos estímulos patológicos, durante los cuales se deben conseguir nuevos estadios de equilibrio, modificados, que permitan a la célula sobrevivir y seguir funcionando (fig. 1-1 y tabla 1-1). La respuesta adaptativa puede ser un aumento del tamaño de las células (hipertrofia) y de su actividad funcional; un aumento del número de células (hiperplasia); una reducción del tamaño y la actividad metabólica de las células (atrofia); o un cambio del fenotipo de las células (metaplasia). Cuando se elimina el estrés, las células podrán recuperar su estado inicial sin sufrir ninguna secuela perniciosa.

Si se superan los límites de las respuestas adaptativas o las células se exponen a agentes lesivos o estrés, quedan privadas de nutrientes esenciales o se comprometen por mutaciones que afectan a elementos esenciales de las mismas, se produce una serie de acontecimientos que se denominan *lesión celular* (v. fig. 1-1). La lesión celular es *reversible* hasta un cierto punto, aunque si persiste el estímulo o tiene suficiente intensidad desde el comienzo, las células acaban sufriendo una *lesión irreversible* y al final se produce la *muerte celular*. La *adaptación*, las *lesiones reversibles* y la *muerte celular* pueden ser estadios de alteración progresiva tras distintos tipos de agresión. Por ejemplo, cuando aumentan las cargas hemodinámicas, el músculo cardíaco aumenta de tamaño, una forma de adaptación, e incluso puede sufrir lesiones. Si el aporte de sangre al miocardio queda comprometido o resulta inadecuado, el músculo experimenta, en primer lugar, una lesión reversible, que se traduce en determinados cambios citoplasmáticos (se describen a continuación). Al final, las células experimentan lesiones irreversibles y mueren (fig. 1-2).

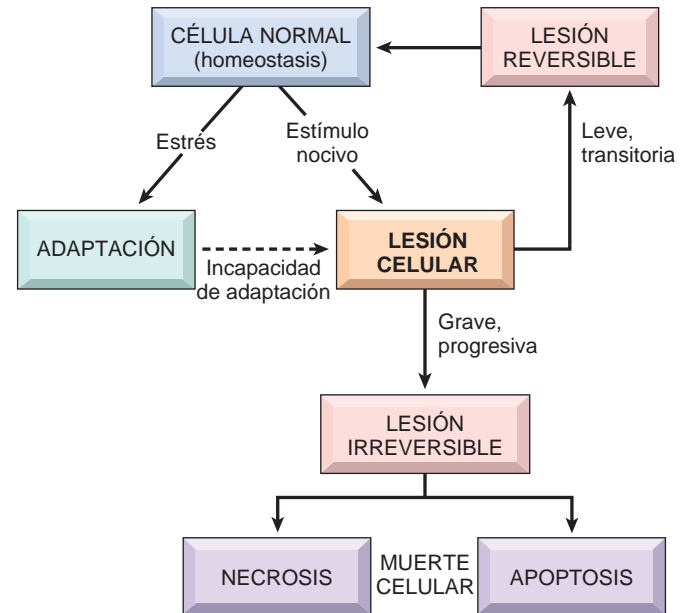


FIGURA 1-1 Estadios de la respuesta celular frente al estrés y los estímulos nocivos.

La *muerte celular*, que es la consecuencia final de una lesión celular progresiva, es uno de los acontecimientos más importantes en la evolución de la enfermedad en cualquier tejido u órgano. Se debe a diversas causas, incluida la isquemia (reducción del flujo), las infecciones y las toxinas. La muerte celular es un proceso fundamental y normal durante la embriogénesis, el desarrollo de los órganos y el mantenimiento de la homeostasis. Se describen dos vías fundamentales para la muerte celular, la *nerosis* y la *apoptosis*. La privación de nutrientes activa una respuesta celular adaptativa, llamada *autofagia*, que puede culminar también con la muerte celular. Se comentarán de forma detallada estas formas de muerte celular en este mismo capítulo.

El estrés de distintos tipos pueden provocar cambios en las células y tejidos distintos de las adaptaciones típicas, la lesión celular y la muerte (v. tabla 1-1). Las alteraciones metabólicas de las células y las lesiones crónicas subletales pueden asociarse a la *acumulación intracelular* de una serie de sustancias, como proteínas, lípidos e hidratos de carbono. Se suele depositar calcio en los focos de muerte

TABLA 1-1 Respuestas celulares frente a las lesiones

Naturaleza de los estímulos lesivos	Respuesta celular
ALTERACIONES DE LOS ESTÍMULOS FISIOLÓGICOS; ALGUNOS ESTÍMULOS LESIVOS NO LETALES <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la demanda, aumento de la estimulación (p. ej., por factores de crecimiento, hormonas) • Disminución de los nutrientes, menor estimulación • Irritación crónica (física o química) 	ADAPTACIONES CELULARES <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia, hipertrofia • Atrofia • Metaplasia
MENOR APOORTE DE OXÍGENO; LESIÓN QUÍMICA; INFECCIÓN MICROBIANA <ul style="list-style-type: none"> • Aguda y transitoria • Progresiva y grave (incluida la lesión del ADN) 	LESIÓN CELULAR <ul style="list-style-type: none"> • Lesión reversible aguda • Edema celular, cambio graso • Lesión irreversible → muerte celular • Necrosis • Apoptosis
ALTERACIONES METABÓLICAS, GENÉTICAS O ADQUIRIDAS; LESIONES CRÓNICAS	ACUMULACIONES INTRACELULARES; CALCIFICACIÓN
LESIONES SUBLETALES ACUMULADAS A LO LARGO DE LA VIDA	ENVEJECIMIENTO CELULAR

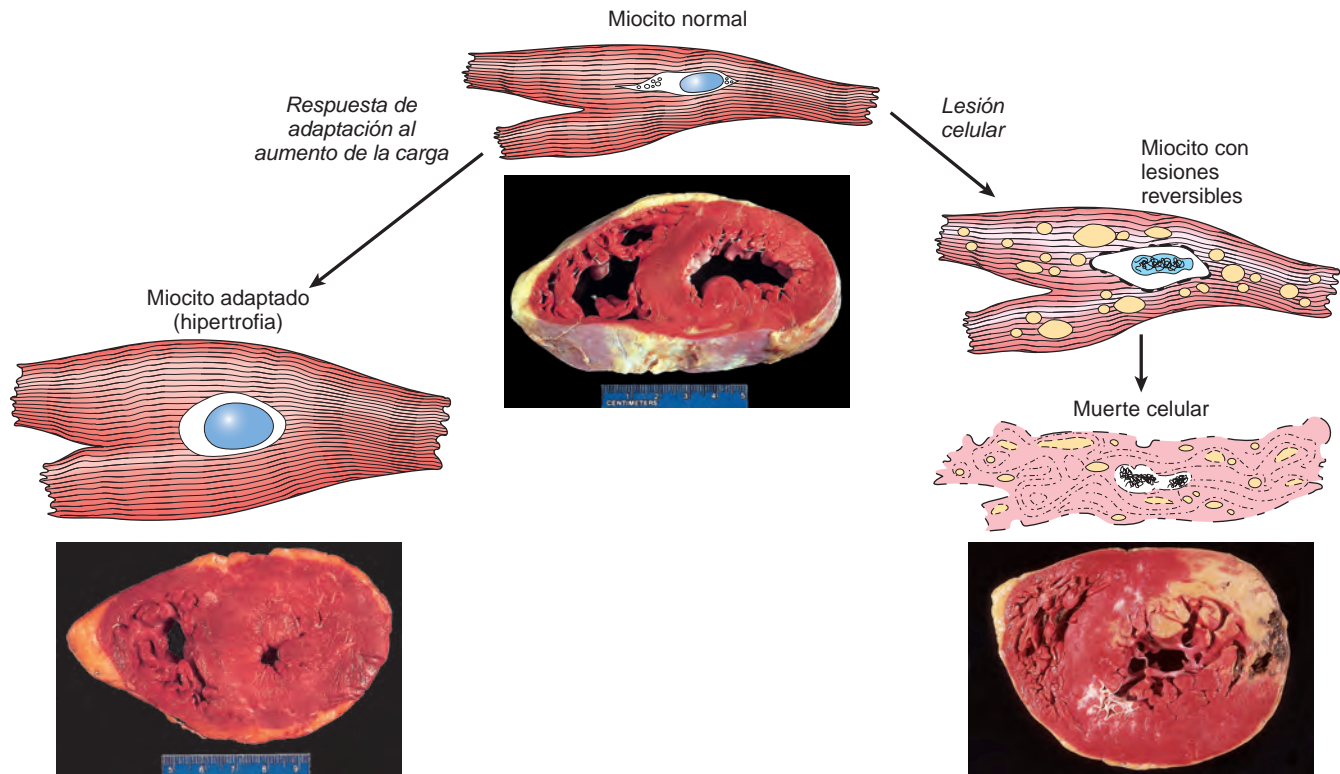


FIGURA 1-2 Relación entre las células miocárdicas normales, adaptadas, y lesiones reversibles y muertas. La adaptación celular es la hipertrofia del miocardio (inferior izquierda) causada por el aumento del flujo sanguíneo que necesita un mayor esfuerzo mecánico por parte de las células miocárdicas. Esta adaptación condiciona un engrosamiento de la pared ventricular izquierda hasta superar 2 cm (normal 1-1,5 cm). En el miocardio con lesiones reversibles (ilustrado de forma esquemática, derecha) se reconocen en general efectos exclusivamente funcionales, sin cambios macroscópicos evidentes ni tampoco microscópicos. En la muestra con necrosis, un tipo de muerte celular (inferior derecha), la zona clara de la parte posterolateral del ventrículo izquierdo corresponde a un infarto agudo de miocardio secundario a una reducción del flujo sanguíneo (isquemia). Los tres cortes transversales del corazón se han teñido con cloruro de trifeniltetrazolio, un sustrato enzimático que tiñe el miocardio viable de rojo. La falta de tinción se debe a la pérdida de enzimas tras la muerte celular.

celular, con la consiguiente *calcificación patológica*. Por último, el proceso normal del *envejecimiento* se asocia a cambios característicos en las células a nivel morfológico y funcional.

En este capítulo se analiza la adaptación a las situaciones de estrés de las células y luego las causas, mecanismos y consecuencias de las distintas formas de daño celular agudo, incluidas las lesiones celulares reversibles y la muerte celular. Al final se comentarán tres procesos más que afectan a las células y tejidos: las acumulaciones intracelulares, la calcificación patológica y el envejecimiento celular.

Adaptaciones del crecimiento y la diferenciación celulares

Las adaptaciones son cambios reversibles en el número, tamaño, fenotipo, actividad metabólica o las funciones de las células en respuesta a los cambios de su entorno. Estas adaptaciones pueden adoptar diversas formas.

HIPERTROFIA

Hipertrofia es el aumento del tamaño de las células, que determina un aumento del tamaño del órgano. Los órganos hipertrofiados no tienen células nuevas, sino más grandes. El incremento del tamaño de las células se debe a la síntesis de más componentes estructurales

de las mismas. Las células que son capaces de dividirse pueden responder ante el estrés con hiperplasia (se describe más adelante) e hipertrofia, mientras que las *células incapaces de dividirse* (p. ej., las fibras miocárdicas) sólo pueden aumentar su masa tisular mediante hipertrofia. En muchos órganos la hiperplasia y la hipertrofia pueden coexistir y contribuir ambas al aumento del tamaño.

La hipertrofia puede ser *fisiológica* o *patológica*, y se debe a un aumento de las exigencias funcionales o la estimulación por hormonas o factores de crecimiento. Las células musculares estriadas del corazón y los músculos esqueléticos tienen una capacidad de división limitada y responden al aumento de las exigencias metabólicas, principalmente con una hipertrofia. *El estímulo más habitual para la hipertrofia muscular es el aumento del esfuerzo.* Por ejemplo, los prominentes músculos de los culturistas que se dedican a levantar pesas se deben al aumento de tamaño de las fibras musculares individuales en respuesta al aumento de las demandas. En el corazón, el estímulo responsable de la hipertrofia suele ser una sobrecarga hemodinámica crónica, que se puede deber a la hipertensión o una enfermedad valvular (v. fig. 1-2). En ambos tipos tisulares las células musculares sintetizan más proteínas y aumenta el número de filamentos musculares. Esto incrementa la fuerza que cada miocito puede generar, y de este modo incrementa la potencia y capacidad de trabajo del músculo en su conjunto.

El crecimiento masivo del útero de forma fisiológica durante el embarazo es un buen ejemplo de aumento del tamaño de un órgano inducido por las hormonas y que se debe fundamentalmente a la

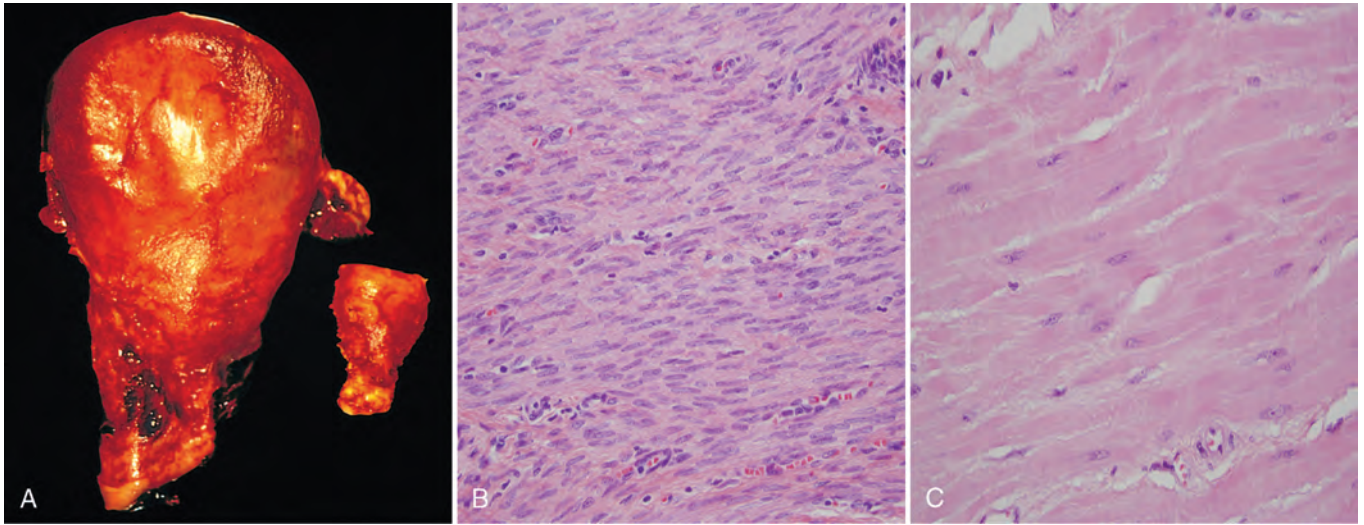


FIGURA 1-3 Hipertrofia fisiológica del útero durante el embarazo. **A.** Aspecto macroscópico del útero normal (*derecha*) y del útero grávido (extirpado por una hemorragia posparto) (*izquierda*). **B.** Células musculares lisas fusiformes pequeñas de un útero normal, comparadas con las células grandes y rechonchas de un útero grávido (**C**), al mismo aumento.

hipertrofia de las fibras musculares (fig. 1-3). Este aumento de tamaño celular se estimula por la acción de las hormonas estrogénicas sobre los receptores de estrógenos de las células musculares lisas, lo que determina un aumento de la síntesis de proteínas en las mismas y un incremento del tamaño celular.

Aunque la idea tradicional es que el músculo cardíaco y esquelético de los adultos no puede proliferar y que su aumento de tamaño se debe de forma exclusiva a la hipertrofia, cada vez se están reuniendo más pruebas de que incluso estos tipos celulares pueden realizar cierta proliferación y repoblarse a partir de precursores, además de sufrir hipertrofia (v. capítulo 3).²

Mecanismos de la hipertrofia

La hipertrofia es consecuencia de un aumento de la producción de proteínas celulares. Gran parte de nuestros conocimientos sobre la hipertrofia dependen de los estudios sobre el corazón. La hipertrofia se puede inducir por las acciones coordinadas de los sensores mecánicos (que se activan por el aumento de la carga de trabajo), los factores de crecimiento (incluidos TGF- β , el factor de crecimiento parecido a la insulina [IGF-1], el factor de crecimiento fibroblástico) y los agentes vasoactivos (como los agonistas α -adrenérgicos, endotelina 1 y angiotensina II). De hecho, los propios sensores mecánicos inducen la producción de los factores de crecimiento y agonistas (fig. 1-4).³⁻⁵ Estos estímulos actúan de forma coordinada para aumentar la síntesis de las proteínas musculares responsables de la hipertrofia. Las dos vías bioquímicas más importantes implicadas en la hipertrofia muscular parecen la fosfoinositol 3-cinasa/Akt (que se considera la más importante en condiciones fisiológicas, como la hipertrofia por ejercicio) y las señales distales de los receptores acoplados a la proteína G (que se inducen por muchos factores de crecimiento y agentes vasoactivos, que se consideran más importantes en la hipertrofia patológica). La hipertrofia se puede asociar también a un cambio de las proteínas contráctiles de una forma adulta a otras fetales o neonatales. Por ejemplo, en la hipertrofia muscular, la isoforma α de la cadena pesada de la miosina se sustituye por la isoforma β , que realiza una contracción más lenta y más económica desde un punto de vista energético. Además, algunos genes se expresan sólo durante el desarrollo precoz, pero se vuelven a expresar

en las células hipertróficas y los productos de estos genes participan en la respuesta celular al estrés. Por ejemplo, el gen del factor natriurético auricular (ANF) se expresa en la aurícula y el ventrículo en el corazón embrionario, pero se regula a la baja tras el nacimiento. Sin embargo, la reinducción de la expresión del gen para ANF se asocia a una hipertrofia cardíaca. El ANF es una hormona peptídica que induce la secreción renal de sal, reduce la volemia y la presión, y permite reducir de este modo la carga hemodinámica.

Sea cual sea la causa exacta y el mecanismo de la hipertrofia cardíaca, al final se llega a un límite por encima del cual la hipertrofia de la masa muscular no consigue compensar el aumento de la carga. En este momento se producen varios cambios regresivos en las fibras del miocardio, entre los cuales destacan la lisis y pérdida de los elementos contráctiles de las miofibrillas. En los casos extremos se produce la muerte de los miocitos mediante apoptosis o necrosis.^{5,6} El resultado neto de estos cambios es la insuficiencia cardíaca, una secuencia de acontecimientos que ilustra cómo una adaptación al estrés puede progresar a una lesión celular con repercusión funcional si no se elimina el estrés.

Aunque el término hipertrofia se suele referir a un aumento del tamaño de las células o tejidos, en algunos casos se produce una hipertrofia selectiva de un orgánulo subcelular. Por ejemplo, los pacientes que reciben tratamiento con algunos fármacos, como los barbitúricos, sufren una hipertrofia del retículo endoplásmico (RE) liso de los hepatocitos, que es una respuesta adaptativa para aumentar la cantidad de enzimas (oxidasas de función mixta del citocromo P-450) capaces de detoxificar estos compuestos. Con el tiempo, esta adaptación determina una menor respuesta a los fármacos. La adaptación a un fármaco puede traducirse en una mejor capacidad de metabolizar otros. Por ejemplo, el consumo de alcohol determina una hipertrofia del RE liso y puede reducir las concentraciones de barbitúricos disponibles que se pueden captar en cada momento. Aunque se considera que las modificaciones mediadas por P-450 son «detoxificaciones», muchos compuestos se hacen más lesivos mediante este proceso. Además, los productos que se generan en este metabolismo oxidativo incluyen especies reactivas del oxígeno, que pueden causar lesiones en la célula. Las variaciones genéticas normales (polimorfismos) pueden influir sobre la actividad de P-450

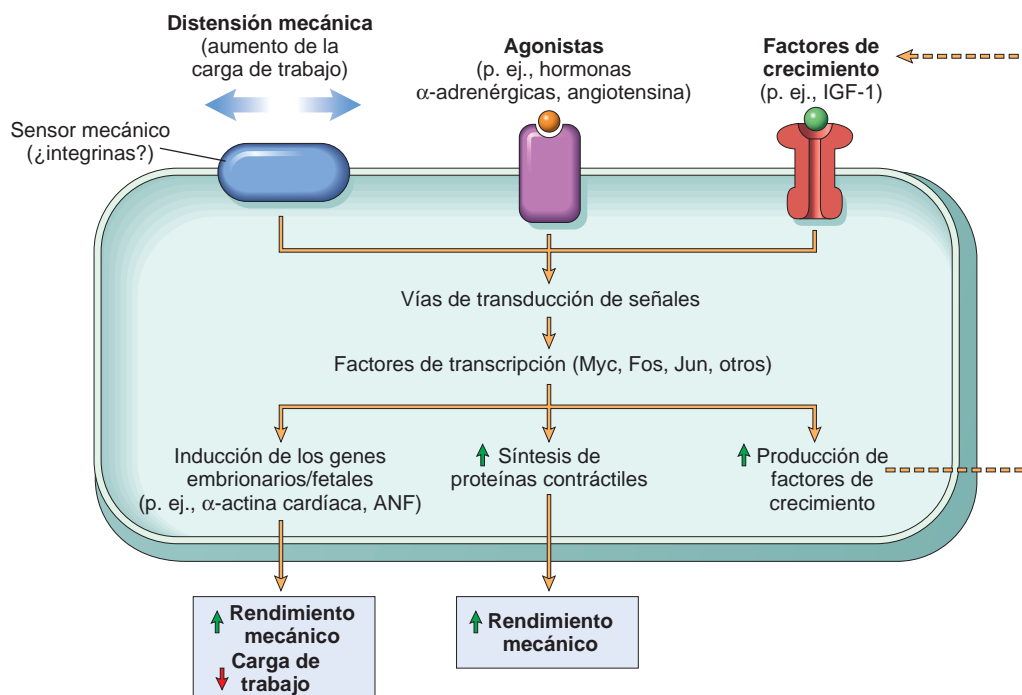


FIGURA 1-4 Mecanismos bioquímicos de la hipertrofia del miocardio. Se muestran las vías de transmisión de señales principales conocidas y sus efectos funcionales. Parece que los sensores mecánicos son los principales responsables de la hipertrofia fisiológica, y los agonistas y factores de crecimiento pueden ser más importantes en situaciones patológicas. ANF, factor natriurético auricular; IGF-1, factor de crecimiento parecido a la insulina.

y, por tanto, sobre la sensibilidad de los distintos individuos ante los diversos fármacos.⁷

HIPERPLASIA

La *hiperplasia* es un aumento en el número de células de un órgano o tejido, que en general determina un aumento de la masa de los mismos. Aunque la hiperplasia y la hipertrofia son procesos distintos, es frecuente que se asocien y pueden estimularse por los mismos estímulos externos. La hiperplasia se produce cuando la población celular se puede dividir, de forma que aumenta el número de células. La hiperplasia puede ser fisiológica o patológica.

Hiperplasia fisiológica

La hiperplasia fisiológica se puede clasificar en: 1) *hiperplasia hormonal*, que aumenta la capacidad funcional de un tejido que lo necesita, y 2) *hiperplasia compensadora*, que aumenta la masa tisular tras una lesión o resección parcial. La hiperplasia hormonal queda bien ilustrada en la proliferación del epitelio glandular de la mama femenina en la pubertad y durante el embarazo, que en general se asocia a un aumento de tamaño (hipertrofia) de las células epiteliales glandulares. La ilustración clásica de la hiperplasia compensadora corresponde al mito de Prometeo, que demuestra que los antiguos griegos reconocían la capacidad de regeneración del hígado. Como castigo por haber robado el fuego de los dioses, Prometeo fue encadenado a una montaña y cada día un águila devoraba su hígado, que se regeneraba de nuevo al día siguiente.¹ En los individuos que donan un lóbulo hepático para trasplante, las demás células proliferan y el órgano pronto crece hasta recuperar su tamaño original. Los modelos experimentales de hepatectomía parcial han resultado muy útiles para definir los mecanismos que estimulan la regeneración del hígado⁷ (v. capítulo 3).

Hiperplasia patológica

La mayor parte de las hiperplasias patológicas se deben a la actividad de un *exceso de hormonas o factores de crecimiento* sobre las células diana. La hiperplasia endometrial es un ejemplo de hiperplasia anormal inducida por hormonas. Normalmente, tras el período menstrual se produce un brote rápido de actividad proliferativa del epitelio estimulado por las hormonas hipofisarias y los estrógenos ováricos. Esta actividad se detiene por el aumento de las concentraciones de progesterona, unos 10-14 días antes del final del período menstrual. Sin embargo, en algunos casos este equilibrio entre estrógenos y progesterona sufre alteraciones. Esto determina un aumento absoluto o relativo de los estrógenos, con la consiguiente hiperplasia de las glándulas endometriales. Esta forma de hiperplasia patológica es una causa frecuente de sangrado menstrual anormal. La hiperplasia prostática benigna es otro ejemplo frecuente de hiperplasia patológica inducida por las respuestas frente a las hormonas, que en este caso son andrógenos. Aunque estas variantes de hiperplasia son anormales, el proceso sigue controlado, porque no se producen mutaciones en los genes que regulan la división celular y la hiperplasia regresa cuando desaparece el estímulo hormonal responsable. Como se comenta en el capítulo 7, en el cáncer se produce una alteración de los mecanismos de control que se desregulan o dejan de ser eficaces por las alteraciones genéticas, lo que permite una proliferación incontrolada. *Por lo tanto, la hiperplasia se distingue del cáncer, aunque la hiperplasia patológica es un terreno fértil en el que puede surgir al final una proliferación tumoral.* Por ejemplo, las pacientes con una hiperplasia endometrial tienen un riesgo aumentado de sufrir un carcinoma de endometrio (v. capítulo 22).

La hiperplasia es una respuesta característica ante determinadas *infecciones virales*, como la asociada al virus del papiloma humano, que produce las verrugas cutáneas y varias lesiones mucosas constituidas por masas de epitelio hiperplásico. Por tanto, los factores de

crecimiento producidos por los genes virales o por las células infectadas pueden estimular la proliferación celular (v. capítulo 7).

Mecanismos de la hiperplasia

La hiperplasia es consecuencia de la proliferación regulada por los factores de crecimiento de células maduras y, en algunos casos, del aumento de la formación de nuevas células a partir de las células madre tisulares. Por ejemplo, tras una hepatectomía parcial se producen factores de crecimiento en el hígado que se ligan a los receptores de las células supervivientes y activan vías de transmisión de señales que estimulan la proliferación celular. Pero si la capacidad proliferativa del hígado está comprometida, como sucede en algunos tipos de hepatitis que cursan con lesiones celulares, los hepatocitos pueden regenerarse a partir de las células madre intrahepáticas.⁸ El papel de los factores de crecimiento y las células madre en la replicación celular y la hiperplasia tisular se analiza de forma más detallada en el capítulo 3.

ATROFIA

La atrofia es una reducción del tamaño de un órgano o tejido secundario a una reducción del tamaño y el número de células. La atrofia puede ser fisiológica o patológica. La atrofia fisiológica es frecuente durante el desarrollo normal. Algunas estructuras embrionarias, como el notocordio o el conducto tirogloso, experimentan atrofia durante el desarrollo fetal. El tamaño del útero disminuye al poco tiempo del parto y esto es una forma de atrofia fisiológica.

La atrofia patológica depende de la causa de base y puede ser local o generalizada. Las causas frecuentes de atrofia son las siguientes:

- **Reducción de la carga de trabajo (atrofia por desuso).** Cuando se inmoviliza un hueso fracturado en un yeso o cuando se deja al paciente en reposo absoluto en cama, se produce con rapidez una atrofia del músculo esquelético. La reducción inicial del tamaño celular es reversible cuando se reinicia la actividad. Cuando el desuso es más prolongado, disminuye el número de fibras mus-

culares esqueléticas (por apoptosis), además de su tamaño; esta atrofia se puede asociar a un aumento de la reabsorción ósea, que produce osteoporosis por desuso.

- **Pérdida de la innervación (atrofia por denervación).** El metabolismo y la función normal del músculo esquelético dependen de la innervación. Las lesiones nerviosas determinan una atrofia de las fibras musculares esqueléticas inervadas por ellos (v. capítulo 27).
- **Reducción de la irrigación.** La reducción del riego de un tejido (isquemia) como consecuencia de una enfermedad oclusiva arterial de lento desarrollo determina la atrofia del tejido. En las fases tardías de la edad adulta el encéfalo puede experimentar una atrofia progresiva, sobre todo por la reducción del riesgo como consecuencia de la aterosclerosis (fig. 1-5). Esto se llama *atrofia senil* y también se afecta el corazón.
- **Nutrición inadecuada.** Una malnutrición proteicoenergética importante (marasmo) se asocia al uso del músculo esquelético como fuente energética cuando las otras reservas (como el tejido adiposo) se han agotado. Esto determina una atrofia muscular importante (*caquexia*; v. capítulo 9). La caquexia también se encuentra en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas y cáncer. En las primeras, la producción excesiva de la citocina inflamatoria factor de necrosis tumoral (TNF) se considera responsable de la supresión del apetito y de la depleción de lípidos, que culmina en la atrofia muscular.
- **Pérdida de la estimulación endocrina.** Muchos tejidos sensibles a hormonas, como la mama y los órganos reproductores, dependen de la estimulación endocrina para su metabolismo y función normales. La pérdida de estimulación estrogénica tras la menopausia determina una atrofia fisiológica del endometrio, el epitelio vaginal y la mama.
- **Presión.** La compresión tisular de cualquier duración puede ser causa de atrofia. Un tumor benigno que aumenta de tamaño puede provocar la atrofia de los tejidos sanos que lo rodean. La atrofia en este contexto posiblemente sea consecuencia de los cambios isquémicos secundarios a la alteración del riesgo por la presión creada por la masa en expansión.

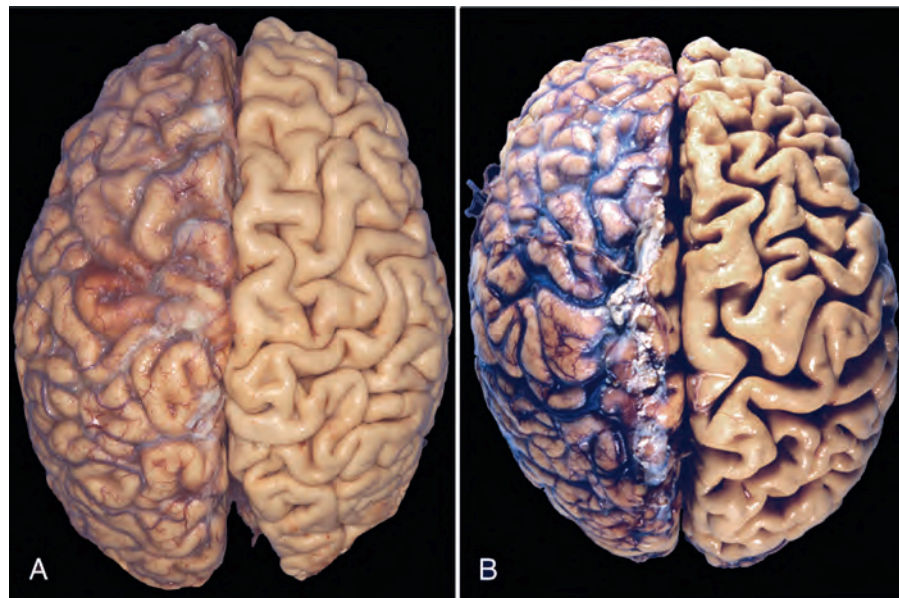


FIGURA 1-5 Atrofia. **A.** Encéfalo normal en un adulto joven. **B.** Atrofia encefálica en un varón de 82 años con enfermedad cerebral vascular de origen aterosclerótico, que redujo el riego. Obsérvese que la pérdida de sustancia encefálica estrecha las circunvoluciones y ensancha las cisuras. Se han arrancado las meninges de la mitad derecha de las dos muestras para revelar la superficie del encéfalo.

Los cambios celulares fundamentales asociados a la atrofia son idénticos en todas estas situaciones. La respuesta inicial es una reducción del tamaño y los orgánulos celulares, que pueden reducir las necesidades metabólicas de la célula lo bastante para permitirle sobrevivir. Las células de un músculo atrofico contienen menos mitocondrias y miofilamentos y también una menor cantidad de RE rugoso. Al equilibrar las necesidades metabólicas de la célula y el menor aporte de riesgo sanguíneo, nutrición o estimulación trófica, se alcanza un equilibrio nuevo. *En las fases iniciales del proceso, las células atroficas pueden tener una función disminuida, pero no están muertas.* Sin embargo, la atrofia causada por una reducción gradual del riesgo sanguíneo puede alcanzar un punto en que las células tengan ya lesiones irreversibles y mueran, sobre todo por apoptosis. La muerte celular por apoptosis contribuye también a la atrofia de los órganos endocrinos tras la privación de hormonas.

Mecanismos de la atrofia

La atrofia se produce por una menor síntesis de proteínas con aumento de su degradación en las células. La síntesis de proteína se reduce por la menor actividad metabólica. La degradación de las proteínas celulares tiene lugar principalmente a través de la vía de la ubiquitina-proteasoma. La deficiencia de nutrientes y el desuso activan a las ubiquitina ligasas, que unen el pequeño péptido ubiquitina con las proteínas celulares, de forma que estas quedan marcadas para su degradación por los proteasomas.^{3,9,10} También se piensa que esta vía es responsable de la proteólisis acelerada que se encuentra en varios cuadros catabólicos, incluida la caquexia del cáncer.

En muchas situaciones, la atrofia se asocia a un aumento de la autofagia, con el consiguiente aumento del número de vacuolas autofágicas. La autofagia («comerse a uno mismo») es el proceso mediante el cual la célula en ayuno se come sus propios componentes en un intento de encontrar nutrientes y sobrevivir. Las vacuolas autofágicas son vacuolas rodeadas de membrana que contienen fragmentos de los componentes celulares. Las vacuolas se acaban fusionando con los lisosomas y su contenido se digiere por las enzimas de estos. Algunos de los restos celulares localizados dentro de las vacuolas autofágicas resisten la digestión y persisten en forma de cuerpos residuales rodeados de membrana, que pueden persistir como sarcófagos en el citoplasma. Un ejemplo de estos cuerpos residuales son los gránulos de lipofusina, que se comentan más tarde en este capítulo. Cuando existe una cantidad suficiente de ellos, dan una coloración parda al tejido (*atrofia parda*). La autofagia se asocia a diversos tipos de lesiones celulares, que se comentan en detalle más adelante.

METAPLASIA

La metaplasia es un cambio reversible en el que una célula diferenciada (epitelial o mesenquimal) se sustituye por otro tipo celular. Puede ser una sustitución adaptativa de las células que son sensibles al estrés por otros tipos celulares que resisten mejor este entorno adverso.

La metaplasia epitelial más frecuente es la cilíndrica a escamosa (fig. 1-6), que se describe en la vía respiratoria en respuesta a la irritación crónica. En los fumadores habituales, el epitelio cilíndrico ciliado normal de la tráquea y los bronquios se sustituye por un epitelio escamoso estratificado. Los cálculos de los conductos excretores de las glándulas salivales, el páncreas o los conductos biliares pueden determinar también que el epitelio cilíndrico secretor normal se sustituya por epitelio escamoso estratificado. Una deficiencia de vitamina A (ácido retinoico) induce la metaplasia escamosa del

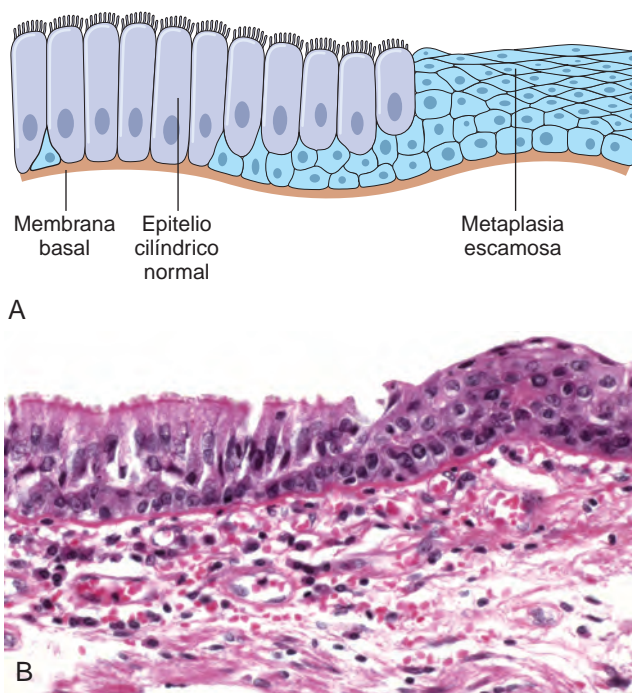


FIGURA 1-6 Metaplasia del epitelio cilíndrico por escamoso. **A.** Diagrama esquemático. **B.** Metaplasia del epitelio cilíndrico (izquierda) por epitelio escamoso (derecha) en un bronquio.

epitelio respiratorio (v. capítulo 9). En todos los casos, el epitelio escamoso estratificado más resistente consigue sobrevivir en circunstancias en las que el epitelio cilíndrico especializado más frágil podría haber sucumbido. Sin embargo, el cambio por células escamosas metaplásicas tiene un coste. En el aparato respiratorio, por ejemplo, aunque el revestimiento epitelial se vuelve resistente, se pierden importantes mecanismos protectores frente a la infección: secreción de moco y acción ciliar del epitelio cilíndrico. Por tanto, la metaplasia epitelial es un arma de doble filo y, en la mayor parte de los casos, se considera un cambio indeseable. Además, *los factores que predisponen a la metaplasia, cuando persisten, pueden iniciar la transformación maligna del epitelio metaplásico.* Por eso, un tipo frecuente de carcinoma respiratorio está constituido por células escamosas, que se originan en focos de metaplasia del epitelio cilíndrico normal en el epitelio escamoso.

La metaplasia de tipo escamoso a cilíndrico también se puede producir, como sucede en el *esófago de Barrett*, en el que el epitelio escamoso del esófago se sustituye por células cilíndricas de tipo intestinal por la influencia del reflujo de ácido gástrico. Los cánceres se pueden originar en estas zonas y son típicamente adenocarcinomas glandulares (v. capítulo 17).

La metaplasia de tejido conjuntivo es la formación de cartílago, hueso o tejido adiposo (tejidos mesenquimales) en zonas que normalmente no contienen estos elementos. Por ejemplo, la formación de hueso dentro del músculo se llama *miositis osificante* y se describe en algunos casos tras una hemorragia intramuscular. Este tipo de metaplasia se puede explicar peor como una respuesta adaptativa y puede ser secundaria a una lesión celular o tisular.

Mecanismos de la metaplasia

La metaplasia no se asocia al cambio de fenotipo de una célula ya diferenciada, sino que es resultado de una reprogramación de las

células madre que existen en los tejidos normales o de células mesenquimales indiferenciadas presentes en el tejido conjuntivo. En el cambio metaplásico, estas células precursoras se diferencian por una nueva vía. La diferenciación de las células madre hacia una estirpe determinada se debe a señales generadas por las citocinas, los factores de crecimiento y los componentes de la matriz extracelular en el entorno celular.^{11,12} Estos estímulos externos inducen la expresión de los genes que dirigen a la célula hacia una vía de diferenciación específica. En situaciones de deficiencia o exceso de vitamina A, se sabe que el ácido retinoico regula la transcripción génica de forma directa a través de los receptores de retinoides nucleares (v. capítulo 9), que pueden influir en la diferenciación de los progenitores derivados de las células madre de los tejidos. Se ignora cómo otros estímulos externos inducen la metaplasia, pero está claro que también deben modificar de alguna forma la actividad de los factores de transcripción que regulan la diferenciación.

Introducción a las lesiones y la muerte celular

Como se comentó al principio de este capítulo, la lesión celular se produce cuando las células se someten a un estrés tan importante que no pueden adaptarse ya, cuando se exponen a agentes con capacidad lesiva inherente o cuando presentan alteraciones intrínsecas. Las lesiones pueden progresar a través de un estadio reversible y culminar en la muerte celular (v. fig. 1-1).

- **Lesión celular reversible.** En las fases precoces o formas leves de lesión, los cambios funcionales y morfológicos son reversibles si se elimina el estímulo lesivo. Las características de las lesiones reversibles son una reducción de la fosforilación oxidativa, con la consiguiente depleción de las reservas energéticas celulares en forma de adenosina trifosfato (ATP) y el edema celular secundario a cambios en las concentraciones de iones y la entrada de agua. Además, se pueden encontrar alteraciones en diversos orgánulos intracelulares, como las mitocondrias o el citoesqueleto.
- **Muerte celular.** Cuando persiste la agresión, la lesión llega a ser irreversible y la célula no se puede recuperar y muere. *Existen dos tipos fundamentales de muerte celular, la necrosis y la apoptosis, que se diferencian en su morfología, mecanismos y papeles en la fisiología y la enfermedad.*¹³⁻¹⁵ Cuando las lesiones de las membranas son graves, las enzimas lisosómicas entran en el citoplasma y digieren la célula, y el contenido celular se sale, con la consiguiente necrosis. En situaciones en las que se producen lesiones no susceptibles de ser reparadas en el ADN o las proteínas celulares, las células se destruyen a sí mismas mediante apoptosis, una forma de muerte celular caracterizada por disolución nuclear, fragmentación de la célula sin pérdida completa de la integridad de la membrana y eliminación rápida de los restos celulares. *Mientras que la necrosis es siempre patológica, la apoptosis se emplea para muchas funciones normales y no siempre se asocia a un daño celular.* La muerte celular es en ocasiones el resultado final de la *autofagia*. Aunque resulta más sencillo comprender estas formas de muerte celular comentándolas por separado, existen muchas conexiones entre ellas. Tanto la apoptosis como la necrosis se pueden producir en respuesta a la misma agresión, como, por ejemplo, la isquemia, en distintos estadios. La apoptosis puede evolucionar a necrosis y la muerte celular durante

la autofagia puede presentar muchas de las características bioquímicas de la apoptosis.

En las siguientes secciones se comentan las causas, características morfológicas y mecanismos de las lesiones celulares y su punto final común, la necrosis, con ejemplos ilustrativos seleccionados. Terminaremos con un comentario sobre un patrón especial de muerte celular que es la apoptosis y, a continuación, una breve descripción de la autofagia y cómo puede progresar a la muerte celular.

Causas de lesión celular

Las causas de las lesiones celulares van desde la violencia física externa de un accidente de tráfico a alteraciones internas sutiles, como una mutación genética que determina la ausencia de una enzima vital que altera las funciones metabólicas normales. La mayor parte de los estímulos lesivos se pueden agrupar dentro de unas categorías amplias.

Privación de oxígeno. La *hipoxia* es la deficiencia de oxígeno, que provoca lesiones celulares al reducir la respiración oxidativa aeróbica. La hipoxia es una causa muy importante y extremadamente frecuente de lesión y muerte celular. Las *causas de hipoxia* incluyen una reducción del flujo de sangre (la llamada *isquemia*), una oxigenación inadecuada de la sangre por un fracaso cardiorrespiratorio y una reducción de la capacidad de oxigenación de la sangre, como se describe en la anemia y la intoxicación por monóxido de carbono (que produce una monoxihemoglobina de carbono estable que impide el transporte de oxígeno) o tras una hemorragia importante. Según la gravedad del cuadro hipóxico, las células se pueden adaptar, sufrir lesiones o morir. Por ejemplo, si una arteria se estenosa, el tejido que irriga este vaso puede inicialmente reducir su tamaño (atrofia), pero la hipoxia más súbita o intensa puede causar lesiones y la muerte celular.

Agentes físicos. Los agentes físicos capaces de provocar lesiones celulares incluyen los traumatismos mecánicos, las temperaturas extremas (quemaduras y frío intenso), cambios súbitos de la presión atmosférica, radiación y choque eléctrico (v. capítulo 9).

Agentes químicos y fármacos. La lista de sustancias químicas que pueden producir lesiones celulares resulta inabarcable. Las sustancias químicas sencillas, como la glucosa o la sal en concentraciones hipertónicas, pueden producir lesiones celulares directamente o mediante una alteración del equilibrio electrolítico celular. Incluso el oxígeno en concentraciones altas resulta tóxico. Las cantidades mínimas de *venenos*, como arsénico, cianuro o sales de mercurio, pueden destruir suficientes células en minutos u horas como para provocar la muerte. Otras sustancias que pueden causar daños de nuestro ambiente diario son los contaminantes del aire; insecticidas y herbicidas; productos industriales y profesionales, como monóxido de carbono y amianto; drogas de recreo, como el alcohol; y las distintas drogas empleadas como tratamientos, que cada vez son más numerosas.

Agentes infecciosos. Estos agentes pueden ser desde virus submicroscópicos a gusanos de gran tamaño. Entre ambos se encuentran las rickettsias, bacterias, hongos y formas de parásitos superiores. En el capítulo 8 se analiza cómo estos agentes biológicos pueden causar lesiones por mecanismos distintos.

Reacciones inmunológicas. El sistema inmunitario realiza una función esencial en la defensa frente a los patógenos infecciosos, pero las reacciones inmunitarias pueden ser causa también de lesiones celulares. Las reacciones dañinas frente a los autoantígenos endógenos son responsables de varias enfermedades

autoinmunitarias (v. capítulo 6). Las reacciones inmunitarias frente a muchos agentes externos, como los microbios y las sustancias ambientales, también son causa importante de lesiones celulares y tisulares (v. capítulos 2 y 6).

Alteraciones genéticas. Como se comenta en el capítulo 5, las alteraciones genéticas pueden provocar un defecto de extrema gravedad, como las malformaciones congénitas asociadas al síndrome de Down, que se debe a una alteración cromosómica, o defectos sutiles, como una menor vida de los eritrocitos en relación con sustituciones de aminoácidos únicos de la hemoglobina propia de la drepanocitosis. Los defectos genéticos pueden ser causa de lesiones celulares por una deficiencia de proteínas estructurales, como los defectos enzimáticos de los errores congénitos del metabolismo, o por una acumulación de ADN lesionado o proteínas mal plegadas, procesos ambos que pueden desencadenar la muerte celular cuando no se consigue repararlos. Las variaciones de la constitución genética pueden influir también sobre la susceptibilidad de las células frente a las agresiones por sustancias químicas y ambientales de otro tipo.

Desequilibrios nutricionales. Las alteraciones nutricionales siguen siendo una causa importante de daño celular. Las deficiencias proteocalóricas provocan un tremendo número de muertes, sobre todo en las poblaciones menos favorecidas. Las deficiencias de vitaminas específicas se encuentran en todo el mundo (v. capítulo 9). Los problemas nutricionales pueden ser autoimpuestos, como sucede en la anorexia nerviosa (el ayuno autoimpuesto). Resulta irónico que el exceso de nutrición se haya convertido también en una causa importante de lesiones celulares. El exceso de colesterol predispone a la aterosclerosis; la obesidad se asocia a un aumento de la incidencia de varias enfermedades importantes, como la diabetes o el cáncer. La aterosclerosis es virtualmente endémica en EE. UU., y la obesidad es muy frecuente. Además de los problemas generados por la infra- y la hipernutrición, la composición de la dieta contribuye de forma significativa a una serie de enfermedades.

Alteraciones morfológicas en las lesiones celulares

Antes de comentar los mecanismos bioquímicos responsables de estos cambios, consideramos útil describir las alteraciones básicas que afectan a las células lesionadas. Todos los estímulos estresantes y lesivos realizan su primer efecto a nivel molecular o bioquímico. Existe un desfase temporal entre el estrés y los cambios morfológicos de las lesiones o la muerte celular. La duración de este retraso depende de la sensibilidad de los métodos empleados para detectar estos cambios (fig. 1-7). Cuando se utilizan técnicas histoquímicas o ultraestructurales, estos cambios se pueden ver minutos a horas después de la lesión; sin embargo, se puede tardar bastante más (horas a días) antes de poder reconocer los cambios con microscopio óptico o a simple vista. Como cabe esperar, las manifestaciones morfológicas de la necrosis tardan más en desarrollarse que las asociadas a las lesiones reversibles. Por ejemplo, en la isquemia del miocardio, el edema celular es un cambio morfológico reversible, que sucede en pocos minutos y se vuelve irreversible en 1 o 2 h. Sin embargo, los cambios histológicos inconfundibles de la muerte celular tardan en reconocerse hasta 4-12 h tras una isquemia total.

Los cambios morfológicos secuenciales a las lesiones celulares que culminan en la muerte celular se ilustran en la figura 1-8. Las

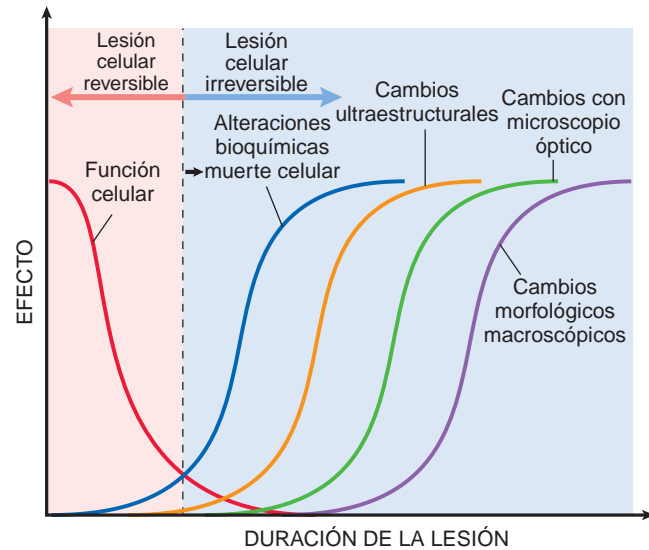


FIGURA 1-7 Desarrollo secuencial de los cambios bioquímicos y morfológicos en la lesión celular. Las células pueden perder con rapidez su capacidad funcional tras la aparición de una lesión, aunque siguen siendo viables con lesiones potencialmente reversibles; una lesión de duración más larga puede ocasionar lesiones irreversibles y la muerte celular. Obsérvese que las alteraciones bioquímicas irreversibles pueden provocar la muerte celular y típicamente anteceden a los cambios ultraestructurales, de microscopía óptica y visibles macroscópicamente.

lesiones reversibles se caracterizan por edema generalizado en la célula y sus orgánulos; presencia de bullas en la membrana plasmática; separación de los ribosomas del RE; y agregación de la cromatina nuclear. Estos cambios morfológicos se asocian a una menor generación de ATP, pérdida de la integridad de la membrana celular, defectos en la síntesis de proteínas, lesiones del citoesqueleto y daño en el ADN. Dentro de unos límites, la célula es capaz de reparar estas alteraciones y, si desaparece el estímulo lesivo, incluso recuperar la normalidad. Sin embargo, las lesiones persistentes o excesivas condicionan que la célula alcance un punto nebuloso de «no retorno», que culmina en la lesión irreversible y la *muerte celular*. Los distintos estímulos lesivos pueden inducir la muerte por necrosis o apoptosis (v. fig. 1-8 y tabla 1-2). La necrosis se asocia típicamente a lesiones mitocondriales graves con depleción del ATP y rotura de las membranas de los lisosomas y las membranas. La necrosis es el resultado principal de muchas lesiones frecuentes, como la secundaria a la isquemia, la exposición a las toxinas, diversas infecciones y traumatismos. La apoptosis muestra una serie de características propias, que se comentarán más adelante en este capítulo.

LESIONES REVERSIBLES

El microscopio óptico permite reconocer dos características de las lesiones celulares reversibles: *edema celular* y *cambio graso*. El edema celular se produce siempre que las células no consiguen mantener su equilibrio iónico y de líquidos, y es consecuencia del fracaso de las bombas iónicas dependientes de energía de la membrana celular. El cambio graso es propio de la lesión hipóxica y de diversos tipos de lesión tóxica y metabólica. Se manifiesta por la aparición de vacuolas de lípidos en el citoplasma. Se encuentra principalmente en las células implicadas y que dependen del metabolismo de la grasa, como los hepatocitos y las células miocárdicas. Más adelante, en este mismo capítulo, se comentan los mecanismos del cambio graso.

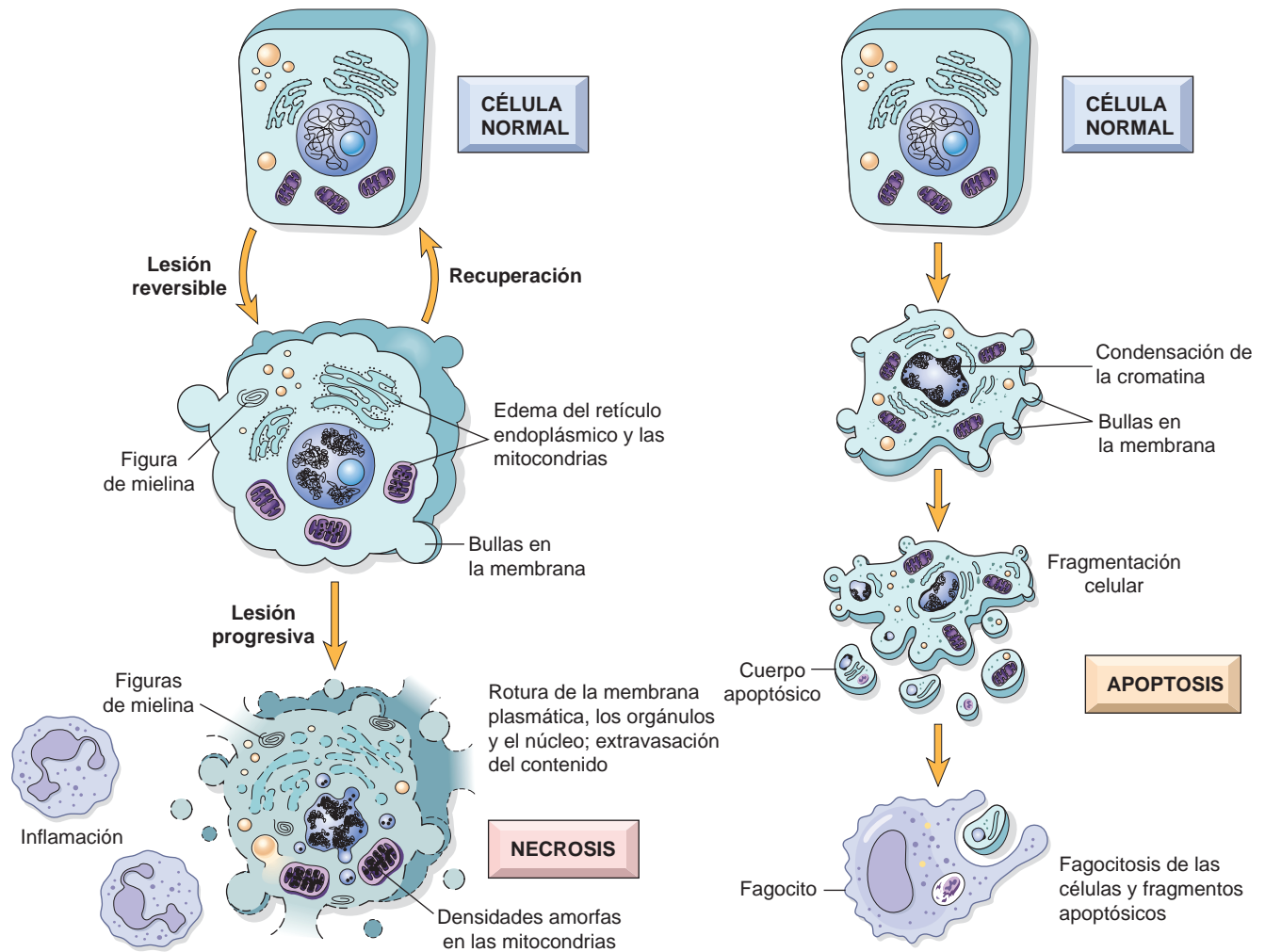


FIGURA 1-8 Ilustración esquemática de los cambios morfológicos en la lesión celular, que culminan en apoptosis o necrosis.

Morfología. El edema celular es la primera manifestación de casi todas las formas de daño celular (fig. 1-9B). Se trata de un cambio morfológico difícil de apreciar con el microscopio óptico y puede ser más aparente en un órgano entero. Cuando se afectan muchas células, produce cierta palidez, aumento de la turgencia y aumento del peso de un órgano. El estudio microscópico revela pequeñas vacuolas claras dentro

del citoplasma, que corresponden a segmentos de RE distendidos y escindidos. Este patrón de lesión no mortal se llama a veces cambio hidrópico o degeneración vacuolar. El edema celular es reversible. Las células muestran también un aumento de la eosinofilia, que se vuelve cada vez más llamativo al progresar hacia la necrosis (descrita más adelante).

TABLA 1-2 Características de la necrosis y la apoptosis

Característica	Necrosis	Apoptosis
Tamaño nuclear	Aumentado de tamaño (edema)	Reducido (retracción)
Núcleo	Picnosis → cariorrexis → cariólisis	Fragmentación en partes del tamaño de un nucleosoma
Membrana plasmática	Rota	Intacta; estructura alterada, especialmente en la orientación de los lípidos
Contenido celular	Digestión enzimática; puede salir de la célula	Intacto; puede liberarse en cuerpos apoptóticos
Inflamación adyacente	Frecuente	No
Papel fisiológico o patológico	Invariablymente patológico (culminación de una lesión celular irreversible)	Con frecuencia fisiológico: eliminación de células no deseadas; puede ser patológico tras algunos tipos de lesión celular, especialmente las lesiones del ADN

Los cambios ultraestructurales de las lesiones celulares reversibles (fig. 1-10B) incluyen:

1. **Alteraciones de la membrana plasmática**, como presencia de bullas, borramiento y pérdida de las microvellosidades.
2. **Cambios mitocondriales**, que incluyen edema y aparición de densidades amorfas pequeñas.
3. **Dilatación del RE** con separación de los polisomas; pueden identificarse figuras de mielina intracitoplasmáticas (v. más adelante).
4. **Alteraciones nucleares**, como la disgregación de los elementos fibrilares y granulares.

NECROSIS

La aparición morfológica de la necrosis es consecuencia de la *desnaturalización de las proteínas intracelulares y la digestión enzimática de la célula con daños mortales* (las células que se colocan de forma inmediata en un fijador están muertas, pero no necróticas). Las células necróticas son incapaces de mantener la integridad de la membrana y sus contenidos se extravasan, un proceso capaz de estimular la inflamación en el tejido circundante. Las enzimas que digieren las células necróticas derivan de los lisosomas de las células moribundas y de los lisosomas de los leucocitos que son atraídos como parte de la reacción inflamatoria. La digestión del contenido celular y la respuesta del anfitrión pueden tardar horas en desarrollarse, de forma que no se pueden detectar cambios en una célula si un infarto de miocardio produce, por ejemplo, una muerte súbita. La única prueba circunstancial de este hecho podría ser una oclusión de la arteria coronaria. La evidencia histológica más precoz de una necrosis miocárdica no resulta clara hasta 4-12 h más tarde. Sin embargo, como se pierde la integridad de la membrana plasmática, las enzimas cardíacas específicas y las proteínas se liberan con rapidez del músculo necrótico y se pueden detectar en la sangre sólo 2 h después de la necrosis de las células miocárdicas.

Morfología. Las células necróticas muestran un **aumento de la eosinofilia** en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H y E), que se explica en parte por la pérdida del ARN citoplasmático (que se une al colorante azul, la hematoxilina) y en parte por las proteínas desnaturalizadas del citoplasma (que se unen al colorante rojo, la eosina). La célula necrótica puede tener un aspecto más homogéneo y brillante que las células normales, sobre todo por la pérdida de las partículas de glucógeno (fig. 1-9C). Cuando las enzimas han digerido los orgánulos citoplasmáticos, el citoplasma se vacuoliza y aparece apolillado. Las células muertas se pueden sustituir por grandes masas de fosfolípidos arremolinadas, que se llaman **figuras de mielina** y se originan en las membranas celulares lesionadas. Estos precipitados de fosfolípidos pueden ser fagocitados por otras células o degradarse todavía más a ácidos grasos; la calcificación de estos ácidos grasos residuales determina la formación de jabones de calcio. Por tanto, las células muertas se pueden calcificar al final. El estudio con microscopio electrónico de las células necróticas muestra discontinuidades en la membrana plasmática y de los orgánulos, marcada dilatación de las mitocondrias con presencia de grandes densidades amorfas, figuras de mielina intracitoplasmáticas, restos amorfos y agregados de un material inconsistente que posiblemente se corresponde con proteínas desnaturalizadas (fig. 1-10C).

Los **cambios nucleares** se producen con uno de tres patrones, todos provocados por la degradación inespecífica del ADN (v. fig. 1-9C). La basofilia de la cromatina puede desaparecer (**cariólisis**), un cambio que posiblemente refleje la pérdida del ADN por la degradación enzimática secundaria a las endonucleasas. Otro segundo patrón (que se produce también en la apoptosis) es la **pícnosis**, que se caracteriza por una retracción nuclear con aumento de la basofilia. En este caso, la cromatina se condensa en una masa basófila sólida y retraída. En el tercer patrón, que se llama **cariorrexis**, el núcleo picnótico se fragmenta. Con el paso del tiempo (1-2 días), el núcleo de la célula necrótica desaparece por completo.

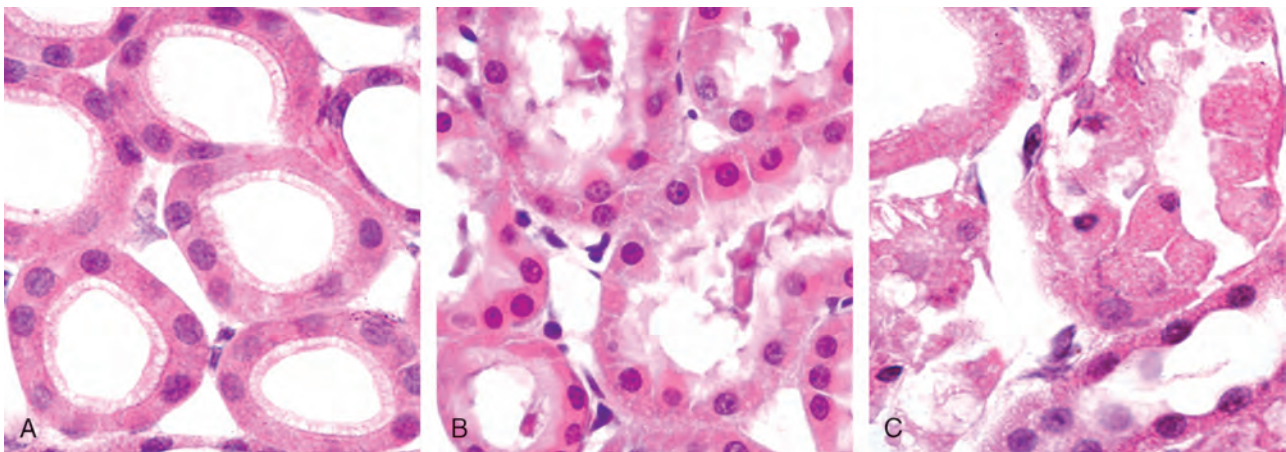


FIGURA 1-9 Cambios morfológicos en las lesiones celulares reversibles y la necrosis. **A.** Túbulos renales normales con células epiteliales viables. **B.** Cambios isquémicos precoces (reversibles) que incluyen bullas en la superficie, aumento de la eosinofilia del citoplasma y edema en algunas células ocasionales. **C.** Necrosis (lesión irreversible) de las células epiteliales con pérdida del núcleo, fragmentación de las células y extravasación del contenido. Las características ultraestructurales de estos estadios de la lesión celular se muestran en la figura 1-10. (Por cortesía de los Drs. Neal Pinckard y M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX.)

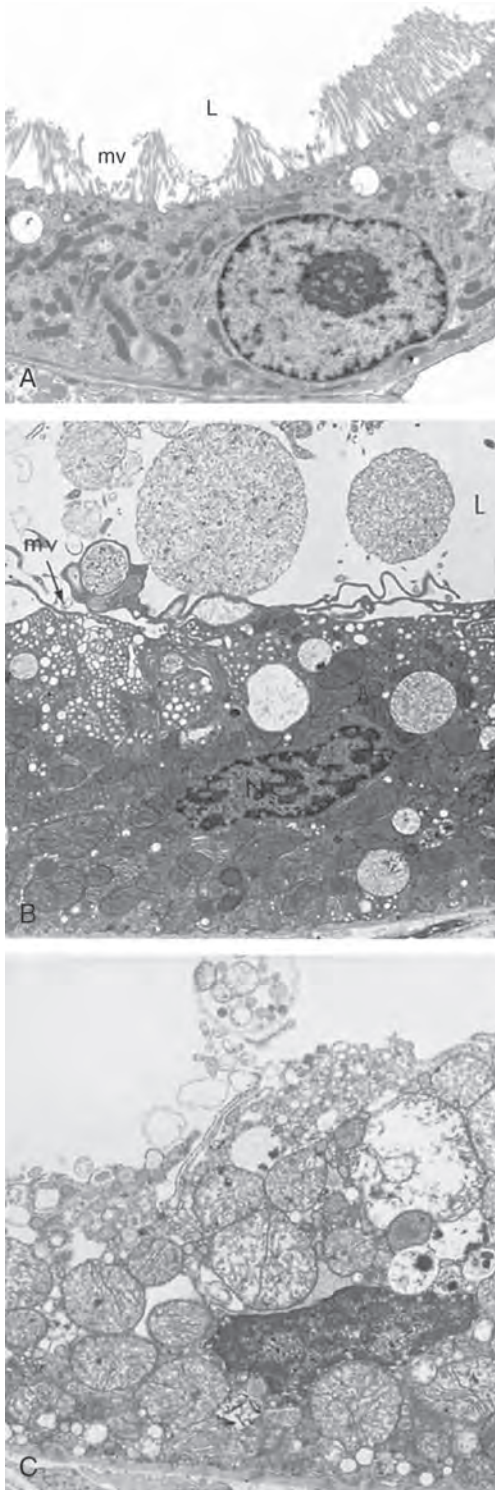


FIGURA 1-10 Características ultraestructurales de las lesiones celulares reversibles e irreversibles (necrosis) en un riñón de conejo. **A.** Microfotografía electrónica de una célula epitelial normal en el túbulo renal proximal. Obsérvense las abundantes microvellosidades (mv) que revisten la superficie luminal (L). **B.** Célula epitelial del túbulo proximal que muestra lesiones celulares precoces secundarias a la reperusión tras la isquemia. Las microvellosidades se han perdido y se han incorporado en el citoplasma apical; se han formado bullas, que se han extruido hacia la luz. Las mitocondrias deberían haber sufrido edema durante la isquemia; con la reperusión se condensan con rapidez y son electrón-densas. **C.** Célula tubular proximal que muestra lesiones tardías, que se suponen irreversibles. Obsérvense las mitocondrias muy edematosas, que contienen depósitos electrón-densos en los que se supone que debe haber calcio y proteínas precipitadas. Las microfotografías a mayor aumento de la célula mostrarían una membrana celular rota con edema y fragmentación de los orgánulos (**A**, por cortesía de la Dra. Brigitte Kaisslin, Institute of Anatomy, University of Zurich, Switzerland. **B, C**, por cortesía del Dr. M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX.)

distintos a nivel morfológico, que deben ser reconocidos, porque pueden orientarnos sobre la causa asociada. Aunque los términos que describen estos patrones son algo anticuados, se utilizan con frecuencia y tanto los patólogos como los clínicos comprenden sus implicaciones.

Morfología. La **necrosis coagulativa** es una forma de necrosis en la que se conserva la arquitectura de los tejidos muertos al menos durante unos días (fig. 1-11). Los tejidos afectados muestran una textura firme. Parece que la lesión desnaturaliza no sólo las proteínas estructurales, sino también las enzimas, y bloquea la proteólisis de las células muertas; como consecuencia, las células eosinófilas anucleadas pueden persistir durante días o semanas. En último término, las células necróticas se eliminan mediante fagocitosis de los restos celulares por los leucocitos infiltrantes y mediante la digestión de las células muertas por la acción de las enzimas lisosómicas de los leucocitos. La isquemia secundaria a la obstrucción de un vaso puede ocasionar una necrosis coagulativa del tejido irrigado en todos los órganos, salvo el encéfalo. Una zona de necrosis coagulativa localizada se llama **infarto**.

Por el contrario, la **necrosis licuefactiva** se caracteriza por la digestión de las células muertas, que condiciona que el tejido se transforme en una masa viscosa líquida. Se produce en las infecciones bacterianas focales o, en ocasiones, en las infecciones micóticas, porque los microbios determinan la acumulación de leucocitos y la liberación de enzimas en estas células. El material necrótico suele ser amarillento cremoso por la presencia de leucocitos muertos y se llama **pus**. Por motivos que se desconocen, la muerte celular por hipoxia dentro del sistema nervioso central se suele traducir en una necrosis por licuefacción (fig. 1-12).

La **necrosis gangrenosa** no se considera un patrón específico de muerte celular, pero este término se emplea mucho en la práctica clínica. Se suele aplicar para un miembro, sobre todo la parte distal de la pierna, que ha perdido su irrigación y ha sufrido una necrosis (típicamente de tipo coagulativo), que afecta a múltiples planos tisulares. Cuando se superpone una infección bacteriana, se produce una necrosis más licuefactiva por la acción de las enzimas degradantes de las bacterias

Patrones de necrosis tisular

El comentario previo sobre la necrosis se ha centrado hasta ahora en los cambios de las células individuales. Cuando se produce la muerte de un gran número de células, se dice que el tejido o el órgano están necróticos; por tanto, un infarto de miocardio es la necrosis de una zona del corazón secundaria a la muerte de muchos miocardiocitos. La necrosis de los tejidos puede tener varios patrones

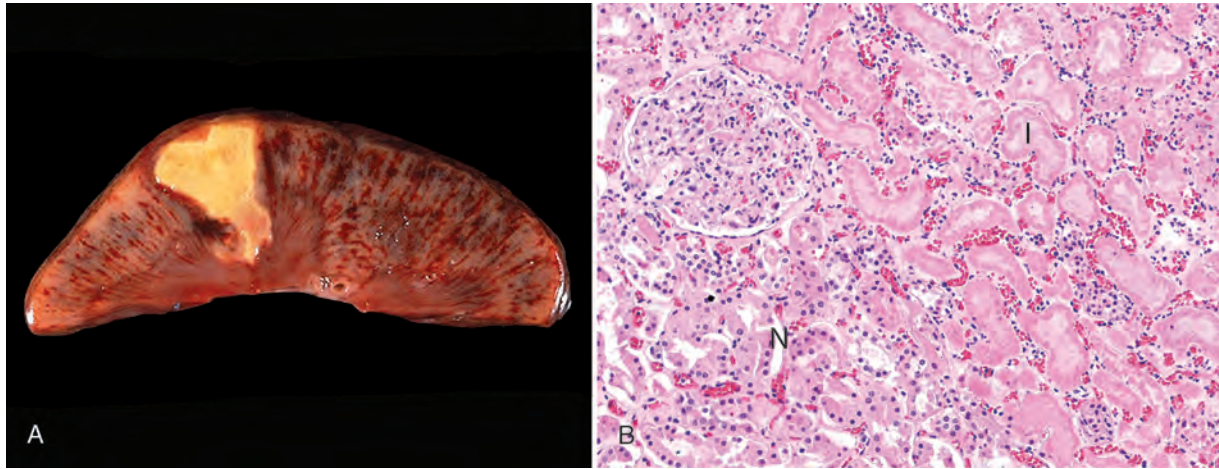


FIGURA 1-11 Necrosis coagulativa. **A.** Infarto renal de forma triangular (amarillo). **B.** Imagen microscópica del margen del infarto, con riñón normal (N) y células necróticas del infarto (I) que conservan los límites celulares, pero han perdido los núcleos y se asocian a infiltrado inflamatorio (que resulta difícil de visualizar a este aumento).

y los leucocitos atraídos (que determinan la llamada **gangrena húmeda**).

La **necrosis caseosa** se produce sobre todo en los focos de infección tuberculosa (v. capítulo 8). El término «caseosa» (parecida al queso) deriva del aspecto blanquecino y friable de la zona de necrosis (fig. 1-13). El estudio histológico de la zona necrótica muestra una colección de células lisadas o fragmentadas y un resto granular amorfo rodeados de un margen inflamatorio neto; este aspecto es característico de un foco de inflamación conocido como **granuloma** (v. capítulo 2).

El término **necrosis grasa** está bien introducido en el lenguaje médico, pero no alude a un patrón específico de necrosis. En realidad, se refiere a áreas focales de destrucción de la grasa, que se deben de forma característica a la liberación de lipasas pancreáticas activadas hacia el parénquima

pancreático y la cavidad peritoneal. Este cuadro se asocia a la desastrosa emergencia abdominal llamada pancreatitis aguda (v. capítulo 19). En este cuadro las enzimas pancreáticas se salen de las células acinares y determinan la licuefacción de las membranas de los adipocitos del peritoneo. Las lipasas liberadas separan los ésteres de los triglicéridos contenidos dentro de los adipocitos. Los ácidos grasos que se producen de este modo se combinan con el calcio y dan lugar a áreas visibles de color blanco tiza (saponificación de las grasas), lo que permite al cirujano y al patólogo identificar las lesiones (fig. 1-14). El estudio histológico de este tipo de necrosis muestra los límites de los adipocitos necróticos en sombra con depósitos de calcio basófilos, que se rodean de una reacción inflamatoria.

La **necrosis fibrinoide** es una forma especial de necrosis, que se suele encontrar en las reacciones inmunitarias en las que participan los vasos sanguíneos. Este patrón de necrosis

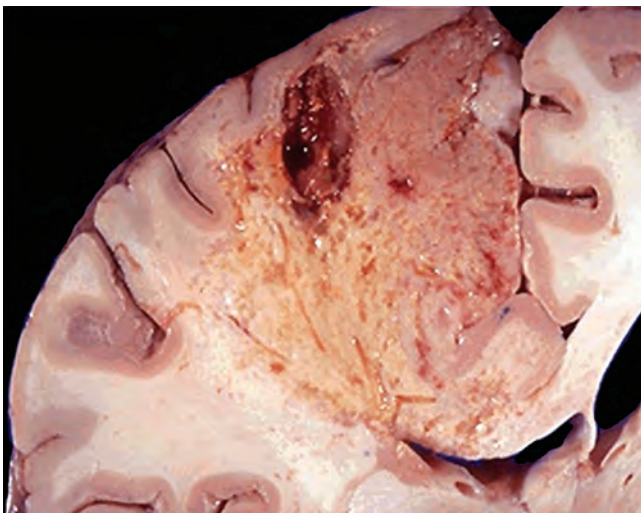


FIGURA 1-12 Necrosis por licuefacción. Un infarto cerebral, con disolución del tejido.

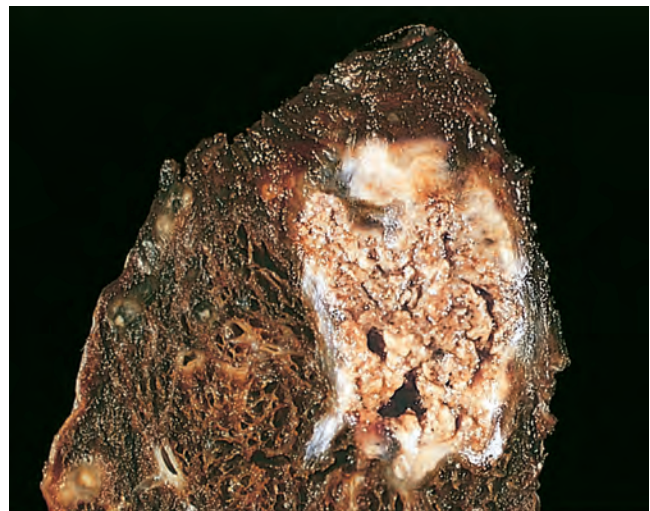


FIGURA 1-13 Necrosis caseosa. Tuberculosis pulmonar con una zona extensa de necrosis caseosa, que contiene restos amarillentos-blanquecinos similares al queso.

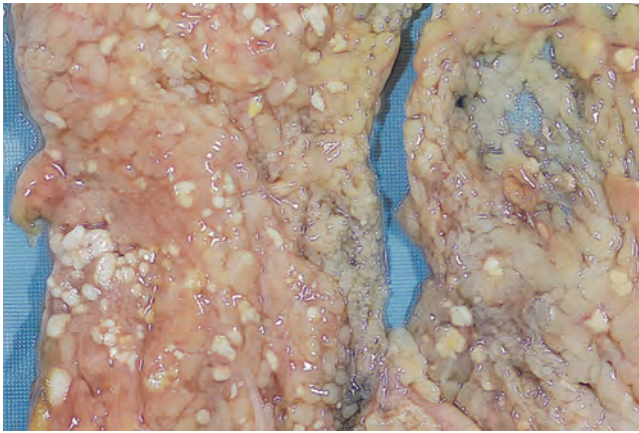


FIGURA 1-14 Necrosis grasa. Las zonas de depósitos blanquecinos similares al talco corresponden a focos de necrosis grasa con formación de jabones de calcio (saponificación) en los lugares de degradación de los lípidos dentro del mesenterio.

se encuentra de forma característica cuando se depositan complejos de antígenos y anticuerpos en las paredes de las arterias. Los depósitos de estos «inmunocomplejos», junto con la fibrina que se sale de los vasos, condiciona un aspecto amorfo y rosa brillante en las tinciones de H y E, que los patólogos llaman «fibrinoide» (parecido a la fibrina) (fig. 1-15). Los síndromes de vasculitis de mecanismo inmunológico en los que se encuentra este tipo de necrosis se describen en el capítulo 6.

En último término, en el paciente vivo la mayor parte de las células necróticas y su contenido desaparecen mediante fagocitosis de los restos y digestión enzimática por los leucocitos. Si las células necróticas y los restos celulares no se destruyen y reabsorben con rapidez, suelen atraer a las sales de calcio y otros minerales, y se calcifican. Este fenómeno, que se llama *calcificación distrófica*, se comenta más adelante en este capítulo.

Mecanismos de lesión celular

El comentario sobre la patología celular de las lesiones celulares y la necrosis sienta la base para analizar los mecanismos y las vías bioquímicas de la lesión celular. Los mecanismos responsables de la lesión celular son complejos. Sin embargo, existen varios principios importantes para la mayor parte de las formas de lesión celular.

- *La respuesta celular frente a un estímulo lesivo depende de su naturaleza, duración e intensidad.* Dosis bajas de una toxina química o períodos de isquemia breves pueden ser origen de daños reversibles, pero dosis más altas de la misma toxina o una isquemia más prolongada pueden ser causa de muerte celular instantánea o provocar una lesión irreversible y lenta, que con el tiempo culmine en la muerte celular.
- *Las consecuencias de la lesión celular dependen del tipo, estado y capacidad de adaptación de la célula lesionada.* La situación hormonal y nutricional de la célula y sus exigencias metabólicas son importantes para su respuesta a la lesión. Por ejemplo, ¿qué grado

de vulnerabilidad tiene una célula a la pérdida del riego y la hipoxia? Cuando una célula muscular estriada de la pierna se queda sin riego, puede quedar en reposo y conservarse; esto no se lo puede permitir el músculo estriado cardíaco. La exposición de dos individuos a la misma concentración de una toxina, como el tetracloruro de carbono, puede no causar efectos en uno y ocasionar la muerte celular en el segundo. Esto se explica por variaciones genéticas que modifican la cantidad y la actividad de las enzimas hepáticas responsables de convertir el tetracloruro de carbono (CCl_4) en productos intermedios tóxicos (v. capítulo 9). Tras el mapeo completo del genoma humano, existe un gran interés por identificar polimorfismos genéticos que afecten a la respuesta de los distintos individuos ante los agentes lesivos.

- *La lesión celular se produce por diversos mecanismos bioquímicos que actúan sobre varios componentes celulares esenciales* (fig. 1-16). Estos mecanismos se describen de forma individual a continuación. Los componentes celulares que con más frecuencia sufren daños por los estímulos lesivos son las mitocondrias, las membranas celulares, la maquinaria de la síntesis y empaquetamiento de las proteínas, y el ADN de los núcleos.
- *Cualquier estímulo lesivo puede activar de forma simultánea múltiples mecanismos interconectados, que lesionen las células.* Este es uno de los motivos por los que resulta difícil explicar la lesión celular en un caso determinado gracias a una alteración bioquímica única o dominante.

En el siguiente apartado se analizan los mecanismos bioquímicos que se pueden activar por los distintos estímulos nocivos y que contribuyen a la muerte celular.¹⁶ Nuestro interés es ahora la lesión reversible y la necrosis, y los casos especiales de la apoptosis y la autofagia se comentan de forma separada.

DEPLECIÓN DEL ATP

La depleción del ATP y la reducción de la síntesis de ATP se asocian con frecuencia de las lesiones hipóxicas y químicas (tóxicas) (fig. 1-17). El ATP se sintetiza de dos formas. La principal en las células de los mamíferos es la fosforilación oxidativa de la adenosina difosfato, en una reacción que determina la reducción del oxígeno por el sistema de transmisión de electrones de las mitocondrias. La segunda es la vía glucolítica, que puede generar ATP en ausencia de oxígeno utilizando la glucosa derivada de los líquidos corporales o de la hidrólisis del glucógeno. Las

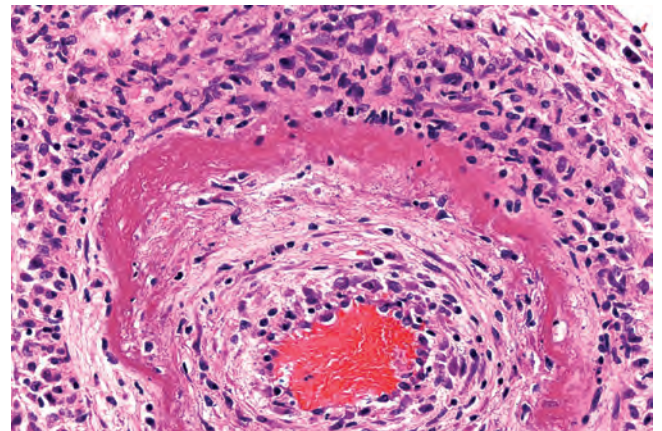


FIGURA 1-15 Necrosis fibrinoide en una arteria. La pared de la arteria muestra una zona circunferencial rosa brillante de necrosis con inflamación (neutrófilos de núcleos oscuros).

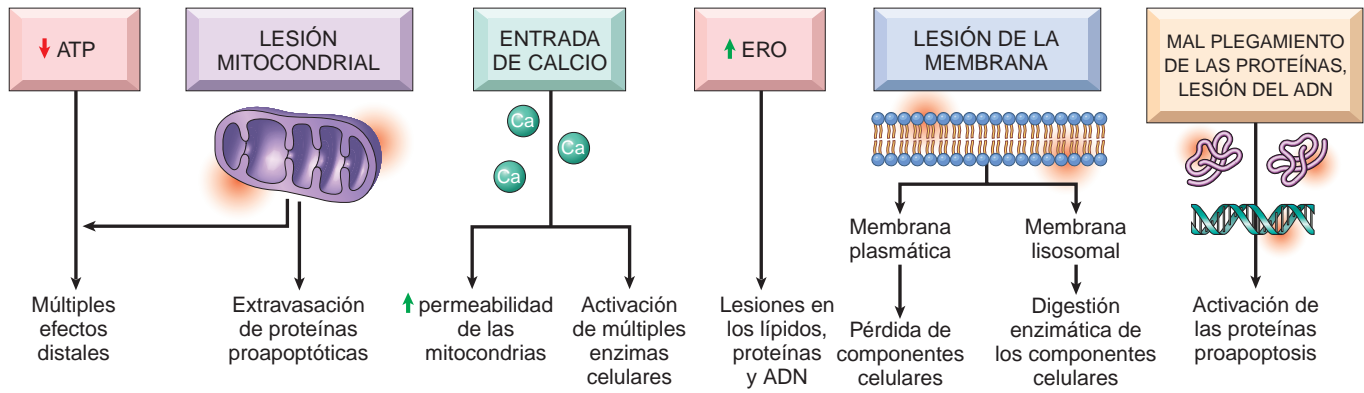


FIGURA 1-16 Se muestran los principales mecanismos de la lesión celular y sus efectos funcionales y bioquímicos. Estos se describen de forma detallada en el texto. ERO, especies reactivas de oxígeno.

principales causas de agotamiento del ATP son una reducción del aporte de oxígeno y nutrientes, las lesiones de las mitocondrias y las acciones de algunas toxinas (p. ej., el cianuro). Los tejidos con una mayor capacidad glucolítica (p. ej., el hígado) pueden sobrevivir a la pérdida de oxígeno y la reducción de la fosforilación oxidativa mejor que los tejidos con una capacidad de glucólisis limitada (p. ej., el encéfalo).

Los fosfatos ricos en energía en forma de ATP se necesitan para prácticamente todos los procesos de síntesis y degradación dentro de la célula, entre los cuales se incluyen el transporte en la membrana, la síntesis de proteínas, la lipogénesis y las reacciones de desacilación-reacilación necesarias para el recambio de los fosfolípidos. La depleción del ATP hasta el 5-10% de las concentraciones normales afecta de forma extensa a muchos sistemas celulares esenciales:

- La actividad de la *bomba de sodio dependiente de energía de la membrana plasmática* (Na^+ , K^+ -ATPasa sensible a la ouabaina) se reduce. El fracaso de este sistema de transporte activo condiciona la entrada y acumulación de sodio en las células y la salida del potasio por difusión. La ganancia neta de solutos se asocia a un aumento isosmótico de agua, que produce *edema celular* con dilatación del RE.
- Se producen *alteraciones del metabolismo celular de la energía*. Si el aporte de oxígeno a las células se reduce, como sucede en la isquemia, se detiene la fosforilación oxidativa y esto reduce el ATP celular y aumenta la adenosina monofosfato. Estos cambios estimulan las actividades de la fosfofructocinasa y la fosforilasa, lo que aumenta la velocidad de la *glucólisis anaerobia*, que trata de mantener las fuentes de energía celulares mediante la generación de ATP a través del metabolismo de la glucosa a partir del glucógeno. En consecuencia, se produce un *rápido agotamiento de las reservas de glucógeno*. La glucólisis anaerobia condiciona una acumulación de *ácido láctico* y se forman fosfatos inorgánicos por hidrólisis de los ésteres de fosfato. Esto reduce el pH intracelular, lo que reduce la actividad de muchas enzimas celulares.
- El fracaso de la bomba de Ca^{2+} permite la entrada de Ca^{2+} , lo que lesiona numerosos componentes celulares, como se describe a continuación.
- Cuando el agotamiento del ATP es prolongado o se agrava, se produce una rotura estructural del aparato de síntesis de proteínas, que determina una separación de los ribosomas del RE rugoso y la separación de los polisomas, con la consiguiente *reducción de la síntesis de proteínas*.
- En las células que carecen de oxígeno o glucosa, las proteínas pueden quedar mal plegadas y estas proteínas desencadenan una reacción celular llamada *respuesta a las proteínas desplegadas*, que puede culminar con lesiones e incluso con la muerte celular. Este proceso se describe más adelante en este capítulo.
- En último término, se producen lesiones irreversibles en las membranas mitocondriales y lisosómicas, y la célula sufre *necrosis*.

LESIÓN MITOCONDRIAL

Las mitocondrias son las responsables de aportar la energía que mantiene la vida en forma de ATP, pero también participan de forma esencial en las lesiones y la muerte celular.¹⁷ Las mitocondrias pueden sufrir lesiones cuando aumenta el Ca^{2+} citosólico, por las

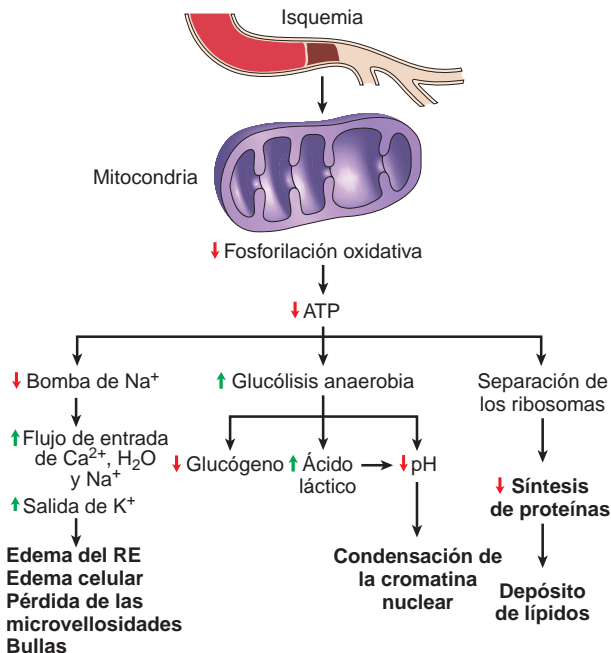


FIGURA 1-17 Consecuencias morfológicas y funcionales de la disminución del ATP intracelular durante la lesión celular. Los cambios morfológicos que se muestran en la imagen indican una lesión celular reversible. Una depleción mayor del ATP ocasiona la muerte celular, típicamente mediante necrosis. RE, retículo endoplásmico.

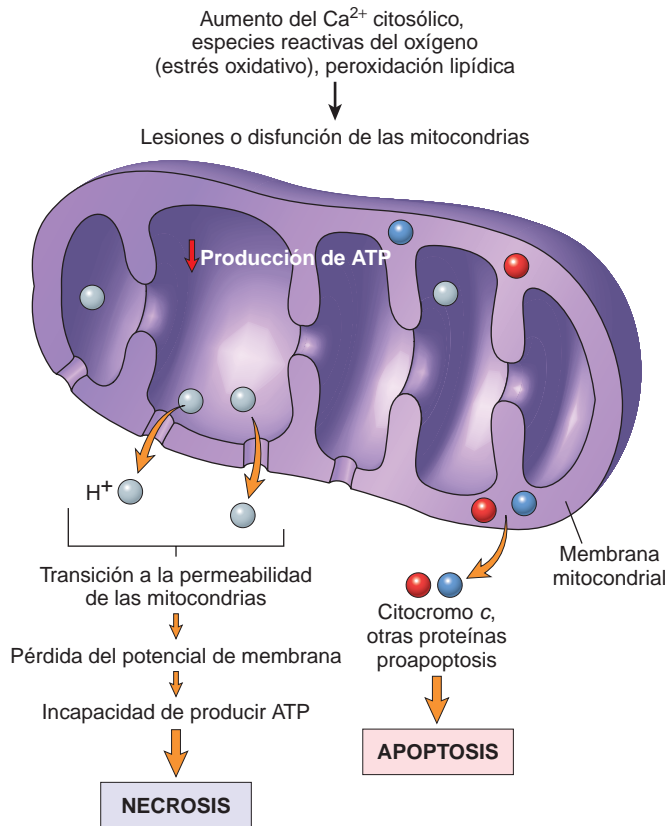


FIGURA 1-18 Consecuencias de la disfunción mitocondrial, que culmina en la muerte celular mediante necrosis o apoptosis.

especies reactivas del oxígeno (se comentan a continuación) y por la falta de oxígeno, por lo que son sensibles a prácticamente todos los tipos de estímulos lesivos, incluida la hipoxia y las toxinas. Además, las mutaciones en los genes mitocondriales son responsables de algunas enfermedades hereditarias (v. capítulo 5).

Las lesiones mitocondriales se asocian a dos consecuencias fundamentales.

- Las lesiones mitocondriales suelen ocasionar la formación de un canal de alta conductancia en la membrana mitocondrial, llamado el *poro de transición de la permeabilidad mitocondrial* (fig. 1-18).¹⁸ La apertura de este canal de conductancia condiciona la pérdida del potencial de membrana mitocondrial, lo que se traduce en un fracaso de la fosforilación oxidativa con un agotamiento progresivo del ATP, que culmina en la necrosis celular. Uno de los componentes estructurales del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial es la proteína ciclofilina D, que es la diana del fármaco inmunosupresor ciclosporina (usada en la prevención del rechazo del trasplante). En algunos modelos experimentales de isquemia, la ciclosporina reduce las lesiones al evitar la apertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial, un ejemplo interesante de tratamiento orientado de forma molecular para las lesiones celulares (aunque su valor clínico no se ha establecido).
- Las mitocondrias también secuestran varias proteínas entre sus membranas interna y externa, que pueden activar las vías de la apoptosis; entre ellas se incluyen el citocromo c y varias proteínas que activan de forma indirecta las enzimas inductoras de la apoptosis, que se llaman caspasas. El aumento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa puede condicionar una fuga

de estas proteínas hacia el citosol y la muerte por apoptosis (se comenta más adelante).

ENTRADA DE CALCIO Y PÉRDIDA DE LA HOMEOSTASIS DEL CALCIO

El agotamiento del calcio protege a las células de las lesiones causadas por diversos estímulos nocivos, y esto indica que los iones calcio son importantes mediadores de las lesiones celulares.¹⁹ El calcio libre del citosol se suele mantener en concentraciones muy bajas ($\approx 0,1 \mu\text{mol}$) en comparación con unas concentraciones extracelulares de $1,3 \text{ mmol}$, y la mayor parte del calcio intracelular está secuestrado en las mitocondrias y el RE. La isquemia y algunas toxinas determinan un aumento de la concentración de calcio en el citosol, inicialmente por la liberación de Ca^{2+} de los depósitos intracelulares y a continuación por el aumento del flujo a través de la membrana plasmática (fig. 1-19). Este aumento del Ca^{2+} intracelular provoca lesiones celulares mediante diversos mecanismos:

- La acumulación de Ca^{2+} en las mitocondrias condiciona la apertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial y, como se ha descrito antes, un fallo en la producción del ATP.
- El aumento del Ca^{2+} citosólico activa una serie de enzimas, que pueden tener efectos negativos a nivel celular. Estas enzimas incluyen las *fosfolipasas* (que provocan lesiones en la membrana), *proteasas* (que degradan las proteínas de la membrana y del

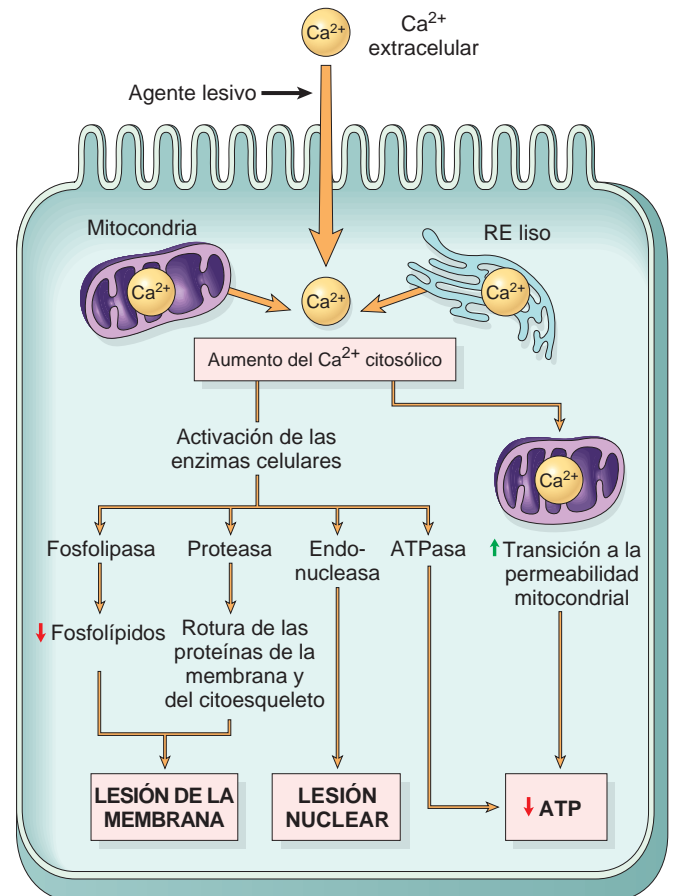


FIGURA 1-19 El papel del aumento del calcio citosólico en la lesión celular. RE, retículo endoplásmico.

TABLA 1-3 Propiedades de los principales radicales libres implicados en la lesión celular

Propiedades	O ₂ ^{•-}	H ₂ O ₂	•OH	ONOO ⁻
MECANISMOS DE PRODUCCIÓN	Reducción incompleta del O ₂ durante la fosforilación oxidativa; por la oxidasa de los fagocitos en los leucocitos	Se genera mediante la SOD a partir del O ₂ ^{•-} y por las oxidasas en los peroxisomas	Generado a partir de H ₂ O por la radiación; de H ₂ O ₂ mediante la reacción de Fenton; de O ₂ ^{•-}	Producido por la interacción de O ₂ ^{•-} y NO generado mediante la NO sintasa en muchos tipos celulares (células endoteliales, leucocitos, neuronas, otras)
MECANISMOS DE INACTIVACIÓN	Conversión a H ₂ O ₂ y O ₂ por la SOD	Conversión a H ₂ O y O ₂ por la catalasa (peroxisomas), glutatión-peroxidasa (citósol, mitocondrias)	Conversión a H ₂ O por la glutatión-peroxidasa	Conversión a HNO ₂ por las peroxirredoxinas (citósol, mitocondrias)
EFFECTOS PATOLÓGICOS	Estimula la producción de enzimas degradantes por los leucocitos y otras células; puede causar de forma directa lesiones en los lípidos, proteínas, ADN; actúa cerca del lugar de producción	Se puede convertir a •OH y OCl ⁻ , que destruyen los microbios y las células; puede actuar a distancia del lugar de producción	La mayor parte de los radicales libres derivados del oxígeno; principales ERO responsables de las lesiones de los lípidos, proteínas y ADN	Daña las proteínas, lípidos y el ADN

ERO, especies reactivas del oxígeno; HNO₂, nitrito; H₂O₂, peróxido de hidrógeno; NO, óxido nítrico; (O₂^{•-}), anión superóxido; OCl⁻, hipoclorito; •OH, radical hidróxilo; ONOO⁻, peroxinitrito; SOD, superóxido-dismutasa.

citoesqueleto), *endonucleasas* (que son responsables de la fragmentación del ADN y de la cromatina) y *ATPasas* (que aceleran el agotamiento del ATP).

- El aumento de las concentraciones intracelulares de Ca²⁺ también induce la apoptosis, mediante la activación directa de las caspasas y el aumento de la permeabilidad mitocondrial.²⁰

ACUMULACIÓN DE RADICALES LIBRES DERIVADOS DEL OXÍGENO (ESTRÉS OXIDATIVO)

Las lesiones celulares inducidas por radicales libres, sobre todo por las especies reactivas del oxígeno, son un importante mecanismo de lesión celular en muchos procesos patológicos, sobre todo las lesiones por sustancias químicas o radiación, las lesiones por isquemia-reperusión (inducidas cuando se recupera el flujo en un tejido isquémico), el envejecimiento celular y la destrucción de los microbios por los fagocitos.²¹ Los *radicales libres* son sustancias químicas con un solo electrón impar en una órbita externa. La energía que se crea por esta configuración inestable se libera mediante reacciones con las moléculas adyacentes, como las sustancias químicas orgánicas o inorgánicas (proteínas, lípidos, hidratos de carbono y ácidos nucleicos), muchas de las cuales son parte fundamental de las membranas celulares y los núcleos. Además, los radicales libres inician reacciones autocatalíticas, en las que las moléculas con las que reaccionan se convierten a su vez en radicales libres, lo que propaga la cadena de daños. Las *especies reactivas del oxígeno* (ERO) son un tipo de radicales libres derivados del oxígeno, cuyo papel en las lesiones celulares está bien estudiado. Las ERO se producen en condiciones normales en las células durante la respiración mitocondrial y la producción de energía, pero son degradadas y eliminadas por los sistemas defensivos celulares. Por tanto, las células consiguen mantener una situación de equilibrio en la que pueden existir radicales libres de forma transitoria en concentraciones bajas, sin provocar lesiones. Cuando la producción de ERO aumenta o los sistemas de limpieza son ineficaces, se produce un exceso de estos radicales libres y se produce una situación conocida como *estrés oxidativo*. El estrés oxidativo se ha relacionado con múltiples tipos de procesos patológicos, incluida la lesión celular, el cáncer, el envejeci-

miento y algunos procesos degenerativos, como la enfermedad de Alzheimer. Las ERO se producen también en grandes cantidades por los leucocitos, sobre todo neutrófilos y macrófagos, como mediadores para la destrucción de los microbios, los tejidos muertos y otras sustancias indeseadas. Por tanto, las lesiones causadas por estos compuestos reactivos se suelen encontrar en las reacciones inflamatorias, durante las cuales se reclutan y activan leucocitos (v. capítulo 2).

En el siguiente apartado se comenta la generación y eliminación de las ERO y su participación en la lesión celular. La tabla 1-3 resume algunas de las propiedades de los radicales libres más importantes.

Generación de los radicales libres. Los radicales libres pueden generarse dentro de las células por diversos mecanismos (fig. 1-20):

- *Reacciones de reducción-oxidación que ocurren en los procesos metabólicos normales.* Durante la respiración normal, el O₂ molecular se reduce mediante el transporte de cuatro electrones al H₂ para generar dos moléculas de agua. Esta conversión se cataliza gracias a enzimas oxidativas del RE, el citósol, las mitocondrias, los peroxisomas y los lisosomas. Durante este proceso, se producen pequeñas cantidades de productos intermedios parcialmente reducidos en los que se han transferido distintos números de electrones a partir del O₂; entre ellos destacan el anión superóxido (O₂^{•-}), un electrón, el peróxido de hidrógeno (H₂O₂, dos electrones) y los iones hidroxilo (•OH, tres electrones).
- *Absorción de la energía radiante* (p. ej., luz ultravioleta, rayos X). Por ejemplo, la radiación ionizante puede hidrolizar el agua en radicales libres •OH e hidrógeno (H).
- Se producen picos rápidos de ERO en los leucocitos activados durante la *inflamación*. Esto se explica por una reacción controlada de forma precisa en un complejo multiproteico de la membrana plasmática que emplea una NADPH oxidasa para la reacción redox (v. capítulo 2). Además, algunas oxidasas intracelulares (como la xantina oxidasa) generan (O₂^{•-}).
- *El metabolismo enzimático de las sustancias químicas o fármacos exógenos* puede generar radicales libres que no se corresponden con ERO, pero que tienen efectos similares (p. ej., CCl₄ puede generar CCl₃, que se comenta más adelante en este capítulo).

- **Los metales de transición**, como el hierro o el cobre, donan o aceptan electrones libres durante las reacciones intracelulares y catalizan la formación de radicales libres, como en la reacción de Fenton ($\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH} + \text{OH}^-$). Dado que la mayor parte del hierro libre intracelular se encuentra en forma férrica (Fe^{3+}), se debe reducir a la forma ferrosa (Fe^{2+}) para poder participar en esta reacción de Fenton. Esta reducción puede estimularse con (O_2^-), y por eso las fuentes de hierro y (O_2^-) pueden colaborar en las lesiones celulares oxidativas.
- **El óxido nítrico (NO)** es un importante mediador químico generado por las células endoteliales, macrófagos, neuronas y otros tipos celulares (v. capítulo 2) y se puede comportar como radical libre y también convertirse en un anión peroxinitrito muy reactivo (ONOO^-), además de en NO_2 y NO_3^- .²²

Eliminación de los radicales libres. Los radicales libres son inestables de forma inherente y muestran tendencia a la desaparición espontánea. Por ejemplo, el (O_2^-) es inestable y desaparece de forma espontánea para generar O_2 y H_2O_2 en presencia de agua. Además, las células han desarrollado mecanismos enzimáticos y no enzimáticos múltiples para eliminar los radicales libres y reducir de este modo las lesiones (v. fig. 1-20). Entre ellos se incluyen:

- Los **antioxidantes** pueden bloquear la iniciación de la formación de radicales libres o inactivarlos (es decir, barrer). Ejemplos de este grupo son las vitaminas liposolubles E y A, además del ácido ascórbico y el glutatión citosólico.
- Como ya se ha comentado, el **hierro** y el **cobre** pueden catalizar la formación de ERO. Las concentraciones de estos metales reactivos se mantienen en niveles mínimos mediante su unión a

proteínas de almacenamiento y transporte (p. ej., transferrina, ferritina, lactoferrina y ceruloplasmina), de forma que la formación de ERO sea mínima.

- Una serie de **enzimas** se comportan como sistemas de eliminación de radicales libres y degradan H_2O_2 y (O_2^-).^{21,23} Estas enzimas se localizan cerca de los lugares de producción de oxidantes e incluyen:
 1. **Catalasa**, presente en los peroxisomas, que descompone H_2O_2 ($2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$).
 2. **Superóxido dismutasas (SOD)**, presentes en muchos tipos celulares y que convierten (O_2^-) en H_2O_2 ($2(\text{O}_2^-) + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$). Dentro de este grupo se incluyen las SOD de manganeso, que se localizan en la mitocondria, y las SOD de cobre-cinc, que se localizan en el citosol.
 3. **La glutatión peroxidasa** también protege frente a las lesiones al catalizar la degradación de los radicales libres ($\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{GSH} \rightarrow \text{GSSG}$ [homodímero de glutatión] + $2\text{H}_2\text{O}$ o $2\text{OH} + 2\text{GSH} \rightarrow \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$). El cociente entre el glutatión oxidado (GSSG) y reducido (GSH) a nivel intracelular refleja el estado oxidativo de la célula y es un importante indicador de la capacidad de la célula para detoxificar las ERO.

Efectos patológicos de los radicales libres. Los efectos de las ERO y otros radicales libres son múltiples, pero existen tres reacciones de especial importancia para las lesiones celulares (v. fig. 1-20):

- **Peroxidación lipídica en las membranas.** En presencia del O_2 , los radicales libres pueden provocar la peroxidación de los lípidos de las membranas plasmáticas y de los orgánulos. Las lesiones oxidativas se inician cuando dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados de los lípidos de las membranas son atacados por

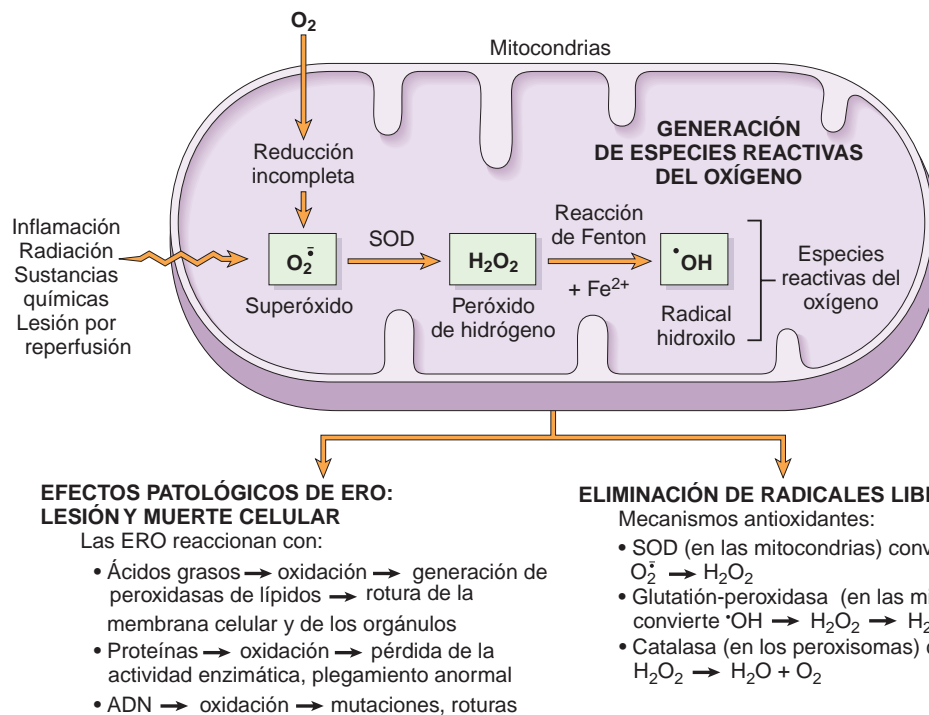


FIGURA 1-20 El papel de las especies reactivas del oxígeno (ERO) en la lesión celular. El O_2 se convierte en superóxido (O_2^-) por enzimas oxidativas del retículo endoplásmico (RE), las mitocondrias, la membrana plasmática, los peroxisomas y el citosol. (O_2^-) se convierte en H_2O_2 mediante dismutación y posteriormente en $\cdot\text{OH}$ por la reacción de Fenton catalizada por $\text{Cu}^{2+}/\text{Fe}^{2+}$. H_2O_2 se produce también directamente a partir de las oxidasas en los peroxisomas (no se muestra). La consiguiente lesión por radicales libres de los lípidos (peroxidación), las proteínas y el ADN condiciona daños en numerosos componentes celulares. Las principales enzimas antioxidantes son la superóxido-dismutasa (SOD), la glutatión-peroxidasa y la catalasa.

los radicales libres derivados del O_2 , especialmente por $\cdot OH$. Las interacciones entre los radicales libres y los lípidos generan peróxidos, que son a su vez inestables y reactivos, y se produce la consiguiente reacción autocatalítica (llamada *propagación*), que puede determinar extensas lesiones de la membrana.

- **Modificación oxidativa de las proteínas.** Los radicales libres inducen la oxidación de las cadenas laterales de los aminoácidos, la formación de enlaces cruzados entre las proteínas (es decir, puentes disulfuro) y la oxidación del esqueleto de las proteínas. La modificación oxidativa de las proteínas puede determinar lesiones en los sitios activos de las enzimas, alterar la forma de las proteínas estructurales y fomentar la degradación por los proteasomas de las proteínas desplegadas o mal plegadas, generando el caos por toda la célula.
- **Lesiones en el ADN.** Los radicales libres pueden producir roturas en una o en ambas hebras del ADN, provocar enlaces cruzados en las hebras del ADN y formar aductos. Las lesiones oxidativas del ADN se han relacionado con el envejecimiento celular (se comenta en este mismo capítulo más adelante) y en la transformación maligna de las células (v. capítulo 7).

La percepción tradicional de los radicales libres era que provocaban lesiones celulares y muerte mediante necrosis y, de hecho, la producción de ERO es un signo que suele anteceder a la necrosis. Sin embargo, no está claro si los radicales libres pueden inducir también la apoptosis.²⁴ Estudios recientes han demostrado el papel de las ERO en la transmisión de señales por una serie de receptores celulares y sustancias bioquímicas intermediarias.²⁵ De hecho, según una hipótesis, las principales acciones de (O_2^-) se deben a su capacidad de estimular la producción de enzimas degradantes más que a las lesiones directas de las macromoléculas. También es posible que estas moléculas con capacidad mortal realicen importantes funciones fisiológicas.²⁶

DEFECTOS EN LA PERMEABILIDAD DE LA MEMBRANA

La pérdida precoz de la permeabilidad selectiva de la membrana que culmina con un daño franco de la misma es un rasgo constante en la mayor parte de los tipos de lesiones celulares (salvo en la apoptosis). Las lesiones de la membrana afectan a las funciones y la integridad de todas las membranas celulares. A continuación se comentan los mecanismos y las consecuencias patológicas de las lesiones de la membrana.

Mecanismos de la lesión de la membrana. En las células isquémicas, las alteraciones de la membrana pueden ser consecuencia del agotamiento del ATP y de la activación mediada por el calcio de las fosfolipasas (v. más adelante). La membrana plasmática se puede lesionar también de forma directa por varias toxinas bacterianas, proteínas virales, componentes líticos del complemento y diversos agentes físicos y químicos. Varios mecanismos bioquímicos pueden contribuir a las lesiones de la membrana (fig. 1-21):

- **Especies reactivas del oxígeno.** Los radicales libres del oxígeno provocan lesiones en las células mediante peroxidación lipídica, según se ha comentado antes.
- **Reducción de la síntesis de fosfolípidos.** La producción celular de fosfolípidos se reduce como consecuencia de un fallo en la función mitocondrial o de la hipoxia, ya que ambos reducen la producción de ATP y afectan de este modo a las actividades enzimáticas que dependen de la energía. La menor síntesis de fosfolípidos puede alterar todas las membranas celulares, incluidas las de las propias mitocondrias.

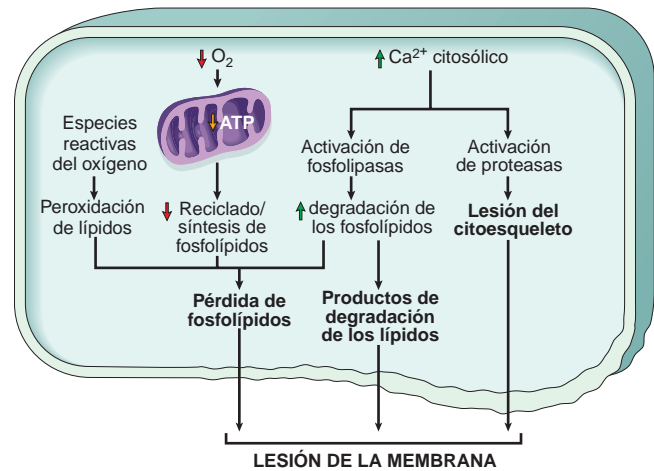


FIGURA 1-21 Mecanismos de la lesión de la membrana en el daño celular. La isquemia se asocia típicamente a una reducción de O_2 con aumento del Ca^{2+} citosólico, pero también se pueden observar cambios similares en otros tipos de lesiones celulares. Las especies reactivas del oxígeno, que a menudo se producen durante la reperusión de los tejidos isquémicos, también provocan lesiones en la membrana (no se muestran).

- **Aumento de la degradación de los fosfolípidos.** En las lesiones celulares graves se observa un aumento de la degradación de los fosfolípidos de la membrana, posiblemente por la activación de las fosfolipasas endógenas, por el aumento de las concentraciones de Ca^{2+} en el citosol y las mitocondrias.¹⁹ La degradación de los fosfolípidos determina la acumulación de *productos de degradación de los lípidos*, entre los que se incluyen ácidos grasos libres no esterificados, acil carnitina y lisofosfolípidos, que tienen un efecto detergente sobre las membranas. También se pueden insertar en la bicapa lipídica de la membrana o intercambiarse con los fosfolípidos de la misma, lo que puede provocar cambios en la permeabilidad y alteraciones electrofisiológicas.
- **Alteraciones del citoesqueleto.** Los filamentos del citoesqueleto sirven como anclas que conectan la membrana plasmática con el interior de la célula. La activación de las proteasas por el incremento del calcio citosólico puede causar lesiones en elementos del citoesqueleto. Cuando existe edema celular, estas lesiones condicionan, especialmente en las células miocárdicas, una separación entre la membrana celular y el citoesqueleto, y esto hace que las células se vuelvan susceptibles al estiramiento y la rotura.

Consecuencias de las lesiones de la membrana. La localización más importante de la lesión de la membrana durante el daño celular incluye la membrana de la mitocondria, la membrana plasmática y las membranas de los lisosomas.

- **Lesiones de las membranas mitocondriales.** Como se ha comentado antes, las lesiones de las membranas mitocondriales condicionan la apertura del poro de transición de la permeabilidad mitocondrial, lo que reduce el ATP y determina la liberación de proteínas, que desencadenan la muerte por apoptosis.
- **Lesiones de la membrana plasmática.** La lesión de la membrana plasmática determina una pérdida del equilibrio osmótico con entrada de líquidos e iones a la célula y pérdida del contenido celular. Las células también pierden los metabolitos esenciales para la reconstitución del ATP, y esto agota todavía más sus reservas de energía.
- **Las lesiones de las membranas lisosómicas** permiten la salida de las enzimas hacia el citoplasma con activación de las hidrolasas

ácidas con el pH intracelular ácido en la célula dañada (p. ej., isquémica). Los lisosomas contienen ARNasas, ADNasas, proteasas, fosfatasa, glucosidasas y catepsinas. La activación de estas enzimas permite la digestión enzimática de las proteínas, ARN, ADN y glucógeno, y la célula muere mediante necrosis.

LESIONES DEL ADN Y LAS PROTEÍNAS

Las células disponen de mecanismos para reparar las lesiones del ADN, pero cuando estas lesiones son demasiado graves para poder corregirlas (p. ej., tras la exposición del ADN a fármacos, radiaciones o estrés oxidativo), la célula inicia un programa de suicidio que culmina en la muerte mediante apoptosis. Se desencadena una reacción similar por las proteínas plegadas de forma inadecuada, bien por mutaciones hereditarias o por estímulos externos, como los radicales libres. Dado que estos mecanismos de lesión celular producen de forma típica la apoptosis, se analizan más adelante en este mismo capítulo.

Antes de terminar el comentario sobre los mecanismos de lesión celular, es importante tener en consideración los posibles acontecimientos que determinan cuándo una lesión reversible pasa a ser irreversible y progresa a la muerte celular. La importancia clínica de esta pregunta es evidente; si pudiéramos darle respuesta, podríamos diseñar estrategias de prevención para que las lesiones celulares no tuvieran consecuencias deletéreas permanentes. Sin embargo, los mecanismos moleculares que relacionan la mayor parte de las lesiones celulares con la muerte final de la célula se han mostrado esquivos por diversos motivos. El «punto sin retorno» en el que la lesión se vuelve ya irreversible está todavía sin definir y no se dispone de correlatos patológicos o bioquímicos fiables de irreversibilidad. *Dos fenómenos que caracterizan de forma constante la irreversibilidad son la incapacidad de revertir la disfunción mitocondrial (falta de fosforilación oxidativa y de producción de ATP) incluso tras la resolución de la lesión original y profundas alteraciones en la función de la membrana.* Como se ha comentado antes, las lesiones de las membranas lisosómicas provocan la disolución enzimática de la célula lesionada que caracteriza a la necrosis.

La fuga de las proteínas intracelulares a través de la membrana celular dañada y en último término su paso a la circulación se puede emplear como un método para detectar las lesiones celulares específicas y la necrosis en muestras de suero sanguíneo. Por ejemplo, el músculo cardíaco contiene una isoforma específica de la enzima creatina cinasa y de la proteína contráctil troponina; el hígado (y en concreto el epitelio del conducto biliar) contiene una isoforma de la enzima fosfatasa alcalina; y los hepatocitos contienen transaminasas. Las lesiones irreversibles y la muerte celular en estos tejidos determinan un aumento de la concentración de estas proteínas en la sangre y la determinación de estos biomarcadores puede utilizarse en clínica para valorar las lesiones de estos tejidos.

Correlaciones clínico-patológicas: ejemplos seleccionados de lesión celular y necrosis

Tras revisar de forma breve las causas, la morfología y los mecanismos de las lesiones celulares y la muerte celular por necrosis, se van a describir algunas formas frecuentes y con importancia clínica de lesión celular que culminan de forma típica en necrosis. Estos ejemplos ilustran muchos de los mecanismos y las secuencias de acontecimientos de la lesión celular descritas antes.

LESIÓN ISQUÉMICA E HIPÓXICA

Se trata del tipo más frecuente de lesión celular en medicina clínica y se ha estudiado mucho en las personas, los animales experimentales y los sistemas de cultivo. La hipoxia, que es una reducción de la disponibilidad de oxígeno, se puede producir en diversas situaciones clínicas, como se ha descrito antes. Por otro lado, en la isquemia el aporte de oxígeno y nutrientes se reduce sobre todo porque disminuye el flujo de sangre como consecuencia de la obstrucción mecánica en el sistema arterial. También se puede deber a una reducción del drenaje venoso. A diferencia de lo que sucede en la hipoxia, durante la cual se puede mantener la producción de energía mediante glucólisis anaerobia, en la isquemia se afecta el aporte de sustratos para la glucólisis. Por tanto, en los tejidos isquémicos no sólo queda comprometido el metabolismo aerobio, sino que también la producción anaerobia de energía se interrumpe cuando se agotan los sustratos para la glucólisis o cuando esta se inhibe por la acumulación de metabolitos que deberían haberse eliminado por el flujo sanguíneo. Por este motivo, *la isquemia suele provocar lesiones celulares y tisulares más rápidas y graves que la hipoxia no asociada a isquemia.*

Mecanismos de las lesiones celulares por isquemia

La secuencia de acontecimientos tras la hipoxia o la isquemia refleja muchas de las alteraciones bioquímicas descritas antes para la lesión celular. Cuando se reduce la tensión de oxígeno dentro de la célula, se pierde la fosforilación oxidativa y disminuye la producción de ATP. Este agotamiento de ATP condiciona un fallo de la bomba de sodio, con pérdida del potasio, entrada de sodio y agua, y edema celular. También se produce entrada de Ca^{2+} , que se asocia a muchos efectos perniciosos. Se produce una pérdida progresiva de glucógeno y disminuye la síntesis de proteínas. Las consecuencias funcionales en esta fase pueden ser graves. Por ejemplo, el músculo cardíaco deja de contraerse a los 60 s de la oclusión de la coronaria. Sin embargo, debe recordarse que esta pérdida de la contractilidad no implica la muerte celular. Si persiste la hipoxia, el agotamiento progresivo del ATP produce un deterioro mayor. El citoesqueleto se dispersa y esto condiciona una pérdida de algunas características ultraestructurales, como las microvellosidades y la formación de «bullas» en la superficie celular (v. figs. 1-9 y 1-10). Las «figuras de mielina», generadas por las membranas celulares en degeneración, se identifican dentro del citoplasma (en vacuolas autofágicas) o a nivel extracelular. Se considera que se producen por el desenmascaramiento de los grupos fosfatados, lo que induce la captación e intercalado del agua entre las pilas laminares de las membranas. En este momento, las mitocondrias suelen estar edematosas por pérdida del control del volumen en estos orgánulos; el RE sigue dilatado; y toda la célula muestra un importante edema con aumento de las concentraciones de agua, sodio y cloruro, y una reducción de la concentración de potasio. *Si se recupera el oxígeno, todos estos trastornos serán reversibles.*

Si la isquemia persiste, se producen lesiones irreversibles y necrosis. Las lesiones irreversibles se asocian morfológicamente a un edema importante de las mitocondrias, daño extenso de las membranas plasmáticas (con figuras de mielina) y edema de los lisosomas (v. fig. 1-10C). Aparecen unas densidades grandes amorfas y floculentas en la matriz mitocondrial. En el miocardio, estas lesiones indican un daño irreversible y se pueden encontrar ya a los 30-40 min de isquemia. Se produce una entrada masiva de calcio a la célula, sobre todo cuando la zona de isquemia se reperfundee. La muerte se produce sobre todo por necrosis, aunque también participa la apoptosis. La vía apoptótica posiblemente se active de la liberación de

moléculas proapoptosis por las mitocondrias permeables. Los componentes celulares se van degradando de forma progresiva y se produce una salida generalizada de las enzimas celulares hacia el espacio extracelular, con entrada de macromoléculas extracelulares desde el espacio intersticial a las células moribundas. Por último, las células muertas se sustituyen por grandes masas de fosfolípidos en forma de figuras de mielina. Estas son fagocitadas por los leucocitos o degradadas a ácidos grasos. La *calcificación* de estos residuos de ácidos grasos puede producirse y originar jabones cálcicos.

Como se ha comentado antes, la fuga de las enzimas intracelulares y otras proteínas a través de una membrana plasmática con una permeabilidad anormal y hacia la sangre permite disponer de indicadores clínicos importantes de muerte celular. Por ejemplo, el aumento de las concentraciones séricas de creatina cinasa cardíaca MB y de troponina son signos precoces de infarto de miocardio y se detectan antes de que el infarto se asocie a manifestaciones morfológicas (v. capítulo 12).

Las células de los mamíferos han desarrollado respuestas de protección frente al estrés por la hipoxia. Las mejor definidas de las mismas son la inducción del *factor inducible de la hipoxia 1*, que induce la formación de neovasos, estimula las vías de supervivencia celular y fomenta la glucólisis anaerobia.²⁷ Todavía falta por determinar si la comprensión de estos mecanismos sensores del oxígeno permitirá desarrollar nuevas estrategias para la prevención o el tratamiento de las lesiones celulares isquémicas o hipóxicas.

A pesar de las múltiples investigaciones sobre modelos experimentales, todavía no se ha encontrado un abordaje terapéutico fiable para reducir las consecuencias lesivas de la isquemia en clínica. La estrategia que parece más útil en las lesiones isquémicas (y traumáticas) cerebrales y en las lesiones medulares es la inducción transitoria de una hipotermia (reducción de la temperatura corporal central a 35,5°C). Con este tratamiento se reducen las necesidades metabólicas de las células estresadas, mejora el edema celular, se suprime la formación de radicales libres y se inhibe la respuesta inflamatoria del anfitrión. Todos estos factores pueden contribuir a reducir las lesiones celulares y tisulares.²⁸

LESIÓN POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

La recuperación del flujo sanguíneo hacia los tejidos isquémicos puede fomentar la recuperación de las células con lesiones reversibles. Sin embargo, en determinadas circunstancias, cuando se recupera el flujo hacia células que han tenido una isquemia, pero no han muerto, se produce una exacerbación paradójica de la lesión y evoluciona de forma acelerada. En consecuencia, *los tejidos reperfundidos pueden sufrir una pérdida adicional de células, además de las que sufrieron lesiones irreversibles al final de la isquemia*. Este fenómeno, que se llama *lesión por isquemia-reperfusión*, es importante a nivel clínico, porque contribuye a las lesiones tisulares durante los infartos de miocardio y cerebrales y tras los tratamientos orientados a recuperar el flujo sanguíneo (v. capítulos 12 y 28).

¿Cómo se producen las lesiones por reperfusión? La respuesta más probable es que se *activan nuevos procesos lesivos* durante la reperfusión, que provocan la muerte de células que se podrían haber recuperado.²⁹ Se han propuesto varios mecanismos:

- Pueden iniciarse lesiones nuevas durante la reoxigenación por el aumento en la producción de *especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno* en las células parenquimatosas y endoteliales y los leucocitos que infiltran la zona.^{30,31} Estos radicales libres se pueden producir en los tejidos reperfundidos como consecuencia de las lesiones mitocondriales, que determinan una reducción

incompleta del oxígeno, o por la acción de las oxidasas en los leucocitos, células endoteliales o células parenquimatosas. Los mecanismos de defensa antioxidante de las células se pueden ver comprometidos en la isquemia, lo que favorece la acumulación de los radicales libres. Otros mediadores de las lesiones celulares, como el calcio, pueden entrar también a las células reperfundidas y causar daños en diversos orgánulos, incluidas las mitocondrias, aumentando la producción de radicales libres.

- La lesión isquémica se asocia a *inflamación* por la producción de citocinas y el aumento de expresión de las moléculas de adhesión por parte de las células parenquimatosas y endoteliales hipóxicas, que reclutan a los neutrófilos circulantes hacia los tejidos reperfundidos.³² La inflamación provoca daños tisulares adicionales (v. capítulo 2). La importancia de la llegada de los neutrófilos en las lesiones por reperfusión se ha demostrado de forma experimental mediante la capacidad de las intervenciones antiinflamatorias, como el tratamiento con anticuerpos inhibidores de las citocinas o las moléculas de adhesión, de reducir la magnitud de las lesiones.
- La activación del *sistema del complemento* puede contribuir también a las lesiones por isquemia-reperfusión.³³ El sistema del complemento participa en las defensas del anfitrión y es un importante mecanismo en las lesiones inmunitarias (v. capítulo 6). Algunos anticuerpos IgM muestran tendencia a depositarse en los tejidos isquémicos por motivos desconocidos y, cuando se reinicia el flujo, las proteínas del complemento se ligan a los anticuerpos depositados, se activan y provocan más lesiones celulares e inflamación.³⁴

LESIONES POR SUSTANCIAS QUÍMICAS (TÓXICOS)

Las lesiones químicas siguen siendo un problema frecuente en medicina clínica y constituyen una limitación fundamental del tratamiento farmacológico. Dado que muchos fármacos se metabolizan en el hígado, este órgano es una diana frecuente de la toxicidad farmacológica. De hecho, las lesiones tóxicas hepáticas posiblemente son el motivo más frecuente para interrumpir el uso terapéutico o el desarrollo de un fármaco.³⁵ Los mecanismos mediante los cuales algunas sustancias químicas, fármacos y toxinas producen lesiones se describen con mayor detalle en el capítulo 9 en el comentario sobre enfermedades ambientales. En este capítulo se analizan las principales vías de las lesiones químicas con algunos ejemplos seleccionados.

Las sustancias químicas inducen daño celular por uno de dos mecanismos generales:³⁶

- Algunas sustancias químicas lesionan las células *de forma directa*, combinándose con componentes moleculares esenciales. Por ejemplo, en la intoxicación por cloruro de mercurio, el mercurio se liga a los grupos sulfhidrido de las proteínas de la membrana celular y aumenta su permeabilidad inhibiendo el transporte de iones. En estos casos, el daño máximo se localiza en las células que utilizan, absorben, excretan o concentran las sustancias químicas, que en el caso del cloruro de mercurio son las células renales y del tubo digestivo (v. capítulo 9). El *cianuro* intoxica las citocromo oxidasas mitocondriales, inhibiendo de este modo la fosforilación oxidativa. Muchos fármacos quimioterápicos antineoplásicos y antibióticos también causan lesiones celulares mediante un efecto citotóxico directo.
- La mayor parte de las sustancias químicas no muestran actividad biológica en su forma nativa, sino que se tienen que convertir en metabolitos tóxicos reactivos, que actúan a su vez sobre las

moléculas diana. Esta modificación se suele realizar mediante las oxidasas de función mixta del citocromo P-450 del RE liso hepático y de otros órganos. Los metabolitos tóxicos producen lesiones en la membrana y daño celular fundamentalmente mediante la formación de *radicales libres* y la consiguiente peroxidación de los lípidos; la unión covalente directa a las proteínas y los lípidos de la membrana también puede contribuir. Por ejemplo, el CCl_4 , que se usaba mucho antes en las tintorerías, se convierte por el citocromo P-450 en un radical libre muy reactivo $\cdot\text{CCl}_3$, que produce la peroxidación de los lípidos y lesiona muchas estructuras celulares. El paracetamol, un analgésico, también se convierte en un producto tóxico durante su detoxificación hepática, lo que produce daño celular. Estos y otros ejemplos de lesiones por sustancias químicas se describen en el capítulo 9.

Apoptosis

La *apoptosis* es una vía de muerte celular inducida mediante un programa de suicidio regulado de forma muy estrecha en el que las células destinadas a morir activan una serie de enzimas responsables de degradar el ADN nuclear y las proteínas nucleares y citoplasmáticas propias. Las células apoptóticas se rompen en fragmentos, llamados cuerpos apoptóticos, que contienen parte del citoplasma y el núcleo. La membrana plasmática de las células y los cuerpos apoptóticos queda intacta, pero su estructura sufre alteraciones tales que se convierte en una diana «apetecible» para los fagocitos. Las células muertas y sus fragmentos son devorados con rapidez, antes de que su contenido se salga, y por eso la muerte por este mecanismo no induce una reacción inflamatoria en el anfitrión. Este proceso fue descrito en 1972 por el aspecto morfológico característico de los fragmentos rodeados de membrana procedentes de las células, y se llamó así por el término griego que alude a la «degeneración». ³⁷ Pronto se observó que la apoptosis era un mecanismo especial de muerte celular, distinto de la necrosis, que se caracteriza por la pérdida de la integridad de la membrana, la digestión enzimática de las células, la salida del contenido celular y, con frecuencia, la reacción por parte del anfitrión (v. fig. 1-8 y tabla 1-2). Sin embargo, la apoptosis y la necrosis pueden coexistir en algunos casos, y la apoptosis inducida por algunos estímulos patológicos puede evolucionar a necrosis.

CAUSAS DE LA APOPTOSIS

La apoptosis suele producirse durante el desarrollo y toda la edad adulta, y permite eliminar las células no deseadas, envejecidas o potencialmente dañinas. Se trata de un acontecimiento patológico cuando las células enfermas sufren lesiones no susceptibles de ser reparadas y se eliminan.

Apoptosis en situaciones fisiológicas

La muerte por apoptosis es un fenómeno normal que permite eliminar las células que ya no se necesitan y mantener un número estable de diversas poblaciones en los tejidos. Es importante en las siguientes situaciones fisiológicas:

- La *destrucción celular programada durante la embriogénesis*, que incluye la implantación, organogénesis, involución durante el desarrollo y metamorfosis. El término «muerte celular programada» se acuñó de forma inicial para aludir a la muerte de unos tipos

específicos de células en momentos definidos durante el desarrollo de un organismo. ³⁸ La apoptosis es un término genérico para este patrón de muerte celular, sea cual sea su contexto, pero con frecuencia se emplea como sinónimo de «muerte celular programada».

- La *involución de tejidos dependientes de hormonas cuando se produce una falta de las mismas*, como la degradación de las células endometriales durante el ciclo menstrual, la atresia de las células foliculares ováricas en la menopausia, la regresión de la mama lactante tras el destete o la atrofia prostática tras la castración.
- La *pérdida celular en poblaciones celulares en proliferación*, como los linfocitos inmaduros que no expresan receptores antigénicos útiles en la médula ósea y el timo (v. capítulo 6), los linfocitos B de los centros germinales y las células epiteliales de las criptas intestinales, como para mantener un número constante (*homeostasis*).
- La *eliminación de linfocitos autorreactivos potencialmente lesivos*, bien antes o después de que completen su maduración para prevenir las reacciones frente a los tejidos propios (v. capítulo 6).
- La muerte de células del anfitrión que han cumplido su misión, como los neutrófilos en las *respuestas inflamatorias agudas* y los linfocitos al final de la *respuesta inmunitaria*. En estas situaciones, las células experimentan apoptosis porque quedan privadas de sus señales de supervivencia necesarias, como los factores de crecimiento.

Apoptosis en situaciones patológicas

La apoptosis elimina las células dañadas sin posibilidades de reparación sin inducir una reacción en el anfitrión, con el fin de limitar los daños colaterales en los tejidos. La muerte por apoptosis es responsable de la pérdida de las células en distintos estados patológicos:

- *Lesiones del ADN*. La radiación, los fármacos antineoplásicos citotóxicos y la hipoxia pueden causar lesiones en el ADN, bien de forma directa o mediante la producción de radicales libres. Cuando los mecanismos de reparación no consiguen resolver la lesión, la célula activa unos mecanismos intrínsecos para inducir la apoptosis. En estas situaciones parece que la eliminación de la célula es una alternativa mejor que arriesgarse a las mutaciones del ADN lesionado, que podrían culminar en una transformación maligna. Estos estímulos lesivos pueden provocar apoptosis cuando el daño es leve, pero dosis más altas del mismo estímulo pueden causar la muerte celular mediante necrosis.
- *Acumulación de proteínas mal plegadas*. Las proteínas mal plegadas aparecen por mutaciones en los genes que las codifican o por factores extrínsecos, como las lesiones causadas por los radicales libres. La acumulación excesiva de estas proteínas en el RE determina una situación llamada *estrés del RE*, que culmina en la muerte celular por apoptosis. La apoptosis causada por la acumulación de proteínas mal plegadas se ha considerado la base de varias enfermedades degenerativas del sistema nervioso central y otros órganos.
- *Muerte celular en algunas infecciones*, sobre todo de tipo viral, en las que la pérdida de células infectadas se debe sobre todo a la apoptosis que puede ser inducida por el virus (como en las infecciones por adenovirus o el VIH) o por la respuesta inmunitaria del anfitrión (como en la hepatitis viral). Una importante respuesta del anfitrión frente a los virus implica a los linfocitos T citotóxicos específicos frente a las proteínas virales, que inducen

la apoptosis de las células infectadas en un intento de eliminar los reservorios de la infección. Durante este proceso se pueden producir lesiones tisulares significativas. El mismo mecanismo mediado por los linfocitos T es responsable de la muerte celular en los tumores y en el rechazo celular de los trasplantes.

- *Atrofia patológica de órganos parenquimatosos tras la obstrucción de un conducto*, como sucede en el páncreas, la parótida o el riñón.

CAMBIOS MORFOLÓGICOS Y BIOQUÍMICOS EN LA APOPTOSIS

Antes de comentar los mecanismos de la apoptosis, se describen las características morfológicas y bioquímicas de este proceso.

Morfología. Las células que sufren apoptosis se caracterizan por los siguientes rasgos morfológicos, algunos de los cuales se reconocen mejor con microscopio electrónico (fig. 1-22 y v. fig. 1-8).

Retracción celular. La célula tiene un tamaño menor; el citoplasma es denso (v. fig. 1-22A); y los orgánulos, aunque son relativamente normales, se disponen de una forma más densa (recuerde que en otras formas de lesiones celulares

la característica precoz es el edema celular en lugar de la retracción).

Condensación de la cromatina. Se trata de la característica más típica de la apoptosis. La cromatina se agrega en la periferia, por debajo de la membrana nuclear, en masas densas de diversas formas y tamaños (v. fig. 1-22B). El propio núcleo se puede romper y genera dos o más fragmentos.

Formación de bullas citoplasmáticas y cuerpos apoptóticos. La célula apoptótica muestra en primer lugar una amplia formación de ampollas en la superficie, que posteriormente se fragmentan en cuerpos apoptóticos rodeados de membrana constituidos por citoplasma y orgánulos densamente agregados, asociados o no a fragmentos nucleares (v. fig. 1-22C).

Fagocitosis de las células o cuerpos apoptóticos, en general por los macrófagos. Los cuerpos apoptóticos son rápidamente ingeridos por los fagocitos y se degradan por las enzimas lisosómicas de los mismos.

Se cree que la membrana plasmática se conserva intacta durante la apoptosis, hasta las fases finales, cuando se vuelve permeable a los solutos retenidos con normalidad. Esta descripción clásica es correcta en la apoptosis propia de las situaciones fisiológicas, como la embriogenia y la eliminación

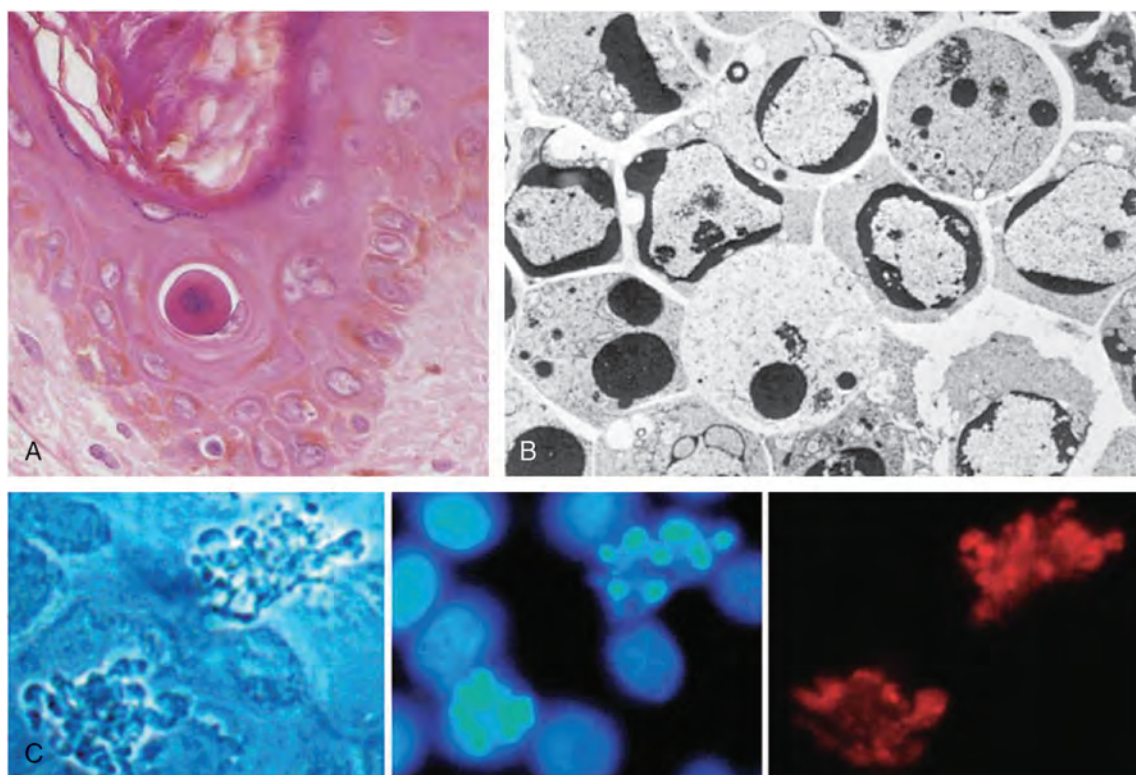


FIGURA 1-22 Características morfológicas de la apoptosis. **A.** Apoptosis de una célula epidérmica en una reacción inmunitaria. La célula se reduce de tamaño y contiene un citoplasma eosinófilo brillante y un núcleo condensado. **B.** Esta microfotografía electrónica de células en cultivo que experimentan apoptosis muestra algunos núcleos con semilunas periféricas de cromatina compactada y otras que son uniformemente densas o fragmentadas. **C.** Estas imágenes de células en cultivo que están experimentando apoptosis muestran bullas y formación de cuerpos apoptóticos (*panel izquierdo*, microfotografía de contraste de fase), una tinción para el ADN que muestra fragmentación de los núcleos (*panel central*) y la activación de la caspasa 3 (*panel derecho*, tinción de inmunofluorescencia con un anticuerpo específico para la forma activa de la caspasa-3, que se visualiza en color rojo). (**B.** tomado de Kerr JFR, Harmon BV: Definition and incidence of apoptosis: a historical perspective. In Tomei LD, Cope FO (eds): Apoptosis: The Molecular Basis of Cell Death. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991, pp 5-29; **C.** por cortesía del Dr. Zheng Dong, Medical College of Georgia, Augusta, GA.)

de las células inmunitarias. Sin embargo, no es raro encontrar tipos de muerte celular con rasgos de apoptosis y de necrosis tras muchos estímulos nocivos.³⁹ En estos casos, parece que la gravedad del estímulo, más que su naturaleza, condiciona la vía de muerte celular y que la necrosis es la más importante cuando se produce un agotamiento importante del ATP y lesiones en la membrana.

El estudio histológico de los tejidos teñidos con hematoxilina y eosina muestra las células apoptóticas como masas redondeadas u ovals de citoplasma eosinófilo teñido de forma muy intensa con fragmentos de cromatina nuclear densa (v. fig. 1-22A). Dado que la retracción celular y la formación de cuerpos apoptóticos suceden con rapidez y los fragmentos se fagocitan con rapidez, se puede producir un grado notable de apoptosis en los tejidos antes de que sea reconocible en los cortes histológicos. Además, la apoptosis no induce inflamación, a diferencia de la necrosis, lo que dificulta su reconocimiento histológico.

Características bioquímicas de la apoptosis

Las células apoptóticas suelen mostrar una serie de alteraciones bioquímicas características, que son la base de los cambios estructurales descritos antes.

Activación de las caspasas. Una característica especial de la apoptosis es la activación de varios miembros de una familia de proteasas de serina llamadas *caspasas*.⁴⁰ El término *caspasa* se basa en dos propiedades de esta familia de enzimas: la «c» alude a la proteasa de cisteína (es decir, es una enzima con cisteína en su sitio activo) y «aspasa» alude a la capacidad única de estas enzimas de romper las moléculas por detrás de los residuos de ácido aspártico. La familia de las caspasas, que actualmente incluye más de 10 miembros, se puede clasificar a nivel funcional en dos grupos: inhibidores y ejecutores, según el orden en el que se activan durante la apoptosis. Las caspasas iniciadoras incluyen las caspasas 8 y 9. Otras caspasas más, como las caspasas 3 y 6, se comportan como ejecutoras. Igual que muchas proteasas, las caspasas existen en forma de proenzimas inactivas, o cimógenos, que deben sufrir una degradación enzimática para activarse. La presencia de caspasas escindidas activadas es un marcador de apoptosis en las células (v. fig. 1-22C). Se comentará la participación de estas enzimas en la apoptosis más adelante en este mismo apartado.

Degradación de ADN y proteínas. Las células apoptóticas muestran una rotura característica del ADN en grandes fragmentos de 50 a 300 kilobases.⁴¹ Posteriormente se produce la rotura del ADN por las endonucleasas activadas por Ca^{2+} y Mg^{2+} en fragmentos cuyos tamaños son múltiplos de 180-200 pares de bases, lo que refleja una rotura entre las subunidades de los nucleosomas. Los fragmentos se pueden visualizar mediante electroforesis como «escaleras» de ADN (fig. 1-23). La actividad endonucleasa es la base también para la detección de la muerte celular con técnicas de citoquímica que reconocen las roturas en la doble cadena del ADN.⁴¹ Un patrón «difuso» de fragmentación del ADN se considera indicativo de necrosis, pero esto puede ser un fenómeno autolítico tardío y las escaleras de ADN típicas se pueden encontrar en algunos casos también en células necróticas.

Alteraciones de la membrana y reconocimiento por los fagocitos. La membrana plasmática de los cuerpos apoptóticos cambia de forma que se induce el reconocimiento de las células muertas por

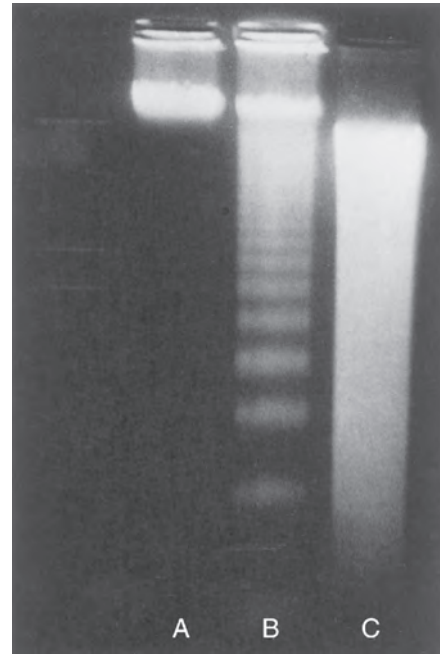


FIGURA 1-23 Electroforesis en gel de agarosa del ADN extraído de células en cultivo. Tinción de bromuro de etidio; fotografía realizada con luz ultravioleta. **Calle A.** Células viables en cultivo. **Calle B.** Cultivo de células expuestas al calor, que muestran una extensa apoptosis; obsérvese el patrón en escalera de los fragmentos del ADN, que representan múltiplos de oligonucleosomas. **Calle C.** Cultivo que muestra necrosis celular; obsérvese la iluminación difusa del ADN. (Tomado de Kerr JFR, Harmon BV: Definition and incidence of apoptosis: a historical perspective. In Tomei LD, Cope FO: Apoptosis: The Molecular Basis of Cell Death. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1991, p 13.)

los fagocitos. Uno de estos cambios es el desplazamiento de algunos fosfolípidos (sobre todo la fosfatidilserina) desde la hoja interna de la membrana a la externa, donde son reconocidos por los receptores de los fagocitos. Estos lípidos también se pueden detectar mediante la unión de una proteína llamada anexina V; por tanto, la tinción con anexina V se emplea mucho para identificar las células apoptóticas. La eliminación por parte de los fagocitos de las células apoptóticas se describe más adelante.

MECANISMOS DE LA APOPTOSIS

Todas las células contienen mecanismos intrínsecos que marcan la señal para la muerte o la supervivencia celular, y la apoptosis se produce por un desequilibrio en estas señales. Dado que la base de muchas enfermedades, como las enfermedades degenerativas y el cáncer, parece ser una apoptosis excesiva o defectuosa, existe un gran interés por aclarar los mecanismos de este tipo de muerte celular. Uno de los datos más llamativos encontrados es que los mecanismos básicos de la apoptosis, los genes y las proteínas que controlan el proceso y la secuencia de acontecimientos, se conservan en todos los organismos multicelulares.³⁸ De hecho, alguno de los hallazgos más espectaculares se han realizado a partir de observaciones en el nematodo *Caenorhabditis elegans*, cuyo desarrollo sigue un patrón de crecimiento celular seguido de muerte celular muy reproducible y programado. Los estudios de gusanos mutantes han permitido identificar genes específicos (llamados genes *ced*, que significan muerte celular anormal), que inician o inhiben la apoptosis y para los cuales se han descrito homólogos en mamíferos.³⁸

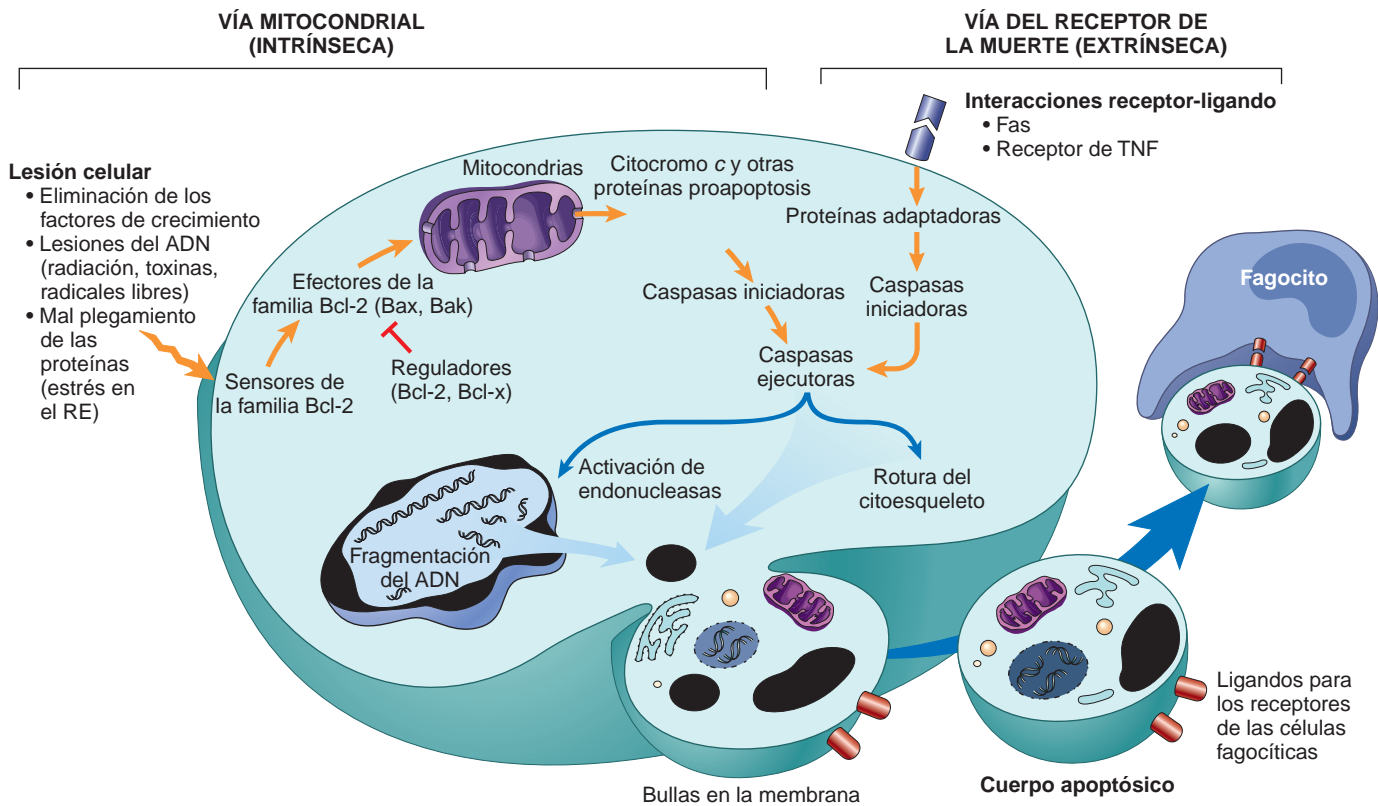


FIGURA 1-24 Mecanismos de la apoptosis. Las dos vías de la apoptosis se distinguen en su inducción y regulación, y ambas culminan en la activación de las caspasas «ejecutoras». La inducción de la apoptosis por la vía mitocondrial implica la acción de los sensores y efectos de la familia de Bcl-2, que induce la extravasación de las proteínas mitocondriales. También se muestran en esta misma imagen algunas de las proteínas antiapoptosis («reguladoras») que inhiben la extravasación de las mitocondrias y la activación de las caspasas dependiente del citocromo c en la vía mitocondrial. En la vía del receptor de muerte, la participación de estos receptores determina de forma directa la activación de las caspasas. Los reguladores de la activación de las caspasas mediados por los receptores de muerte no se muestran. RE, retículo endoplásmico; TNF, factor de necrosis tumoral.

El proceso de la apoptosis se puede dividir en una fase de iniciación, durante la cual algunas caspasas se vuelven activas a nivel catalítico, y otra fase de ejecución, durante la cual otras caspasas ponen en marcha la degradación de componentes celulares esenciales. *La iniciación de la apoptosis tiene lugar gracias a señales procedentes de dos vías fundamentales: la vía intrínseca o mitocondrial y la vía extrínseca o iniciada por receptor* (fig. 1-24).⁴² Estas vías son inducidas por distintos estímulos y en ellas participan distintos grupos de proteínas, aunque existe cierta comunicación entre ellas. Ambas vías convergen en la activación de las caspasas, que son los mediadores reales de la muerte celular.

La vía intrínseca (mitocondrial) de la apoptosis

La vía mitocondrial es el principal mecanismo de la apoptosis en todas las células de los mamíferos, y su papel en diversos procesos fisiológicos y patológicos está bien establecido. Esta vía de la apoptosis es consecuencia del aumento de la permeabilidad mitocondrial con liberación de moléculas proapoptóticas (inductores de muerte) en el citoplasma (fig. 1-25).⁴² Las mitocondrias son orgánulos importantes porque contienen proteínas esenciales para la vida, como el citocromo c, pero algunas de estas proteínas inician el programa de suicidio de la apoptosis cuando se liberan al citoplasma (porque esto indica que la célula no está sana). La liberación de proteínas mitocondriales se controla mediante un equilibrio finamente regulado entre los miembros pro- y antiapoptóticos de la familia de

proteínas Bcl.⁴³ Esta familia se llama *Bcl-2*, fue reconocida como un oncogén en el linfoma B y es homóloga de la proteína Ced-9 de *C. elegans*. Existen más de 20 miembros de la familia *Bcl* y la mayor parte se comportan como reguladores de la apoptosis. Los factores de crecimiento y otras señales de supervivencia estimulan la producción de proteínas antiapoptóticas, entre las cuales destacan por su importancia Bcl-2, Bcl-x y Mcl-1. Estas proteínas residen normalmente en el citoplasma y en las membranas mitocondriales, donde regulan la permeabilidad de las mitocondrias e impiden la fuga de proteínas mitocondriales capaces de activar la muerte celular (v. fig. 1-25A). Cuando las células se quedan sin señales de supervivencia o sufren lesiones en el ADN y cuando las proteínas mal plegadas inducen estrés en el RE, se activan los sensores de lesión o estrés. Estos sensores son también miembros de la familia *Bcl* e incluyen las proteínas llamadas Bim, Bid y Bad, que contienen un «dominio de homología de Bcl-2» único (el tercero de los cuatro dominios de este tipo presentes en Bcl-2) y se llaman «proteínas exclusivamente BH3». Los sensores activan a su vez dos efectores fundamentales (proapoptóticos), Bax y Bak, que forman oligómeros que se insertan en la membrana mitocondrial y crean canales que permiten a las proteínas de la membrana mitocondrial interna salir hacia el citoplasma. Las proteínas exclusivamente BH3 se pueden unir también a Bcl-2 y Bcl-x y bloquear su función. Al mismo tiempo, puede disminuir la síntesis de Bcl-2 y Bcl-x. El resultado neto de la activación Bax-Bak acoplado a la pérdida de las funciones protectoras de los miembros de la familia antiapoptosis de Bcl es la

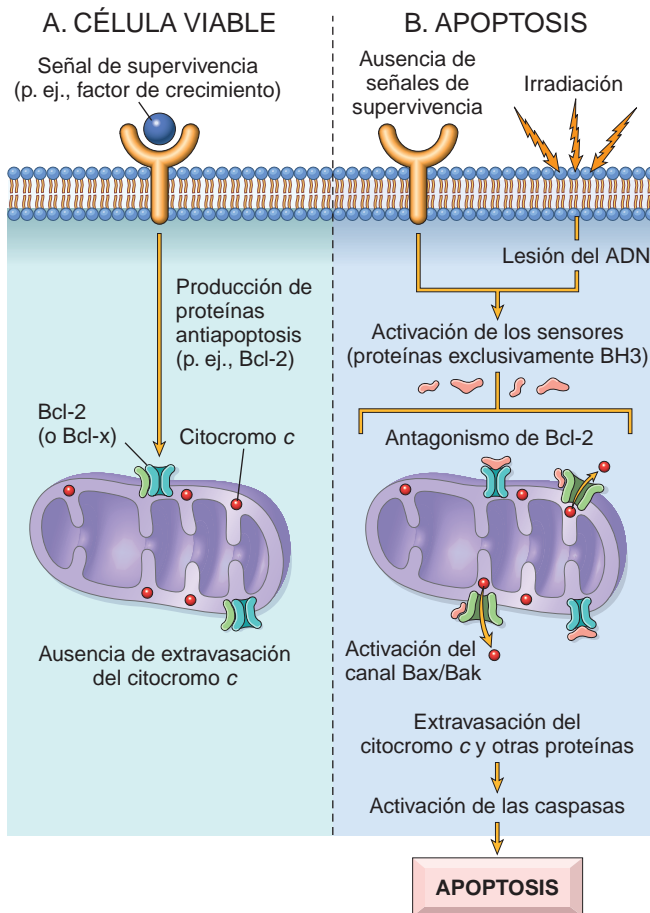


FIGURA 1-25 La vía intrínseca (mitocondrial) de la apoptosis. **A.** La viabilidad celular se mantiene mediante la inducción de las proteínas antiapoptosis, como Bcl-2, mediante las señales de supervivencia. Estas señales mantienen la integridad de las membranas mitocondriales e impiden la extravasación de las proteínas mitocondriales. **B.** La pérdida de las señales de supervivencia, las lesiones del ADN y otras agresiones activan unos sensores que antagonizan a las proteínas antiapoptosis y activan las proteínas proapoptosis, Bax y Bak, que forman canales en la membrana mitocondrial. La consiguiente extravasación del citocromo c (y otras proteínas, no se muestra) determina la activación de las caspasas y la apoptosis.

liberación hacia el citoplasma de varias proteínas mitocondriales que pueden activar la cascada de las caspasas (v. fig. 1-25B). Una de estas proteínas es el *citocromo c*, bien conocido por su participación en la respiración mitocondrial. Cuando se libera hacia el citosol, el citocromo c se liga a una proteína llamada Apaf-1 (factor 1 activador de la apoptosis, homólogo al Ced-4 de *C. elegans*), que forma un hexámero parecido a una rueda que se ha denominado *apoptosoma*.⁴⁴ Este complejo se puede ligar a la caspasa 9, la caspasa iniciadora clave de la vía mitocondrial, y la enzima separa las moléculas de caspasa 9 adyacentes, de forma que pone en marcha un proceso de autoamplificación. Otras proteínas mitocondriales, con nombres tan peculiares como Smac/DIABLO, entran al citoplasma, donde se unen a las proteínas citoplasmáticas que actúan como inhibidores fisiológicos de la apoptosis (las llamadas IAP) y las inactivan. La función normal de las IAP es bloquear la activación de las caspasas, incluidas las ejecutoras, como la caspasa 3, para mantener viva a la célula.^{45,46} Por tanto, la neutralización de estas IAP permite que se inicie la cascada de las caspasas.

Existen algunas pruebas de que la vía intrínseca de las caspasas se puede activar sin intervención de las mitocondrias.⁴⁷ La apoptosis

se puede iniciar mediante la activación de las caspasas proximalmente a las mitocondrias y el consiguiente aumento de la permeabilidad mitocondrial con liberación de moléculas proapoptóticas serviría para amplificar la señal de muerte. Sin embargo, los mecanismos de la apoptosis que tiene un inicio independiente de la mitocondria no se conocen bien.

La vía extrínseca (iniciada por los receptores de muerte) de la apoptosis

Esta vía se inicia por la unión de receptores de muerte en la membrana plasmática de diversas células.⁴⁸⁻⁵⁰ Los receptores de muerte son miembros de la familia de receptores del TNF que contienen un dominio citoplasmático implicado en las interacciones entre las proteínas y que se denomina *dominio de muerte* porque es esencial para la transmisión de señales apoptóticas (algunos miembros de la familia de receptores para TNF no contienen dominios de muerte citoplasmáticos y su función es activar cascadas inflamatorias [v. capítulo 2], y está mucho menos clara su implicación en la activación de la apoptosis). Los receptores de muerte mejor conocidos son el receptor de TNF de tipo 1 (TNFR1) y una proteína relacionada que se llama Fas (CD95), aunque se han descrito varios más. El mecanismo de la apoptosis inducida por estos receptores de muerte queda bien ilustrado por Fas, un receptor de muerte expresado en muchos tipos celulares (fig. 1-26). El ligando para Fas se llama Fas ligando (FasL). FasL se expresa en los linfocitos T que reconocen autoantígenos (y sirve para eliminar los linfocitos autoreactivos) y también en algunos linfocitos T citotóxicos (que destruyen las células

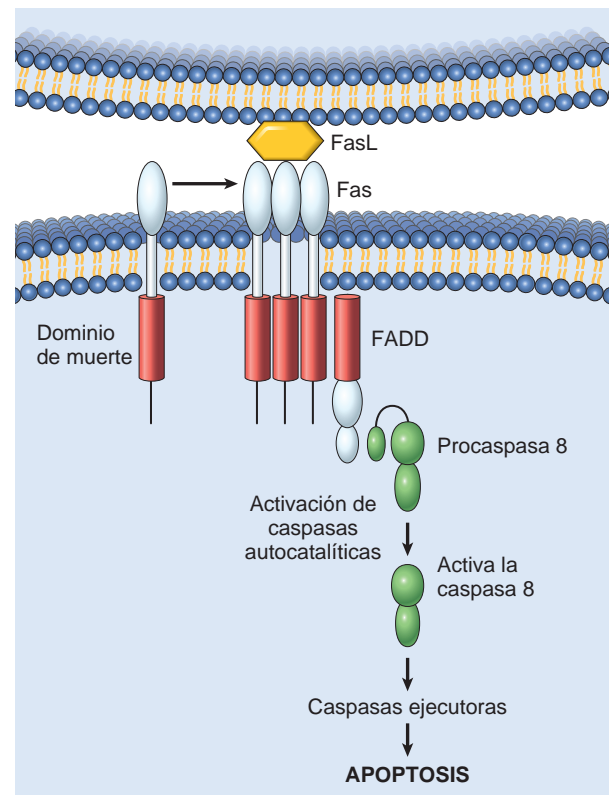


FIGURA 1-26 La vía extrínseca (iniciada por receptores de muerte) de la apoptosis, que se ilustra mediante los acontecimientos que suceden tras la activación de Fas. FADD, dominio de muerte asociado a Fas; FasL, ligando de Fas.

infectadas por virus y tumorales). Cuando el FasL se liga a Fas, se produce la unión de tres moléculas de Fas o más y sus dominios de muerte citoplasmática forman un sitio de unión para una proteína adaptadora que también contiene un dominio de muerte y que se llama FADD (del inglés, *Fas-associated death domain*). FADD, unido a los receptores de muerte, se liga a su vez a una forma inactiva de la caspasa 8 (y en humanos de la caspasa 10), de nuevo a través de un dominio de muerte. De este modo, se consigue que múltiples moléculas de procaspasa 8 queden próximas y se degraden entre ellas para generar caspasa 8 activa. Esta enzima puede, entonces, poner en marcha una cascada de activación de caspasas mediante la degradación y activación de otras procaspasas, y las enzimas activas son responsables de la fase de ejecución de la apoptosis (se comenta más adelante). Esta vía de la apoptosis se puede inhibir con una proteína llamada FLIP, que se une a la procaspasa 8, pero no la degrada ni puede activarla, porque no tiene un dominio proteasa.⁵¹ Algunos virus y células normales producen FLIP y emplean este inhibidor para protegerse de la apoptosis mediada por Fas.

Hemos descrito las vías extrínseca e intrínseca de inicio de la apoptosis por separado, porque, en su inicio, participan moléculas distintas, pero puede existir una interconexión entre ellas. Por ejemplo, en los hepatocitos y otros tipos de células, la transmisión de señales por Fas activa una proteína de tipo exclusivamente BH3 que se llama Bid, que a su vez activa la vía mitocondrial.

La fase de ejecución de la apoptosis

Las dos vías iniciadoras convergen en una cascada de activación de las caspasas, que son las responsables de la fase final de la apoptosis. Como ya se ha comentado, la vía mitocondrial culmina en la activación de la caspasa 9 iniciadora y la vía del receptor de la muerte activa las caspasas iniciadoras 8 y 10. Cuando la caspasa iniciadora se escinde para generar su forma activa, se pone en marcha el programa de muerte enzimática mediante una activación secuencial rápida de las caspasas ejecutoras. Las caspasas ejecutoras, como las caspasas 3 y 6, actúan sobre muchos componentes celulares. Por ejemplo, una vez activadas estas caspasas, escinden un inhibidor de la ADNasa citoplasmática, de forma que la ADNasa pasa a tener actividad enzimática. Esta enzima es la responsable de la característica rotura del ADN en fragmentos del tamaño de un nucleosoma, como se ha descrito antes. Las caspasas también degradan los componentes estructurales de la matriz nuclear e inducen la fragmentación de los núcleos. Algunos de los pasos de la apoptosis no se han caracterizado bien todavía. Por ejemplo, no se sabe cómo se modifica la estructura de la membrana plasmática en las células apoptóticas ni cómo se forman las bullas de la membrana o los cuerpos apoptóticos.

Eliminación de las células muertas

La formación de los cuerpos apoptóticos condiciona que las células queden convertidas en fragmentos «comestibles», que los fagocitos pueden engullir. Las células apoptóticas y sus fragmentos experimentan varios cambios en las membranas que inducen de forma activa su fagocitosis, de forma que son eliminados antes de sufrir una necrosis secundaria y liberar su contenido celular (lo que podría determinar inflamación dañina). En las células sanas existe fosfatidilserina en la membrana interna de la membrana plasmática, pero en las células apoptóticas este fosfolípido se «evierte» y se expresa en la capa externa de la membrana, donde se reconoce por varios receptores de los macrófagos. Las células que están muriendo en apoptosis secretan factores solubles, que atraen a los fagocitos.⁵²

Algunos cuerpos apoptóticos expresan trombospondina, una glucoproteína adhesiva que se reconoce por los fagocitos, y los propios macrófagos pueden producir proteínas que se ligan a las células apoptóticas (pero no a las células vivas), y esto marca a las células muertas para ser engullidas. Los cuerpos apoptóticos también se pueden rodear de anticuerpos naturales y proteínas del sistema del complemento, especialmente C1q, que son reconocidos por los fagocitos.⁵³ Por tanto, numerosos receptores de los fagocitos y ligandos inducidos en las células apoptóticas participan en la unión y deglución de estas células. El proceso de fagocitosis de estas células apoptóticas es tan eficiente que las células muertas desaparecen, con frecuencia en minutos, sin dejar rastro, y no existe inflamación, aunque la apoptosis sea extensa.

CORRELACIONES CLÍNICO-PATOLÓGICAS: APOPTOSIS EN LA SALUD Y LA ENFERMEDAD

Ejemplos de apoptosis

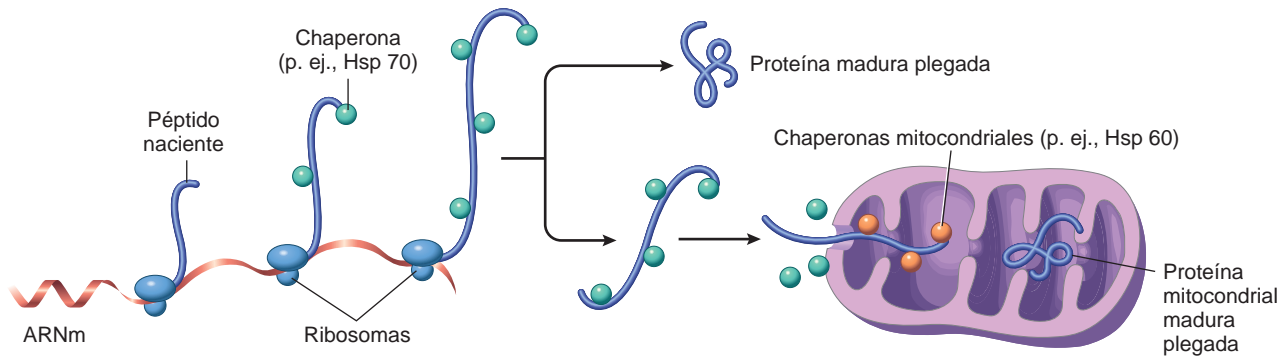
Se sabe que la muerte celular se produce por apoptosis en muchas situaciones, y los ejemplos seleccionados que a continuación se recogen ilustran la importancia de esta vía de muerte en la fisiología normal y en la enfermedad.⁵⁴

Falta de factores de crecimiento. Las células sensibles a hormonas que quedan privadas de la hormona importante, los linfocitos que no se estimulan por antígenos y citocinas, y las neuronas que no tienen factor de crecimiento nervioso mueren por apoptosis. En todas estas situaciones, la apoptosis se estimula por la vía intrínseca (mitocondrial) y se explica por una reducción de la síntesis de Bcl-2 y Bcl-x y activación de Bim y otros miembros proapoptóticos de la familia Bcl.

Lesión del ADN. La exposición de las células a radioterapia o quimioterápicos induce la apoptosis por un mecanismo que se inicia por la lesión del ADN (estrés genotóxico) y en el que participa el gen supresor de tumores p53.⁵⁵ La proteína p53 se acumula en las células que sufren lesiones en el ADN y detiene el ciclo celular (en fase G₁) para darle tiempo a repararse (v. capítulo 7). Sin embargo, cuando las lesiones son demasiado graves para poder repararlas con éxito, p53 activa la apoptosis. Cuando p53 está mutado o ausente (como sucede en algunos cánceres), no consigue inducir la apoptosis, y esto permite a las células con lesiones en el ADN sobrevivir. En estas células, las lesiones del ADN pueden causar mutaciones o traslocaciones que permiten la transformación neoplásica (v. capítulo 7). Por tanto, p53 realiza una función esencial como interruptor de «vida o muerte» tras el estrés genotóxico. El mecanismo mediante el cual p53 activa la maquinaria efectora de la muerte en sentido distal, es decir, las caspasas, resulta complejo, pero parece participar su función en la activación de la transcripción. Dentro de las proteínas cuya producción se estimula por p53 se encuentran varios miembros proapoptóticos de la familia Bcl, sobre todo Bax, Bak y algunas proteínas que contienen de forma exclusiva BH3, que se han descrito antes.

Mal plegamiento de las proteínas. Las chaperonas del RE controlan que el plegamiento de las proteínas recién sintetizadas sea correcto, y los polipéptidos mal plegados se marcan con ubiquitina y se eligen para la proteólisis en los proteasomas. Sin embargo, cuando las proteínas mal plegadas o no plegadas se acumulan en el RE por mutaciones hereditarias o estrés, se activan una serie de respuestas celulares, que se llaman en conjunto *respuesta frente a las proteínas no plegadas*.^{56,57} Esta respuesta frente a las proteínas no plegadas activa las vías de transmisión de señales que aumentan la producción de chaperonas, potencian la degradación por los proteasomas de las

A. PRODUCCIÓN Y ENSAMBLAJE DE LAS PROTEÍNAS NORMALES



B. RESPUESTAS A LAS PROTEÍNAS DESPLEGADAS

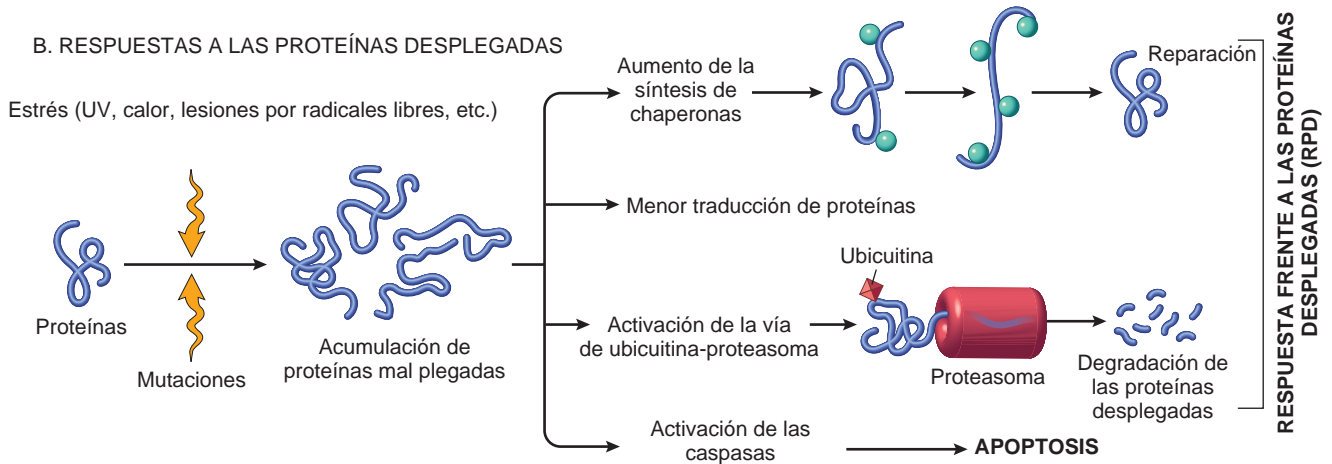


FIGURA 1-27 Mecanismos del plegamiento de las proteínas y de la respuesta de las proteínas desplegadas. **A.** Las chaperonas, como las proteínas del choque térmico (Hsp), protegen a las proteínas desplegadas o parcialmente plegadas de la degradación y guían a las proteínas hacia los orgánulos. **B.** Las proteínas plegadas de forma errónea activan una respuesta de protección a las proteínas desplegadas (RPD). Si esta respuesta resulta inadecuada para afrontar el número de proteínas mal plegadas, induce la apoptosis.

proteínas anormales y retrasan la traducción de las proteínas, para reducir la carga de proteínas mal plegadas en la célula (fig. 1-27). Sin embargo, cuando esta respuesta citoprotectora no consigue afrontar la acumulación de proteínas plegadas de forma errónea, la célula activa las caspasas e induce la apoptosis.⁵⁸⁻⁶⁰ Este proceso se llama *estrés del RE*. La acumulación intracelular de proteínas plegadas de forma anormal, causada por mutaciones genéticas, envejecimiento o factores ambientales desconocidos, se reconoce en este momento como una característica de algunas enfermedades neurodegenerativas, como las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington (v. capítulo 28), y posiblemente de la diabetes de tipo 2.⁶¹ La falta de glucosa y oxígeno, y algunas situaciones de estrés, como el calor, también determinan un mal plegamiento de las proteínas, que culmina en la lesión y muerte de las células.

Apoptosis inducida por la familia del receptor de TNF. El FasL sobre las células T se une al Fas de los mismos linfocitos o de los vecinos. Esta interacción desempeña un papel en la eliminación de los linfocitos que reconocen los autoantígenos, y las mutaciones que afectan a Fas o a FasL se asocian a enfermedades autoinmunitarias en personas y ratones (v. capítulo 6).⁶² La citocina TNF es un mediador importante de la reacción inflamatoria (v. capítulo 2), pero también puede inducir la apoptosis (el nombre «factor de necrosis tumoral» se planteó no porque la citocina destruya de forma directa a las células, sino porque induce la trombosis de los vasos sanguíneos tumorales y determina la muerte por isquemia del tumor). La muerte

mediada por TNF se demuestra con facilidad en cultivos celulares, pero se desconoce su significado patológico o fisiológico *in vivo*. De hecho, las principales funciones fisiológicas de TNF no vienen mediadas por la inducción de la apoptosis, sino por la activación del importante factor de transcripción NF- κ B (factor nuclear κ B), que favorece la supervivencia celular al estimular la síntesis de los miembros antiapoptóticos de la familia Bcl-2 y, como se comenta en el capítulo 2, activa una serie de respuestas inflamatorias. Dado que TNF puede inducir la muerte celular y al tiempo promocionar la supervivencia celular, ¿qué determina si su acción es *yin* o *yang*? La respuesta no está clara, pero posiblemente depende de qué proteínas transmisoras de señales se ligan al receptor de TNF tras la unión de la citocina.

Apoptosis mediada por linfocitos T citotóxicos. Los linfocitos T citotóxicos (LTC) reconocen antígenos extraños presentados sobre la superficie de las células del anfitrión infectadas (v. capítulo 6). Cuando se activan, estos LTC secretan *perforina*, una molécula formadora de poros transmembrana que induce la entrada de las proteasas de serina de los gránulos de los LTC llamadas *granzimas*. Las granzimas pueden escindir las proteínas en los residuos aspartato y de este modo activan diversas caspasas celulares.⁶³ Por eso, los LTC destruyen las células diana induciendo de forma directa la fase efectora de la apoptosis. Los LTC también expresan FasL en su superficie y pueden destruir las células diana mediante la unión a los receptores Fas.

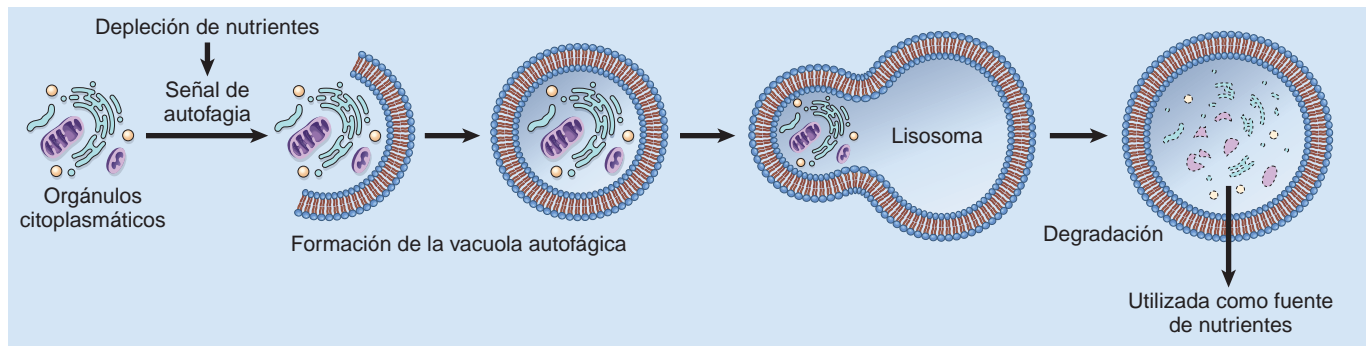


FIGURA 1-28 Autofagia. El estrés celular, como la falta de nutrientes, activa los genes de la autofagia, que forman vacuolas en las que se secuestran los orgánulos celulares y posteriormente se degradan tras la fusión de las vesículas con los lisosomas. Los materiales digeridos se reciclan a continuación para aportar nutrientes a la célula.

Trastornos asociados a una disregulación de la apoptosis

La *apoptosis disregulada* («excesiva o demasiado escasa») se ha planteado como explicación de algunos aspectos de múltiples enfermedades.⁵⁶

- **Trastornos asociados a una apoptosis defectuosa con aumento de la supervivencia celular.** Una frecuencia de apoptosis inadecuadamente baja puede permitir que sobrevivan células anormales, lo que se asocia a diversas consecuencias. Por ejemplo, si las células portadoras de mutaciones de *p53* se someten a lesiones en el ADN, estas células no sólo no mueren, sino que además son susceptibles de que se acumulen las mutaciones, porque la reparación del ADN es defectuosa y estas alteraciones pueden ser origen de un *cáncer*. La importancia de la apoptosis en la prevención del cáncer se pone de manifiesto en que la mutación de *p53* es la alteración genética más frecuente presente en los cánceres humanos (v. capítulo 7). En otras situaciones, la apoptosis defectuosa condiciona un fallo en la eliminación de las células con capacidad lesiva, como los linfocitos capaces de reaccionar frente a autoantígenos, y en la eliminación de las células muertas, lo que sería una posible fuente de estos autoantígenos. Por tanto, los defectos de la apoptosis pueden ser la base de los *trastornos autoinmunitarios* (v. capítulo 6).
- **Trastornos asociados a un aumento de la apoptosis con una muerte celular excesiva.** Estas enfermedades se caracterizan por la pérdida de células e incluyen: 1) *enfermedades neurodegenerativas*, que se traducen en pérdida de conjuntos específicos de neuronas en las que la apoptosis se produce por mutaciones y proteínas plegadas de forma errónea (v. capítulo 28); 2) *lesión isquémica*, como el infarto de miocardio (v. capítulo 12) o el ictus (v. capítulo 28), y 3) *muerte de células infectadas por virus*, en muchas infecciones virales (v. capítulo 8).

Autofagia

La *autofagia* es un proceso mediante el cual la célula se come su propio contenido. Se trata de un mecanismo de supervivencia en tiempos de falta de nutrientes, cuando las células en ayuno sobreviven a través del canibalismo de ellas mismas y el reciclado del contenido digerido. En este proceso se produce en primer lugar un secuestro de los orgánulos intracelulares y partes del citosol desde el citoplasma en una *vacuola autofágica*, que posteriormente se fusiona con los lisosomas para generar un *autofagolisosoma*, y los componentes

celulares se digieren por las enzimas lisosómicas (fig. 1-28).^{64,65} El interés por la autofagia se ha fomentado porque está regulada por un conjunto definido de «genes de la autofagia» (llamados *Atgs*) en los organismos unicelulares y las células de los mamíferos. Los productos de muchos de estos genes contribuyen a la formación de una vacuola autofágica, pero se ignora cómo lo consiguen. Se ha sugerido que la autofagia induce una muerte celular distinta de la necrosis y la apoptosis.⁶⁶ Sin embargo, se desconoce el mecanismo de este tipo de muerte celular y no está claro si la muerte se debe a autofagia o al estrés que desencadena esta autofagia. En todo caso, se ha planteado que la autofagia puede ser un mecanismo de pérdida celular en distintas enfermedades, como algunas degenerativas del sistema nervioso y el músculo; en muchos de estos cuadros, las células lesionadas contienen abundantes vacuolas autofágicas.⁶⁷

Acumulaciones intracelulares

Una de las manifestaciones de los trastornos metabólicos en las células es la acumulación intracelular de una cantidad anormal de distintas sustancias. Estas sustancias que se acumulan pueden ser de dos grandes tipos: 1) *una sustancia celular normal*, como el agua, los lípidos, las proteínas y los hidratos de carbono, pero acumulados en exceso, o 2) *una sustancia anormal*, que puede ser exógena, como un mineral o los productos de agentes infecciosos, o endógena, como un producto de la síntesis o metabolismo anormal. Estas sustancias se pueden acumular de forma transitoria o permanente y pueden resultar inocuas para las células, aunque en algunos casos son muy tóxicas. La sustancia puede localizarse en el citoplasma (con frecuencia dentro de fagolisosomas) o en el núcleo. En algunos casos, la célula puede ser la responsable de la producción de la sustancia anormal, mientras que en otros se limita a almacenar productos de procesos patológicos que suceden en otros lugares del cuerpo.

Muchos procesos condicionan acumulaciones intracelulares anormales, pero la mayor parte se pueden atribuir a cuatro tipos de trastornos (fig. 1-29).

1. *Una sustancia endógena normal se produce a una velocidad normal o aumentada, pero la velocidad de metabolismo es inadecuada para su eliminación.* Ejemplos de este tipo de procesos son el cambio graso hepático y la reabsorción de las gotas de proteínas en los túbulos renales (v. más adelante).
2. *Una sustancia endógena anormal, típicamente el producto de un gen mutado, se acumula por defectos en el plegamiento y transporte de las proteínas y por incapacidad de degradar las proteínas*

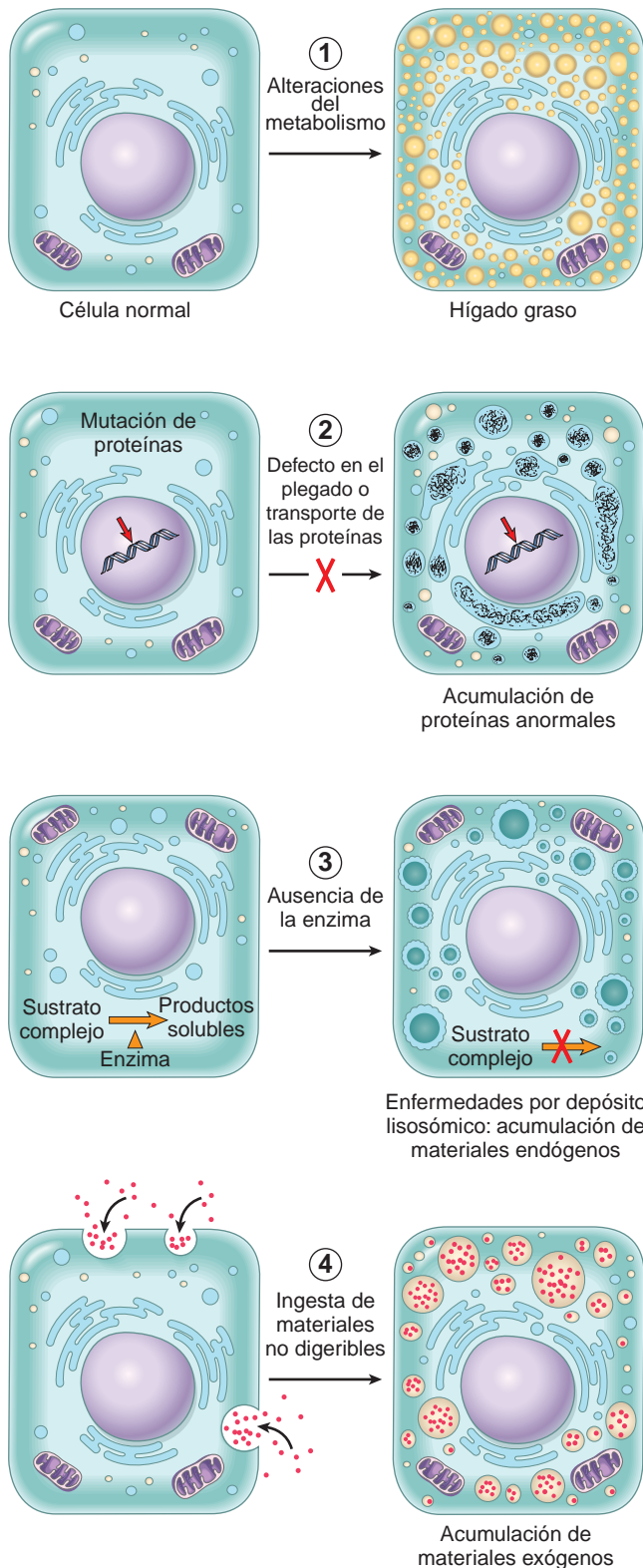


FIGURA 1-29 Mecanismos de las acumulaciones intracelulares que se comentan en el texto.

anormales de forma eficiente. Ejemplos de este grupo son la acumulación de α_1 -antitripsina mutada en los hepatocitos (v. capítulo 18) y de diversas proteínas mutadas en los trastornos degenerativos del sistema nervioso central (v. capítulo 28).

- Una sustancia endógena normal se acumula por defectos, en general hereditarios, en las enzimas necesarias para el metabolismo de la sustancia. Ejemplos de enfermedades de este tipo son los defectos genéticos en las enzimas implicadas en el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono, que condicionan la acumulación intracelular de estas sustancias, especialmente en los lisosomas. Las enfermedades por depósito de este grupo se comentan en el capítulo 5.
- Se deposita una sustancia exógena anormal y se acumula porque la célula no dispone de maquinaria enzimática para degradar la sustancia ni tiene capacidad para transportarla a otros sitios. La acumulación de partículas de carbón y sustancias químicas no susceptibles de ser metabolizadas, como el sílice, son ejemplos de este tipo de alteración.

En muchos casos, si la sobrecarga se puede controlar o interrumpir, la acumulación será reversible. En los trastornos hereditarios por depósito, esta acumulación es progresiva y la sobrecarga produce lesiones celulares, que en algunos casos culminan con la muerte del tejido y del paciente.

LÍPIDOS

Todos los tipos fundamentales de lípidos se pueden acumular en las células: triglicéridos, colesterol y sus ésteres y fosfolípidos. Los fosfolípidos son componentes de las figuras de mielina presentes en las células necróticas. Además, los complejos anormales de lípidos e hidratos de carbono se acumulan en las enfermedades por depósito lisosómico (v. capítulo 5). Nosotros nos vamos a concentrar en las acumulaciones de triglicéridos y colesterol.

Esteatosis (cambio graso)

El término *esteatosis* y *cambio graso* describe una acumulación anormal de triglicéridos dentro de las células parenquimatosas. Es frecuente encontrar cambio graso en el hígado, por ser el principal órgano implicado en el metabolismo de las grasas, aunque se describe también en el corazón, músculo y riñón. Las causas de la esteatosis incluyen toxinas, malnutrición proteica, diabetes mellitus, obesidad y anorexia. *En los países en vías de desarrollo, las causas más frecuentes de cambio graso hepático importante (hígado grado) son el alcoholismo y la hepatopatía grasa no alcohólica, que con frecuencia se asocia a diabetes y obesidad* (v. capítulo 18).

Distintos mecanismos explican la acumulación de triglicéridos hepáticos. Los ácidos grasos libres del tejido adiposo o la comida ingerida son transportados en condiciones normales al interior de los hepatocitos. Dentro del hígado se esterifican a triglicéridos, se convierten en colesterol o fosfolípidos, o se oxidan a cuerpos cetónicos. Algunos ácidos grasos se sintetizan también a partir del acetato. La liberación de triglicéridos de los hepatocitos necesita de la asociación de apoproteínas para sintetizar las lipoproteínas, que pueden ser transportadas por la sangre hacia los tejidos (v. capítulo 4). *La acumulación excesiva de triglicéridos a nivel hepático se puede deber a una entrada excesiva o un metabolismo y exportación defectuosos de los lípidos* (fig. 1-30A). Varios de estos defectos se inducen por el alcohol, una toxina hepática que altera la función mitocondrial y microsomal, aumentando la síntesis y reduciendo la degradación de los lípidos (v. capítulo 18). CCl_4 y la malnutrición proteica producen cambio graso mediante la reducción de la síntesis de apoproteínas, la hipoxia inhibe la oxidación de los ácidos grasos y el ayuno aumenta la movilización de los ácidos grasos desde las reservas periféricas.

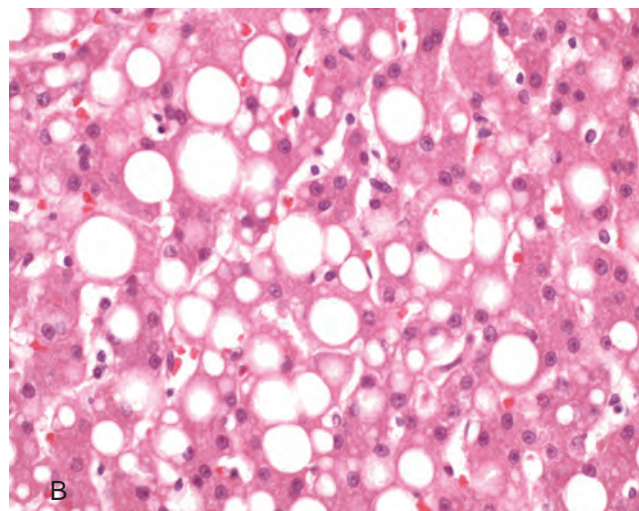
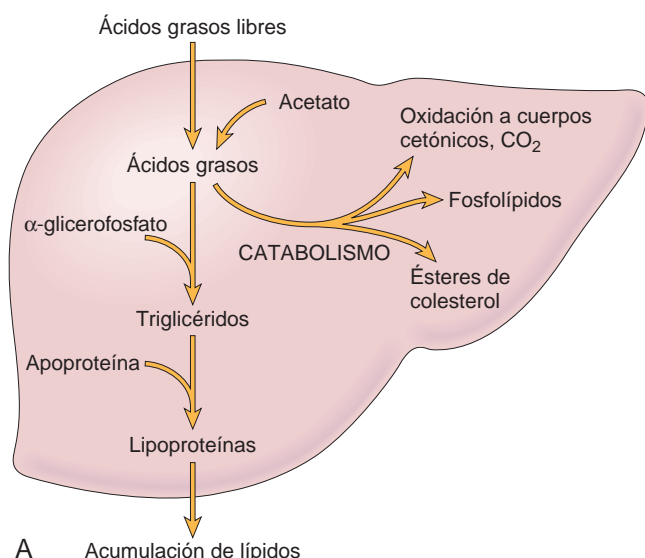


FIGURA 1-30 Hígado graso. **A.** Diagrama esquemático de los posibles mecanismos que culminan en la acumulación de triglicéridos en el hígado graso. Los defectos en cualquiera de los pasos de captación, catabolismo y secreción pueden ocasionar una acumulación de lípidos. **B.** Detalle a gran aumento del cambio graso hepático. En la mayor parte de las células, el núcleo bien conservado queda comprimido dentro del ribete de citoplasma desplazado que rodea a la vacuola grasa. (**B.** por cortesía del Dr. James Crawford, Department of Pathology, University of Florida School of Medicine, Gainesville, FL.)

La importancia del cambio graso depende de la causa y la intensidad de la acumulación. Cuando es leve, no afecta a la función celular, pero un cambio graso más grave puede alterar la función celular y ser un preludio de la muerte celular.

Morfología. El cambio graso se suele reconocer en el hígado y el corazón. En todos los órganos, el cambio graso aparece en forma de vacuolas dentro de las células parenquimatosas. Las acumulaciones de agua o polisacáridos (p. ej., glucógeno) pueden ser causa también de vacuolas claras. Para poder identificar los lípidos, se deben evitar los disolventes de grasas que se suelen emplear para la inclusión en parafina previa a la tinción con hematoxilina y eosina convencional. Para identificar la grasa, es necesario disponer de cortes en congelación de tejidos frescos o fijados en formol acuoso. Los cortes se pueden teñir con sudán IV o aceite-rojo O, colorantes ambos que dan un color rojo-anaranjado a los lípidos que contiene la célula. La reacción del ácido peryódico de Schiff (APS), asociada a la digestión por la enzima diastasa, se emplea para identificar el glucógeno, aunque es inespecífica. Cuando no se pueden identificar grasas ni polisacáridos en una vacuola clara, se asume que contiene agua o líquido con escaso contenido en proteínas.

Hígado. En el hígado, el cambio graso leve puede no inducir alteraciones macroscópicas. Cuando se acumula de forma progresiva grasa, el órgano aumenta de tamaño y cada vez resulta más amarillo, hasta que, en los casos extremos, puede pesar dos a cuatro veces lo normal y quedar convertido en un órgano brillante amarillento, grasiento y suave.

El cambio graso comienza con el desarrollo de diminutas inclusiones rodeadas de membrana (liposomas), estrechamente apuestas al RE. La acumulación de grasa se reconoce por primera vez con microscopio óptico como pequeñas vacuolas en el citoplasma que rodea al núcleo. Cuando el proceso progresa, las vacuolas coalescen, dando lugar a

espacios claros que desplazan el núcleo hacia la periferia celular (fig. 1-30B). En ocasiones, las células contiguas se rompen y los glóbulos de grasa que albergan se fusionan, provocando los llamados quistes grasos.

Corazón. Es posible encontrar lípidos dentro del músculo cardíaco en forma de pequeñas gotículas, que adoptan dos patrones. En uno de ellos, la hipoxia moderada prolongada, como la que se produce en la anemia grave, provoca depósitos intracelulares de grasa, que dan lugar a bandas de miocardio amarillento visibles macroscópicamente y que alternan con bandas de miocardio más oscuro, pardo-rojizo y no afectado (**efecto atigrado**). El segundo patrón de cambio graso se asocia a la hipoxia más importante o a ciertas formas de miocarditis (p. ej., infección por difteria) y se encuentra una afectación más uniforme de los miocardiocitos.

Colesterol y ésteres de colesterol

El metabolismo celular del colesterol (que se analiza en detalle en el capítulo 5) está regulado de forma estrecha, de manera que la mayor parte de las células emplean el colesterol para la síntesis de las membranas celulares sin que se acumulen colesterol o ésteres del mismo a nivel intracelular. Las acumulaciones que se manifiestan a nivel histológico como vacuolas intracelulares se reconocen en varios procesos patológicos.

- **Aterosclerosis.** En las placas de aterosclerosis, las células musculares lisas y los macrófagos de la capa intimal de la aorta y las grandes arterias se rellenan de vacuolas lipídicas, la mayoría de ellas constituidas por colesterol y ésteres de colesterol. Estas células adoptan un aspecto espumoso (células espumosas) y sus agregados intinales son la causa de las placas de ateroma amarillentas cargadas de colesterol de este grave trastorno. Algunas de estas células repletas de grasa se pueden

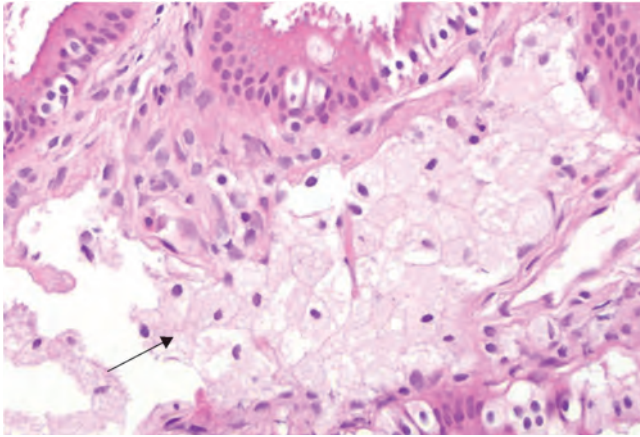


FIGURA 1-31 Colesterolosis. Macrófagos cargados de colesterol (células espumosas, flecha) en un foco de colesterolosis en la vesícula biliar. (Por cortesía del Dr. Matthew Yeh, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA.)

romper y liberar lípidos hacia el espacio extracelular. Los mecanismos de acumulación de colesterol en la aterosclerosis se analizan de forma detallada en el capítulo 11. Los ésteres extracelulares de colesterol se pueden cristalizar en forma de agujas largas, que dan lugar a hendiduras evidentes en los cortes de tejido.

- **Xantomas.** La acumulación intracelular de colesterol dentro de los macrófagos es también característica de los estadios de hiperlipemia adquiridos y hereditarios. Se encuentran cúmulos de células espumosas en el tejido conjuntivo subepitelial de la piel y en los tendones, donde dan lugar a masas tumorales llamadas xantomas.
- **Colesterolosis.** Se refiere a la acumulación focal de macrófagos cargados de colesterol en la lámina propia vesicular (fig. 1-31). El mecanismo de esta acumulación se desconoce.
- **Enfermedad de Niemann-Pick, tipo C.** Esta enfermedad por depósito lisosómico se debe a mutaciones que afectan a una enzima implicada en la circulación de colesterol y que determina la acumulación del colesterol en múltiples órganos (v. capítulo 5).

PROTEÍNAS

Las acumulaciones intracelulares de proteínas suelen determinar gotículas eosinófilas redondeadas, vacuolas o agregados citoplasmáticos. Con microscopio electrónico se pueden reconocer masas amorfas, fibrilares o cristalinas. En algunos trastornos, como determinados tipos de amiloidosis, las proteínas anormales se depositan fundamentalmente en los espacios extracelulares (v. capítulo 6).

El exceso de proteínas dentro de las células de intensidad suficiente como para provocar acumulaciones visibles morfológicamente tiene diversas causas:

- **Gotículas de reabsorción en los túbulos renales proximales,** que se encuentran en las nefropatías asociadas a pérdida de proteínas por la orina (proteinuria). En el riñón, las pequeñas cantidades de proteínas que se filtran en el glomérulo en condiciones normales se reabsorben mediante pinocitosis en el túbulo proximal. En los trastornos con una importante pérdida de proteínas a través del filtro glomerular, se produce un aumento de la reabsorción de las proteínas hacia las vesículas, y estas proteínas se reconocen como gotículas hialinas rosadas dentro del citoplasma

de la célula tubular (fig. 1-32). El proceso es reversible; si la proteinuria disminuye, las gotículas de proteína se metabolizan y desaparecen.

- Las proteínas que se acumulan pueden ser proteínas secretadas normalmente, pero que se producen en exceso, como sucede en algunas células plasmáticas implicadas en la síntesis activa de inmunoglobulinas. El RE se distiende de forma masiva y aparecen grandes inclusiones eosinófilas homogéneas, que se llaman *cuerpos de Russell*.
- **Transporte intracelular y secreción de proteínas críticas defectuosos.** En la deficiencia de α_1 -antitripsina, las mutaciones de las proteínas retrasan de un modo significativo su plegamiento, lo que permite la aparición de productos intermedios plegados de forma parcial, que se agregan en el RE del hígado y no se secretan. La deficiencia resultante de la enzima circulante provoca enfisema (v. capítulo 15). En muchos de estos procesos, las lesiones no se producen sólo por la pérdida de la función de las proteínas, sino también por el estrés del RE causado por las proteínas mal plegadas, que culmina en la muerte de las células mediante apoptosis (comentado antes).
- **Acumulación de proteínas del citoesqueleto.** Existen varios tipos de proteínas del citoesqueleto, incluidos los microtúbulos (20-25 nm de diámetro), los filamentos de actina delgados (6-8 nm), los gruesos filamentos de miosina (15 nm) y los filamentos intermedios (10 nm). Los filamentos intermedios, que aportan un andamiaje intracelular flexible que organiza el citoplasma y resiste las fuerzas que se aplican sobre la célula,⁶⁸ se dividen en cinco clases: filamentos de queratina (característicos de las células epiteliales), neurofilamentos (neuronas), filamentos de desmina (células musculares), filamentos de vimentina (células de tejido conjuntivo) y filamentos gliales (astrocitos). Las acumulaciones de filamentos de queratina y neurofilamentos se asocian a determinados tipos de lesiones celulares. La hialina alcohólica es típica de la hepatopatía alcohólica y está constituida principalmente por filamentos intermedios de *queratina* (v. capítulo 18). El *ovillo neurofibrilar* presente en el encéfalo de la enfermedad de Alzheimer está constituido por neurofilamentos y otras proteínas (v. capítulo 28).
- **Agregación de proteínas anormales.** Las proteínas anormales o plegadas de forma errónea pueden depositarse en los tejidos e interferir con la función normal. Los depósitos pueden ser intracelulares, extracelulares o de ambos tipos, y los agregados pueden ser causa de cambios patológicos de forma directa o indirecta. Algunas

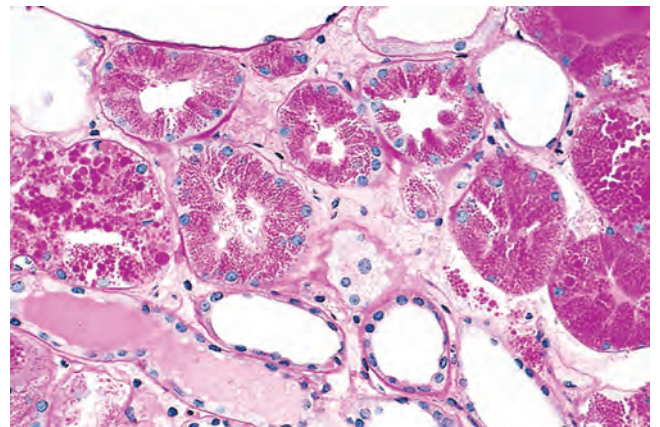


FIGURA 1-32 Gotículas de reabsorción de proteínas en el epitelio tubular renal. (Por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

variantes de *amiloidosis* (v. capítulo 6) se clasifican dentro de este grupo de enfermedades. Estos trastornos se llaman en ocasiones *proteinopatías* o *enfermedades por agregación de proteínas*.

CAMBIO HIALINO

El término *hialino* suele aludir a una alteración dentro de las células o en el espacio extracelular que les da un aspecto homogéneo rosado y vítreo en los cortes rutinarios de histología teñidos con hematoxilina y eosina. Se emplea de forma generalizada como un término histológico descriptivo, en lugar de considerarlo un marcador específico de lesión celular. Este cambio morfológico se debe a una serie de alteraciones diversas y no representa un patrón de acumulación específica. Las acumulaciones intracelulares de proteínas, que se han comentado antes (gotículas de reabsorción, cuerpos de Russell, hialina alcohólica), son ejemplos de depósitos hialinos intracelulares.

La *hialina extracelular* ha resultado más difícil de analizar. El tejido fibroso colágeno de cicatrices antiguas puede aparecer hialinizado, pero no está clara la base bioquímica de este cambio. En la hipertensión de larga evolución y la diabetes mellitus, las paredes arteriales se hialinizan, sobre todo a nivel renal, en relación con la extravasación de proteínas plasmáticas y el depósito de material de membrana basal.

GLUCÓGENO

El glucógeno es una fuente de energía de acceso rápido que se almacena en el citoplasma de las células sanas. El depósito intracelular excesivo de glucógeno se observa en pacientes con una alteración del metabolismo de la glucosa o del glucógeno. Independientemente de la situación clínica, las masas de glucógeno se reconocen como vacuolas claras dentro del citoplasma. El glucógeno se disuelve en fijadores acuosos y para poder localizarlo los tejidos se deben fijar en alcohol absoluto. La tinción con carmín de Best o la reacción de APS da un color rosa-violeta al glucógeno y la digestión con diastasa de un corte paralelo previo a la tinción sirve como control adicional, porque hidroliza el glucógeno.

La diabetes mellitus es el principal ejemplo de un trastorno del metabolismo de la glucosa. En este proceso se encuentra glucógeno en las células epiteliales de los túbulos renales, en los hepatocitos, en las células β de los islotes de Langerhans y en los miocardiocitos.

El glucógeno se acumula dentro de las células en una serie de trastornos genéticos relacionados que se llaman de forma conjunta *glucogenosis* o *enfermedades por depósito de glucógeno* (v. capítulo 5). En estos procesos, los defectos enzimáticos en la síntesis o degradación del glucógeno determinan su acumulación masiva y producen lesiones y muerte celular.

PIGMENTOS

Los pigmentos son sustancias coloreadas, algunas de las cuales son elementos normales de las células (p. ej., melanina), mientras que otras son anormales y sólo se acumulan en las células en condiciones especiales. Los pigmentos pueden ser exógenos, es decir, proceder del exterior del organismo, o endógenos, que se sintetizan dentro del cuerpo.

Pigmentos exógenos

El *pigmento exógeno* más frecuente es el carbón (polvo de carbón), un contaminante ubicuo del aire en la vida urbana. Cuando se inhala,

es captado por los macrófagos alveolares y se transporta a través de los canales linfáticos a los ganglios linfáticos regionales de la región traqueobronquial. Las acumulaciones de este pigmento ponen negros los tejidos pulmonares (*antracosis*) y los ganglios linfáticos afectados. En los mineros de carbón, los agregados de polvo de carbón pueden inducir una reacción fibroblástica e incluso un enfisema, y esto culmina en una grave enfermedad pulmonar llamada *pneumoconiosis del minero del carbón* (v. capítulo 15). Los *tatuajes* son una forma de pigmentación exógena localizada en la piel. Los pigmentos que se inoculan son fagocitados por los macrófagos dérmicos, en los que quedan incluidos durante todo el resto de la vida del paciente embellecido (¡en ocasiones creando situaciones embarazosas para el portador del tatuaje!). Los pigmentos no suelen inducir ninguna reacción inflamatoria.

Pigmentos endógenos

La *lipofuscina* es un pigmento insoluble, llamado también lipocromo o pigmento del desgaste. La lipofuscina está constituida por polímeros de lípidos y fosfolípidos que forman complejos con las proteínas, lo que sugiere que se forman mediante la peroxidación lipídica de los lípidos poliinsaturados de las membranas subcelulares. La lipofuscina no resulta tóxica para la célula o sus funciones. Su importancia radica en que se trata de un signo certero de lesiones por radicales libres y peroxidación lipídica. El término procede del latín (*fuscus*, pardo), porque los lípidos son pardos. En los cortes de tejido aparece como un pigmento citoplasmático pardomamarillento finamente granular y con frecuencia perinuclear (fig. 1-33). Se reconoce en las células que sufren cambios regresivos lentos, y resulta especialmente llamativo en el hígado y el corazón de los pacientes envejecidos o en pacientes con una mal nutrición grave y caquexia tumoral.

La *melanina*, término derivado del griego (*melas*, negro), es un pigmento negro-parduzco endógeno no derivado de la hemoglobina que se forma cuando la enzima tirosinasa cataliza la oxidación de la tirosina a dihidroxifenilalanina en los melanocitos. Se comenta en detalle en el capítulo 25. A efectos prácticos, la *melanina* es el *único pigmento endógeno negro-parduzco*. El único pigmento que se podría incluir en este grupo sería el ácido homogentísico, un pigmento negro que aparece en pacientes con *alcaptonuria*, una enfermedad metabólica poco frecuente. En este caso, el pigmento se deposita en la piel, el tejido conjuntivo y el cartílago, y la pigmentación se denomina *ocronosis* (v. capítulo 5).

La *hemosiderina* es un pigmento cristalino o granular, amarillento o pardo, derivado de la hemoglobina, que sirve como una de las principales formas de depósito del hierro. El metabolismo del hierro y la hemosiderina se analizan de forma detallada en los capítulos 14 y 18. El hierro se transporta en condiciones normales por proteínas transportadoras específicas, las transferrinas. En las células se deposita unido a una proteína, la apoferritina, formando micelas de ferritina. La ferritina es un elemento de la mayor parte de las células. *Cuando se produce un exceso de hierro a nivel local o sistémico, la ferritina forma gránulos de hemosiderina*, que se visualizan con facilidad con microscopio óptico (fig. 1-34). El pigmento hemosiderina representa agregados de micelas de ferritina. En condiciones normales se pueden reconocer pequeñas cantidades de hemosiderina en los fagocitos mononucleares de la médula ósea, el hígado y el bazo, que participan de forma activa en la degradación de los eritrocitos.

El exceso de hierro a nivel local o sistémico determina la acumulación de hemosiderina en las células. El *exceso local* se relaciona con

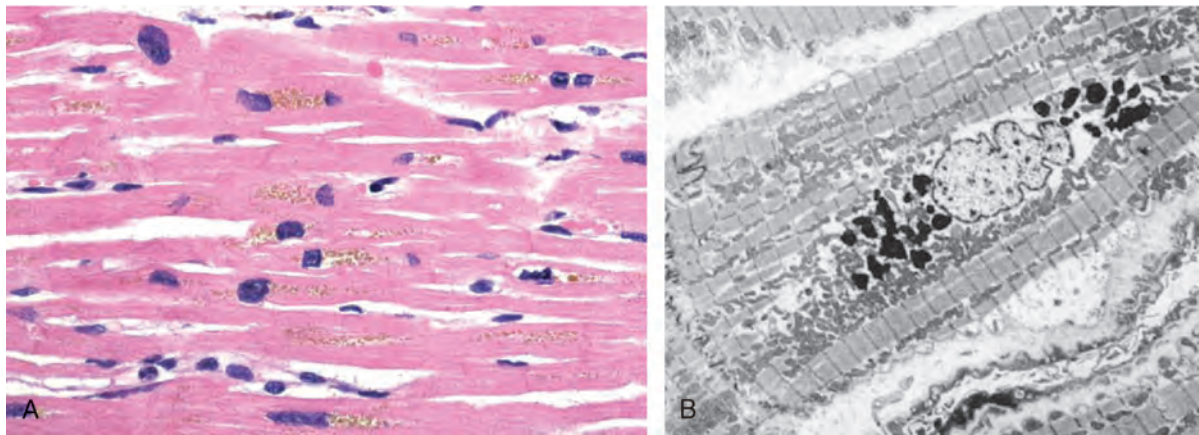


FIGURA 1-33 Gránulos de lipofusina en un miocito cardíaco visto mediante microscopio óptico **(A)** (los depósitos se indican mediante flechas) y microscopio electrónico **(B)** (obsérvese su localización intralisosómica perinuclear).

la hemorragia en los tejidos y el mejor ejemplo de hemosiderosis localizada son los hematomas comunes. Los eritrocitos extravasados en el foco de la lesión son fagocitados en unos días por los macrófagos, que degradan la hemoglobina y recuperan el hierro. Tras eliminar el hierro, la molécula del hemo se convierte en primer lugar en bilirrubina («bilis verde») y posteriormente en bilirrubina («bilis roja»). De forma paralela, el hierro liberado del hemo se incorpora a la ferritina y al final a la hemosiderina. Estas conversiones explican el con frecuencia espectacular cambio de color que se reconoce en un hematoma durante su curación, con cambios que van desde el rojo azulado al verde azulado y al amarillo dorado antes de resolverse.

Cuando se produce una *sobrecarga sistémica de hierro*, se puede depositar hemosiderina en muchos órganos y tejidos, un proceso llamado *hemosiderosis*. Las principales causas de hemosiderosis son: 1) aumento de la absorción del hierro de la dieta; 2) anemias hemolíticas en las que los eritrocitos liberan cantidades anormales de hierro, y 3) transfusiones de sangre repetidas porque los eritrocitos transfundidos son una carga exógena de hierro. Estos procesos se comentan en el capítulo 18.

Morfología. El pigmento férrico se ve como un pigmento granular dorado y tosco que se localiza en el citoplasma

celular (v. fig. 1-34A). Se puede visualizar dentro de los tejidos mediante la reacción histoquímica del azul de Prusia, en la que el ferrocianuro potásico incoloro se convierte por el hierro en ferrocianuro férrico de color negro azulado (v. fig. 1-34B). Cuando la causa subyacente es la degradación localizada de eritrocitos por motivos desconocidos, la hemosiderina se encuentra inicialmente en los fagocitos de la zona. En la hemosiderosis sistémica se encuentra en primer lugar en los fagocitos mononucleares del hígado, médula ósea, bazo y ganglios linfáticos, y en macrófagos dispersos por otros órganos, como la piel, el páncreas y los riñones. Cuando se acumula de forma progresiva, se produce una pigmentación de las células parenquimatosas de todo el cuerpo (sobre todo hígado, páncreas, corazón y órganos endocrinos).

En la mayor parte de los casos de hemosiderosis sistémica, el pigmento no provoca lesiones en las células parenquimatosas ni altera la función del órgano. Sin embargo, la acumulación más extrema de hierro en una enfermedad hereditaria llamada **hemocromatosis** se asocia a lesiones hepáticas, cardíacas y pancreáticas, que determinan fibrosis hepática, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus (v. capítulo 18).

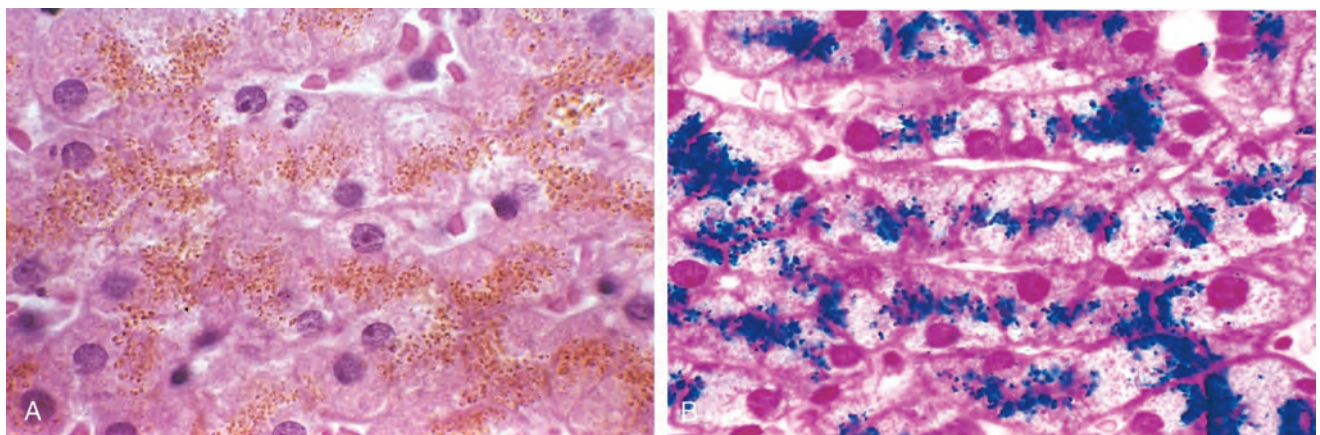


FIGURA 1-34 Gránulos de hemosiderina en los hepatocitos. **A.** Pigmento finamente granular que se tiñe pardo-amarillento con H y E. **B.** Tinción con azul de Prusia específica del hierro (que se reconoce como gránulos azules).

La *bilirrubina* es el pigmento principal normal presente en la bilis. Deriva de la hemoglobina, pero no contiene hierro. Su formación y excreción normales resultan esenciales para la salud, y la ictericia es el trastorno clínico más frecuente relacionado con este exceso de pigmento dentro de las células y los tejidos. En el capítulo 18 se comenta el metabolismo de la bilirrubina y la ictericia.

Calcificación patológica

La calcificación patológica es el depósito anormal en los tejidos de sales de calcio, acompañadas de cantidades menores de hierro, magnesio y otras sales minerales. Existen dos tipos de calcificaciones patológicas. Cuando el depósito tiene lugar de forma local en tejidos que se están muriendo, se llama *calcificación distrófica*; se produce a pesar de unas concentraciones normales de calcio en pacientes sin alteraciones del metabolismo del calcio. Por el contrario, el depósito de sales de calcio en tejidos normales se denomina *calcificación metastásica* y casi siempre se debe a una hipercalcemia secundaria a algún trastorno del metabolismo del calcio.

CALCIFICACIÓN DISTRÓFICA

La calcificación distrófica se encuentra en zonas de necrosis, tanto coagulativa como caseosa o por licuefacción, y también en zonas de necrosis enzimática de la grasa. La calcificación casi siempre se reconoce en las placas de ateroma de la aterosclerosis evolucionada. Se suele desarrollar en las válvulas cardíacas envejecidas o patológicas, lo que altera su función (fig. 1-35). Independientemente de la localización del depósito, las sales del calcio se reconocen macroscópicamente como gránulos o agregados finos blanquecinos, que suelen raspar al corte. En ocasiones, un ganglio linfático tuberculoso queda literalmente convertido en una piedra.

Morfología. Histológicamente, con técnica de hematoxilina eosina, las sales de calcio adoptan un aspecto granular, basófilo y, en ocasiones, agregado. Pueden ser intracelulares, extracelulares o de ambos tipos. A lo largo del tiempo, se puede formar **hueso heterotópico** en el foco de calcificación. En algunos casos, algunas células necróticas aisladas forman cristales que se rodean de depósitos minerales. La adquisición progresiva de capas externas puede generar configuraciones laminares, que se llaman **cuerpos de psamoma** porque recuerdan a los granos de arena. Algunos tipos de carcinomas papilares (p. ej., tiroideos) pueden desarrollar cuerpos de psamoma. En la asbestosis, las sales de calcio y hierro se unen sobre las espículas largas y delgadas de amianto a nivel pulmonar y dan lugar a exóticas formas de pesas (v. capítulo 15).

Patogenia. En la patogenia de la calcificación distrófica, la vía final común es la formación de mineral de fosfato cálcico cristalino en forma de una apatita parecida a la hidroxiapatita del hueso. Se

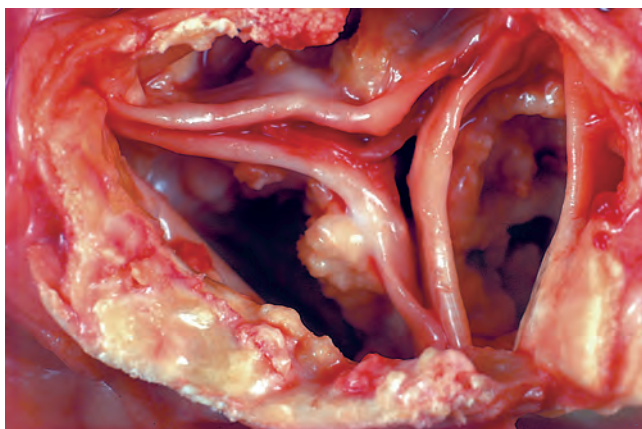


FIGURA 1-35 Calcificación distrófica de la válvula aórtica. Imagen vista desde arriba en una válvula aórtica no operada en un corazón con una estenosis aórtica calcificada. Se reconoce una notable estenosis (estrechez). Las cúspides semilunares aparecen engrosadas y fibróticas, y detrás de cada cúspide se encuentran masas irregulares de calcificación distrófica apilada.

cree que el calcio se concentra en vesículas rodeadas de membrana en las células a través de un proceso que se inicia por las lesiones de la membrana y que sigue varios pasos: 1) el ion calcio se liga a los fosfolípidos presentes en la membrana de la vesícula; 2) las fosfatasa asociadas a la membrana generan grupos fosfato, que se unen al calcio; 3) el ciclo de unión del calcio y el fosfato se repite, lo que aumenta las concentraciones locales y produce un depósito cerca de una membrana, y 4) se produce un cambio estructural en la disposición de los grupos de calcio y fosfato, que da lugar a un microcristal, que se puede propagar y originar más depósitos de calcio.

Aunque se puede considerar que la calcificación distrófica es un mero indicio de una lesión celular previa, con frecuencia es causa de disfunción orgánica. Así se produce, por ejemplo, en la enfermedad valvular calcificada y la aterosclerosis, como se analizará en el comentario sobre estos procesos.

CALCIFICACIÓN METASTÁSICA

La calcificación metastásica puede afectar a tejidos normales cuando existe una hipercalcemia. La hipercalcemia agrava también la calcificación distrófica. Se describen cuatro causas fundamentales de hipercalcemia: 1) aumento de la secreción de hormona paratiroidea (PTH), con la consiguiente reabsorción ósea, como sucede en el *hiperparatiroidismo* por tumores de la paratiroides y en la secreción ectópica de la proteína relacionada con la PTH por los tumores malignos (v. capítulo 7); 2) *destrucción del tejido óseo*, secundaria a tumores medulares primarios (p. ej., mieloma múltiple, leucemia) o metástasis esqueléticas difusas (p. ej., cáncer de mama), recambio óseo acelerado (p. ej., enfermedad de Paget) o inmovilización; 3) *trastornos relacionados con la vitamina D*, como la intoxicación por vitamina D, la sarcoidosis (en la que los macrófagos activan un precursor de la vitamina D) y la hipercalcemia idiopática de la lactancia (síndrome de Williams), caracterizada por una sensibilidad anormal ante la vitamina D, y 4) la *insuficiencia renal*, que determina la retención de fosfato con un hiperparatiroidismo secundario. Otras causas menos frecuentes son la intoxicación por aluminio, que se observa en pacientes en diálisis renal crónica, y el síndrome por leche y alcalinos, debido a una ingesta excesiva de calcio y antiácidos absorbibles, como el carbonato de calcio o la leche.

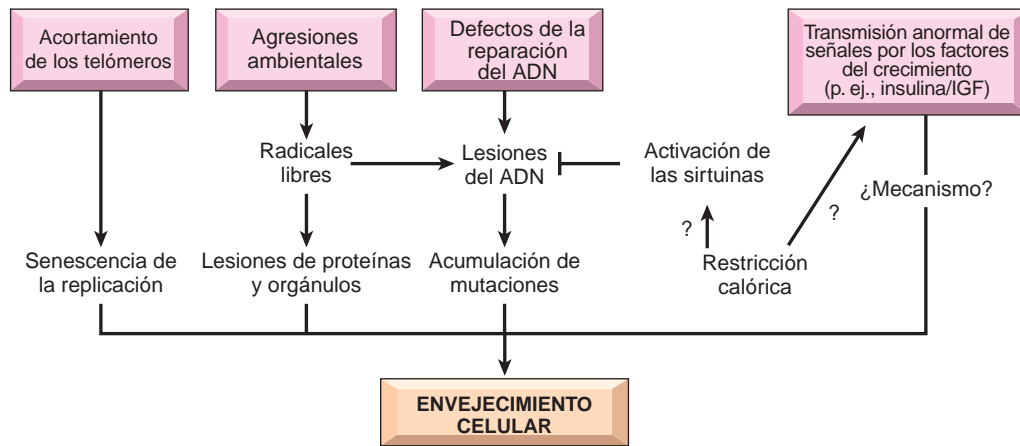


FIGURA 1-36 Mecanismos del envejecimiento celular. Los factores genéticos y los daños ambientales se combinan para dar lugar a alteraciones celulares propias del envejecimiento. Está claramente establecido cómo la limitación de calorías prolonga la supervivencia. IGF, factor de crecimiento parecido a la insulina.

La calcificación metastásica puede afectar de forma difusa al cuerpo, pero, sobre todo, se localiza en los tejidos intersticiales de la mucosa gástrica, riñones, arterias sistémicas, pulmones y venas pulmonares. Aunque estos tejidos son bastante distintos, todos ellos excretan ácido y muestran un compartimento interno alcalino que los predispone a las calcificaciones metastásicas. En todos estos lugares, las sales de calcio se parecen a nivel morfológico a las descritas en la calcificación distrófica. Por tanto, pueden aparecer en forma de depósitos amorfos no cristalinos o, en otros momentos, como cristales de hidroxapatita.

En general, las sales minerales no producen disfunción clínica alguna, aunque en ocasiones la afectación masiva de los pulmones provoca alteraciones llamativas en la radiografía de tórax y deficiencias respiratorias. Los depósitos masivos a nivel renal (nefrocalcinosis) pueden causar lesiones renales con el tiempo (v. capítulo 20).

Envejecimiento celular

Shakespeare posiblemente caracterizó el envejecimiento de la mejor manera posible a través de su elegante descripción de las siete edades del hombre. Comienza en el momento de la concepción, implica la diferenciación y maduración de las células del organismo, en algún momento variable conduce a la pérdida progresiva de la capacidad funcional propia de la senescencia y termina con la muerte. Con la edad se producen alteraciones fisiológicas y estructurales en casi todos los sistemas orgánicos. El envejecimiento de los individuos viene condicionado en gran parte por los factores genéticos, la dieta, las condiciones sociales y la aparición de enfermedades relacionadas con la edad, como la aterosclerosis, la diabetes o la artrosis. Además, existen pruebas de que las alteraciones celulares inducidas por el envejecimiento son un componente importante del envejecimiento del organismo. A continuación se comenta el envejecimiento celular, porque podría corresponder a la acumulación progresiva con los años de lesiones subletales, que podrían provocar la muerte celular o reducir la capacidad de la célula de responder ante una agresión.

El envejecimiento celular es consecuencia de un deterioro progresivo de la función y viabilidad de las células, causado por alteraciones genéticas y por la acumulación de lesiones celulares y moleculares por los efectos de la exposición a influencias exógenas (fig. 1-36). Los estudios realizados en sistemas modelo han determinado de forma clara que el envejecimiento es un proceso regulado en el que influyen

una serie limitada de genes⁶⁹ y que algunas alteraciones genéticas son la base de unos síndromes que recuerdan al envejecimiento humano prematuro.⁷⁰ Estos hallazgos indican que el envejecimiento se asocia a alteraciones mecánicas definibles. Los cambios implicados en el envejecimiento celular conocidos incluyen:

- **Menor replicación celular.** El concepto de que la mayor parte de las células normales tienen una capacidad de replicación limitada se desarrolló a partir de un modelo experimental sencillo para el envejecimiento. Los fibroblastos humanos normales, colocados en cultivo celular, tienen una capacidad de división limitada.⁷¹ Tras un número fijo de divisiones, todas las células somáticas quedan detenidas en un estado terminal de no división, que se denomina *senescencia*. Las células de los niños sufren más rondas de replicación que las células de los ancianos (fig. 1-37). Por el contrario, las células de los pacientes con el *síndrome de Werner*,

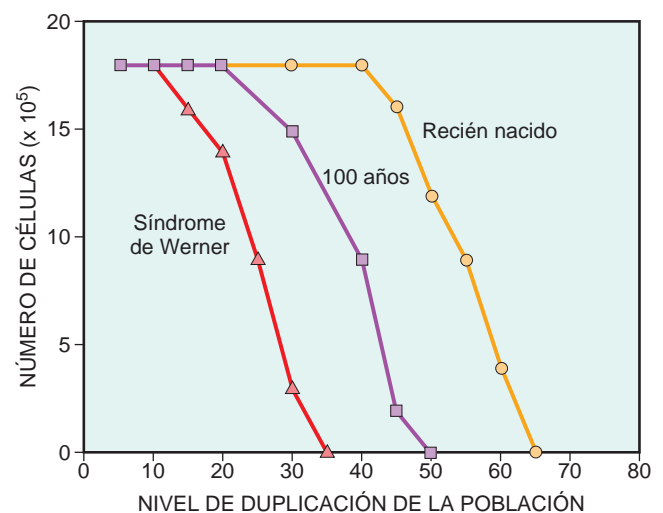


FIGURA 1-37 Duplicación de poblaciones finitas de fibroblastos primarios de origen humano obtenidos en un recién nacido, una persona de 100 años y un paciente de 20 años con el síndrome de Werner. La capacidad de estas células de crecer en una sola capa confluyente se reduce al aumentar los niveles de duplicación de la población. (Tomado de Dice JF: Cellular and molecular mechanisms of aging. Physiol Rev 73:150, 1993.)

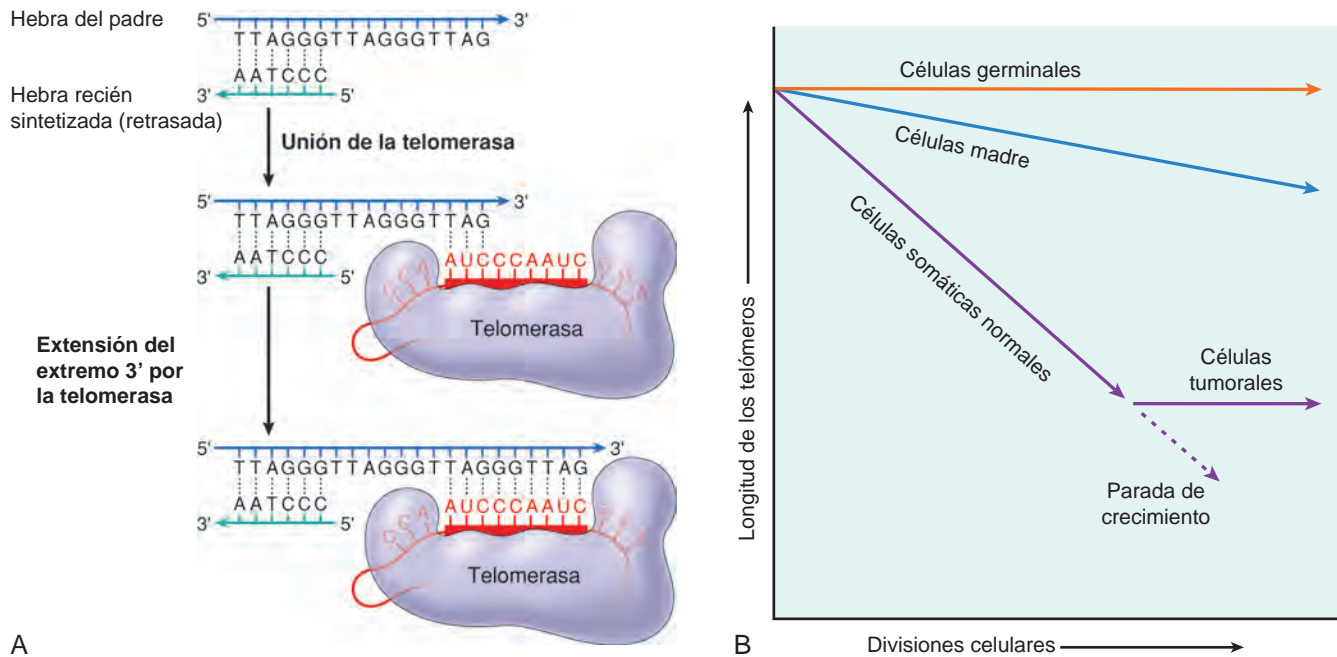


FIGURA 1-38 La importancia de los telómeros y telomerasas en la senescencia replicativa de las células. **A.** La telomerasa dirige la síntesis de ADN dependiente de un molde de ARN, a la que se añaden nucleótidos a una hebra en un extremo del cromosoma. La hebra retrasada es completada por la ADN polimerasa. **B.** Hipótesis de los telómeros-telomerasa y capacidad proliferativa de las células. Se ha representado la longitud de los telómeros frente al número de divisiones celulares. Las células germinales y las células madres contienen ambas telomerasa activa, pero sólo las germinales disponen de cantidades suficientes de la enzima para estabilizar por completo la longitud de los telómeros. En las células somáticas normales no existe actividad de la telomerasa, de forma que los telómeros se acortan de forma progresiva con las sucesivas divisiones celulares hasta que se detiene el crecimiento (senescencia). La activación de la telomerasa en las células cancerosas contrarresta el acortamiento de los telómeros que limita la capacidad proliferativa de las células somáticas normales. (**A**, tomado de Alberts BR et al: *Molecular Biology of the Cell*. New York, Garland Science, 2002; **B**, modificado y reproducido con autorización de Holt SE, et al: Refining the telomere-telomerase hypothesis of aging and cancer. *Nat Biotechnol* 14:836, 1996. Copyright 1996, Macmillan Magazines Limited.)

una enfermedad poco frecuente caracterizada por síntomas de envejecimiento prematuro, muestran un defecto en la replicación del ADN y una notable reducción en su capacidad de división.

No se sabe todavía por qué el envejecimiento se asocia a una senescencia progresiva de las células.⁷² Un mecanismo probable en las células humanas es que en cada división celular se produce una *replicación incompleta de los extremos de los cromosomas (acortamiento de los telómeros)*, que al final culmina en una *detención del ciclo celular*. Los telómeros son secuencias repetidas cortas del ADN (TTAGGG) localizadas en los extremos lineales de los cromosomas y que son importantes para asegurar la replicación completa de estos extremos y proteger la región terminal de los cromosomas de la fusión y degradación.⁷³ Cuando las células somáticas se replican, una pequeña zona del telómero no se duplica, de forma que los telómeros se van acortando de modo progresivo. Al producirse este acortamiento, los extremos de los cromosomas no se pueden proteger y se reconocen como ADN roto, lo que activa la respuesta frente a una lesión del ADN y emite señales para la detención del ciclo celular. La longitud de los telómeros se mantiene normalmente gracias a la adición de nucleótidos mediante una enzima llamada *telomerasa*. La telomerasa es un complejo ARN-proteína especializado que utiliza su propio ARN como modelo para añadir nucleótidos en los extremos del cromosoma (fig. 1-38A). La actividad de la telomerasa se reprime gracias a unas proteínas reguladoras, que aportan un mecanismo para percibir la longitud de los telómeros y limitar una elongación innecesaria. La actividad de la telomerasa es máxima en las células germinales y se encuentra en niveles menos importantes en la

mayor parte de los tejidos somáticos (fig. 1-38B). Por tanto, cuando las células somáticas se dividen, sus telómeros se acortan y abandonan el ciclo celular, lo que impide generar nuevas células para sustituir a las lesionadas. Por tanto, la acumulación de células senescentes y el agotamiento de los depósitos de células madre por la senescencia contribuyen al envejecimiento. Por el contrario, en las células cancerosas inmortales, la telomerasa se reactiva y los telómeros son estables, lo que sugiere que el mantenimiento de la longitud de los telómeros puede ser importante, posiblemente esencial, dentro de la formación de los tumores (v. capítulo 7). A pesar de estas interesantes observaciones, todavía se debe establecer bien la relación entre la actividad de la telomerasa y la longitud de los telómeros y el envejecimiento y el cáncer.⁷⁴

Es posible inducir también la senescencia replicativa mediante el aumento de la expresión del inhibidor del ciclo celular p16INK4a y la lesión del ADN (se comentan más adelante). Se ignora cómo pueden contribuir estos factores al envejecimiento normal.⁷⁵

- **Acumulación de lesiones metabólicas y genéticas.** La duración de la vida de una célula viene determinada por un equilibrio entre las lesiones secundarias a los *acontecimientos metabólicos* que suceden dentro de la célula y las respuestas compensadoras moleculares que permiten reparar estas lesiones. Un grupo de productos con capacidad tóxica del metabolismo normal son las *especies reactivas del oxígeno*. Como se ha visto antes, estos productos intermedios de la fosforilación oxidativa producen modificaciones covalentes en las proteínas, los lípidos y los ácidos nucleicos. Se podría potenciar el daño oxidativo por la exposición ambiental repetida a algunos factores, como la radiación ionizante, la dis-

función mitocondrial o la reducción de los mecanismos de defensa antioxidante con la edad (p. ej., vitamina E, glutatión peroxidasa). La intensidad del daño oxidativo, que aumenta al envejecer el organismo, puede ser una causa importante de senescencia.⁷⁶ Las siguientes observaciones parecen apoyar esta idea: 1) la variación de la longevidad en las distintas especies se correlaciona de forma inversa con la velocidad de generación por parte de las mitocondrias del radical anión $O_2^{\cdot-}$, y 2) la sobreexpresión de las enzimas antioxidantes SOD y catalasa prolonga la vida de las formas transgénicas de *Drosophila*. Los radicales libres pueden tener efectos perniciosos sobre el ADN, porque producen roturas e inestabilidad del genoma, lo que afecta a todas las funciones celulares.⁷⁷

Varias respuestas protectoras contrarrestan las lesiones progresivas en las células, y una importante es el reconocimiento y reparación del ADN lesionado. Aunque gran parte de las lesiones del ADN se reparan por las enzimas de reparación del ADN endógenas, otras lesiones pueden persistir y acumularse al envejecer la célula. Diversas pruebas indican la importancia de la reparación del ADN en el proceso de envejecimiento. Los pacientes con *síndrome de Werner* sufren un envejecimiento precoz, y el producto génico defectuoso es una ADN helicasa, una proteína implicada en la replicación y reparación del ADN y en otras funciones que necesitan que la cadena de ADN se estire.⁷⁸ Un defecto en esta enzima condiciona la acumulación rápida de lesiones cromosómicas, que pueden parecerse a las lesiones que se acumulan durante el envejecimiento normal. La inestabilidad genética de las células somáticas es también característica de otros trastornos en los que el paciente sufre manifestaciones de envejecimiento a una mayor velocidad, como sucede en la *ataxia telangiectasia*, proceso en el cual el gen mutado codifica una proteína implicada en la reparación de las roturas de la doble hélice del ADN (v. capítulo 7). Por tanto, el equilibrio entre las lesiones metabólicas acumuladas y la respuesta frente a las mismas podría determinar la velocidad a la que envejecemos. En este contexto, el envejecimiento se podría retrasar si se redujera la acumulación de lesiones o se aumentara la capacidad de respuesta frente a las mismas.

Conforme las células envejecen, se acumula no sólo ADN lesionado, sino también orgánulos celulares dañados. Esto puede obedecer, al menos en parte, al deterioro de la función del proteasoma, la máquina proteolítica que permite eliminar las proteínas intracelulares anormales y no deseadas.⁷⁹

Los estudios en modelos de organismos, desde levaduras a mamíferos, han demostrado que la forma más eficaz de prolongar la vida es la *restricción calórica*. No está bien establecido el mecanismo de acción, pero parece que el efecto de la restricción de calorías sobre la longevidad viene mediado por una familia de proteínas llamadas *sirtuinas*.⁸⁰ Las sirtuinas tienen una actividad histona desacetilasa y se cree que fomentan la expresión de varios genes, cuyos productos aumentan la longevidad. Estos productos incluyen las proteínas que aumentan la actividad metabólica, reducen la apoptosis, estimulan el plegamiento de las proteínas e inhiben los efectos lesivos de los radicales libres del oxígeno.⁸¹ Las sirtuinas también aumentan la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa, y pueden ser dianas para el tratamiento de la diabetes. De forma poco sorprendente, los amantes del vino más optimistas se sintieron encantados de saber que un componente del vino tinto puede activar las sirtuinas y aumentar la supervivencia. Otros estudios han demostrado que los factores de crecimiento, como el factor de crecimiento similar a la insulina, y las vías de transmisión de señales que se activan por estas hormonas también influyen sobre la duración de la

vida.⁶⁹ Los factores de transcripción activados por la transmisión de señales del receptor de la insulina pueden inducir genes que reducen la longevidad, y las mutaciones del receptor de la insulina se asocian a una vida más prolongada. La importancia de estos hallazgos en el envejecimiento en humanos es un campo de investigación activa.

Resulta evidente que las distintas formas de alteración y adaptación celular descritas en este capítulo incluyen un amplio espectro, que va desde las adaptaciones del tamaño, el crecimiento y la función celular, a formas irreversibles o reversibles de lesión celular. También se ha analizado el tipo regulado de muerte celular que corresponde a la apoptosis y las alteraciones patológicas de los orgánulos celulares, además de las formas menos lesivas de acumulación intracelular, incluida la pigmentación. Se hará alusión a todas estas alteraciones a lo largo de esta obra, porque todas las lesiones orgánicas y, en último término, todas las enfermedades clínicas, se deben a alteraciones de la estructura y función celular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Majno G: The Healing Hand: Man and Wound in the Ancient World. Cambridge, Harvard University Press, 1975, p. 43.
2. Anversa P, Nadal-Ginard B: Myocyte renewal and ventricular remodeling. *Nature* 415:240, 2002.
3. Glass DJ: Signalling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Nat Cell Biol* 5:87, 2003.
4. Frey N, Olson EN: Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Annu Rev Physiol* 65:45, 2003.
5. Heineke J, Molkentin JD: Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7:589, 2006.
6. Dorn GW: The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension* 49:962, 2007.
7. Roots I, et al: Genotype and phenotype relationship in drug metabolism. *Ernst Schering Res Found Workshop* 59:81, 2007.
8. Tanimizu N, Miyajima A: Molecular mechanism of liver development and regeneration. *Int Rev Cytol* 259:1, 2007.
9. Kandarian SC, Jackman RW: Intracellular signaling during skeletal muscle atrophy. *Muscle Nerve* 33:155, 2006.
10. Sacheck JM, et al: Rapid disuse and denervation atrophy involve transcriptional changes similar to those of muscle wasting during systemic diseases. *FASEB J* 21:140, 2007.
11. Tosh D, Slack JM: How cells change their phenotype. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3:187, 2002.
12. Slack JM: Metaplasia and transdifferentiation: from pure biology to the clinic. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:369, 2007.
13. Eninger AL, Thompson CB: Death by design: apoptosis, necrosis and autophagy. *Curr Opin Cell Biol* 16:663, 2004.
14. Kroemer G, et al: Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ* 12 (Suppl 2):1463, 2005.
15. Golstein P, Kroemer G: Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends Biochem Sci* 32:37, 2007.
16. Vanlangenakker N, et al: Molecular mechanisms and pathophysiology of necrotic cell death. *Curr Mol Med* 8:207, 2008.
17. Newmeyer DD, Ferguson-Miller S: Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death. *Cell* 112:481, 2003.
18. Bernardi P, et al: The mitochondrial permeability transition from in vitro artifact to disease target. *FEBS J* 273:2077, 2006.
19. Deng Z, et al: Calcium in cell injury and death. *Annu Rev Pathol* 1:405, 2006.
20. Orrenius S, et al: Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4:552, 2003.
21. Valko M, et al: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39:44, 2007.
22. Szabo C, et al: Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 6:662, 2007.
23. Lambeth JD: NOX enzymes and the biology of reactive oxygen. *Nat Rev Immunol* 4:181, 2004.
24. Ryter SW, et al: Mechanisms of cell death in oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 9:49, 2007.
25. D'Autreaux B, Toledano MB: ROS as signalling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:813, 2007.
26. Afanashev IB: Signaling functions of free radicals superoxide and nitric oxide under physiological and pathological conditions. *Mol Biotechnol* 37:2, 2007.

27. Ke Q, Costa M: Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). *Mol Pharmacol* 70:1469, 2006.
28. Rincon F, Mayer SA: Therapeutic hypothermia for brain injury after cardiac arrest. *Semin Neurol* 26:387, 2006.
29. de Groot H, Rauen U: Ischemia-reperfusion injury: processes in pathogenetic networks: a review. *Transplant Proc* 39:481, 2007.
30. Kaminski KA, et al: Oxidative stress and neutrophil activation—the two key-stones of ischemia/reperfusion injury. *Int J Cardiol* 86:41, 2002.
31. Zweier JL, Talukder MA: The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 70:181, 2006.
32. Frangogiannis NG, et al: The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 53:31, 2002.
33. Riedemann NC, Ward PA: Complement in ischemia reperfusion injury. *Am J Pathol* 162:363, 2003.
34. Zhang M, et al: The role of natural IgM in myocardial ischemia reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 41:62, 2006.
35. Bjornsson E: Drug-induced liver injury: Hy's rule revisited. *Clin Pharmacol Ther* 79:521, 2006.
36. Kaplowitz N: Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. *Semin Liver Dis* 22:137, 2002.
37. Kerr JF, et al: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26:239, 1972.
38. Metzstein MM, et al: Genetics of programmed cell death in *C. elegans*: past, present and future. *Trends Genet* 14:410, 1998.
39. Wyllie AH: Apoptosis: an overview. *Br Med Bull* 53:451, 1997.
40. Lavrik IN, et al: Caspases: pharmacological manipulation of cell death. *J Clin Invest* 115:2665, 2005.
41. McCarthy NJ, Evan GI: Methods for detecting and quantifying apoptosis. *Curr Top Dev Biol* 36:259, 1998.
42. Danial NN, Korsmeyer SJ: Cell death: critical control points. *Cell* 116:205, 2004.
43. Cory S, Adams JM: The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer* 2:647, 2002.
44. Riedl SJ, Salvesen GS: The apoptosome: signalling platform of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:405, 2007.
45. Vaux DL, Silke J: Mammalian mitochondrial IAP binding proteins. *Biochem Biophys Res Commun* 304:499, 2003.
46. Shiozaki EN, Shi Y: Caspases IAPs and Smac/DIABLO: mechanisms from structural biology. *Trends Biochem Sci* 29:486, 2004.
47. Joza N, et al: Genetic analysis of the mammalian cell death machinery. *Trends Genet* 18:142, 2002.
48. Wallach D, et al: Tumor necrosis factor receptor and Fas signaling mechanisms. *Annu Rev Immunol* 17:331, 1999.
49. Nagata S: Fas ligand-induced apoptosis. *Annu Rev Genet* 33:29, 1999.
50. Peter ME, Krammer PH: The CD95(APO-1/Fas) DISC and beyond. *Cell Death Differ* 10:26, 2003.
51. Callus BA, Vaux DL: Caspase inhibitors: viral, cellular and chemical. *Cell Death Differ* 14:73, 2007.
52. Ravichandran KS: "Recruitment signals" from apoptotic cells: invitation to a quiet meal. *Cell* 113:817, 2003.
53. Ogden CA, Elkon KB: Role of complement and other innate immune mechanisms in the removal of apoptotic cells. *Curr Dir Autoimmun* 9:120, 2006.
54. Fadeel B, Orrenius S: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease. *J Intern Med* 258:479, 2005.
55. Roos WP, Kaina B: DNA damage-induced cell death by apoptosis. *Trends Mol Med* 12:440, 2006.
56. Patil C, Walter P: Intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus: the unfolded protein response in yeast and mammals. *Curr Opin Cell Biol* 13:349, 2001.
57. Schroder M, Kaufman RJ: The mammalian unfolded protein response. *Annu Rev Biochem* 74:739, 2005.
58. Xu C, et al: Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest* 115:2656, 2005.
59. Macario AJ, Conway de Macario E: Sick chaperones, cellular stress, and disease. *N Engl J Med* 353:1489, 2005.
60. Marx J: Cell biology: A stressful situation. *Science* 313:1564, 2006.
61. Lin JH, et al: Endoplasmic reticulum stress in disease pathogenesis. *Annu Rev Pathol* 3:399, 2008.
62. Rathmell JC, Thompson CB: Pathways of apoptosis in lymphocyte development, homeostasis, and disease. *Cell* 109 (Suppl):S97, 2002.
63. Russell JH, Ley TJ: Lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol* 20:323, 2002.
64. Levine B: Eating oneself and uninvited guests: autophagy-related pathways in cellular defense. *Cell* 120:159, 2005.
65. Kundu M, Thompson CB: Autophagy: basic principles and relevance to disease. *Annu Rev Pathol* 3:427, 2008.
66. Maiuri MC, et al: Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:741, 2007.
67. Huang J, Klionsky DJ: Autophagy and human disease. *Cell Cycle* 6:1837, 2007.
68. Omary MB, et al: Heads and tails" of intermediate filament phosphorylation: multiple sites and functional insights. *Trends Biochem Sci* 31:383, 2006.
69. Kenyon C: The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell* 120:449, 2005.
70. Martin GM, Oshima J: Lessons from human progeroid syndromes. *Nature* 408:263, 2000.
71. Hayflick L, Moorhead PS: The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 25:585, 1961.
72. Patil CK, et al: The thorny path linking cellular senescence to organismal aging. *Mech Ageing Dev* 126:1040, 2005.
73. Blackburn EH: Switching and signaling at the telomere. *Cell* 106:661, 2001.
74. Stewart SA, Weinberg RA: Telomeres: cancer to human aging. *Annu Rev Cell Dev Biol* 22:531, 2006.
75. Collado M, Blasco MA, Serrano M: Cellular senescence in cancer and aging. *Cell* 130:223, 2007.
76. Balaban RS, et al: Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 120:483, 2005.
77. Lombard DB, et al: DNA repair, genome stability, and aging. *Cell* 120:497, 2005.
78. Kyng KJ, Bohr VA: Gene expression and DNA repair in progeroid syndromes and human aging. *Ageing Res Rev* 4:579, 2005.
79. Carrard G, et al: Impairment of proteasome structure and function in aging. *Int J Biochem Cell Biol* 34:1461, 2002.
80. Michan S, Sinclair D: Sirtuins in mammals: insights into their biological function. *Biochem J* 404:1, 2007.
81. Bordone L, Guarente L: Calorie restriction SIRT1 and metabolism: understanding longevity. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6:298, 2005.

Inflamación aguda y crónica

Introducción a la inflamación

Hitos históricos

Inflamación aguda

Estímulos para la inflamación aguda

Reacciones de los vasos en la inflamación aguda

Cambios del flujo y calibre vascular

Aumento de la permeabilidad vascular (fuga vascular)

Respuestas de los vasos linfáticos

Reacciones de los leucocitos en la inflamación

Reclutamiento de los leucocitos a los sitios de infección y lesión

Reconocimiento de los microbios y tejidos muertos

Eliminación de los agentes lesivos

Otras respuestas funcionales de los leucocitos activados

Liberación de productos de los leucocitos y lesiones tisulares mediadas por leucocitos

Defectos de la función leucocitaria

Finalización de la respuesta inflamatoria aguda

Mediadores de la inflamación

Mediadores de origen celular

Aminas vasoactivas: histamina y serotonina

Metabolitos del ácido araquidónico (AA):

prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas

Factor activador de las plaquetas (PAF)

Especies reactivas del oxígeno

Óxido nítrico (NO)

Citocinas y quimiocinas

Elementos de los lisosomas de los leucocitos

Neuropéptidos

Mediadores derivados de las proteínas plasmáticas

Sistema del complemento

Sistemas de la coagulación y las cininas

Evolución de la inflamación aguda

Patrones morfológicos de la inflamación aguda

Inflamación serosa

Inflamación fibrinosa

Inflamación supurativa o purulenta: abscesos

Úlceras

Resumen de la inflamación aguda

Inflamación crónica

Causas de la inflamación crónica

Características morfológicas

Papel de los macrófagos en la inflamación crónica

Otras células implicadas en la inflamación crónica

Inflamación granulomatosa

Efectos sistémicos de la inflamación

Consecuencias de una inflamación defectuosa o excesiva

Introducción a la inflamación

Para que los organismos sobrevivan, resulta esencial la capacidad de librarse de los restos necróticos o lesionados y de los invasores extraños, como los microbios. La respuesta del anfitrión orientada a conseguir estos objetivos se denomina *inflamación*. Se trata de una *respuesta fundamentalmente protectora*, diseñada para librar al organismo de la causa inicial de la lesión inicial (p. ej., microbios, toxinas) y también de las consecuencias de estas lesiones (p. ej., células y tejidos necróticos). Sin inflamación, las infecciones no serían controladas, las heridas nunca se cicatrizarían y los tejidos lesionados serían una fuente de lesión permanente. En la práctica de la medicina, la importancia de la inflamación radica en que en ocasiones se activa de forma inadecuada o se controla mal y es la causa de las lesiones tisulares en muchos procesos.

La inflamación es una reacción tisular compleja que consiste básicamente en respuestas de los vasos y los leucocitos. Las principales defensas corporales frente a los invasores extraños son las proteínas plasmáticas y los leucocitos circulantes (células blancas), pero también los fagocitos tisulares derivados de las células circulantes. La existencia de proteínas y leucocitos en la sangre les permite alojarse en cualquier lugar en el que puedan ser necesarias. Dado que los invasores, como microbios o células necróticas, se localizan típicamente en los tejidos, fuera de la circulación, es evidente que las células circulantes y las proteínas deben ser reclutadas con rapidez hacia estos lugares extravasculares. La respuesta inflamatoria coordina las reacciones de los vasos, los leucocitos y las proteínas plasmáticas orientadas a conseguir este objetivo.

Las reacciones vascular y celular de la inflamación se activan mediante factores solubles producidos por diversas células o generados a partir de las proteínas plasmáticas, y se activan o producen en respuesta al estímulo inflamatorio. Los microbios, las células necróticas (independientemente de la causa de la muerte celular) e incluso la hipoxia pueden activar la elaboración de los mediadores de la inflamación, provocando así una respuesta inflamatoria. Estos mediadores inician y amplifican la respuesta inflamatoria y condicionan el patrón, la intensidad y el tipo de manifestaciones clínicas y patológicas.

La inflamación puede ser aguda o crónica en función de la naturaleza del estímulo y la eficacia de la reacción inicial para eliminar el estímulo o los tejidos lesionados. *La inflamación aguda* se inicia de forma rápida (en minutos) y dura poco, unas horas o pocos días; se caracteriza, sobre todo, por la exudación de líquido y proteínas plasmáticas (edema) y la emigración de leucocitos, sobre todo neutrófilos (llamados también polimorfonucleares neutrófilos). Cuando la inflamación aguda consigue eliminar con éxito a los responsables del daño, la reacción desaparece, pero cuando la respuesta no consigue eliminarlos, se puede evolucionar a una fase crónica. *La inflamación crónica* puede aparecer después de la inflamación aguda o ser insidiosa desde el comienzo. Dura más y se asocia a la presencia de linfocitos y macrófagos, proliferación vascular, fibrosis y destrucción tisular.

La inflamación termina cuando se elimina el agente responsable del daño. La reacción se resuelve con rapidez, porque los mediadores se degradan y dispersan, y porque la vida de los leucocitos en los tejidos es corta. Además, se activan mecanismos antiinflamatorios que tratan de controlar la respuesta y evitar que ocasione lesiones excesivas al anfitrión.

La respuesta inflamatoria se entremezcla de forma estrecha con el proceso de reparación. Al mismo tiempo, conforme la inflamación destruye, diluye y trata de aislar al agente lesivo, pone en marcha una

serie de acontecimientos orientados a la cicatrización del tejido lesionado. La reparación se inicia durante la inflamación, pero se completa cuando el estímulo lesivo se ha neutralizado. En el proceso de reparación se sustituye el tejido dañado mediante la *regeneración* de las células parenquimatosas nativas, rellenando el defecto con tejido fibroso (*cicatriz*) o, con más frecuencia, mediante una combinación de estos dos procesos (v. capítulo 3).

La inflamación puede resultar lesiva en algunas situaciones. Los mecanismos diseñados para destruir a los invasores extraños y los tejidos necróticos tienen una capacidad intrínseca de lesionar los tejidos normales. Cuando la inflamación se dirige de forma inadecuada frente a los tejidos propios y no se controla de forma adecuada, se convierte en la causa de lesiones y enfermedades. De hecho, en clínica, se presta gran atención a las consecuencias lesivas de la inflamación. Las reacciones inflamatorias son la base de enfermedades crónicas frecuentes, como la artritis reumatoide, la aterosclerosis o la fibrosis pulmonar, y también de las reacciones de hipersensibilidad que ponen en riesgo la vida frente a las picaduras de insectos, los fármacos y las toxinas. Por este motivo, nuestras farmacias son ricas en antiinflamatorios, que deberían controlar las secuelas perniciosas de la inflamación, si es posible sin interferir con sus efectos beneficiosos.

La inflamación puede estar implicada en diversas enfermedades, que no se consideran debidas de forma primaria a alteraciones de la respuesta del anfitrión. Por ejemplo, la inflamación crónica puede participar en la aterosclerosis, la diabetes de tipo 2, los trastornos degenerativos, como la enfermedad de Alzheimer, o el cáncer. Reconociendo la variada capacidad lesiva de la inflamación, la prensa no especializada ha acuñado para aludir a ella el término bastante melodramático «asesino silencioso».

En este capítulo se describen la secuencia de acontecimientos y mediadores de la inflamación aguda y sus patrones morfológicos. A continuación, se comentan las principales características de la inflamación crónica. La historia de la inflamación es rica y primero abordaremos algunos hitos históricos en nuestra comprensión de este fascinante proceso.

Hitos históricos

Aunque las características clínicas de la inflamación se describen en un papiro egipcio datado el año 3000 a. C., fue Celso, un escritor romano del siglo I de nuestra era, el primero que enumeró los cuatro signos cardinales de la inflamación: *rubor* (enrojecimiento), *tumor* (edema), *calor* y *dolor*.¹ Estos signos son típicamente más llamativos en la inflamación aguda que en la crónica. Rudolf Virchow añadió un quinto signo clínico, la pérdida de la función (*functio laesa*), en el siglo XIX. En 1793, un cirujano escocés, John Hunter, observó por vez primera algo que ahora consideramos evidente: la inflamación no es una enfermedad, sino una respuesta inespecífica con efectos *saludables* para el anfitrión.² Entre 1880 y 1890, el biólogo ruso Elie Metchnikoff descubrió el proceso de la *fagocitosis*, cuando observó la ingesta de las espinas de rosa por los amebocitos de las larvas de pez estrella y de las bacterias por los leucocitos de mamíferos.³ Este autor llegó a la conclusión de que el objetivo de la inflamación era atraer a las células fagocíticas a la zona lesionada para engullir a las bacterias invasoras. Este concepto fue elegantemente satirizado por George Bernard Shaw en su obra *El dilema del médico*, en la que la maniobra curativa de un médico para toda enfermedad era «estimular a los fagocitos». Sir Thomas Lewis, que estudiaba la respuesta inflamatoria en la piel, llegó a establecer que las *sustancias químicas*,

como la histamina (producida de forma local tras una lesión), son intermediarias en los cambios vasculares de la inflamación. Este concepto esencial es la base de los descubrimientos importantes acerca de los mediadores químicos de la inflamación y también del uso de fármacos antiinflamatorios en medicina clínica.

Inflamación aguda

La *inflamación aguda* es una respuesta rápida del anfitrión que sirve para hacer llegar leucocitos y proteínas plasmáticas, como los anticuerpos, al foco de infección o lesión tisular. La inflamación aguda está constituida por tres componentes esenciales: 1) *alteraciones del calibre vascular que aumentan el flujo de sangre*; 2) *cambios estructurales de los microvasos que permiten la salida de la circulación de las proteínas plasmáticas y los leucocitos*, y 3) *emigración de los leucocitos de la microcirculación, acumulación de los mismos en el foco de lesión y activación para eliminar el agente lesivo* (fig. 2-1).

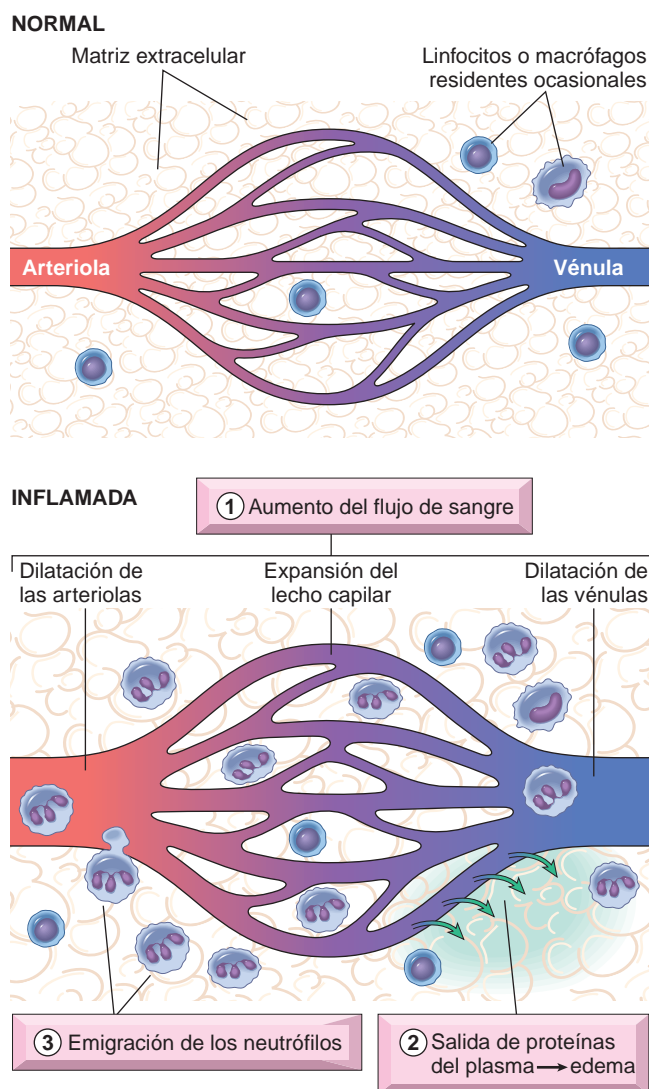


FIGURA 2-1 Las principales manifestaciones locales de la inflamación aguda comparadas con la normalidad. **1.** Dilatación vascular y aumento del flujo de sangre (responsable del eritema y el calor). **2.** Extravasación y depósito extravascular de líquido plasmático y proteínas (edema). **3.** Emigración de los leucocitos, que se acumulan en el lugar de la lesión.

ESTÍMULOS PARA LA INFLAMACIÓN AGUDA

Las reacciones inflamatorias agudas pueden estimularse de diferentes maneras:

- Infecciones (bacterianas, víricas, fúngicas o parasitarias) y toxinas microbianas se encuentran entre las causas más frecuentes e importantes a nivel médico de la inflamación. Los mamíferos tienen muchos mecanismos para percibir la presencia de microbios. Dentro de los receptores más importantes para los productos microbianos se encuentran los receptores de la familia de tipo señuelo (TLR), que se llaman así por la proteína señuelo (Toll) de *Drosophila*, y varios receptores citoplasmáticos, que pueden detectar bacterias, virus y hongos (v. capítulo 6). La activación de estos receptores estimula vías de transmisión de señales que inducen la producción de diversos mediadores.
- La *necrosis tisular* de cualquier origen, incluida la *isquemia* (como sucede en el infarto de miocardio), los *traumatismos* y las *lesiones físicas y químicas* (p. ej., lesiones térmicas, como en las quemaduras o la congelación; radiación; exposición a algunas sustancias químicas ambientales). Se sabe que varias moléculas liberadas por las células necróticas inducen inflamación; entre ellas se encuentran el ácido úrico, un metabolito de la purina; la adenosina trifosfato, la reserva normal de energía; una proteína ligadora de ADN de función desconocida, que se llama HMGB-1; e incluso el ADN liberado hacia el citoplasma y que no se encuentra secuestrado dentro del núcleo, como sucede en condiciones normales.⁴ La *hipoxia*, que con frecuencia es la base de las lesiones celulares, también induce por sí misma la respuesta inflamatoria. Esta respuesta viene mediada en gran parte por la proteína llamada HIF-1 α (factor inducido por la hipoxia 1 α), que se produce por las células privadas de oxígeno y que activa la transcripción de muchos genes implicados en la inflamación, incluido el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que incrementa la permeabilidad vascular.⁵
- Los *cuerpos extraños* (astillas, polvo, suturas) inducen típicamente una inflamación, porque provocan lesiones tisulares traumáticas o porque contienen microbios.
- Las *reacciones inmunitarias* (llamadas también reacciones de hipersensibilidad) son reacciones en las que el sistema inmunitario, que en condiciones normales debería ser protector, produce lesiones en los tejidos del individuo. Las respuestas inmunitarias lesivas pueden dirigirse frente a autoantígenos, lo que determina las *enfermedades autoinmunitarias*, o pueden ser reacciones excesivas frente a sustancias ambientales o microbios. La inflamación es una causa fundamental de lesiones tisulares en estos procesos (v. capítulo 6). Como los estímulos para las respuestas inflamatorias (p. ej., los tejidos propios) no se pueden eliminar, las reacciones autoinmunitarias suelen ser persistentes y cuesta trabajo curarlas, se asocian a inflamación crónica y son una causa importante de morbimortalidad. La inflamación se induce por citocinas producidas por linfocitos T y otras células del sistema inmunitario (descrito más tarde y en el capítulo 6). El término *enfermedad inflamatoria de mecanismo inmunitario* se suele aplicar a este grupo de procesos.

Todas las reacciones inflamatorias conservan las mismas características básicas, aunque distintos estímulos pueden inducir reacciones con algunas características concretas. En primer lugar, se describe la secuencia típica de acontecimientos en la inflamación aguda, y después, los mediadores químicos responsables de la inflamación y el aspecto morfológico de estas reacciones.

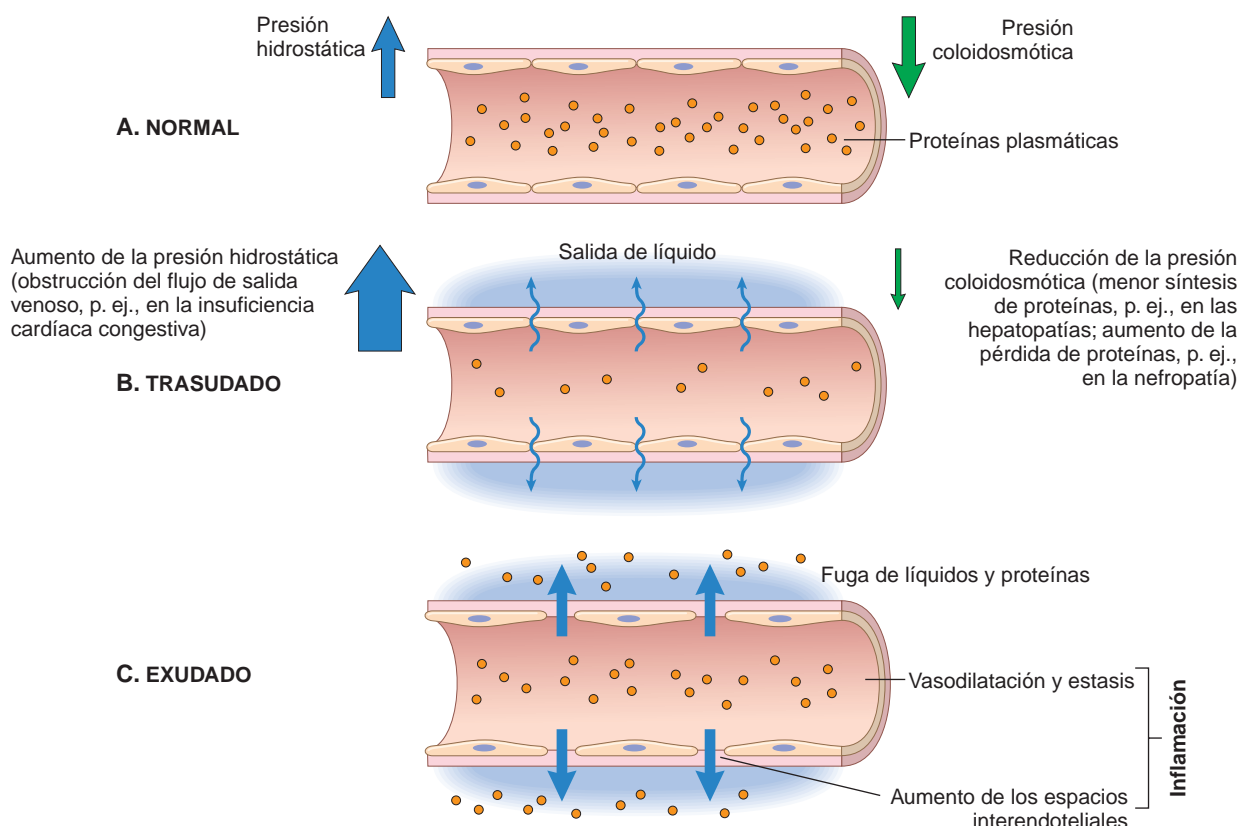


FIGURA 2-2 Formación de los trasudados y exudados. **A.** La presión hidrostática normal (*flechas azules*) es de unos 32 mmHg en el extremo arterial del lecho capilar y 12 mmHg en el extremo venoso; la presión coloidosmótica media de los tejidos alcanza unos 25 mmHg (*flechas verdes*), que es equivalente a la presión capilar media. Por tanto, el flujo neto de líquido a través del lecho vascular es casi nulo. **B.** Se forma trasudado cuando el líquido se sale por aumento de la presión hidrostática o reducción de la presión osmótica. **C.** Un exudado se forma en la inflamación porque aumenta la permeabilidad vascular como consecuencia del aumento de los espacios interendoteliales.

REACCIONES DE LOS VASOS EN LA INFLAMACIÓN AGUDA

En la inflamación, los vasos sufren una serie de cambios que tratan de maximizar la salida de las proteínas plasmáticas y las células circulantes de la circulación para llegar al foco de infección o lesión. La salida de líquido, proteínas y células desde el sistema vascular al tejido intersticial o las cavidades corporales se llama *exudación*. El *exudado* es un líquido extravascular con una elevada concentración de proteínas, que contiene restos celulares y muestra una elevada densidad específica. Su presencia indica un aumento de la permeabilidad normal de los pequeños vasos de la zona lesionada y, por tanto, una reacción inflamatoria (fig. 2-2). Por el contrario, el *trasudado* es un líquido pobre en proteínas (contiene sobre todo albúmina), con escasas o nulas células y con una densidad específica baja. Es básicamente un ultrafiltrado de plasma sanguíneo que se debe a un desequilibrio osmótico o hidrostático en el vaso sin aumento de la permeabilidad vascular (v. capítulo 4). El *edema* es un exceso de líquido en el espacio intersticial de los tejidos o las cavidades serosas; puede ser un exudado o un trasudado. El *pus*, un exudado *purulento*, es un exudado inflamatorio rico en leucocitos (sobre todo neutrófilos), restos de células muertas y, en muchos casos, microbios.

Las reacciones vasculares de la inflamación aguda incluyen cambios del flujo y la permeabilidad de los vasos. La proliferación vascular (angiogénesis) es llamativa durante la reparación y en la inflamación crónica; este proceso se analiza en el capítulo 3.

Cambios del flujo y calibre vascular

Los cambios del flujo y el calibre vascular comienzan poco después de la lesión y consisten en lo siguiente.

- La *vasodilatación* es una de las manifestaciones más precoces de la inflamación aguda; en ocasiones se produce tras una constricción transitoria de las arteriolas, que dura unos pocos segundos. La vasodilatación afecta primero a las arteriolas y determina la apertura de nuevos lechos capilares en la zona. Este cambio provoca un *aumento del flujo*, que es la causa del calor y el enrojecimiento (*eritema*) en el foco inflamatorio. La *vasodilatación* se induce por acción de varios mediadores, sobre todo histamina y óxido nítrico (NO), sobre el músculo liso vascular.
- La vasodilatación se sigue con rapidez de un *aumento de la permeabilidad de los microvasos*, con salida de un líquido rico en proteínas hacia los tejidos extravasculares; este proceso se describe de forma detallada a continuación.
- La pérdida de líquido y el aumento del diámetro vascular condicionan un *enlentecimiento del flujo de sangre*, la concentración de eritrocitos en los vasos pequeños y un aumento de la viscosidad de la sangre. Estos cambios condicionan la dilatación de los vasos pequeños, que están llenos de eritrocitos que se desplazan con lentitud en un proceso llamado *estasis*, que se conoce como *congestión vascular* (que provoca un enrojecimiento localizado) cuando se explora el tejido afectado.

- Cuando se desarrolla la estasis, se produce una acumulación de leucocitos, sobre todo neutrófilos, a lo largo del endotelio vascular. Al mismo tiempo, las células endoteliales se activan por mediadores producidos en el foco de la infección y lesión tisular, y expresan una concentración mayor de moléculas de adherencia. Los leucocitos se adhieren al endotelio y poco después emigran a través de la pared hacia los tejidos intersticiales, en una secuencia que se comenta más tarde.

Aumento de la permeabilidad vascular (fuga vascular)

Una característica de la inflamación aguda es el aumento de la permeabilidad vascular, que condiciona la salida de un exudado rico en proteínas hacia el tejido extravascular, con formación de *edema*. Varios mecanismos son responsables del aumento de la permeabilidad vascular (fig. 2-3):

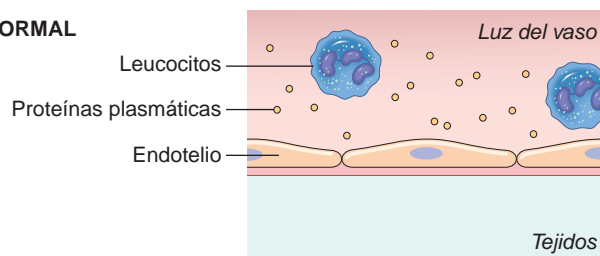
- La *contracción de las células endoteliales que aumenta los espacios interendoteliales* es el mecanismo más frecuente de la fuga vascular y se activa por la histamina, la bradisinina, los leucotrienos, el neuropéptido sustancia P y muchos otros mediadores químicos.^{6,7} Se llama *respuesta inmediata transitoria*, porque sucede poco después de la exposición al mediador y suele durar poco tiempo (15-30 min). En algunos tipos de lesión leve (p. ej., tras quemaduras, radiación X o ultravioleta y exposición a determinadas toxinas bacterianas), la fuga vascular se produce tras un retraso de 2-12 h y dura varias horas e incluso días; esta *fuga tardía prolongada* puede deberse a la contracción de las células endoteliales o a una lesión endotelial leve. Las quemaduras solares de aparición tardía son un buen ejemplo de este tipo de fuga.
- *Lesiones endoteliales, que causan necrosis con desprendimiento de las células endoteliales.*⁸ Las lesiones directas del endotelio se producen en varios tipos de lesiones, como las quemaduras, o por acción de microbios que actúan de forma directa sobre las células endoteliales.⁹ Los neutrófilos que se adhieren al endotelio durante la inflamación pueden ocasionar también lesiones de las células endoteliales, amplificando así la reacción. En la mayor parte de los casos, la fuga empieza poco después de la agresión y persiste durante varias horas hasta que los vasos dañados sufren trombosis o reparación.
- El aumento del transporte de líquidos y proteínas, llamado *transcitosis*, a través de la célula endotelial. Este proceso puede realizarse a través de canales que corresponden a vesículas no revestidas y vacuolas interconectadas, que se llaman *orgánulos vesiculovacuolares*, muchos de las cuales se localizan cerca de las uniones intercelulares.¹⁰ Algunos factores, como VEGF (v. capítulo 3), parecen fomentar la fuga vascular, en parte porque aumentan el número y el tamaño incluso de estos canales.

Aunque estos mecanismos de aumento de la permeabilidad vascular se describen por separado, todos posiblemente contribuyan en grados variables a las respuestas frente a la mayor parte de los estímulos. Por ejemplo, en las distintas fases de una quemadura térmica, la fuga se produce por contracción endotelial de mecanismo químico y por daño endotelial directo dependiente de los leucocitos. La fuga vascular producida por todos estos mecanismos puede ser la causa de la pérdida de líquidos con riesgo de muerte en pacientes quemados graves.

Respuestas de los vasos linfáticos

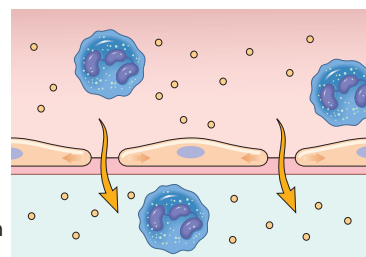
Aunque gran parte de nuestro comentario sobre la inflamación se centra en las reacciones de los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos

A. NORMAL



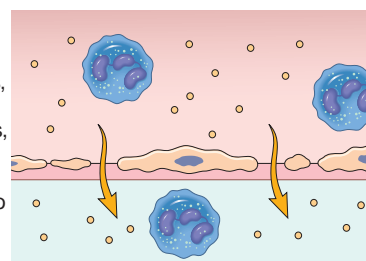
B. RETRACCIÓN DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES

- Se produce fundamentalmente en las vénulas
- Inducida por la histamina, el NO, otros mediadores
- Rápida y de corta duración (minutos)



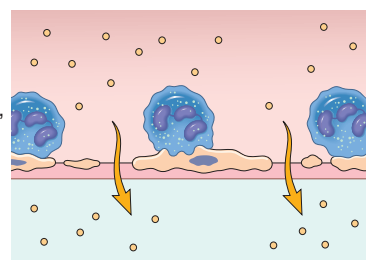
C. LESIÓN ENDOTELIAL

- Se produce en las arteriolas, capilares, vénulas
- Provocada por quemaduras, algunas toxinas microbianas
- Rápida; puede durar mucho tiempo (horas a días)



D. LESIÓN VASCULAR MEDIADA POR LEUCOCITOS

- Se produce en las vénulas, capilares pulmonares
- Asociada a los estadios tardíos de la inflamación
- Larga duración (horas)



E. AUMENTO DE LA TRANSCITOSIS

- Se produce en las vénulas
- Inducida por VEGF

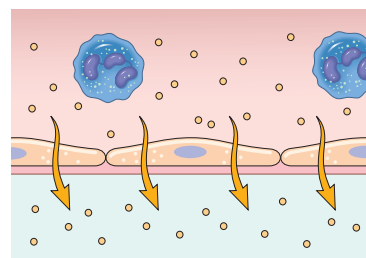


FIGURA 2-3 Principales mecanismos de aumento de la permeabilidad vascular en la inflamación y sus causas y características fundamentales. NO, óxido nítrico; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

también participan en esta respuesta. El sistema constituido por los linfáticos y los ganglios filtra y vigila los líquidos extravasculares. Recuerde que los linfáticos normalmente drenan la pequeña cantidad de líquido extravascular que se sale de los capilares. En la inflamación, el flujo de linfa aumenta y contribuye a drenar el líquido de edema acumulado por el aumento de la permeabilidad vascular. Además del líquido, los leucocitos y los restos celulares, y también los microbios, pueden abrirse camino hacia la linfa. Los vasos linfáticos proliferan,

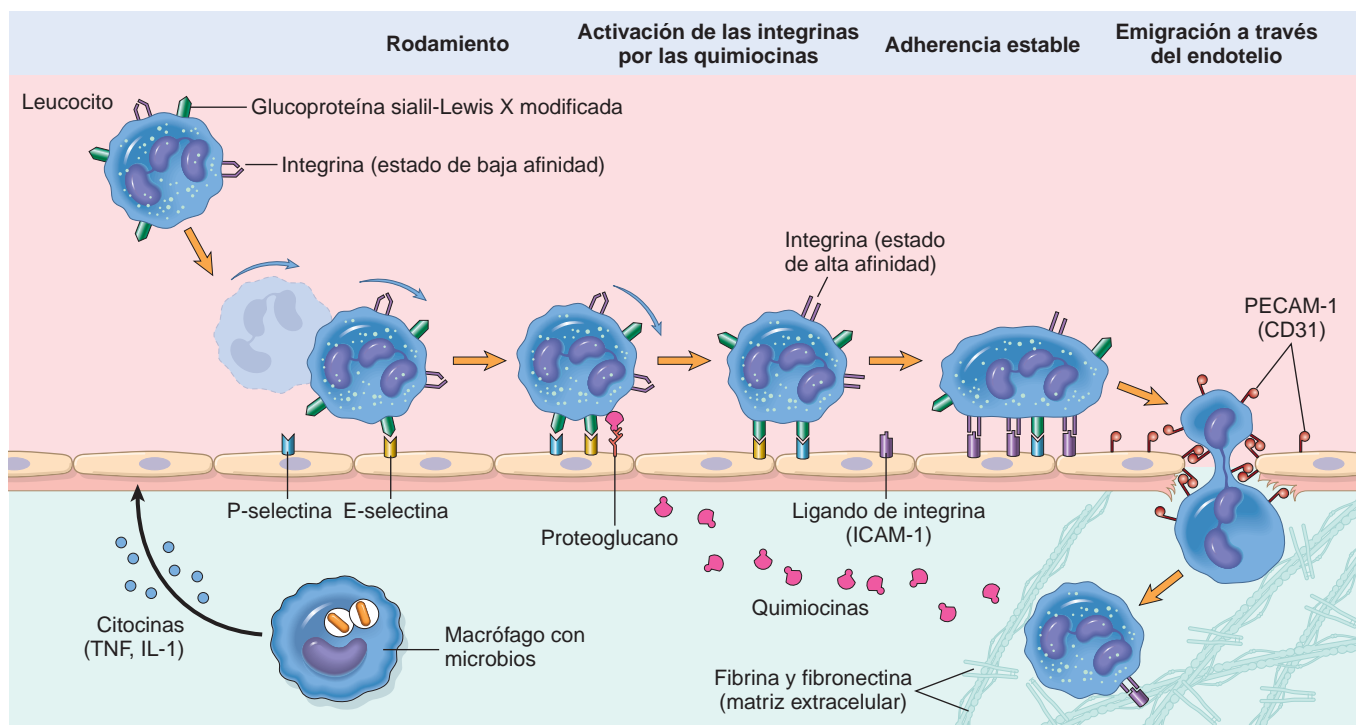


FIGURA 2-4 Proceso multiescalonado de migración de los leucocitos a través de los vasos, que se muestra en este ejemplo para los neutrófilos. Los leucocitos primero ruedan, luego se activan y adhieren al endotelio, y posteriormente migran a través del endotelio, atraviesan la membrana basal y migran hacia las quimiotaxinas que se originan en el lugar de la lesión. Distintas moléculas desempeñan papeles predominantes en distintos pasos de este proceso: selectinas en el rodamiento; quimiocinas (que se suelen representar ligadas a los proteoglicanos) en la activación de los neutrófilos para aumentar la actividad de las integrinas; integrinas en la adherencia firme; y CD31 (PECAM-1) en la transmigración. Los neutrófilos expresan una baja concentración de L-selectina; se ligan a las células endoteliales principalmente a través de las P- y E-selectinas. ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1; TNF, factor de necrosis tumoral.

igual que los vasos sanguíneos, durante las reacciones inflamatorias para manejar este exceso de carga.^{11,12} Los linfáticos pueden sufrir inflamación secundaria (*linfangitis*), igual que les sucede a los ganglios linfáticos de drenaje (*linfadenitis*). Los ganglios linfáticos inflamados suelen estar aumentados de tamaño por la hiperplasia de los folículos linfoides y el aumento del número de linfocitos y macrófagos. Esta constelación de alteraciones patológicas se llama *linfadenitis reactiva* o *inflamatoria* (v. capítulo 13). Para los clínicos, la existencia de un cordón rojo cerca de la piel indica una infección de la herida. Estos cordones siguen el trayecto de los canales linfáticos y se consideran diagnósticos de linfangitis; pueden asociarse a una hiperplasia dolorosa de los ganglios de drenaje, que indica linfadenitis.

REACCIONES DE LOS LEUCOCITOS EN LA INFLAMACIÓN

Como se comentó antes, una función esencial de la inflamación es conseguir que los leucocitos lleguen al lugar de la lesión y activar los leucocitos para eliminar los agentes lesivos. Los leucocitos más importantes en las reacciones inflamatorias típicas son los que realizan la fagocitosis, como neutrófilos y macrófagos. Estos leucocitos ingieren y destruyen las bacterias y otros microbios y eliminan tejidos necróticos y sustancias extrañas. Los leucocitos también producen factores de crecimiento, que contribuyen a la reparación. Un precio que se paga por la potencia defensiva de los leucocitos es que cuando se activan de forma intensa, pueden inducir lesiones tisulares y prolongar la inflamación, porque los productos de los leucocitos que destruyen los microbios y los tejidos necróticos

pueden ser origen también de lesiones en los tejidos normales del anfitrión.

El proceso de participación de los leucocitos en la inflamación incluye: reclutamiento de la sangre a los tejidos extravasculares; reconocimiento de los microbios y tejidos necróticos, y eliminación del agente lesivo.

Reclutamiento de los leucocitos a los sitios de infección y lesión

El viaje que realizan los leucocitos desde la luz vascular al tejido intersticial, que se denomina extravasación, se puede dividir en los siguientes pasos¹³ (fig. 2-4):

1. En la luz: *marginación, rodamiento y adherencia al endotelio*. El endotelio vascular en situación normal no activada no se une a las células circulantes ni impide su paso. Durante la inflamación, el endotelio se activa y se puede ligar a los leucocitos, algo esencial para que estos consigan salir de los vasos.
2. Migración a través del endotelio y la pared vascular.
3. Migración dentro de los tejidos en dirección a un estímulo quimiotáctico.

Adherencia de los leucocitos al endotelio. En la sangre que fluye con normalidad dentro de las vénulas, los eritrocitos se limitan a una columna axial central, desplazando los leucocitos hacia la pared del vaso. Dado que el flujo de sangre se retrasa desde el principio en la inflamación (estasis), se produce un cambio de las condiciones

TABLA 2-1 Moléculas de adherencia entre los leucocitos y el endotelio

Molécula endotelial	Molécula leucocitaria	Papel esencial
P-selectina	Proteínas sialil-Lewis X modificadas	Rodamiento (neutrófilos, monocitos, linfocitos T)
E-selectina	Proteínas sialil-Lewis X modificadas	Rodamiento y adherencia (neutrófilos, monocitos, linfocitos T)
GlyCam-1, CD34	L-selectina*	Rodamiento (neutrófilos, monocitos)
ICAM-1 (familia de las inmunoglobulinas)	Integrinas CD11/CD18 (β_2) (LFA-1, Mac-1)	Adherencia, detención, trans migración (neutrófilos, monocitos, linfocitos)
VCAM-1 (familia de las inmunoglobulinas)	Integrina VLA-4 (β_1)	Adherencia (eosinófilos, monocitos, linfocitos)

*La L-selectina se expresa débilmente en los neutrófilos. Participa en la unión de los linfocitos T circulantes con las vénulas de endotelios altos de los ganglios linfáticos y los tejidos linfoides de las mucosas, y el posterior «acogimiento» de los linfocitos en estos tejidos.

hemodinámicas (se reducen las fuerzas de cizallamiento de la pared) y más leucocitos se localizan en la periferia siguiendo la superficie endotelial. Este proceso de redistribución de los leucocitos se llama *marginación*. Posteriormente, los leucocitos individuales y en hilera se adhieren de forma transitoria al endotelio, del que se vuelven a separar para unirse de nuevo, de forma que *ruedan* sobre la pared del vaso. Por último, las células se detienen en un punto al que se *adhieren* con firmeza (como si fueran cantos rodados sobre los cuales la corriente pasa sin movilizarlos).

La adherencia de los leucocitos a las células endoteliales viene mediada por moléculas de adherencia complementarias en los dos tipos celulares, cuya expresión se induce por unas proteínas secretadas que se llaman citocinas.^{13,14} Las citocinas son secretadas por células de los tejidos como respuesta a los microbios y otros agentes lesivos, de forma que se garantice que los leucocitos son reclutados hacia los tejidos en los que estos estímulos aparecen. Las interacciones de rodamiento iniciales vienen mediadas por una familia de proteínas llamadas *selectinas*^{15,16} (tabla 2-1). Existen tres tipos de selectina: una expresada por los leucocitos (L-selectina), otra en el endotelio (E-selectina), y una en las plaquetas y el endotelio (P-selectina). Los ligandos para las selectinas son oligosacáridos sialilados ligados a unos esqueletos de glucoproteínas parecidas a las mucinas. La expresión de las selectinas y sus ligandos viene regulada por citocinas que se elaboran como respuesta a la infección y la lesión. Los macrófagos tisulares, los mastocitos y células endoteliales que se encuentran con los microbios y los tejidos necróticos responden secretando diversas citocinas, como el factor de necrosis tumoral (TNF),¹⁷ la interleucina 1 (IL-1)¹⁸ y quimiocinas (citocinas quimiotácticas).^{19,20} (Las citocinas se describen de forma más detallada a continuación y en el capítulo 6.) TNF e IL-1 actúan sobre las células endoteliales de las vénulas poscapilares e inducen la expresión coordinada de numerosas moléculas de adherencia (fig. 2-5). En 1 o 2 h, las células endoteliales comienzan a expresar E-selectina y los ligandos para la L-selectina. Otros mediadores, como histamina, trombina y el factor activador de las plaquetas (PAF), que se describen más adelante, estimulan la redistribución de la P-selectina desde sus depósitos intracelulares normales dentro de los gránulos de las células endoteliales (llamados cuerpos de Weibel-Palade) a la superficie celular. Los leucocitos expresan L-selectina en las puntas de las microvellosidades y también expresan los ligandos para las selectinas E y P, todas las cuales se ligan a sus moléculas complementarias en las células endoteliales. Se trata de interacciones de baja afinidad, con un agotamiento rápido y que se interrumpen con facilidad por la sangre que fluye. En consecuencia, los

leucocitos ligados se unen, separan y vuelven a unir, de forma que empiezan a rodar sobre la superficie endotelial.

Estas débiles interacciones de rodamiento retrasan a los leucocitos y les dan la opción de unirse de forma más firme al endotelio. Las

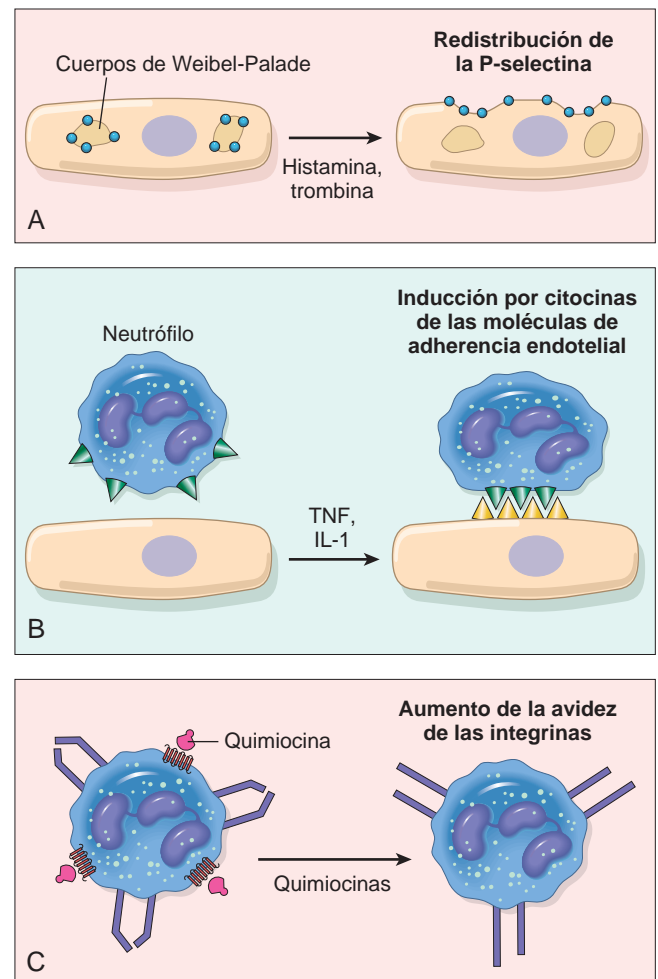


FIGURA 2-5 Regulación de la expresión de las moléculas de adherencia endotelial y leucocitaria. **A.** Redistribución de la P-selectina desde las reservas intracelulares a la superficie celular. **B.** Aumento de la expresión de selectinas en la superficie y de ligandos para las integrinas tras la activación por citocinas del endotelio. **C.** Aumento de la avidéz de unión de las integrinas inducida por las quimiocinas. La agregación de las integrinas contribuye a aumentar su avidéz (no se muestra). IL-1, interleucina 1; TNF, factor de necrosis tumoral.

adherencias firmes vienen mediadas por una familia de proteínas heterodiméricas de la superficie del leucocito llamadas *integrinas*²¹ (v. tabla 2-1). TNF e IL-1 inducen la expresión endotelial de los ligandos para las integrinas, sobre todo la molécula de adherencia de las células vasculares 1 (VCAM-1, el ligando de la integrina VLA-4) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, el ligando de las integrinas LFA-1 y Mac-1). Los leucocitos normalmente expresan integrinas en un estado de baja afinidad. Entre tanto, las quimiocinas producidas en el foco de la lesión entran en los vasos, se ligan a los proteoglicanos de las células endoteliales y se muestran en concentraciones más altas sobre la superficie endotelial. Estas quimiocinas se ligan a los leucocitos que ruedan y los activan. Una de las consecuencias de esta activación es la conversión de las integrinas VLA-1 y LFA-1 a un estado de alta afinidad en los leucocitos.²² La combinación de expresión inducida por las citocinas de ligandos para la integrina en el endotelio y activación de las integrinas en los leucocitos determina una unión firme mediada por integrinas de los leucocitos al endotelio en los focos de inflamación. Los leucocitos dejan de rodar, su citoesqueleto se reorganiza y se disponen sobre la superficie endotelial.

Migración de los leucocitos a través del endotelio. El siguiente paso del proceso de reclutamiento de los leucocitos es la *migración de los leucocitos a través del endotelio*, un proceso llamado *transmigración* o *diapédesis*. La transmigración de los leucocitos se produce fundamentalmente a través de las vénulas poscapilares. Las quimiocinas actúan sobre los leucocitos adheridos y estimulan la migración de las células a través de los espacios interendoteliales a favor del gradiente de concentración químico, es decir, hacia el foco lesional o de infección en el que se están produciendo las quimiocinas.²³ Varias moléculas de adherencia presentes en las uniones intercelulares entre las células endoteliales participan en la migración de los leucocitos. Dentro de ellas se incluyen un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas llamado PECAM-1 (molécula de adhesión a las células endoteliales de las plaquetas) o CD31²⁴ y varias moléculas de adherencia junturales.²⁵ Tras atravesar el endotelio, los leucocitos perforan la membrana basal, posiblemente mediante la secreción de colagenasas, y acceden al tejido extravascular. Entonces, las células migran hacia el gradiente quimiotáctico generado por las quimiocinas y se acumulan a nivel extravascular. En el tejido conjuntivo, los leucocitos se pueden adherir a la matriz extracelular mediante la unión de las integrinas y CD44 a las proteínas de la matriz. Por tanto, los leucocitos quedan retenidos en el lugar donde se les necesita.

La prueba más concluyente de la importancia de las moléculas de adherencia de los leucocitos es la existencia de deficiencias genéticas en estas moléculas, que determinan infecciones bacterianas de repetición como consecuencia de las alteraciones en la adherencia leucocitaria y los defectos en la inflamación.²⁶ Los individuos con una *deficiencia de la adherencia leucocitaria de tipo 1* muestran un defecto en la síntesis de la cadena β_2 común para las integrinas LFA-1 y Mac-1. La *deficiencia de la adherencia leucocitaria de tipo 2* se debe a la ausencia de sialil-Lewis X, el ligando que contiene fucosa para las selectinas E y P, como consecuencia de un defecto de una fucosil transferasa, la enzima que une las moléculas de fucosa al esqueleto proteico.

Quimiotaxis de los leucocitos. Tras abandonar la circulación, los leucocitos migran por los tejidos hacia el foco de lesión por un proceso llamado *quimiotaxis*, que se define como un movimiento orientado según un gradiente químico. Las sustancias exógenas y endógenas se pueden comportar como quimiotaxinas. Los agentes exógenos más frecuentes son los *productos bacterianos*, incluidos

péptidos que presentan un residuo *N*-formilmetionina en el extremo amino terminal, y algunos lípidos. Las quimiotaxinas endógenas incluyen diversos mediadores químicos (se describen más adelante): 1) *citocinas*, sobre todo de la familia de las quimiocinas (p. ej., IL-8); 2) *componentes del sistema del complemento*, sobre todo C5a, y 3) *metabolitos del ácido araquidónico (AA)*, sobre todo leucotrieno B₄ (LTB₄). Todos estos agentes quimiotácticos se ligan a siete receptores específicos acoplados a la proteína G transmembrana ligados a la superficie de los leucocitos.²⁷ Las señales originadas en estos receptores condicionan la activación de segundos mensajeros que aumentan el calcio del citosol y activan guanosinas trifosfatasa pequeñas de la familia Rac/Rho/cdc42 y numerosas cinasas. Estas señales inducen la polimerización de la actina, aumentando la concentración de actina polimerizada en el margen de avance de la célula y la localización de los filamentos de miosina en la parte posterior. El leucocito se desplaza extendiendo los filopodios, que tiran de la parte posterior de la célula en la dirección de la extensión, de un modo muy similar a la forma de traccionar las ruedas delanteras en un vehículo de tracción delantera (fig. 2-6). El resultado neto es que los leucocitos migran hacia el estímulo inflamatorio en dirección al gradiente de quimiotaxinas producidas a nivel local.

La naturaleza del infiltrado leucocitario sufre modificaciones según la edad de la respuesta inflamatoria y el tipo de estímulo. En la mayor parte de las formas de inflamación aguda predominan los *neutrófilos en el infiltrado inflamatorio durante las primeras 6-24 h*, y se sustituyen por *monocitos a las 24-48 h* (fig. 2-7). Existen varios motivos que justifican la aparición temprana de neutrófilos; son más abundantes en la sangre, responden con más rapidez a las quimiocinas

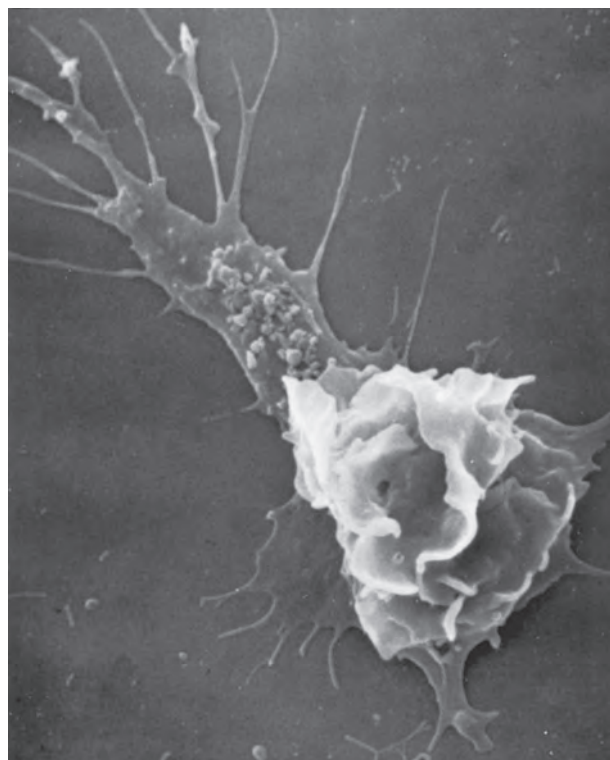


FIGURA 2-6 Microfotografía electrónica de barrido de un leucocito en movimiento en un cultivo que muestra un filopodio (arriba izquierda) y una cola de arrastre. (Por cortesía de Dr. Morris J. Karnovsky, Harvard Medical School, Boston, MA.).

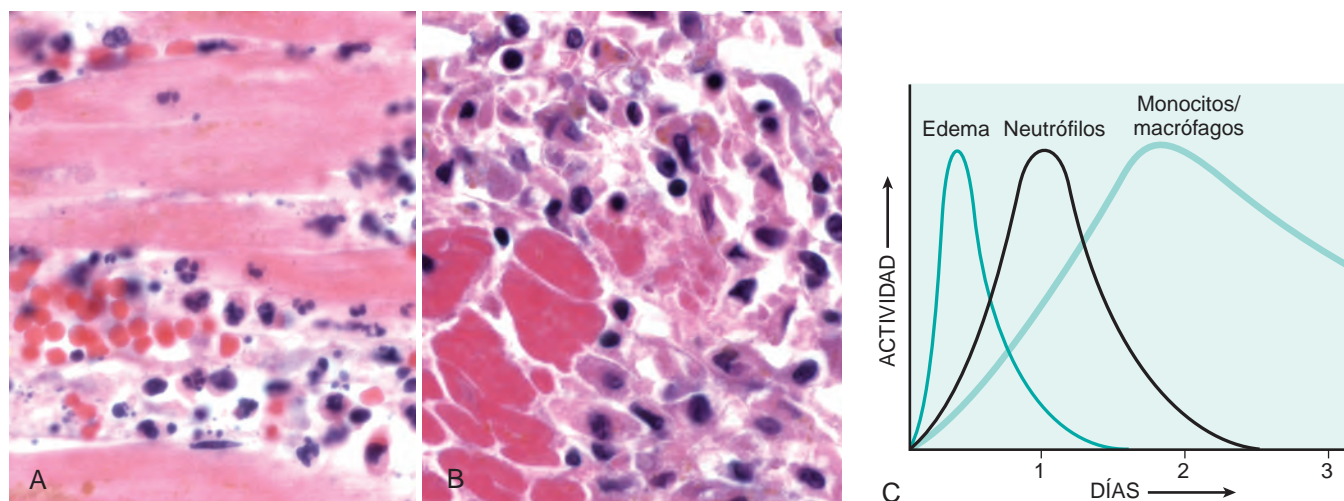


FIGURA 2-7 Naturaleza de los infiltrados leucocitarios en las reacciones inflamatorias. Las microfotografías son representativas de los infiltrados celulares precoces (neutrófilos) (A) y tardíos (mononucleares) (B) presentes en una reacción inflamatoria miocárdica tras una necrosis isquémica (infarto). La cinética del edema y los infiltrados celulares (C) es aproximada.

y se pueden ligar de forma más firme a las moléculas de adherencia que se inducen con rapidez sobre las células endoteliales, como las selectinas P y E. Tras entrar en los tejidos, los neutrófilos sobreviven poco tiempo; sufren apoptosis y desaparecen en 24-48 h. Los monocitos no sólo sobreviven más tiempo, sino que pueden proliferar dentro de los tejidos y se convierten de este modo en la población dominante de las reacciones inflamatorias crónicas. Sin embargo, existen algunas excepciones a este patrón de infiltración celular. En algunas infecciones, como las producidas por *Pseudomonas*, el infiltrado celular está dominado por los neutrófilos, que se reclutan de forma continua durante varios días; en las infecciones víricas, los linfocitos pueden ser las primeras células que llegan; en algunas reacciones de hipersensibilidad, los eosinófilos pueden ser el tipo celular fundamental.

Los conocimientos moleculares sobre el reclutamiento de los leucocitos y su migración han permitido identificar un gran número de posibles dianas terapéuticas para controlar la inflamación lesiva.¹⁴ Los agentes que bloquean el TNF, una de las principales citocinas implicadas en el reclutamiento de los leucocitos, son uno de los tratamientos con más éxitos que se ha conseguido nunca para las enfermedades inflamatorias crónicas, y los antagonistas de las integrinas de los leucocitos (p. ej., VLA-4), las selectinas y las quimiocinas se han autorizado para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias o el uso en ensayos clínicos. Es predecible que estos antagonistas no sólo tengan el efecto deseado de controlar la inflamación, sino que también comprometan la capacidad de los pacientes tratados de defenderse frente a los microbios, que es la función fisiológica evidente de la respuesta inflamatoria.

Reconocimiento de los microbios y tejidos muertos

Cuando se reclutan los leucocitos (neutrófilos y monocitos) hacia un foco de infección o muerte celular, estos se deben activar para realizar sus funciones. Las respuestas de los leucocitos comprenden dos series de acontecimientos secuenciales: 1) reconocimiento de los agentes lesivos, que emiten señales para, 2) activar a los leucocitos para que ingieran y destruyan a los agentes dañinos y amplifiquen la respuesta inflamatoria.

Los leucocitos expresan varios receptores que reconocen estímulos externos y emiten señales activadoras (fig. 2-8).

- **Receptores para los productos microbianos: receptores de tipo señuelo (TLR)** reconocen componentes de distintos tipos de microbios. Hasta el momento se han reconocido 10 TLR en mamíferos y cada uno de ellos es necesario para las respuestas frente a distintos tipos de patógenos infecciosos.²⁸ Los distintos TLR desempeñan papeles esenciales en las respuestas celulares frente a los lipopolisacáridos bacterianos (LPS o endotoxinas), otros proteoglicanos y lípidos bacterianos, y los nucleótidos CpG no metilados, todos los cuales son abundantes en las bacterias, además del ARN de doble cadena, que es producido por algunos virus. Existen TLR en la superficie celular y en las vesículas endosómicas de los leucocitos (y de muchos otros tipos celulares), lo que les permite percibir los productos de los microbios ingeridos y extracelulares. Estos receptores funcionan mediante cinasas asociadas a receptor para estimular la producción de sustancias microbicidas y citocinas por los leucocitos. Otras proteínas citoplasmáticas de los leucocitos reconocen los péptidos bacterianos y el ARN vírico.²⁹
- **Receptores acoplados a la proteína G** presentes en los neutrófilos, macrófagos y muchos otros tipos de leucocitos reconocen péptidos bacterianos cortos que contienen residuos *N*-formilmetionil. Dado que todas las proteínas bacterianas y pocas proteínas de los mamíferos (sólo las sintetizadas dentro de las mitocondrias) comienzan con *N*-formilmetionina, este receptor permite a los neutrófilos detectar las proteínas bacterianas y responder frente a ellas. Otros receptores acoplados a la proteína G reconocen las quimiocinas, los productos de degradación del complemento, como C5a, y los mediadores lipídicos, incluidos el factor activador de las plaquetas, las prostaglandinas y los leucotrienos, sustancias todas que se producen en respuesta a los microbios y las lesiones celulares. La unión de ligandos, como productos y mediadores microbianos, a los receptores acoplados a la proteína G induce la migración de las células desde la sangre a través del endotelio y la producción de sustancias microbicidas mediante la activación del estallido respiratorio.
- **Receptores para las opsoninas:** los leucocitos expresan receptores para las proteínas que recubren a los microbios. El proceso de

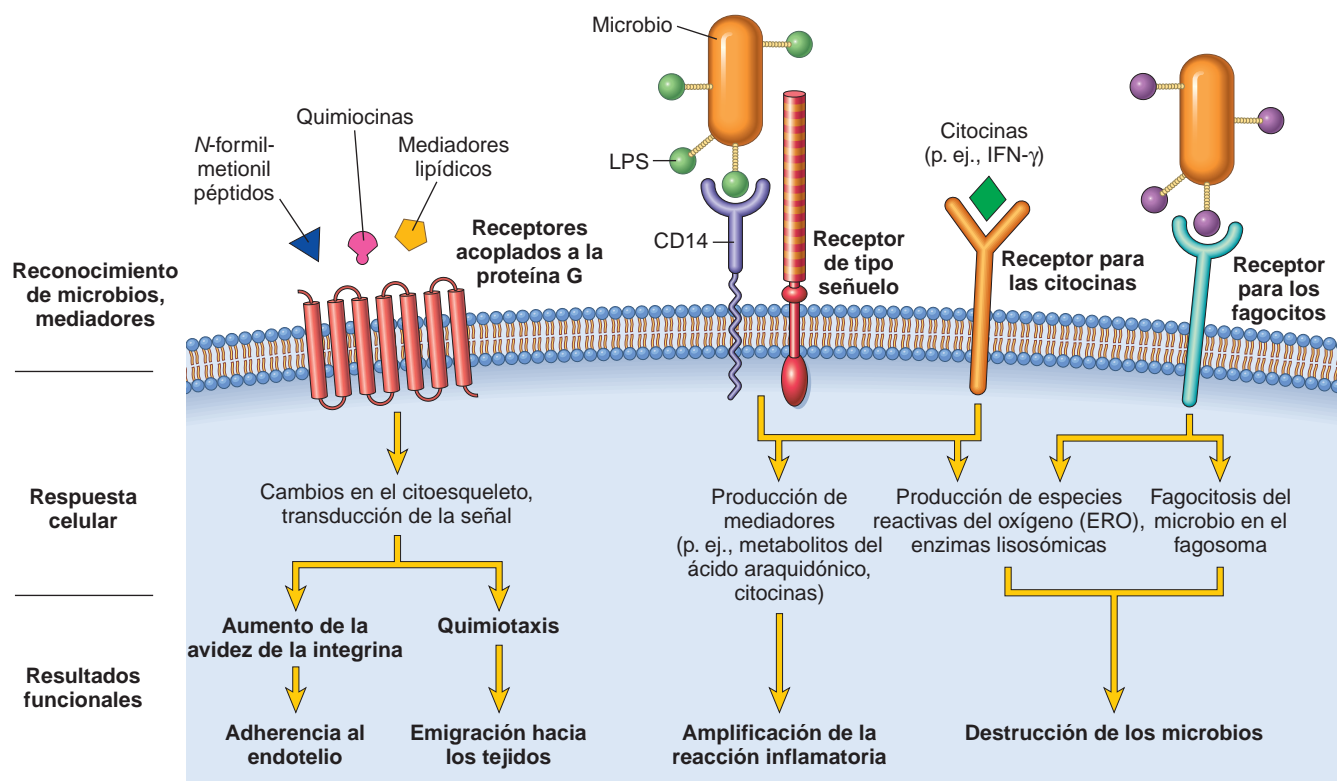


FIGURA 2-8 Receptores de leucocitos y sus respuestas. Los distintos tipos de receptores de la superficie celular reconocen distintos estímulos. Los receptores inician respuestas implicadas en las funciones de los leucocitos. Sólo se muestran algunos de los receptores (v. detalles en el texto). IFN-γ, interferón-γ; LPS, lipopolisacáridos.

revestimiento de una partícula, como un microbio, para señalarla para la ingestión (fagocitosis) se denomina *opsonización*, y las sustancias responsables del mismo se llaman *opsoninas*. Estas sustancias incluyen anticuerpos, proteínas del complemento y lectinas. Una de las formas más eficientes de potenciar la fagocitosis de las partículas es recubrir las partículas con anticuerpos IgG específicos frente a las mismas, que son reconocidos luego por el receptor Fcγ de alta afinidad de los fagocitos, llamado FcγRI (v. capítulo 6). Los componentes del sistema del complemento, sobre todo los fragmentos de la proteína C3, son también opsoninas potentes, porque estos fragmentos se ligan a los microbios y los fagocitos expresan un receptor, llamado el receptor para el complemento de tipo 1 (CR1), que reconoce los productos de degradación de C3 (se comenta más tarde). Las lectinas plasmáticas, sobre todo la lectina ligadora de manano, también se unen a las bacterias y las llevan a los leucocitos. La unión de las partículas opsonizadas a los receptores Fc o C3 de los leucocitos induce la fagocitosis de las partículas y activa las células.

- **Receptores para las citocinas:** los leucocitos expresan receptores para las citocinas que se producen en respuesta a los microbios. Una de las más importantes de estas citocinas es el interferón γ (IFN-γ), que se secreta en los linfocitos citotóxicos naturales que reaccionan frente a los microbios y en los linfocitos T activados por antígenos durante las respuestas inmunitarias adaptativas (v. capítulo 6). IFN-γ es la principal citocina activadora de los macrófagos.

Eliminación de los agentes lesivos

El reconocimiento de los microbios o las células muertas por los receptores que se han descrito antes induce varias respuestas en los

leucocitos, que se denominan en conjunto *activación de los leucocitos* (v. fig. 2-8). La activación se produce mediante una serie de vías de transmisión de señales que se activan en los leucocitos y que condicionan un incremento del Ca^{2+} citosólico y la activación de enzimas, como la proteína cinasa C y la fosfolipasa A_2 . Las respuestas funcionales que son más importantes para la destrucción de los microbios y otros agentes ofensivos son la fagocitosis y la destrucción intracelular. Varias respuestas más ayudan en las funciones defensivas de la inflamación y pueden contribuir a sus consecuencias lesivas.

Fagocitosis. La fagocitosis implica tres pasos secuenciales (fig. 2-9): 1) *reconocimiento y unión* de la partícula que debe ingerir el leucocito; 2) *englobamiento* de la misma con posterior formación de una vacuola fagocítica, y 3) *destrucción o degradación* del material ingerido.³⁰

Los *receptores de manosa*, los *receptores barredores* y los *receptores para las diversas opsoninas* se unen todos a los microbios y los ingieren. El receptor para manosa de los macrófagos es una lectina que se liga a la manosa terminal y los residuos de fucosa de las glucoproteínas y los glucolípidos. Estos azúcares forman parte típica de las moléculas presentes en las paredes de las células microbianas, mientras que las glucoproteínas y los glucolípidos de las células de los mamíferos contienen ácido siálico terminal o *N*-acetilgalactosamina. Por tanto, el receptor para la manosa reconoce microbios y no las células del anfitrión. Los *receptores barredores* fueron definidos inicialmente como moléculas que se unen a las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL) oxidadas o acetiladas y median en su endocitosis cuando ya no pueden interactuar con el receptor de LDL convencional. Los receptores barredores de los macrófagos se unen a distintos microbios, además de a las partículas

de LDL modificadas. Las integrinas de los macrófagos, sobre todo Mac-1 (CD11b/CD18), pueden ligarse también a los microbios para su fagocitosis.

La eficiencia de la fagocitosis aumenta mucho cuando los microbios se opsonizan con unas proteínas específicas (opsoninas) para las cuales se expresan receptores de alta afinidad en los fagocitos. Como se ha descrito antes, las principales opsoninas son anticuerpos IgG, el producto de degradación del complemento C3b y algunas lectinas plasmáticas, sobre todo la lectina ligadora de manosa, todas las cuales se reconocen por receptores específicos de los leucocitos.

Atrapamiento. Cuando una partícula se liga a los receptores de los fagocitos, unas prolongaciones del citoplasma (seudópodos) fluyen alrededor de la misma y la membrana plasmática se separa para formar una vesícula (fagosoma), que engloba a la partícula. El fagosoma se fusiona luego con un gránulo lisosómico, con la consiguiente liberación de los contenidos del gránulo hacia el fagolisosoma (v. fig. 2-9). Durante este proceso, el fagocito libera también el contenido de los gránulos hacia el espacio extracelular.

El proceso de la fagocitosis es complejo e implica la integración de muchas señales iniciadas por un receptor para conseguir el remodelamiento de la membrana y cambios en el citoesqueleto.³⁰ La fagocitosis depende de la polimerización de los filamentos de actina; por tanto, no resulta sorprendente que muchas de las señales que activan la fagocitosis sean las mismas implicadas en la quimiotaxis. (Por el contrario, la pinocitosis en medio líquido y la endocitosis mediada por receptor de partículas pequeñas implican la internalización en vesículas y hendiduras revestidas por clatrina y no dependen del citoesqueleto de actina.)

Destrucción y degradación. El paso final en la eliminación de los agentes infecciosos y las células necróticas es su destrucción y degradación dentro de los neutrófilos y macrófagos, que es más eficiente tras la activación de los fagocitos. La destrucción de los microbios se consigue sobre todo gracias a las especies reactivas del oxígeno (ERO, llamadas también intermediarios reactivos del oxígeno) y las especies reactivas del nitrógeno, que derivan principalmente del NO (v. fig. 2-9).^{31,32} La generación de ERO se debe al rápido ensamblaje y activación de una oxidasa multicompetente (NADPH oxidasa, llamada también fagocito oxidasa), que oxida NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato reducido) y, durante este proceso, reduce el oxígeno a anión superóxido (O_2^-). En los neutrófilos, esta rápida reacción oxidativa se activa por señales activadoras, acompaña a la fagocitosis y se llama *estallido respiratorio*. La fagocito oxidasa es un complejo enzimático constituido por al menos siete proteínas.³³ En los neutrófilos en reposo, los distintos componentes de la enzima se localizan en la membrana plasmática y el citoplasma. En respuesta a los estímulos activadores, los componentes citosólicos de la proteína se traslocan a la membrana del fagosoma, donde se ensamblan y dan lugar al complejo enzimático funcional. Por tanto, las ERO se producen dentro del lisosoma, donde las sustancias ingeridas se segregan y los propios orgánulos celulares quedan protegidos de los efectos dañinos de la ERO. Entonces, el O_2^- se convierte en peróxido de hidrógeno (H_2O_2), sobre todo mediante dismutación espontánea. H_2O_2 no consigue destruir los microbios de forma eficiente por sí solo. Sin embargo, los gránulos azurófilos de los neutrófilos contienen la enzima *mieloperoxidasa* (MPO), que en presencia de haluros como Cl^- , convierte H_2O_2 en hipoclorito (OCl^- , el ingrediente activo de la lejía doméstica). Este último es un potente antimicrobiano que destruye los microbios mediante *halogenización*

1. RECONOCIMIENTO Y UNIÓN

Los microbios se ligán a los receptores de los fagocitos

2. ATRAPAMIENTO

La membrana de los fagocitos se pliega alrededor del microbio

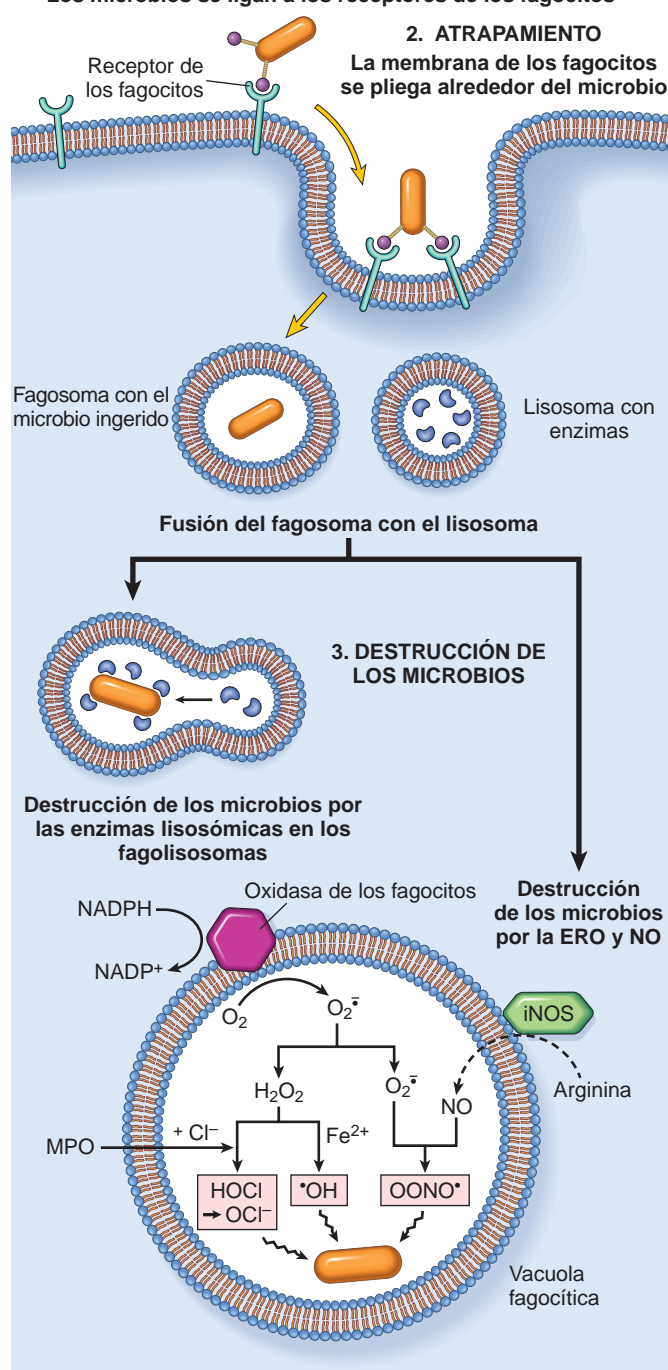


FIGURA 2-9 Fagocitosis y destrucción intracelular de los microbios. La fagocitosis de una partícula (p. ej., una bacteria) implica la unión a receptores en la membrana del leucocito, su atrapamiento y la fusión de los lisosomas con las vacuolas de fagocitosis. Posteriormente se produce la destrucción de las partículas ingeridas dentro de los fagolisosomas por las enzimas lisosómicas y las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno. Los productos microbicidas generados a partir del superóxido (O_2^-) son el hipoclorito ($HOCl^*$) y el radical hidroxilo ($\cdot OH$), y a partir del óxido nítrico (NO) se produce el peroxinitrito ($OONO^*$). Durante la fagocitosis, el contenido de los gránulos se puede liberar hacia los tejidos extracelulares (no se muestra). iNOS, NO sintasa inducible; MPO, mieloperoxidasa.

(proceso en el que el haluro se une de forma covalente a los elementos celulares) o mediante oxidación de las proteínas y los lípidos (peroxidación lipídica). El sistema H_2O_2 -MPO-haluro es el sistema bactericida más eficiente de los neutrófilos. H_2O_2 se convierte también a radical hidroxilo ($\cdot OH$), otro potente agente destructivo.

NO , producido a partir de la arginina por acción de la óxido nítrico sintasa (NOS), participa también en la destrucción de los microbios.³⁴ NO reacciona con superóxido (O_2^-) para generar el radical libre peroxinitrito ($ONOO^\cdot$), muy reactivo. Estos radicales libres derivados del oxígeno y del nitrógeno atacan y destruyen los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos de los microbios, igual que las macromoléculas del anfitrión (v. capítulo 1). Las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno comparten algunas acciones, como se demuestra al observar que los ratones defectuosos que carecen de la fagocito oxidasa o de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) sólo muestran una leve susceptibilidad a las infecciones, mientras que los ratones que carecen de ambas fallecen con rapidez por infecciones diseminadas causadas por bacterias comensales habitualmente no lesivas. Los papeles de las ERO y NO como mediadores de la inflamación se describen más adelante en este capítulo.

La destrucción microbiana se puede conseguir también por acción de otras sustancias de los gránulos de los leucocitos. Los gránulos de los neutrófilos contienen muchas *enzimas*, como la elastasa, que contribuyen a la destrucción microbiana.³⁵ El contenido de otros gránulos microbicidas incluye *defensinas*, péptidos de los gránulos ricos en arginina catiónica que resultan tóxicos para los microbios;³⁶ *catelicidinas*, proteínas antimicrobianas presentes en los neutrófilos y otras células;³⁷ *lisozima*, que hidroliza el enlace entre ácido murámico-*N*-acetilglucosamina, presente en la cubierta de glucopéptidos de todas las bacterias; *lactoferrina*, una proteína quelante del hierro de los gránulos específicos;

la *proteína básica mayor*, una proteína catiónica de los eosinófilos, con una actividad bactericida limitada, pero que resulta citotóxica para muchos parásitos, y la *proteína bactericida/aumentadora de la permeabilidad*, que se liga a la endotoxina bacteriana y se considera importante en la defensa frente a algunas bacterias gramnegativas.

Otras respuestas funcionales de los leucocitos activados

Además de eliminar microbios y células muertas, los leucocitos activados desempeñan otros muchos papeles en la defensa del anfitrión. Es importante recordar que estas células, sobre todos los macrófagos, producen una serie de factores de crecimiento que estimulan la proliferación de las células endoteliales y los fibroblastos, y la síntesis de colágeno y enzimas que remodelan los tejidos conjuntivos. Estos productos controlan los procesos de reparación tras las lesiones tisulares (v. capítulo 3). Un concepto cada vez más evidente es que los macrófagos se pueden activar para realizar funciones distintas; los macrófagos «activados de forma clásica» responden a los productos microbianos y las citocinas de los linfocitos T, como $IFN-\gamma$, y realizan una importante actividad microbicida, mientras que los macrófagos «activados de forma alternativa» responden a citocinas, como IL-4 e IL-13 (típicamente productos del subgrupo T_H2 de linfocitos T; v. capítulo 6) y participan principalmente en la reparación tisular y la fibrosis (fig. 2-10).³⁸ Distintos estímulos activan a los leucocitos para que secreten los mediadores de la inflamación y también inhibidores de la respuesta inflamatoria, de forma que sirven para amplificar y controlar esta reacción. Esta puede ser otra diferencia entre los macrófagos activados de forma clásica y alternativa: los primeros estimulan la inflamación y los segundos limitan las reacciones inflamatorias.

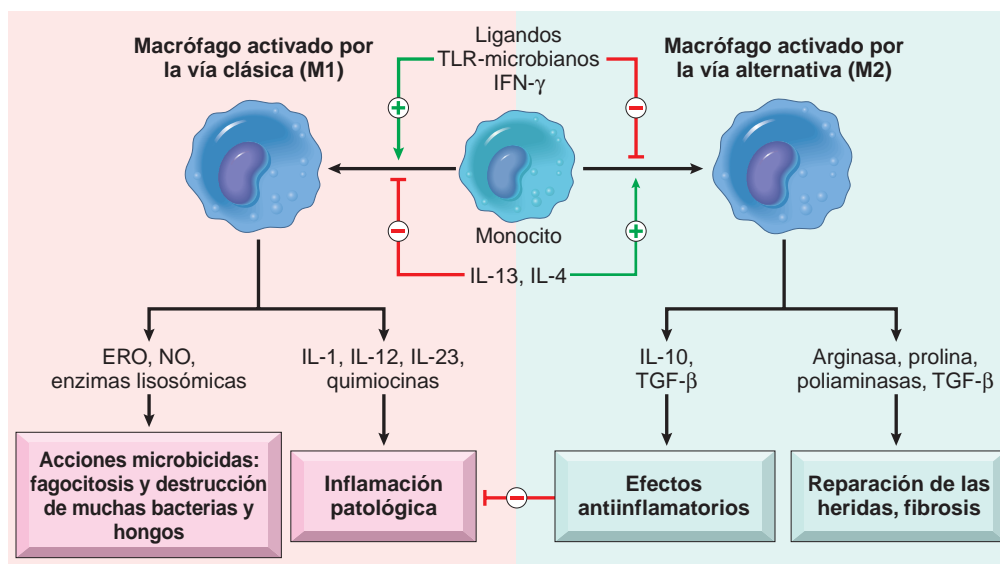


FIGURA 2-10 Subgrupos de macrófagos activados. Distintos estímulos activan los monocitos/macrófagos para que se conviertan en poblaciones distintas a nivel funcional. Los macrófagos activados de forma clásica son inducidos por los productos microbianos y las citocinas, sobre todo por $IFN-\gamma$, y se convierten en microbicidas y participan en la inflamación potencialmente dañina. Los macrófagos activados por la vía alternativa son inducidos por otras citocinas y en respuesta a los helmintos (no se muestra), y son importantes para la reparación tisular y la resolución de la inflamación (pueden participar en las defensas frente a los parásitos helmintos, que no se muestra).

TABLA 2-2 Ejemplos clínicos de lesiones inducidas por los leucocitos*

Trastornos	Células y moléculas implicadas en la lesión
AGUDOS	
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Neutrófilos
Rechazo agudo del trasplante	Linfocitos; anticuerpos y complemento
Asma	Eosinófilos; anticuerpos IgE
Glomerulonefritis	Neutrófilos, monocitos; anticuerpos y complemento
Shock séptico	Citocinas
Absceso pulmonar	Neutrófilos (y bacterias)
CRÓNICOS	
Artrosis	¿Linfocitos, macrófagos; anticuerpos?
Asma	Eosinófilos; anticuerpos IgE
Aterosclerosis	¿Macrófagos; linfocitos?
Rechazo crónico del trasplante	Linfocitos; citocinas
Fibrosis pulmonar	Macrófagos; fibroblastos

*Se enumeran ejemplos seleccionados de enfermedades en las que la respuesta del anfitrión tiene una influencia significativa en la lesión tisular y las principales células y moléculas responsables de las lesiones. Estas enfermedades y su patogenia se comentan de forma detallada en los capítulos correspondientes.

Liberación de productos de los leucocitos y lesiones tisulares mediadas por leucocitos

Los leucocitos son origen importante de lesiones en las células normales y los tejidos en distintas circunstancias:

- Como parte de la defensa normal frente a los microbios infecciosos, durante la cual los tejidos adyacentes sufren «daños colaterales». En algunas infecciones que resultan difíciles de erradicar, como la tuberculosis y algunos procesos víricos, la respuesta prolongada del anfitrión contribuye más a la patología que el propio microbio.
- Cuando la respuesta inflamatoria se dirige por error contra los propios tejidos del anfitrión, como sucede en algunas enfermedades autoinmunitarias.
- Cuando el anfitrión reacciona de forma exagerada frente a algunas sustancias ambientales normalmente no lesivas, como sucede en las enfermedades alérgicas, incluida el asma.

En todas estas situaciones, los mecanismos mediante los cuales los leucocitos provocan daños a los tejidos normales son iguales que los implicados en la defensa antimicrobiana, porque cuando se activan los leucocitos, sus mecanismos efectores no diferencian entre el anfitrión y el responsable de la ofensa. Durante la activación y la fagocitosis, los neutrófilos y los macrófagos liberan sustancias microbicidas y de otro tipo no sólo dentro del fagolisosoma, sino también hacia el espacio extracelular. Las más importantes de estas sustancias son las *enzimas lisosómicas*, presentes en los gránulos, y las *especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno*. Estas sustancias liberadas pueden ocasionar lesiones en las células normales y el endotelio vascular, de forma que amplifican los efectos del agente lesivo inicial. De hecho, si el infiltrado leucocitario no se controlara o se dirigiera por error contra los tejidos del anfitrión, él mismo se convertiría en el responsable del daño³⁹ y, de hecho, las lesiones tisulares dependientes de leucocitos son la base de muchas enfermedades humanas agudas y crónicas (tabla 2-2). Esta afirmación quedará clara cuando se comenten algunas enfermedades específicas en esta obra.

El contenido de los gránulos lisosómicos se secreta por los leucocitos hacia el medio extracelular por distintos mecanismos.⁴⁰ La secreción controlada del contenido de los gránulos es una respuesta normal de los leucocitos activados. Si los fagocitos encuentran algunas sustancias que no consiguen ingerir con facilidad, como in-

munocomplejos depositados sobre superficies planas inmóviles (p. ej., membrana basal glomerular), la incapacidad de los leucocitos de rodear e ingerir estas sustancias (*fagocitosis frustrada*) induce una potente activación de los lisosomas con liberación de una gran cantidad de sus enzimas hacia el entorno extracelular. La fagocitosis de las sustancias dañinas para la membrana, como los cristales de urato, puede causar lesiones en la membrana del fagolisosoma y determinar la liberación del contenido de los gránulos.

Defectos de la función leucocitaria

Como los leucocitos desempeñan un papel central en la defensa del anfitrión, los defectos de su función, tanto hereditarios como adquiridos, aumentan la vulnerabilidad a las infecciones (tabla 2-3). Se han descrito alteraciones de prácticamente todas las fases de la función leucocitaria, desde la adherencia al endotelio vascular a la actividad microbicida. Se incluyen las siguientes:

- *Defectos hereditarios en la adherencia leucocitaria.* Ya se ha comentado el defecto genético de las integrinas y de los ligandos de selectinas, que producen las deficiencias de la adherencia leucocitaria de tipos 1 y 2. El principal problema clínico en ambos casos son las infecciones bacterianas de repetición.
- *Defectos hereditarios en la función de los fagolisosomas.* Uno de estos trastornos es el llamado *síndrome de Chédiak-Higashi*, un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por un fallo en la fusión de los fagosomas con los lisosomas dentro de los fagocitos (lo que aumenta la susceptibilidad a las infecciones) y por alteraciones de los melanocitos (que producen albinismo), de las células del sistema nervioso (que ocasionan defectos nerviosos) y de las plaquetas (que provocan trastornos hemorrágicos).⁴¹ Las principales alteraciones leucocitarias son neutropenia (menor recuento de neutrófilos), defectos en la desgranulación y retraso en la destrucción de los microbios. Los leucocitos contienen *gránulos gigantes*, que se reconocen con facilidad en los frotis de sangre periférica y que se consideran debidos a una fusión aberrante de los fagolisosomas. El gen asociado a este trastorno codifica una gran proteína citosólica, llamada LYST, que se considera implicada en la circulación de los lisosomas.
- *Defectos hereditarios de la actividad microbicida.* La importancia de los mecanismos bactericidas dependientes del oxígeno se

TABLA 2-3 Defectos en la función leucocitaria

Enfermedad	Defecto
GENÉTICA	
Deficiencia de la adherencia leucocitaria 1	Defecto de la adherencia leucocitaria por mutaciones en la cadena β de las integrinas CD11/CD18
Deficiencia de la adherencia leucocitaria 2	Defecto de la adherencia leucocitaria por mutaciones en la fucosil transferasa necesaria para la síntesis de oligosacáridos sialilados (ligando de las selectinas)
Enfermedad granulomatosa crónica	Reducción de la explosión oxidativa
Relacionada con X	Fagocito oxidasa (componente de la membrana)
Autosómica recesiva	Fagocito oxidasa (componente del citoplasma)
Deficiencia de MPO	Reducción de la destrucción microbiana por defectos del sistema MPO— H ₂ O ₂
Síndrome de Chédiak-Higashi	Menor función leucocitaria por mutaciones que afectan a la proteína implicada en el transporte de la membrana del lisosoma
ADQUIRIDA	
Supresión medular: tumores, radioterapia y quimioterapia	Producción de leucocitos
Diabetes, tumores malignos, sepsis, diálisis crónica	Adherencia y quimiotaxis
Leucemia, anemia, sepsis, diabetes, mala nutrición	Fagocitosis y actividad microbicida

MPO, mieloperoxidasa.
Modificado de Gallin JI: Disorders of phagocytic cells. In Gallin JI, et al (eds): Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates, 2nd ed. New York, Raven Press, 1992, pp 860, 861.

confirma mediante la existencia de una serie de trastornos congénitos, llamados *enfermedad granulomatosa crónica*, y que se caracteriza por defectos en la destrucción de las bacterias y en el que los pacientes son susceptibles a las infecciones bacterianas de repetición. La enfermedad granulomatosa crónica se debe a defectos hereditarios en los genes que codifican los componentes de la fagocito oxidasa, que genera O₂⁻. Las variantes más frecuentes son el defecto ligado a X de uno de los componentes ligados a la membrana (gp91phox) y los defectos autosómicos recesivos de los genes que codifican los dos componentes citoplasmáticos (p47phox y p67phox).⁴² El nombre de esta enfermedad se debe a que una rica reacción inflamatoria con abundantes macrófagos trata de controlar la infección cuando la defensa inicial constituida por neutrófilos resulta inadecuada. Esto suele determinar acumulaciones de macrófagos activados que tratan de aislar los microbios, formando agregados llamados *granulomas* (se describen en detalle más adelante en este capítulo).

- *Deficiencias adquiridas.* A nivel clínico, la causa más frecuente de defectos en los leucocitos es la *supresión de la médula ósea*, que reduce la producción de leucocitos. Este cuadro se produce tras el tratamiento del cáncer (radioterapia o quimioterapia) o cuando el espacio medular se afecta por tumores, que pueden ser originados en la médula (leucemias) o corresponder a metástasis de otros orígenes.

Aunque hemos destacado la importancia de los leucocitos reclutados de la circulación en la respuesta inflamatoria aguda, *las células que residen en los tejidos también realizan importantes funciones en la activación de la inflamación aguda.* Los dos tipos celulares más importantes en este sentido son los *mastocitos* y los *macrófagos* tisulares. Estas células «centinela» están estacionadas en los tejidos que reconocen con rapidez los estímulos potencialmente lesivos e inician la reacción defensiva en el anfitrión. Los mastocitos reaccionan frente a los traumatismos físicos, los productos de degradación del complemento, los productos microbianos y los neuropéptidos. Estas células liberan histamina, leucotrienos, enzimas y muchas citocinas (incluidas TNF, IL-1 y quimiocinas), sustancias todas que contribuyen a la inflamación. Las funciones de los mastocitos se comentan en detalle en el capítulo 6. Los macrófagos reconocen los

productos microbianos y secretan la mayor parte de las citocinas importantes para la inflamación aguda. Se comentará más adelante el papel de los macrófagos en la inflamación.

FINALIZACIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA AGUDA

Cabe suponer que este sistema de defensa del anfitrión tan potente, con una capacidad inherente de provocar lesiones tisulares, necesita unos controles estrechos para reducir este daño. En parte, la inflamación disminuye sencillamente porque los mediadores inflamatorios se producen en brotes rápidos, sólo mientras persiste el estímulo, porque su semivida es corta y porque se degradan tras su liberación. La semivida de los neutrófilos en los tejidos también es corta y mueren mediante apoptosis a las pocas horas de salir de la sangre. Además, conforme se desarrolla la inflamación, el mismo proceso activa una serie de señales de interrupción que al final la terminan.^{43,44} Estos mecanismos de terminación activa incluyen un cambio del tipo de metabolitos del ácido araquidónico elaborados, que pasan de los leucotrienos proinflamatorios a las lipoxinas antiinflamatorias (se comentan a continuación); la liberación de citocinas antiinflamatorias, como el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) e IL-10 de los macrófagos y otras células; la producción de mediadores lipídicos antiinflamatorios, llamados resolvinas y protectinas, originados en los ácidos grasos poliinsaturados,⁴⁵ e impulsos neurales (descarga colinérgica), que inhiben la producción de TNF en los macrófagos.⁴⁶

Mediadores de la inflamación

Tras describir la secuencia de acontecimientos de la inflamación aguda, pasamos a describir los mediadores químicos responsables de estas reacciones. Se han descrito muchos mediadores y todavía no se comprende por completo cómo funcionan de forma coordinada. La tabla 2-4 resume las principales fuentes de los mediadores esenciales y su implicación en la reacción inflamatoria. Empezaremos el comentario de los mediadores de la inflamación revisando algunas de las propiedades comunes y los principios generales de su producción y acciones.

TABLA 2-4 Acciones de los principales mediadores de la inflamación

Mediador	Fuentes principales	Acciones
DERIVADOS DE LAS CÉLULAS		
Histamina	Mastocitos, basófilos, plaquetas	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, activación endotelial
Serotonina	Plaquetas	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular
Prostaglandinas	Mastocitos, leucocitos	Vasodilatación, dolor, fiebre
Leucotrienos	Mastocitos, leucocitos	Aumento de la permeabilidad vascular, quimiotaxis, adherencia y activación de los leucocitos
Factor activador de las plaquetas	Leucocitos, mastocitos	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, adherencia leucocitaria, quimiotaxis, desgranulación, explosión oxidativa
Especies reactivas del oxígeno	Leucocitos	Dstrucción de los microbios, lesión tisular
Óxido nítrico	Endotelio, macrófagos	Relajación del músculo liso vascular, destrucción de los microbios
Citocinas (TNF, IL-1)	Macrófagos, células endoteliales, mastocitos	Activación endotelial local (expresión de moléculas de adherencia), fiebre/dolor/anorexia/hipotensión, reducción de la resistencia vascular (shock)
Quimiocinas	Leucocitos, macrófagos activados	Quimiotaxis, activación de los leucocitos
DERIVADOS DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS		
Productos del complemento (C5a, C3a, C4a)	Plasma (producido en el hígado)	Quimiotaxis y activación de los leucocitos, vasodilatación (estimulación de los mastocitos)
Cininas	Plasma (producido en el hígado)	Aumento de la permeabilidad vascular, contracción del músculo liso, vasodilatación, dolor
Proteasas activadas durante la coagulación	Plasma (producido en el hígado)	Activación endotelial, reclutamiento de leucocitos

CAM, complejo de ataque de la membrana; IL-1, interleucina 1; TNF, factor de necrosis tumoral.

- *Los mediadores se generan a partir de células o de proteínas plasmáticas.* Los mediadores de origen celular normalmente están secuestrados dentro de gránulos intracelulares y se pueden secretar con rapidez mediante exocitosis de los gránulos (p. ej., histamina en los gránulos de los mastocitos) o sintetizarse *de novo* (p. ej., citocinas, prostaglandinas) como respuesta a un estímulo. Los principales tipos celulares que producen mediadores de la inflamación aguda incluyen plaquetas, neutrófilos, monocitos/macrófagos y mastocitos, pero las células mesenquimatosas (endotelio, músculo liso, fibroblastos) y la mayor parte de los epitelios pueden elaborar algunos de los mediadores de forma inducida. Los mediadores de origen plasmático (proteínas del complemento, cininas) se producen fundamentalmente a nivel hepático y aparecen en la circulación como precursores inactivos, que se deben activar, en general, a través de una serie de roturas proteolíticas, para adquirir sus propiedades biológicas.
- *Los mediadores activos se producen en respuesta a diversos estímulos,* entre los cuales se incluyen productos microbianos, sustancias liberadas en las células necróticas y proteínas de los sistemas del complemento, las cininas y la coagulación, que a su vez se activan gracias a los microbios y tejidos lesionados. La necesidad de que los microbios o tejidos muertos se comporten como estímulos iniciales garantiza que la inflamación sólo se active en condiciones normales cuando se necesita y en el sitio preciso.
- *Un mediador puede estimular la liberación de otros mediadores.* Por ejemplo, la citocina TNF actúa sobre las células endoteliales e induce la producción de otra citocina, IL-1, y muchas quimiocinas. Los mediadores secundarios pueden realizar las mismas acciones que los mediadores iniciales o tener actividades distintas o incluso contrarias. Estas cascadas permiten amplificar o, en algunos casos, contrarrestar la acción inicial de un mediador.
- *Los mediadores muestran dianas celulares distintas.* Pueden actuar sobre uno o unos pocos tipos de célula diana, tener diversas

dianas e incluso actuar de forma distinta en los diversos tipos celulares.

- *Cuando se activan y liberan de las células, la mayor parte de estos mediadores sobreviven poco tiempo.* Se degradan con rapidez (p. ej., los metabolitos del ácido araquidónico) o se inactivan por enzimas (la cininasa inactiva la bradicinina) o son barridos por otros mecanismos (p. ej., los antioxidantes barren los metabolitos del oxígeno tóxicos) o inhibidos (p. ej., las proteínas reguladoras del complemento rompen y degradan los componentes del complemento activados). Por tanto, existe un sistema de comprobaciones y equilibrios que regula las acciones de los mediadores.

A continuación se comentan algunos de los mediadores más importantes de la inflamación aguda, comenzando por los de origen celular y continuando por los generados a partir de las proteínas plasmáticas.

MEDIADORES DE ORIGEN CELULAR

Aminas vasoactivas: histamina y serotonina

Las dos principales aminas vasoactivas, que se llaman así porque tienen acciones importantes sobre los vasos, son la histamina y la serotonina. Se almacenan en forma de moléculas preformadas en las células y por eso se encuentran dentro de los primeros mediadores que se liberan durante la inflamación. Las principales fuentes de *histamina* son los mastocitos que aparecen en condiciones normales en el tejido conjuntivo adyacente a los vasos sanguíneos. También se encuentra en los basófilos de la sangre y las plaquetas. La histamina se encuentra en los gránulos de los mastocitos y se libera mediante desgranulación en respuesta a diversos estímulos, como: 1) lesiones físicas, como traumatismo, frío o calor; 2) unión de anticuerpos a los mastocitos, que es la base de las reacciones alérgicas (v. capítulo 6); 3) fragmentos del complemento llamados *anafilatoxinas* (C3a y C5a);

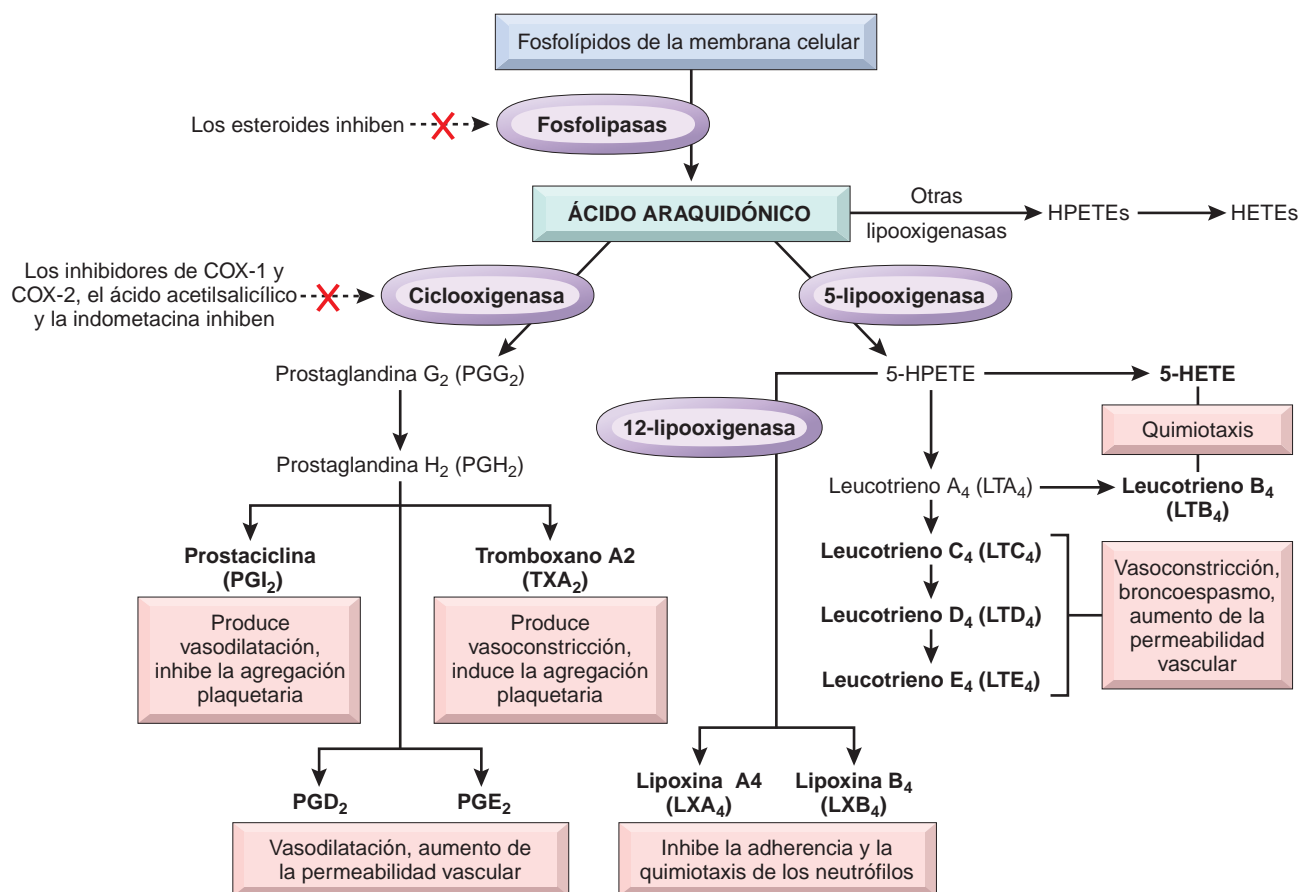


FIGURA 2-11 Generación de metabolitos del ácido araquidónico y su papel en la inflamación. Las dianas moleculares de la acción de algunos fármacos antiinflamatorios se marcan con una X roja. No se muestran los agentes que inhiben la producción de leucotrienos mediante la inhibición de la 5-lipooxigenasa o que bloquean los receptores de leucotrienos. COX, ciclooxigenasa; HETE, ácido hidroieicosatetraenoico; HPETE, ácido hidroperieicosatetraenoico.

4) proteínas liberadoras de histamina derivadas de los leucocitos; 5) neuropéptidos (p. ej., sustancia P), y 6) citocinas (IL-1, IL-8).

La histamina induce la dilatación de las arteriolas y aumenta la permeabilidad de las vénulas. Se considera el principal mediador de la fase transitoria inmediata del aumento de la permeabilidad vascular, que da lugar a hendiduras entre las células endoteliales de las vénulas, como ya se comentó antes. Sus efectos vasoactivos vienen mediados principalmente por la unión a los receptores H_1 en el endotelio microvascular.⁴⁷

La *serotonina* (5-hidroxitriptamina) es un mediador vasoactivo preformado cuyas acciones se parecen a las de la histamina. Está en las plaquetas y en algunas células neuroendocrinas, como las del aparato digestivo, y en los mastocitos de los roedores, pero no de las personas. La liberación de serotonina (e histamina) de las plaquetas se estimula cuando las plaquetas se agregan tras entrar en contacto con el colágeno, la trombina, la adenosina difosfato y los complejos antígeno-anticuerpo. Por tanto, la reacción de liberación de las plaquetas, que constituye un elemento clave de la coagulación, también aumenta la permeabilidad vascular y representa una de las múltiples vinculaciones entre la coagulación y la inflamación.

Metabolitos del ácido araquidónico (AA): prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas

Cuando se activan las células por diversos estímulos, como los productos microbianos y diversos mediadores de la inflamación, el AA

de la membrana se convierte con rapidez por acción enzimática y da lugar a *prostaglandinas* y *leucotrienos*. Estos mediadores lipídicos con actividad biológica se comportan como señales intracelulares o extracelulares, que influyen sobre diversos procesos biológicos, incluida la inflamación y la hemostasia.⁴⁸⁻⁵⁰

El AA es un ácido graso poliinsaturado de 20 carbonos (5,8,11,14-ácido eicosatetraenoico), que se obtiene de la dieta o a partir de la conversión del ácido graso esencial *ácido linoleico*. No se encuentra en forma libre en la célula, sino que se suele esterificar con los fosfolípidos de la membrana. Los estímulos mecánicos, químicos y físicos u otros mediadores (p. ej., $C5a$) liberan el AA de los fosfolípidos de las membranas mediante la acción de las fosfolipasas celulares, sobre todo la fosfolipasa A_2 . Las señales bioquímicas implicadas en la activación de la fosfolipasa A_2 incluyen el aumento del Ca^{2+} citoplasmático y la activación de distintas cinasas en respuesta a estímulos externos.⁵¹ Los mediadores derivados del AA, llamados también *eicosanoides*, son sintetizados por dos tipos de enzimas fundamentales: ciclooxigenasas (que generan las prostaglandinas) y lipooxigenasas (que producen los leucotrienos y las lipoxinas) (fig. 2-11). Los eicosanoides se ligan a receptores acoplados a la proteína G en muchos tipos celulares y pueden medir prácticamente todos los pasos de la inflamación (tabla 2-5).

- Las *prostaglandinas* (PG) se producen por los mastocitos, macrófagos, células endoteliales y muchos otros tipos celulares, y participan en las reacciones vasculares y sistémicas de la

TABLA 2-5 Principales acciones inflamatorias de los metabolitos del ácido araquidónico (eicosanoides)

Acción	Eicosanoide
Vasodilatación	PGI ₂ (prostaciclina), PGE ₁ , PGE ₂ , PGD ₂
Vasoconstricción	Tromboxano A ₂ , leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄
Aumento de la permeabilidad vascular	Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄
Quimiotaxis, adherencia de los leucocitos	Leucotrieno B ₄ , HETE

HETE, ácido hidroxeicosatetraenoico; PGI₂, etc., prostaglandina I₂, etc.

inflamación. Se producen por las acciones de dos *ciclooxigenasas*, la COX-1 que se expresa de forma constitutiva y la COX-2, inducible. Las prostaglandinas se dividen en series según sus características estructurales y se codifican con letras (PGD, PGE, PGF, PGG y PGH) y con un número en subíndice (p. ej., 1, 2), que indica el número de dobles enlaces del compuesto. Las más importantes para la inflamación son PGE₂, PGD₂, PGF_{2α}, PGI₂ (prostaciclina) y TxA₂ (tromboxano), cada uno de los cuales se genera mediante la acción de una enzima específica en un producto intermedio de la vía. Algunas de estas enzimas muestran una distribución tisular limitada. Por ejemplo, las plaquetas contienen la enzima tromboxano sintetasa, y por eso en ellas predomina el TxA₂. El TxA₂, un potente agregante plaquetario y vasoconstrictor, es inestable y se convierte con rapidez en su forma inactiva TxB₂. El endotelio vascular no expresa la tromboxano sintetasa, pero sí expresa prostaciclina sintetasa, lo que le permite producir prostaciclina (PGI₂) y su producto final estable, PGF_{1α}. La prostaciclina es un vasodilatador, un potente inhibidor de la agregación plaquetaria y también potencia de forma importante los efectos aumentadores de la permeabilidad y quimiotácticos de otros mediadores. Un desequilibrio entre el tromboxano y la prostaciclina se ha relacionado como una alteración precoz en la formación de los trombos en los vasos coronarios y cerebrales (v. capítulo 4). La PGD₂ es la principal prostaglandina elaborada en los mastocitos; junto con la PGE₂ (ampliamente distribuida), produce vasodilatación y aumento de la permeabilidad de las vénulas poscapilares, de forma que estimula la formación de edema. La PGF_{2α} estimula la contracción del músculo liso uterino y bronquial y de las arteriolas pequeñas, y la PGD₂ es quimioatrayente para los neutrófilos.

Además de sus efectos locales, las prostaglandinas participan en la patogenia del *dolor* y la *fiebre* en la inflamación. PGE₂ es hiperalgésica y hace que la piel se vuelva hipersensible a los estímulos dolorosos, como la inyección intradérmica de concentraciones subóptimas de histamina y bradicinina. Participa en la fiebre inducida por citocinas durante las infecciones (se comenta luego).

- Las enzimas *lipooxigenasas* son responsables de la producción de los *leucotrienos*, que se secretan principalmente en los leucocitos, son sustancias que atraen a los leucocitos y que, además, ejercen efectos vasculares. Existen tres lipooxigenasas distintas, de las que en los neutrófilos predomina la 5-lipooxigenasa. Esta enzima convierte el AA en ácido 5-hidroxeicosatetraenoico, que es quimiotáctico para los neutrófilos y el precursor de los leucotrienos. LTB₄ es un potente quimiotáctico y activador de los neutrófilos, que condiciona la agregación y adherencia de las células al endotelio venular, la producción de ERO y la liberación de enzimas lisosómicas. Los

leucotrienos que contienen cisteinilo C₄, D₄ y E₄ (LTC₄, LTD₄, LTE₄) provocan una intensa vasoconstricción, broncoespasmo (importante en el asma) y aumentan la permeabilidad vascular. La fuga vascular, igual que sucede con la histamina, se limita a las vénulas. Los leucotrienos aumentan la permeabilidad vascular e inducen broncoespasmo con mucha más potencia que la histamina.

- Las *lipoxinas* se generan a partir del AA por la vía de las lipooxigenasas, pero, a diferencia de los leucotrienos y prostaglandinas, las *lipoxinas* son *inhibidoras de la inflamación*.⁴⁵ También son especiales, porque se necesitan dos poblaciones celulares para la síntesis transcelular de estos mediadores. Los leucocitos, sobre todo los neutrófilos, producen sustancias intermedias en la síntesis de las lipoxinas, que se convierten a lipoxinas por las plaquetas que interactúan con los leucocitos. Las principales acciones de las lipoxinas son *inhibir el reclutamiento de los leucocitos y los componentes celulares de la inflamación*. Inhiben la quimiotaxis de los neutrófilos y la adherencia al endotelio. Se describe una relación inversa entre la producción de lipoxina y leucotrienos, lo que sugiere que las lipoxinas pueden ser reguladores negativos endógenos de los leucotrienos y desempeñar así un papel en la resolución de la inflamación.

Muchos fármacos antiinflamatorios actúan inhibiendo la síntesis de eicosanoides:

- Los *inhibidores de la ciclooxigenasa* incluyen ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como indometacina. Inhiben tanto COX-1 como COX-2 y así pueden inhibir la síntesis de prostaglandinas; el ácido acetilsalicílico lo consiguen mediante la acetilación irreversible con inactivación de las ciclooxigenasas. Los *inhibidores selectivos de COX-2* son una nueva clase de estos fármacos, y se ha producido gran interés por COX-2 como diana terapéutica, porque se induce en diversos estímulos inflamatorios y falta en la mayor parte de los tejidos en condiciones normales «de reposo».⁵² Por el contrario, COX-1 se produce en respuesta a estímulos inflamatorios y se expresa de forma constitutiva en la mayor parte de los tejidos. Esta diferencia ha llevado a considerar que COX-1 es responsable de la producción de prostaglandinas implicadas en la inflamación y también en funciones homeostáticas (es decir, equilibrio hidroelectrolítico a nivel renal, citoprotección en el tubo digestivo), mientras que COX-2 participa en la síntesis de prostaglandinas sólo en las reacciones inflamatorias. Si esta idea fuera exacta, los inhibidores selectivos de COX-2 podrían actuar como antiinflamatorios sin causar las toxicidades de los inhibidores no selectivos, como las úlceras gástricas. Sin embargo, estas diferencias no son absolutas y parece que COX-2 también desempeña algún papel en la homeostasia normal. Recientemente, los resultados de grandes ensayos clínicos han generado preocupación ante el aumento del riesgo de complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares por los inhibidores selectivos de COX-2, lo que ha llevado a retirar del mercado de EE. UU. y otros países algunos de estos compuestos. Una posible explicación de este aumento del riesgo de trombosis arterial es que los inhibidores de COX-2 alteran la producción en las células endoteliales de prostaciclina, un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, mientras que no modifican la producción mediada por COX-1 en las plaquetas de TxA₂, un potente inductor de la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. Por tanto, según esta hipótesis, una inhibición selectiva de COX-2 inclinaría la balanza hacia el tromboxano, induciendo la trombosis vascular, especialmente en pacientes con otros factores que aumentan el riesgo de trombosis.^{50,53}

- **Inhibidores de la lipooxigenasa.** La 5-lipooxigenasa no se afecta por los AINE y se han desarrollado muchos inhibidores nuevos de esta vía enzimática. Los fármacos que inhiben la producción de leucotrienos o bloquean los receptores para los mismos se pueden emplear en el tratamiento del asma.
- **Los inhibidores de amplio espectro incluyen corticoesteroides.** Estos potentes antiinflamatorios pueden actuar reduciendo la transcripción de los genes que codifican COX-2, fosfolipasa A₂, citoquinas proinflamatorias (como IL-1 y TNF) y las iNOS.
- Otra posibilidad para manipular las respuestas inflamatorias ha sido modificar la ingesta y el contenido de los lípidos de la dieta, aumentando el consumo de *aceite de pescado*. La explicación que se propone para el éxito de este abordaje es que los ácidos grasos poliinsaturados del aceite de pescado sirven como sustratos malos para la conversión a metabolitos activos por las vías de la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa, mientras que son excelentes sustratos para la producción de unos productos lipídicos antiinflamatorios llamados resolvinas y protectinas.⁴⁵

Factor activador de las plaquetas (PAF)

El PAF es otro mediador derivado de los fosfolípidos.⁵⁴ Su nombre deriva de que se descubrió como un factor que produce agregación plaquetaria, aunque ahora se sabe que realiza múltiples acciones antiinflamatorias. Diversos tipos celulares, incluidas las propias plaquetas, los basófilos, los mastocitos, los neutrófilos, los macrófagos y las células endoteliales, pueden producir PAF, tanto de forma secretada como ligada a la membrana. Además de la agregación plaquetaria, el PAF provoca vasoconstricción y broncoconstricción y, con concentraciones extremadamente bajas, induce vasodilatación y aumento de la permeabilidad de las vénulas con una potencia entre 100 y 10.000 veces superior a la histamina. El PAF también aumenta la adherencia de los leucocitos al endotelio (al estimular la unión de los leucocitos mediada por integrinas), la quimiotaxis, la desgranulación y el estallido respiratorio. Por tanto, el PAF puede inducir la mayor parte de las reacciones vasculares y celulares de la inflamación. El PAF potencia también la síntesis de otros mediadores, en concreto de los eicosanoides, por los leucocitos y otras células. La importancia de PAF *in vivo* viene confirmada por la capacidad de los antagonistas sintéticos del receptor de PAF de inhibir la inflamación en algunos modelos experimentales.

Especies reactivas del oxígeno

Los radicales libres derivados del oxígeno se pueden liberar a nivel extracelular de los leucocitos tras su exposición a los microbios, las quimiocinas y los inmunocomplejos, o tras una estimulación fagocítica.⁵⁵ Su producción depende, como se ha comentado antes, de la activación del sistema de la NADPH oxidasa. El anión superóxido (O₂⁻), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y el radical hidroxilo (OH[•]) son las principales especies producidas dentro de las células, y (O₂⁻) se puede combinar con NO para dar lugar a especies reactivas del nitrógeno. La liberación extracelular de bajas concentraciones de estos potentes mediadores puede aumentar la expresión de quimiocinas (p. ej., IL-8), citoquinas y moléculas de adherencia leucocitarias endoteliales, de modo que se amplifica la respuesta inflamatoria. Como se ha comentado antes, la función fisiológica de estas ERO en los leucocitos es destruir los microbios fagocitados, pero la liberación de estos potentes mediadores puede resultar lesiva para el anfitrión (v. capítulo 1). Están implicados en las siguientes respuestas de la inflamación:

- **Lesión de las células endoteliales, con el consiguiente aumento de la permeabilidad vascular.** Los neutrófilos adherentes, cuando se

activan, no sólo producen sus propias especies tóxicas, sino que estimulan la producción de ERO en las células endoteliales.

- **Lesiones de otros tipos celulares** (células parenquimatosas, eritrocitos).
- **Inactivación de las antiproteasas**, como la α_1 -antitripsina. Esto permite que exista una actividad proteasa no compensada con aumento de la destrucción de la matriz extracelular. En el pulmón, esta inhibición de las antiproteasas contribuye a la destrucción de los tejidos elásticos, como sucede en el enfisema (v. capítulo 15).

El suero, los líquidos tisulares y las células del anfitrión disponen de **mecanismos antioxidantes** que les protegen frente a estos radicales derivados del oxígeno con capacidad lesiva. Estos antioxidantes se comentaron en el capítulo 1 e incluyen: 1) la enzima *superóxido dismutasa*, que se encuentra o se activa en diversos tipos celulares; 2) la enzima *catalasa*, que detoxifica H₂O₂; 3) *glutatión peroxidasa*, otro potente detoxificador de H₂O₂; 4) la proteína sérica, que contiene cobre *ceruloplasmina*, y 5) la fracción libre de hierro de la *transferrina* sérica. Por tanto, la influencia de los radicales libres derivados del oxígeno en cualquier reacción inflamatoria depende del equilibrio entre la producción y la inactivación de estos metabolitos en las células y tejidos.

Óxido nítrico (NO)

El NO se descubrió como un factor liberado en las células endoteliales y que producía vasodilatación, por lo que se llamó factor relajante de origen endotelial. NO es un gas soluble que se produce no sólo en las células endoteliales, sino también en los macrófagos y en algunas neuronas cerebrales. Tiene una acción paracrina sobre las células diana mediante la inducción de una guanosina monofosfato cíclica, que, a su vez, inicia una serie de acontecimientos intracelulares que culminan en una respuesta, como la relajación de las células musculares lisas vasculares. Dado que la semivida de NO *in vivo* sólo dura segundos, este gas sólo actúa sobre células muy próximas al lugar en que se produce.

NO se sintetiza a partir de L-arginina mediante la enzima *óxido nítrico sintasa* (NOS). Existen tres tipos distintos de NOS: endotelial (eNOS), neuronal (nNOS) e inducible (iNOS) (fig. 2-12). eNOS y nNOS se expresan de forma constitutiva en concentraciones bajas y se pueden activar con rapidez mediante un aumento del Ca²⁺ citoplasmático. Por el contrario, iNOS se induce cuando los macrófagos y otras células se activan por las citoquinas (p. ej., TNF, IFN- γ) o productos microbianos.

NO realiza acciones dobles en la inflamación; relaja el músculo liso vascular e induce vasodilatación, por lo que contribuye a la reacción vascular, pero también es un inhibidor del componente celular de las respuestas inflamatorias.^{56,57} NO reduce la agregación y la adherencia plaquetaria (v. capítulo 4), inhibiendo varias características de la inflamación inducida por los mastocitos, e inhibe el reclutamiento de los leucocitos. Dadas estas acciones inhibitorias, se cree que la producción de NO es un mecanismo endógeno de control de las respuestas inflamatorias.

NO y sus derivados son microbicidas, de forma que NO es un mediador en la defensa del anfitrión contra las infecciones (se comentó antes). Los leucocitos y, sobre todo, los neutrófilos y los macrófagos producen unas elevadas concentraciones de NO inducido por iNOS en respuesta a los microbios.

Citoquinas y quimiocinas

Las *citoquinas* son proteínas producidas en muchos tipos celulares (sobre todo, linfocitos activados y macrófagos, aunque también células

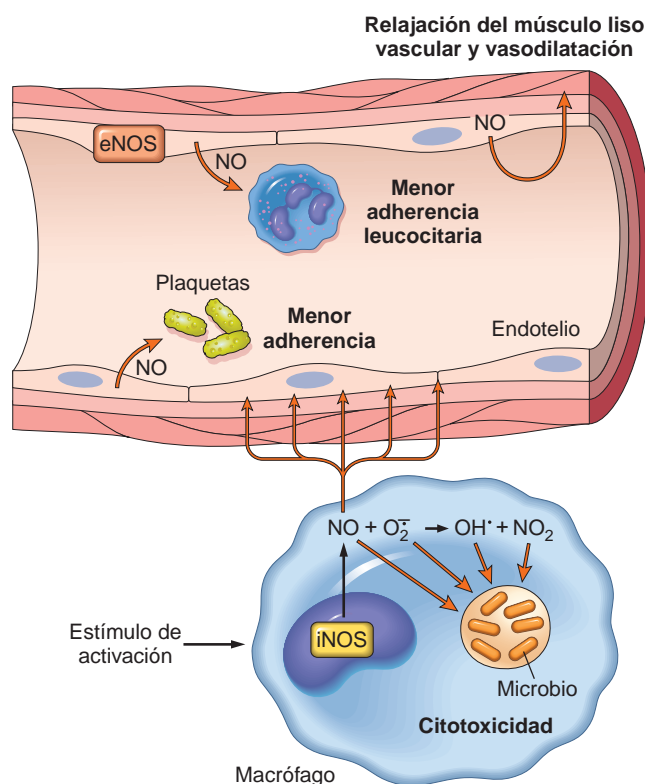


FIGURA 2-12 Funciones del óxido nítrico (NO) en los vasos y los macrófagos. El NO se produce por dos enzimas de tipo NO sintasa (NOS). Produce vasodilatación y los radicales libres derivados del NO son tóxicos para las células de los mamíferos y los microbios.

endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo), que modulan las funciones de otros tipos celulares. Se sabe desde hace tiempo que están implicadas en las respuestas inmunitarias celulares, pero también se conocen sus efectos adicionales en la inflamación aguda y crónica. Estas propiedades generales y funciones se comentan en el capítulo 6. En este capítulo revisamos las propiedades de las citocinas implicadas en la inflamación aguda (tabla 2-6).

Factor de necrosis tumoral e interleucina-1. TNF e IL-1 son dos de las principales citocinas implicadas en la inflamación. Se producen principalmente en los macrófagos activados. La secreción de TNF e IL-1 se puede estimular por endotoxinas y otros productos microbianos, inmunocomplejos, lesiones físicas y diversos estímulos inflamatorios. Sus acciones más importantes sobre la inflamación incluyen sus efectos sobre el endotelio, los leucocitos y los fibroblastos, y la inducción de reacciones de fase aguda sistémicas (fig. 2-13). En el endotelio inducen un espectro de cambios, que se denominan *activación endotelial*.⁵⁸ En concreto, inducen la expresión de las moléculas de adherencia endotelial; la síntesis de mediadores químicos, incluidas otras citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, eicosanoides y NO: producción de enzimas asociadas a la remodelación de la matriz; y aumento de la trombogenicidad de superficie del endotelio.⁵⁹ TNF también incrementa las respuestas de los neutrófilos frente a otros estímulos, como las endotoxinas bacterianas.

La producción de IL-1 se controla mediante un complejo celular multiproteico, que en ocasiones se llama «inflamósoma» y que responde a estímulos generados en los microbios y las células muertas. Este complejo activa proteasas, que pertenecen a la familia de las caspasas y que degradan el precursor inactivo sintetizado *de novo* de IL-1 para generar la citocina con actividad biológica. Las mutaciones de los genes que codifican los distintos miembros de este complejo de proteínas son la causa de los *síndromes autoinflamatorios hereditarios*, entre los cuales el mejor conocido es la fiebre mediterránea familiar.⁶⁰ Las proteínas mutantes pueden activar de forma constitutiva las caspasas inflamatorias o interferir con la regulación negativa de este proceso enzimático. El resultado neto es una producción de IL-1 no regulada.^{61,62} Los pacientes afectados presentan fiebre u otras manifestaciones sistémicas de la inflamación sin una provocación franca. Con el tiempo, algunos de estos pacientes desarrollan una amiloidosis, una enfermedad por depósito de proteínas extracelulares que, con frecuencia, es consecuencia de una inflamación persistente (v. capítulo 6). Los antagonistas de IL-1 son eficaces en el tratamiento de estos trastornos, un excelente ejemplo de tratamiento dirigido de base molecular. El mismo complejo del inflamósoma se puede activar mediante los cristales de urato en la enfermedad llamada gota, y también parece

TABLA 2-6 Citocinas en la inflamación

Citocinas	Fuentes principales	Acciones principales en la inflamación
EN LA INFLAMACIÓN AGUDA		
TNF	Macrófagos, mastocitos, linfocitos T	Estimula la expresión de las moléculas de adherencia endotelial y la secreción de otras citocinas; efectos sistémicos
IL-1	Macrófagos, células endoteliales, algunas células epiteliales	Similar al TNF; más implicado en la fiebre
IL-6	Macrófagos, otras células	Efectos sistémicos (respuesta de fase aguda)
Quimiocinas	Macrófagos, células endoteliales, linfocitos T, mastocitos, otros tipos celulares	Reclutamiento de los leucocitos a los focos de inflamación; emigración de las células a los tejidos normales
EN LA INFLAMACIÓN CRÓNICA		
IL-12	Macrófagos, células dendríticas	Producción aumentada de IFN- γ
IFN- γ	Linfocitos T, linfocitos citolíticos naturales	Activación de los macrófagos (aumenta la capacidad de destruir microbios y células tumorales)
IL-17	Linfocitos T	Reclutamiento de neutrófilos y monocitos

IFN- γ , interferón γ ; IL-1, interleucina 1; TNF, factor de necrosis tumoral.

Se enumeran las citocinas implicadas en las reacciones inflamatorias más importantes. Muchas otras citocinas tienen papeles menores en la inflamación. Se observa un notable solapamiento entre las citocinas que participan en la inflamación aguda y crónica. En concreto, todas las citocinas que se recogen en la inflamación aguda pueden participar también en las reacciones inflamatorias crónicas.

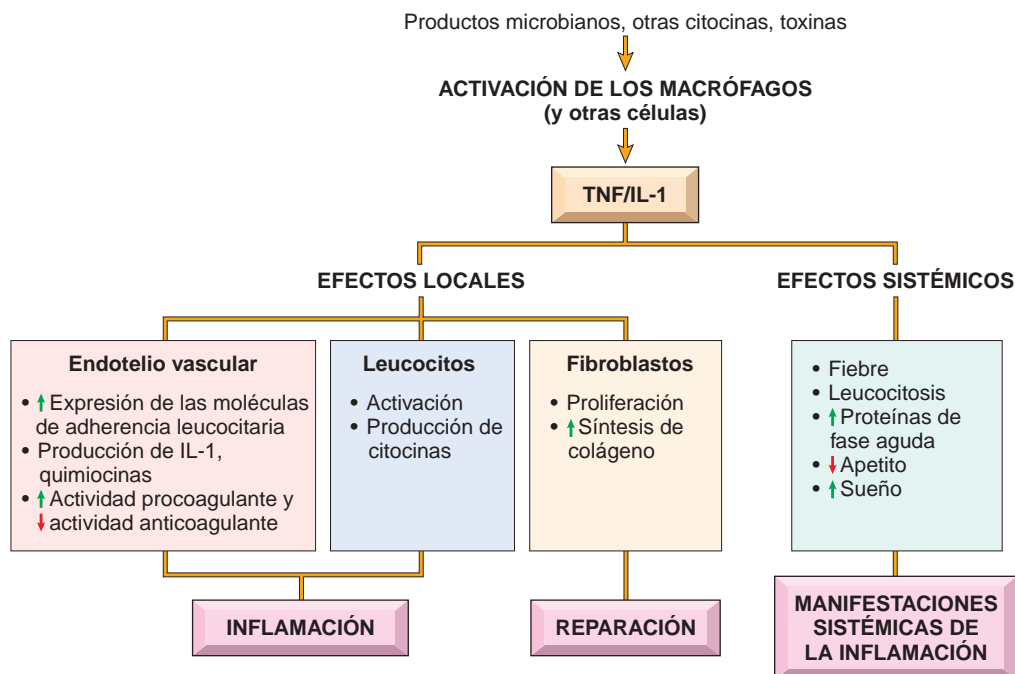


FIGURA 2-13 Principales acciones locales y sistémicas del factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleucina 1 (IL-1).

que la inflamación en este cuadro viene mediada, al menos en parte, por IL-1 (v. capítulo 26).

IL-1 y TNF (además de IL-6) inducen las *respuestas de fase aguda* asociadas a la infección o las lesiones (se describen más adelante en este capítulo). TNF regula también el equilibrio de energía al inducir la movilización de proteínas y lípidos y suprimir el apetito. Por tanto, una producción mantenida de TNF contribuye a la *caquexia*, una situación patológica caracterizada por pérdida de peso y anorexia, y que se asocia a algunas infecciones crónicas y procesos neoplásicos (v. capítulo 9).

Quimiocinas. Las quimiocinas son una familia de proteínas pequeñas (8-10 kD), que actúan fundamentalmente como quimiotaxinas para distintos tipos específicos de leucocitos.⁶³ Se han descrito unas 40 quimiocinas distintas y 20 receptores para las mismas. Se clasifican en cuatro grandes grupos, según la disposición de los residuos de cisteína conservados (C) de las proteínas maduras:^{64,65}

- Las *quimiocinas C-X-C* (llamadas también α -quimiocinas) tienen un residuo aminoácido que separa los dos primeros residuos de cisteína conservados. Las quimiocinas C-X-C actúan principalmente sobre los neutrófilos. *IL-8* es típica dentro de este grupo. Se secreta por los macrófagos activados, las células endoteliales y otros tipos celulares, y determina la activación y quimiotaxis de los neutrófilos, con una actividad limitada sobre los monocitos y eosinófilos. Sus inductores más importantes son los productos microbianos y otras citocinas, sobre todo IL-1 y TNF.
- Las *quimiocinas C-C* (llamadas también β -quimiocinas) conservan los dos primeros residuos de cisteína conservados adyacentes. Las quimiocinas C-C, entre las que se incluyen las *proteínas atrayentes de monocitos* (MCP-1), *eotaxina*, *proteína inflamatoria de los macrófagos 1 α* (MIP-1 α) y *RANTES* (regulada y expresada y secretada por los linfocitos T normales), suelen atraer a los monocitos, los eosinófilos, los basófilos y los linfocitos, pero no a los neutrófilos. Aunque la mayor parte de las quimiocinas de esta

clase realizan acciones solapadas, la eotaxina recluta de forma selectiva a los eosinófilos.

- Las *quimiocinas C* (llamadas también γ -quimiocinas) carecen de dos (la primera y la tercera) de las cuatro cisteínas conservadas. Las quimiocinas C (p. ej., linfotactina) son relativamente específicas para los linfocitos.
- Las *quimiocinas CX3C* contienen tres aminoácidos entre las dos cisteínas. El único miembro conocido de esta clase se llama *fractalcina*. Esta quimiocina existe en dos formas: la proteína ligada a la superficie celular puede inducirse sobre las células endoteliales por las citocinas inflamatorias e induce una potente adhesión de los monocitos y los linfocitos T; y una forma soluble, derivada mediante proteólisis de la proteína ligada a la membrana, con una potente acción atrayente química para estas mismas células.

Las quimiocinas median sus actividades mediante la unión a siete receptores acoplados a la proteína G transmembrana. Estos receptores (que se llaman CXCR o CCR para los receptores de las quimiocinas C-X-C y C-C) suelen mostrar unas especificidades de ligando solapadas y los leucocitos suelen expresar más de un tipo de receptor. Como se comenta en el capítulo 6, algunos receptores de quimiocinas (CXCR-4, CCR-5) actúan como correceptores para la glucoproteína de la envoltura vírica del virus de la inmunodeficiencia humana 1, y participan de este modo en la unión y entrada del virus a las células.

Las quimiocinas realizan dos funciones fundamentales: estimulan el reclutamiento de los leucocitos en la inflamación y controlan la migración normal de las células a través de varios tejidos.^{20,65} Algunas quimiocinas se producen de forma transitoria en respuesta a estímulos inflamatorios e inducen el reclutamiento de los leucocitos en los sitios de inflamación. Otras quimiocinas se producen de forma constitutiva en los tejidos y actúan organizando los distintos tipos celulares en distintas regiones anatómicas de los tejidos. En ambas situaciones, las quimiocinas pueden aparecer en altas concentraciones unidas a los proteoglicanos en la superficie de las células endoteliales y en la matriz extracelular.

Otras citocinas en la inflamación aguda. La lista de citocinas implicadas en la inflamación es enorme y aumenta de forma constante.⁶⁶ Dos que han recibido un notable interés recientemente son: IL-6, elaborada en los macrófagos y otras células, que participa en las reacciones locales y sistémicas;⁶⁷ e IL-17, producida principalmente por los linfocitos T, que induce el reclutamiento de los neutrófilos.⁶⁸ Los antagonistas frente a estas dos moléculas están en fase de ensayo clínico para las enfermedades inflamatorias. Las citocinas también tienen un papel central en la inflamación crónica y se describen más adelante en este capítulo.

Elementos de los lisosomas de los leucocitos

Los neutrófilos y los monocitos contienen gránulos lisosómicos, que, tras su liberación, pueden participar en la respuesta inflamatoria. Los neutrófilos contienen dos tipos fundamentales de gránulos. Los gránulos *específicos* de menor tamaño (o secundarios) contienen lisozima, colagenasa, gelatinasa, lactoferrina, activador del plasminógeno, histaminasa y fosfatasa alcalina. Los gránulos *azurófilos* de mayor tamaño (primarios) contienen mieloperoxidasa, factores bactericidas (lisozima, defensinas), hidrolasas ácidas y diversas proteasas neutras (elastasa, catepsina G, colagenasas inespecíficas, proteinasa 3).⁴⁰ Ambos tipos de gránulos se pueden fusionar con vacuolas fagocíticas que contienen material atrapado o pueden liberar su contenido hacia el espacio extracelular.

Las distintas enzimas de los gránulos realizan funciones distintas. Las *proteasas ácidas* degradan bacterias y restos celulares *dentro de los fagolisosomas*, en los que se alcanza con facilidad un pH ácido. Las *proteasas neutras* son capaces de degradar diversos *componentes de la matriz extracelular*, como colágeno, membrana basal, fibrina, elastina y cartilago, provocando una destrucción tisular que se observa en los procesos inflamatorios. Las proteasas neutras también pueden romper de forma directa las proteínas del complemento C3 y C5, liberando anafilatoxinas y un péptido similar a la cinina a partir del cininógeno. Se ha demostrado que la elastasa de los neutrófilos degrada los factores de virulencia de las bacterias y de este modo lucha también contra las infecciones bacterianas. Los *monocitos* y *macrófagos* contienen también hidrolasas ácidas, colagenasa, elastasa, fosfolipasa y activador del plasminógeno, que pueden ser especialmente activos en las reacciones inflamatorias crónicas.

Dados los efectos destructivos de las enzimas lisosómicas, la infiltración leucocitaria inicial podría, si no se controlara, potenciar más inflamación y daño tisular. Sin embargo, estas proteasas lesivas se mantienen controladas gracias a un sistema de *antiproteasas* del suero y los líquidos tisulares. Entre ellas destaca por su importancia la α_1 -antitripsina, que es el principal inhibidor de la elastasa de los neutrófilos. Una deficiencia de estos inhibidores permite la acción mantenida de las proteasas de los neutrófilos, como sucede en los pacientes con una deficiencia de α_1 -antitripsina (v. capítulo 15). La α_2 -macroglobulina es otra antiproteasa presente en el suero y diversas secreciones.

Neuropéptidos

Los neuropéptidos se secretan en los nervios sensitivos y diversos leucocitos e intervienen en el inicio y la propagación de la respuesta inflamatoria. Los péptidos pequeños, como la *sustancia P* y la *neurocinina A*, pertenecen a la familia de neuropéptidos taquicinas producidos en el sistema nervioso central y periférico.⁶⁹ Las fibras nerviosas que contienen la sustancia P son muy abundantes en el

pulmón y el tubo digestivo. La sustancia P realiza muchas funciones biológicas, incluida la transmisión de señales dolorosas, la regulación de la presión arterial, la estimulación de la secreción por células endocrinas y el aumento de la permeabilidad vascular. Las neuronas sensitivas pueden producir también otras moléculas proinflamatorias, como el producto del gen relacionado con la calcitonina, que se considera relacionan la percepción del estímulo doloroso con el desarrollo de respuestas protectoras en el anfitrión.⁷⁰

MEDIADORES DERIVADOS DE LAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

Diversos fenómenos de la respuesta inflamatoria vienen mediados por proteínas plasmáticas pertenecientes a tres sistemas interrelacionados: el complemento, la cinina y los sistemas de la coagulación.

Sistema del complemento

El sistema del complemento está constituido por más de 20 proteínas, algunas de las cuales se llaman C1 a C9 con números consecutivos. Este sistema actúa en la inmunidad innata y adaptativa para la defensa frente a los patógenos bacterianos.⁷¹⁻⁷³ En el proceso de activación del complemento se elaboran varios productos de degradación de las proteínas del complemento, que aumentan la permeabilidad vascular e inducen quimiotaxis y opsonización. La figura 2-14 resume la activación y las funciones del sistema del complemento.

Las proteínas del complemento existen en forma inactiva en el plasma y muchas de ellas se activan para convertirse en enzimas proteolíticas, que degradan otras proteínas del complemento, de forma que generan una cascada enzimática capaz de amplificarse de forma tremenda. El paso crítico en la activación del complemento es la proteólisis del tercer componente (que es el más abundante), C3. La degradación de C3 se puede producir mediante una de tres vías: la *vía clásica*, que se activa mediante la fijación de C1 al anticuerpo (IgM o IgG) que se ha combinado con el antígeno; la *vía alternativa*, que se puede estimular por las moléculas de la superficie microbiana (p. ej., endotoxinas o LPS), polisacáridos complejos, veneno de cobra y otras sustancias, en ausencia de anticuerpos; y la *vía de las lectinas*, en la que la lectina plasmática ligadora de manosa se une a los hidratos de carbono de los microbios y activa de forma directa a C1. Sea cual sea la vía implicada en los primeros pasos de la activación del complemento, todas culminan con la formación de una enzima activa llamada *C3 convertasa*, que rompe el C3 en dos fragmentos con actividad funcional distinta, C3a y C3b. C3a se libera y C3b se liga de forma covalente a la célula o molécula en la cual se está activando el complemento. Después se une más C3b a los fragmentos generados con anterioridad para dar lugar a la *C5 convertasa*, que degrada el C5 para liberar C5a y dejar el C5b ligado a la superficie celular. C5b se liga a los componentes tardíos (C6-C9), lo que culmina con la formación del complejo de ataque de la membrana (CAM, constituido por múltiples moléculas de C9).

Las funciones biológicas del sistema del complemento se clasifican dentro de tres grupos generales (v. fig. 2-14):

- **Inflamación.** C3a, C5a y, en menor medida, C4a son productos derivados de la degradación de los componentes correspondientes del complemento que estimulan la liberación de histamina en los mastocitos, aumentando de esta forma la permeabilidad vascular y provocando vasodilatación. Se denominan *anafilatoxinas*, porque sus efectos son similares a los de los mediadores de mastocitos implicados en la reacción llamada *anafilaxia* (v. capítulo 6). C5a

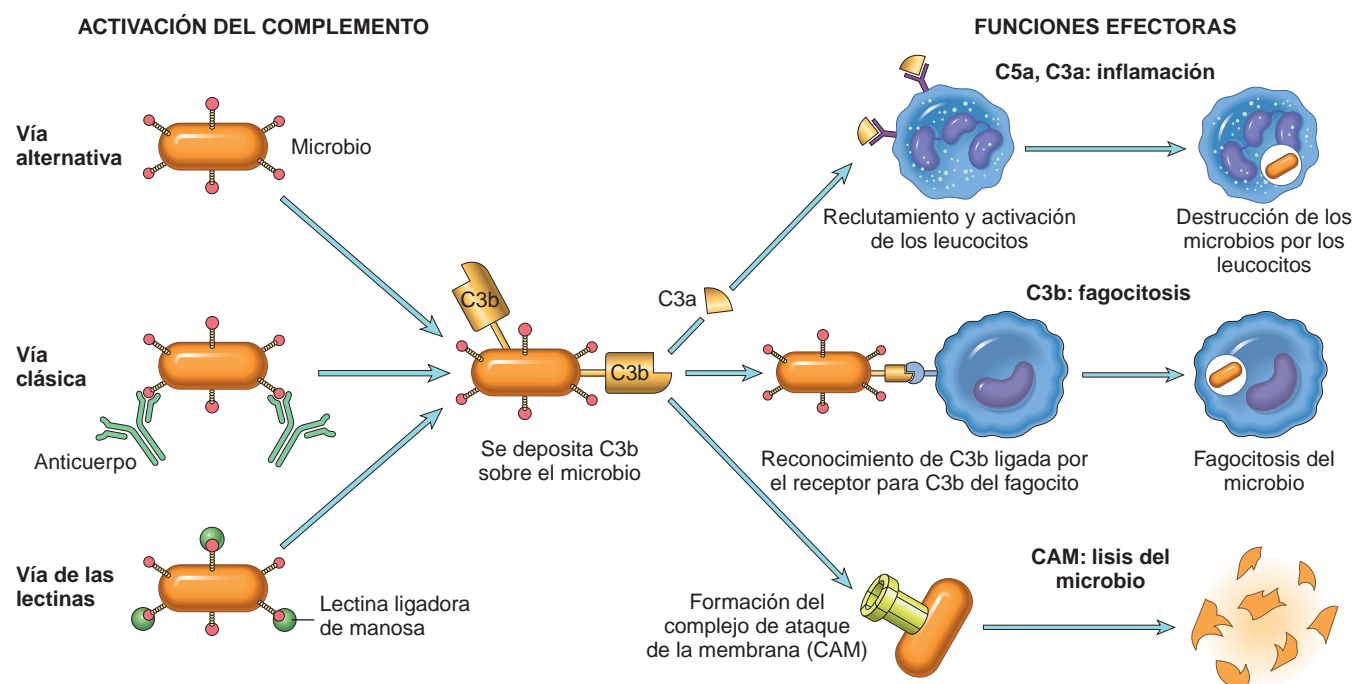


FIGURA 2-14 Activación y funciones del sistema del complemento. La activación del complemento por distintas vías determina la degradación de C3. Las funciones del sistema del complemento vienen mediadas por los productos de degradación de C3 y otras proteínas del complemento y por el complejo de ataque de la membrana (CAM).

es también un potente factor quimiotáctico para los neutrófilos, monocitos, eosinófilos y basófilos. Además, C5a activa la vía de la lipooxigenasa del metabolismo del AA en los neutrófilos y los monocitos, determinando la liberación adicional de mediadores inflamatorios.

- **Fagocitosis.** C3b y su producto de degradación iC3b (C3b inactivo), cuando se fijan a la pared de la célula microbiana, se comportan como opsoninas e inducen la fagocitosis por los neutrófilos y macrófagos, que expresan receptores de superficie para los fragmentos del complemento.
- **Lisis celular.** El depósito del CAM sobre las células hace que estas se vuelvan permeables al agua y los iones, y produce la muerte (lisis) de las mismas.

Dentro de los componentes del complemento, C3a y C5a son los mediadores más importantes de la inflamación. Además de los mecanismos ya comentados, C3 y C5 se pueden degradar por varias enzimas proteolíticas presentes dentro del exudado inflamatorio. Entre ellas se incluyen la plasmina y las enzimas lisosómicas liberadas por los neutrófilos (comentadas antes). Por tanto, las acciones quimiotácticas del complemento y los efectos activadores del complemento de los neutrófilos pueden poner en marcha un ciclo que se autoperpetúa de reclutamiento de los neutrófilos.

La activación del complemento está regulada de forma estrecha por proteínas reguladoras asociadas a células y circulantes. Las distintas proteínas reguladoras inhiben la producción de los fragmentos del complemento activo o eliminan los fragmentos que se depositan sobre las células. Estos reguladores se expresan en las células normales del anfitrión y están diseñados para prevenir las lesiones de los tejidos sanos en focos de activación del complemento. Las proteínas reguladoras pueden verse superadas cuando se depositan grandes cantidades de complemento en las células y tejidos del anfitrión, como sucede en las enfermedades autoinmunitarias, en las

que los individuos producen anticuerpos fijadores de complemento frente a sus propios antígenos tisulares (v. capítulo 6).

Sistemas de la coagulación y las cininas

La inflamación y la coagulación de la sangre se entremezclan con frecuencia y cada una de ellas potencia a la otra.⁷⁴ El sistema de la coagulación se divide en dos vías que convergen, culminando en la activación de la trombina y la formación de fibrina (fig. 2-15) (v. capítulo 4). La vía intrínseca de la coagulación es una serie de proteínas plasmáticas que se pueden activar mediante el factor de Hageman (factor XII), una proteína sintetizada en el hígado que circula en una forma inactiva. El factor XII se activa tras el contacto con superficies de carga negativa, por ejemplo, cuando aumenta la permeabilidad vascular y las proteínas plasmáticas se extravasan hacia el espacio extravascular y contactan con el colágeno, o cuando entran en contacto con las membranas basales expuestas como consecuencia de una lesión endotelial. Entonces el factor XII sufre un cambio conformacional (que lo convierte en factor XIIa) y expone un centro activo de serina que posteriormente puede degradar sustratos proteicos y activar una serie de sistemas mediadores (v. más adelante). La inflamación incrementa la producción de varios factores de la coagulación, determina que la superficie endotelial se vuelva protrombogénica e inhibe los mecanismos anticoagulantes, por lo que fomenta la coagulación. Por el contrario, la trombina, un producto de la coagulación, induce la inflamación mediante la unión de receptores que se llaman *receptores activados por proteasas* (PAR), porque se ligan a múltiples proteasas de serina parecidas a la tripsina, además de a la trombina.⁷⁵ Estos receptores son siete receptores transmembrana acoplados a la proteína G que se expresan en las plaquetas, células endoteliales y musculares lisas, y muchos otros tipos celulares. La unión al denominado receptor de tipo 1 (PAR-1) por las proteasas, sobre todo la trombina, estimula varias respuestas

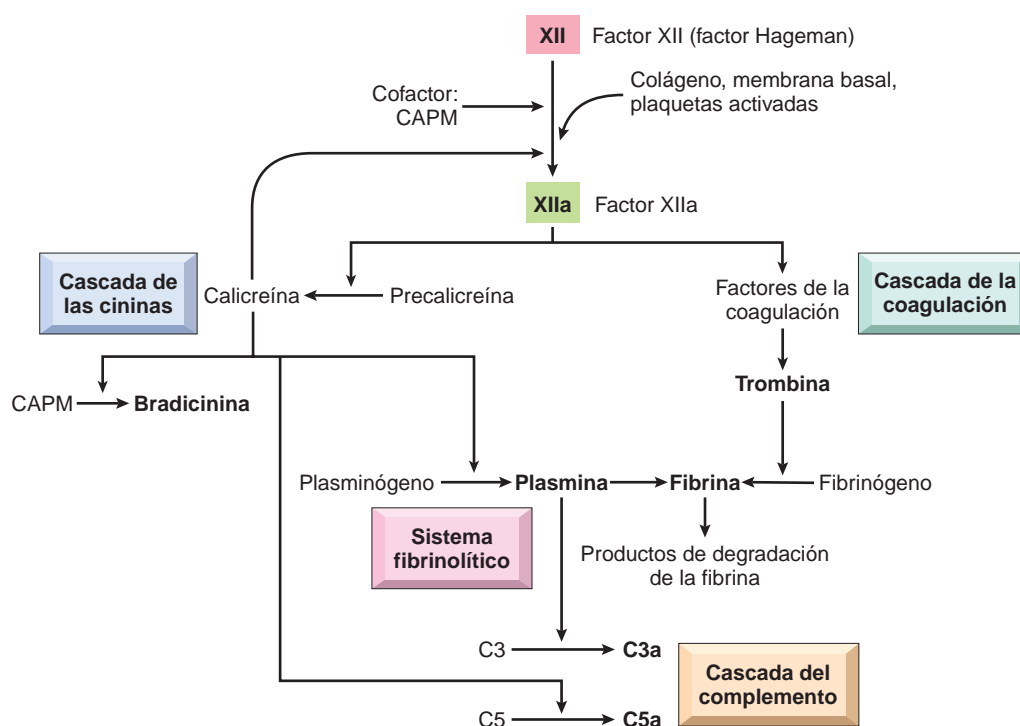


FIGURA 2-15 Interrelaciones entre los cuatro sistemas de mediadores plasmáticos estimulados mediante la activación del factor XII (factor Hageman). Obsérvese que la trombina induce inflamación mediante la unión a receptores activados por las proteasas (principalmente PAR-1) en las plaquetas, el endotelio, las células musculares lisas y otras células. CAPM, cininógeno de alto peso molecular.

que inducen la inflamación. Incluyen la movilización de P-selectina; la producción de quimiocinas y otras citocinas; la expresión de moléculas de adherencia endotelial para las integrinas leucocitarias; la inducción de ciclooxigenasa-2 y la producción de prostaglandinas; la producción de PAF y NO; y cambios en la forma endotelial.⁷⁵ Como se ha comentado ya, estas respuestas estimulan el reclutamiento de los leucocitos y muchas otras reacciones de la inflamación. Como la coagulación y la inflamación pueden iniciar un círculo vicioso de amplificación, interferir con la coagulación es una posible estrategia terapéutica para la enfermedad inflamatoria sistémica que se produce en las infecciones bacterianas diseminadas graves. Este es el motivo para tratar este trastorno con la proteína C activada anticoagulante, que puede beneficiar a este subgrupo de pacientes (v. capítulo 4).⁷⁶

Las cininas son péptidos vasoactivos derivados de las proteínas plasmáticas llamadas cininógenos mediante la acción de unas proteasas específicas, llamadas calicreínas. La cinina y los sistemas de la coagulación están también conectados de forma estrecha. La forma activa del factor XII, XIIa, convierte la precalicreína en su forma activa proteolítica, la enzima calicreína, que degrada un precursor de una glucoproteína plasmática, el cininógeno de alto peso molecular, para dar lugar a la bradicinina (fig. 2-15).⁷⁷ La bradicinina aumenta la permeabilidad vascular e induce la contracción del músculo liso, la dilatación de los vasos y dolor cuando se inyecta en la piel. Estos efectos se parecen a los de la histamina. La acción de la bradicinina dura poco tiempo, porque se inactiva con rapidez por una enzima llamada cininasa. Cualquier cinina residual se inactiva durante el paso del plasma a través del pulmón gracias a la enzima convertidora de angiotensina. La propia calicreína es un potente activador del factor de Hageman, que permite la amplificación autocatalítica del estímulo inicial. La calicreína tiene actividad quimiotáctica, pero también convierte de forma directa C5 en la quimiotaxina C5a.

Al mismo tiempo que el factor XIIa induce la formación del coágulo de fibrina, activa el sistema fibrinolítico. Esta cascada contrarresta la coagulación mediante la degradación de la fibrina, de forma que se solubiliza el coágulo. La calicreína, además del activador del plasminógeno (liberado en el endotelio, los leucocitos y otros tejidos), degrada el plasminógeno, una proteína plasmática que se une al coágulo de fibrina en desarrollo para generar plasmina, una proteasa multifuncional. El sistema fibrinolítico contribuye a los fenómenos vasculares de la inflamación de varias formas. Aunque la principal función de la plasmina es lisar los coágulos de fibrina, durante la inflamación también degrada la proteína del complemento C3 para generar fragmentos de C3, y degrada la fibrina para sintetizar productos de degradación de la fibrina, que muestran propiedades inductoras de la permeabilidad. La plasmina también puede activar el factor de Hageman, que activa a su vez múltiples cascadas (v. fig. 2-15) y amplifica la respuesta.

Es posible obtener una serie de conclusiones a partir de este comentario sobre las proteasas plasmáticas activadas por los sistemas del complemento, cinina y coagulación:

- La bradicinina, el C3a y el C5a (como mediadores del aumento de la permeabilidad vascular); C5a (como mediador de la quimiotaxis); y trombina (que afecta a las células endoteliales y otros muchos tipos de células) posiblemente sean los mediadores más importantes *in vivo*.
- Es posible generar C3a y C5a mediante diversos tipos de reacciones: 1) reacciones inmunológicas, en las que participan anticuerpos y complemento (la vía clásica); 2) activación de la vía alternativa y de la lectina del complemento por los microbios en ausencia de anticuerpos, y 3) agentes que no se relacionan de forma directa con las respuestas inmunitarias, como plasmina, calicreína y algunas proteasas de serina presentes en el tejido normal.

TABLA 2-7 Papel de los mediadores en distintas reacciones inflamatorias

Papel en la inflamación	Mediadores
Vasodilatación	Prostaglandinas Óxido nítrico Histamina
Aumento de la permeabilidad vascular	Histamina y serotonina C3a y C5a (mediante la liberación de aminas vasoactivas de los mastocitos, otras células) Bradicinina Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄ PAF Sustancia P
Quimiotaxis, reclutamiento y activación de los leucocitos	TNF, IL-1 Quimioquinas C3a, C5a Leucotrieno B ₄ (productos bacterianos, p. ej., N-formil metil péptidos)
Fiebre	IL-1, TNF Prostaglandinas
Dolor	Prostaglandinas Bradicinina
Lesión tisular	Especies reactivas del oxígeno Enzimas lisosómicas de los leucocitos Óxido nítrico

IL-1, interleucina 1; PAF, factor activador de las plaquetas; TNF, factor de necrosis tumoral.

- *El factor de Hageman activado (factor XIIa)* inicia cuatro sistemas implicados en la respuesta inflamatoria: 1) el *sistema de las cininas*, que produce cininas vasoactivas; 2) el *sistema de la coagulación*, que induce la formación de trombina con propiedades inflamatorias; 3) el *sistema fibrinolítico*, que produce plasmina y degrada la fibrina para producir fibrinopéptidos inductores de la inflamación, y 4) el *sistema del complemento*, que produce anafilotoxinas y otros mediadores. Algunos de los productos de esta iniciación, sobre todo la calicreína, pueden activar el factor de Hageman mediante retroalimentación y amplificar, de este modo, la reacción.

Cuando Lewis describió la importancia de la histamina en la inflamación, se pensaba que un mediador era suficiente. ¡Ahora nos asfixia el número de los mismos! Sin embargo, a pesar de este gran número, es posible que unos pocos mediadores sean los más importantes para las reacciones de la inflamación aguda *in vivo*, y estos se resumen en la tabla 2-7. La redundancia de mediadores y sus acciones garantiza que esta respuesta protectora sea robusta y no sea posible alterarla con facilidad.

Evolución de la inflamación aguda

Aunque, como cabe esperar, muchas variables pueden modificar el proceso básico de la inflamación, incluida la intensidad y naturaleza de la lesión, la localización y el tejido afectado y la capacidad de respuesta del anfitrión, *todas las reacciones inflamatorias agudas pueden evolucionar de una de las siguientes tres formas* (fig. 2-16):

- *Resolución completa.* En un mundo perfecto, todas las reacciones inflamatorias deberían terminar con recuperación hasta la normalidad del foco de inflamación aguda tras conseguir neutralizar y eliminar con éxito el estímulo lesivo. Esto se llama *resolución*, y es la evolución habitual cuando la agresión es limitada o de corta duración o cuando se ha producido poca destrucción tisular y las células parenquimatosas lesionadas pueden regenerar. La resolución implica la eliminación de restos celulares y microbios por los macrófagos, y la reabsorción del líquido de edema por los linfáticos.
- *Cicatrización y sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis).* Sucede tras una destrucción importante del tejido, cuando la lesión inflamatoria afecta a tejidos que no se pueden regenerar o cuando se produce la exudación de abundante fibrina hacia los tejidos o cavidades serosas (pleura, peritoneo), que no se puede eliminar bien. En todos estos casos, se produce un crecimiento de tejido conjuntivo hacia la zona de lesión o exudación que se convierte en una masa de tejido fibroso; este proceso se llama también *organización*.
- La progresión de la respuesta a *inflamación crónica* (v. más adelante). Puede producirse tras la inflamación aguda o ser una respuesta crónica desde el principio. La transición de agudo a crónico se produce cuando no se consigue resolver la respuesta inflamatoria aguda, por persistencia del agente lesivo o por alguna interferencia con el proceso de curación normal.⁷⁹ Por ejemplo, la infección aguda bacteriana pulmonar puede empezar con un foco de inflamación aguda (neumonía), pero la incapacidad de resolverlo puede ocasionar una destrucción extensa del tejido con formación de una cavidad en la cual persiste una inflamación mantenida, que culmina en un absceso crónico pulmonar. Otro ejemplo de inflamación crónica secundaria a un estímulo persistente es la úlcera péptica duodenal o gástrica. Las úlceras pépticas pueden persistir durante meses o años y, como se comenta más adelante, se manifiestan mediante reacciones inflamatorias agudas y crónicas.

Patrones morfológicos de la inflamación aguda

Las características morfológicas de todas las reacciones inflamatorias agudas son la dilatación de los pequeños vasos, el retraso del flujo y la acumulación de leucocitos y líquido en el tejido extravascular (fig. 2-17). Sin embargo, es frecuente que sobre estos patrones generales se superpongan patrones morfológicos especiales, dependiendo de la gravedad de la reacción, su causa específica, y el tejido y la localización concreta afectadas. La importancia de reconocer estos patrones macroscópicos y microscópicos es que con frecuencia aportan datos fundamentales sobre la causa de base.

INFLAMACIÓN SEROSA

La *inflamación serosa* se caracteriza por la extravasación de un líquido poco espeso, que puede derivar del plasma o de la secreción de las células mesoteliales que revisten las cavidades pleural, peritoneal y pericárdica. La acumulación de líquido en estas cavidades se llama *derrame*. Las ampollas cutáneas secundarias a una quemadura o infección vírica corresponden a una gran acumulación de líquido seroso, situado dentro o inmediatamente por debajo de la epidermis de la piel (fig. 2-18).

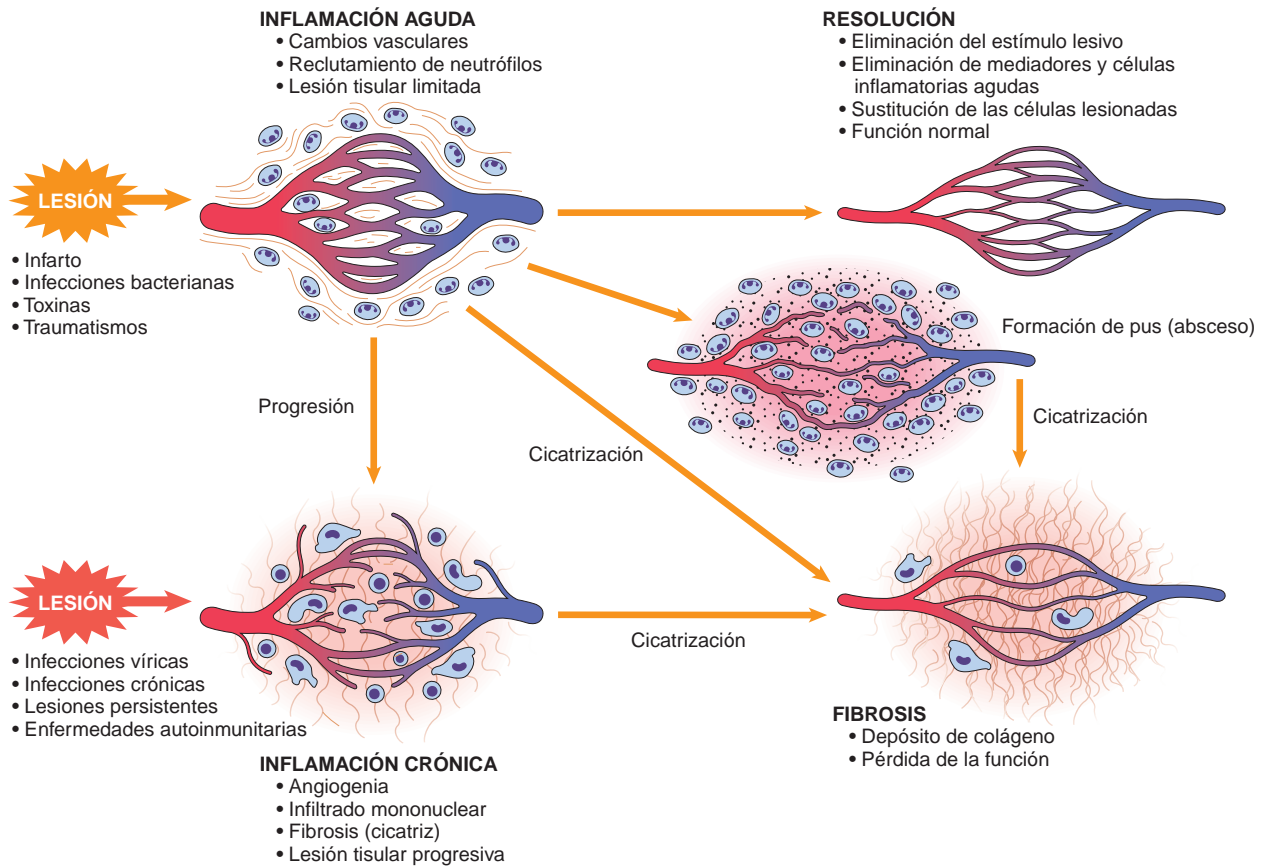


FIGURA 2-16 Evoluciones de la inflamación aguda: resolución, curación por fibrosis o inflamación crónica. Se enumeran los componentes de las distintas reacciones y su resultado funcional.

INFLAMACIÓN FIBRINOSA

Cuando aumenta la permeabilidad vascular, algunas moléculas de mayor tamaño, como el fibrinógeno, consiguen atravesar la barrera vascular y se forma fibrina, que se deposita en el espacio extracelular. Se desarrolla un exudado fibrinoso cuando las fugas vasculares son amplias o en presencia de un estímulo procoagulante local (p. ej., células tumorales). El exudado fibrinoso es característico de la

inflamación del revestimiento de las cavidades corporales, como las meninges, el pericardio (fig. 2-19A) o la pleura. A nivel histológico, la fibrina aparece como una trama eosinófila de hebras y, en ocasiones, como un coágulo amorfo (fig. 2-19B). Los exudados fibrinosos se pueden eliminar mediante fibrinólisis y por parte de los macrófagos de los restos. Si la fibrina no se elimina, con el tiempo puede estimular el crecimiento de fibroblastos y vasos y provocar cicatrices.

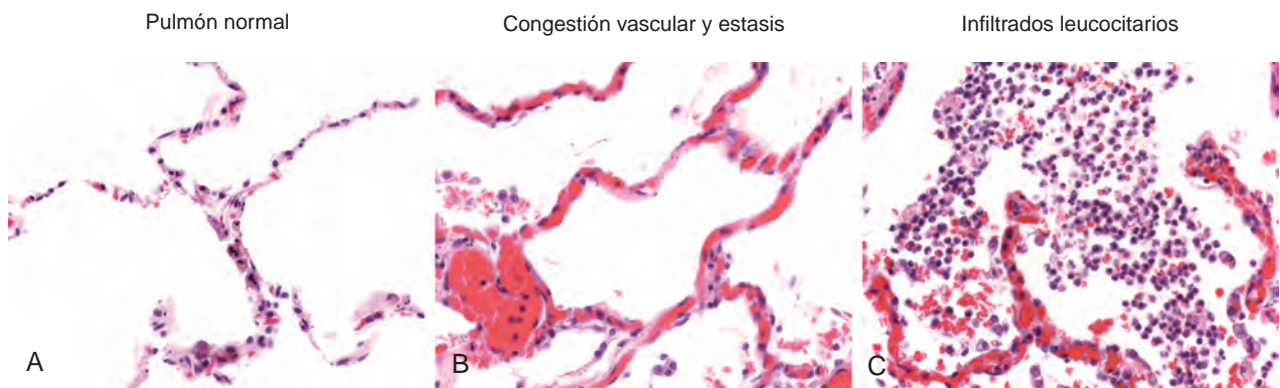


FIGURA 2-17 Histopatología característica de la inflamación aguda. **A.** El pulmón normal muestra vasos delgados (casi invisibles) en las paredes alveolares sin células dentro de los alvéolos. **B.** El componente vascular de la inflamación aguda determina congestión vascular (vasos llenos de eritrocitos), secundaria a la estasis. **C.** El componente celular de la respuesta se manifiesta en un gran número de leucocitos (neutrófilos) dentro de los alvéolos.

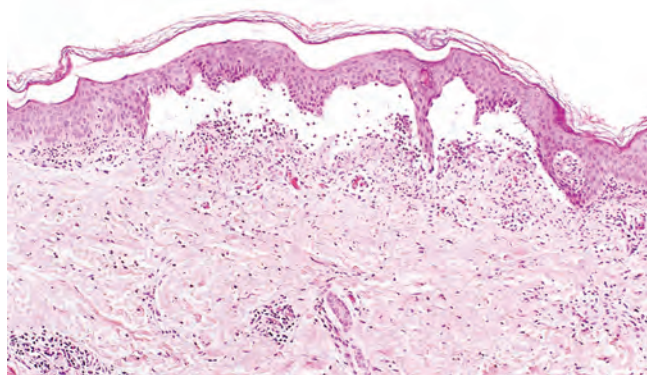


FIGURA 2-18 Inflamación serosa. Imagen a pequeño aumento de un corte transversal de una ampolla cutánea, que muestra la separación de la epidermis respecto de la dermis por una acumulación focal de derrame seroso.

La conversión del exudado fibrinoso en un tejido cicatricial (*organización*) dentro del saco pericárdico ocasiona un engrosamiento fibroso opaco del pericardio y el epicardio en la zona de la exudación y, en casos de fibrosis extensa, el espacio pericárdico llega a obliterarse.

INFLAMACIÓN SUPURATIVA O PURULENTO: ABSCESOS

Este tipo de inflamación se caracteriza por la producción de grandes cantidades de pus o exudado purulento, que contiene neutrófilos, necrosis licuefactiva y líquido de edema. Algunas bacterias (p. ej., estafilococos) provocan una supuración localizada, por lo que se les llama *piógenas* (es decir, productoras de pus). Un ejemplo típico de esta inflamación supurativa aguda es la apendicitis aguda. Los abscesos son acumulaciones localizadas de tejido inflamatorio purulento causado por supuración dentro de un tejido, un órgano o un espacio limitado. Se producen por la siembra profunda de las bacterias piógenas en un tejido (fig. 2-20). Los abscesos contienen una región central, que aparece como una masa de leucocitos y células tisulares

necróticas. En general, se reconoce una zona de neutrófilos conservados alrededor del foco necrótico y fuera de esta zona focos de dilatación vascular y proliferación fibroblástica y parenquimatosa, lo que indica inflamación crónica y reparación. Con el tiempo, los abscesos quedan rodeados de una pared y al final se sustituyen por tejido conjuntivo.

ÚLCERAS

Una úlcera es un defecto local o excavación de la superficie de un órgano o tejido que se produce por la descamación (pérdida) del tejido necrótico inflamado (fig. 2-21). Las ulceraciones sólo se producen cuando existe necrosis tisular con la consiguiente inflamación en una superficie cercana. Casi siempre se encuentran en: 1) la mucosa oral, gástrica, intestinal o genitourinaria, y 2) la piel y los tejidos subcutáneos de las extremidades inferiores de ancianos con alteraciones circulatorias, que los predisponen a la necrosis isquémica extensa.

El mejor ejemplo de ulceración es la úlcera péptica gástrica o duodenal, en la cual coexisten la inflamación aguda y crónica. Durante la fase aguda, se reconoce un intenso infiltrado de polimorfonucleares con dilatación vascular en los márgenes del defecto. Cuando el cuadro se cronifica, los márgenes y la base de la úlcera desarrollan una proliferación fibroblástica con cicatrización y acumulación de linfocitos, macrófagos y células plasmáticas.

Resumen de la inflamación aguda

Ahora que se han descrito los componentes, mediadores y manifestaciones patológicas de las respuestas inflamatorias agudas, resulta útil resumir la secuencia de acontecimientos en una respuesta típica de este tipo.⁷⁸ Cuando el anfitrión se enfrenta a un agente lesivo, como un microbio infeccioso o células muertas, los fagocitos residentes en todos los tejidos tratan de eliminarlo. Al mismo tiempo, los fagocitos y otras células del anfitrión reaccionan frente a la existencia de una sustancia extraña o anormal mediante la liberación de citocinas, mensajeros lipídicos y otros mediadores de la inflamación. Algunos de estos mediadores actúan sobre los vasos pequeños cercanos e inducen la salida de

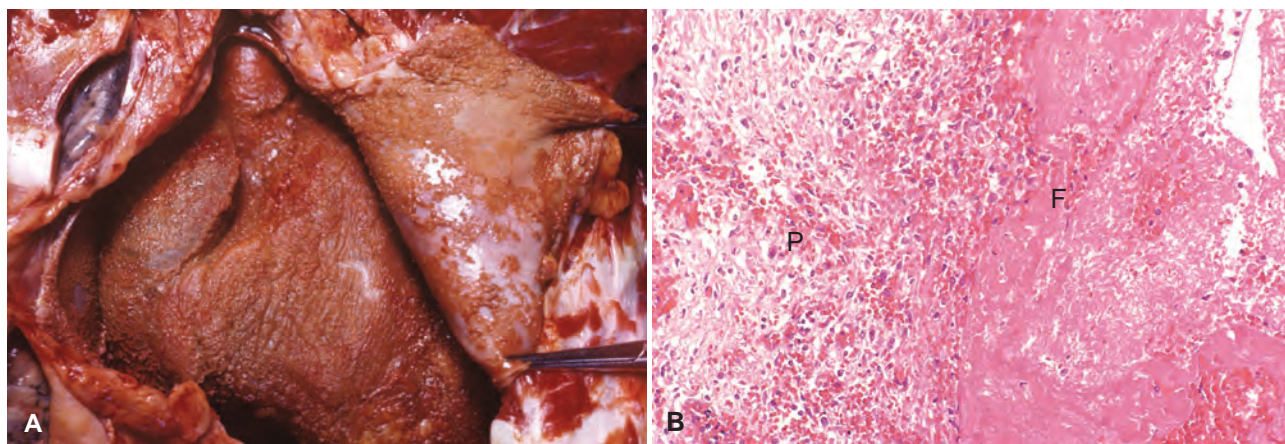


FIGURA 2-19 Pericarditis fibrinosa. **A.** Depósitos de fibrina en el pericardio. **B.** Una red rosada de exudado de fibrina (F) recubre la superficie del pericardio (P).

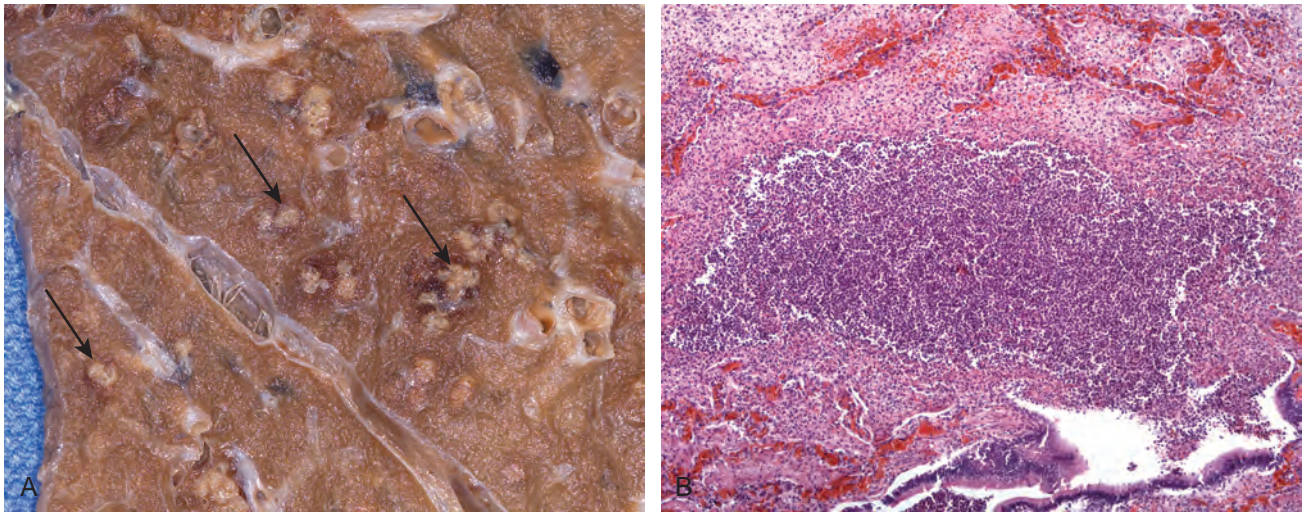


FIGURA 2-20 Inflamación purulenta. **A.** Múltiples abscesos bacterianos en el pulmón, en un caso de bronconeumonía. **B.** El absceso contiene neutrófilos y restos celulares y se rodea de vasos congestivos.

plasma y el reclutamiento de los leucocitos circulantes hacia el lugar en el que se localiza el agente lesivo. Los leucocitos reclutados se activan por el agente lesivo y por mediadores que se producen de forma local, y los leucocitos activados tratan de eliminar el agente dañino mediante fagocitosis. Cuando el agente lesivo se elimina y se activan los mecanismos antiinflamatorios, el proceso cede y el anfitrión recupera su estado de salud normal. Si no se consigue eliminar el agente lesivo con rapidez, el resultado puede ser una inflamación crónica.

Las manifestaciones clínicas y patológicas de la respuesta inflamatoria se producen por varias reacciones. Los fenómenos vasculares de la inflamación aguda se caracterizan por un aumento del flujo de sangre hacia la zona lesionada, principalmente por la dilatación de las arteriolas y la apertura de los lechos capilares inducida por mediadores como la histamina. El aumento de la permeabilidad vascular determina que se acumule a nivel extravascular un líquido rico en proteínas, que forma el exudado. Las proteínas del plasma se salen de los vasos, principalmente a través de las uniones interendoteliales ensanchadas de las vénulas. El enrojecimiento (*rubor*), el aumento de temperatura (*calor*) y el edema

(*tumor*) de la inflamación aguda se deben al aumento del flujo sanguíneo y el edema. Los leucocitos circulantes, entre los cuales predominan inicialmente los neutrófilos, se adhieren al endotelio a través de las moléculas de adherencia, atraviesan el endotelio y emigran hacia el lugar de la lesión bajo la influencia de los factores quimiotácticos. Los leucocitos que se activan por el agente lesivo y por mediadores endógenos pueden liberar metabolitos tóxicos y proteasas hacia el espacio extracelular y provocar así lesiones tisulares. Durante la lesión, y en parte como consecuencia de la liberación de prostaglandinas, neuropéptidos y citocinas, uno de los síntomas locales será el *dolor*.

En la práctica clínica, la causa de base determina si el objetivo terapéutico debe ser reducir o inducir la inflamación. En las infecciones, el tratamiento trata de aumentar la respuesta del anfitrión y eliminar la infección, lo que justifica la costumbre de emplear compresas calientes y hacer gárgaras en casos de faringitis (dolor de garganta). Por otro lado, en los traumatismos y las enfermedades inflamatorias crónicas, la inflamación no tiene un objetivo útil y se trata de reducirlo mediante la aplicación de frío (en los traumatismos) y fármacos antiinflamatorios. En algunas localizaciones, como la córnea, puede ser

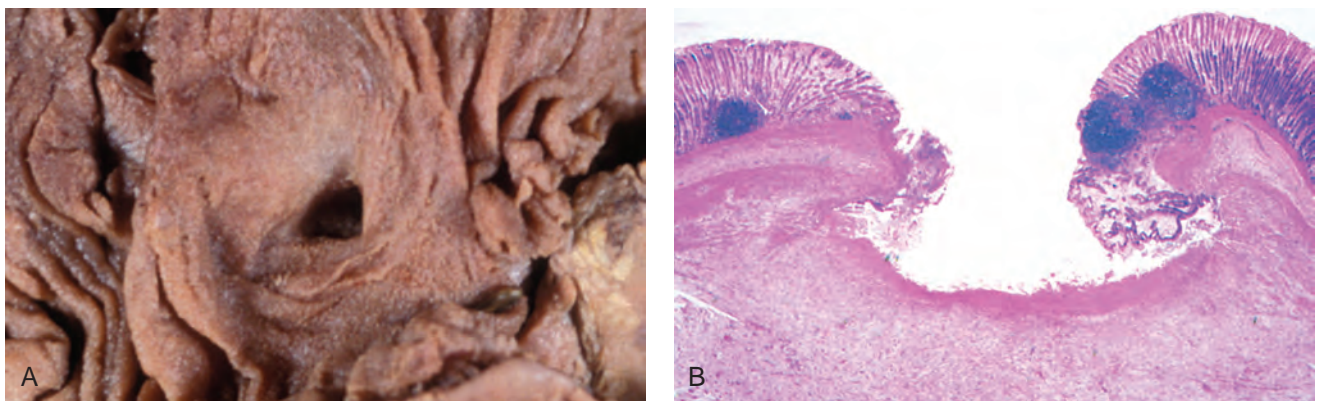


FIGURA 2-21 Morfología de una úlcera. **A.** Una úlcera duodenal crónica. **B.** Corte transversal a bajo aumento del cráter de una úlcera duodenal con un exudado inflamatorio agudo en la base.

deseable suprimir incluso la inflamación aguda para garantizar que se mantenga la transparencia corneal.

Inflamación crónica

La inflamación crónica tiene una duración prolongada (semanas o meses) y en este período coexisten la inflamación, las lesiones tisulares y los intentos de reparación en combinaciones variables. Puede aparecer tras una inflamación aguda, como se ha comentado antes, o la inflamación crónica puede comenzar de forma insidiosa, como una respuesta de bajo grado indolente sin manifestaciones de una reacción aguda. Este último tipo de inflamación crónica es la causa de la lesión tisular existente en algunas de las enfermedades humanas más discapacitantes y frecuentes, como la artritis reumatoide, la aterosclerosis, la tuberculosis y la fibrosis pulmonar. Se ha relacionado también con la progresión del cáncer y con cuadros que antes se consideraban puramente degenerativos, como la enfermedad de Alzheimer.

CAUSAS DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

La inflamación crónica se observa en las siguientes circunstancias:

- **Infecciones persistentes** por gérmenes difíciles de erradicar, como micobacterias, y algunos virus, hongos y parásitos. Estos gérmenes con frecuencia inducen una reacción inmunitaria llamada *reacción de hipersensibilidad tardía* (v. capítulo 6). En ocasiones, la respuesta inflamatoria sigue un patrón específico llamado *reacción granulomatosa* (se comenta más adelante).
- **Enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunitario.** La inflamación crónica desempeña un importante papel en un grupo de enfermedades que se deben a una activación excesiva e inapropiada del sistema inmunitario. En determinados trastornos, se desarrollan reacciones inmunitarias contra los propios tejidos del individuo, lo que produce las *enfermedades autoinmunitarias* (v. capítulo 6). En estos procesos, los autoantígenos inducen una reacción inmunitaria autoperpetuante que produce lesiones tisulares crónicas e inflamación; ejemplos de este tipo son la artritis reumatoide y la esclerosis múltiple. En otros cuadros, la inflamación crónica es consecuencia de respuestas inmunitarias no reguladas frente a microbios, como en la enfermedad inflamatoria intestinal. Las respuestas inmunitarias frente a las sustancias ambientales habituales son la causa de las *enfermedades alérgicas*, como el asma bronquial (v. capítulo 6). Dado que estas reacciones autoinmunitarias y alérgicas se desencadenan de forma inadecuada frente a antígenos que en condiciones normales no resultan lesivos, no tienen una utilidad concreta y sólo provocan enfermedad. Estas enfermedades pueden mostrar patrones morfológicos de inflamación aguda y crónica mixta, porque se caracterizan por brotes repetidos de inflamación. En estadios avanzados puede predominar la fibrosis.
- **Exposición prolongada a agentes con capacidad tóxica, exógenos o endógenos.** Un ejemplo de agente exógeno son las partículas de sílice, un material inmunitario no degradable que, cuando se inhala durante períodos de tiempo prolongados, produce una enfermedad pulmonar inflamatoria llamada *silicosis* (v. capítulo 15). Se cree que la *aterosclerosis* (v. capítulo 11) es un proceso inflamatorio crónico de la pared arterial inducido, al menos de forma parcial, por los componentes lipídicos tóxicos endógenos del plasma.

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS

A diferencia de la inflamación aguda, que se manifiesta con cambios vasculares, edema y una infiltración principalmente neutrofílica, la inflamación crónica se caracteriza por:

- Inflamación con células mononucleares, que incluyen macrófagos, linfocitos y células plasmáticas (fig. 2-22).
- *Destrucción tisular* inducida por el agente lesivo persistente o por las células inflamatorias.
- Intentos de *curación mediante sustitución por tejido conjuntivo de los tejidos lesionados*, que se consiguen mediante la proliferación de vasos pequeños (*angiogenia*) y, en concreto, mediante *fibrosis*.⁸⁰

Dado que la angiogenia y la fibrosis son también elementos de la cicatrización de las heridas y la reparación, se comentan de forma más detallada en el capítulo 3.

PAPEL DE LOS MACRÓFAGOS EN LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

El *macrófago* es la célula predominante en la inflamación crónica, y comenzaremos este comentario revisando de forma breve su biología. Los *macrófagos* son un componente del sistema *mononuclear*

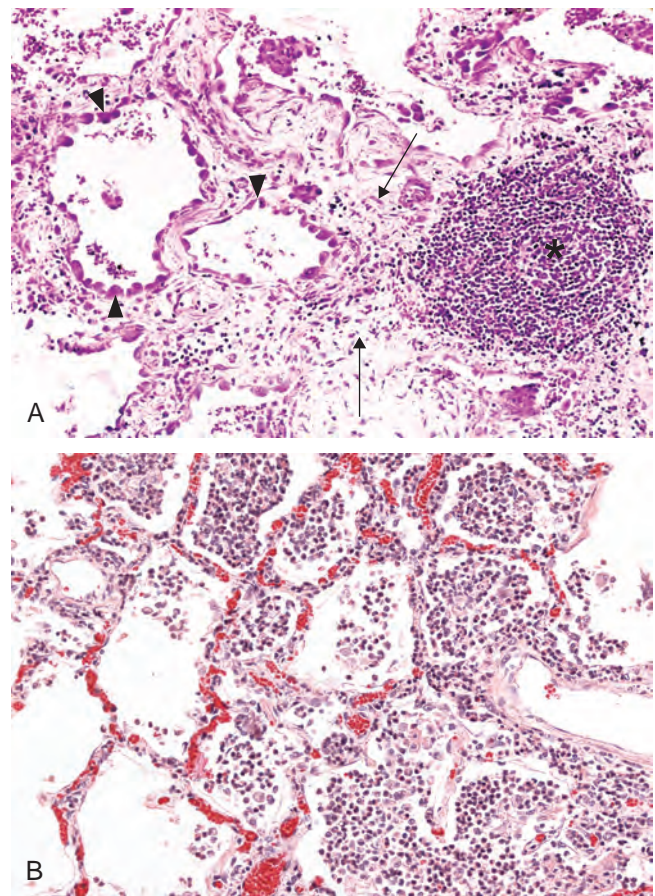


FIGURA 2-22 **A.** Inflamación pulmonar crónica, que muestra tres características histológicas: 1) acumulaciones de células inflamatorias crónicas (*); 2) destrucción del parénquima (los alvéolos normales se sustituyen por espacios revestidos por epitelio cúbico, *puntas de flecha*), y 3) sustitución por tejido conjuntivo (fibrosis, *flechas*). **B.** Por el contrario, en la inflamación pulmonar aguda (bronconeumonía aguda), los neutrófilos rellenan los espacios alveolares y los vasos están congestivos.

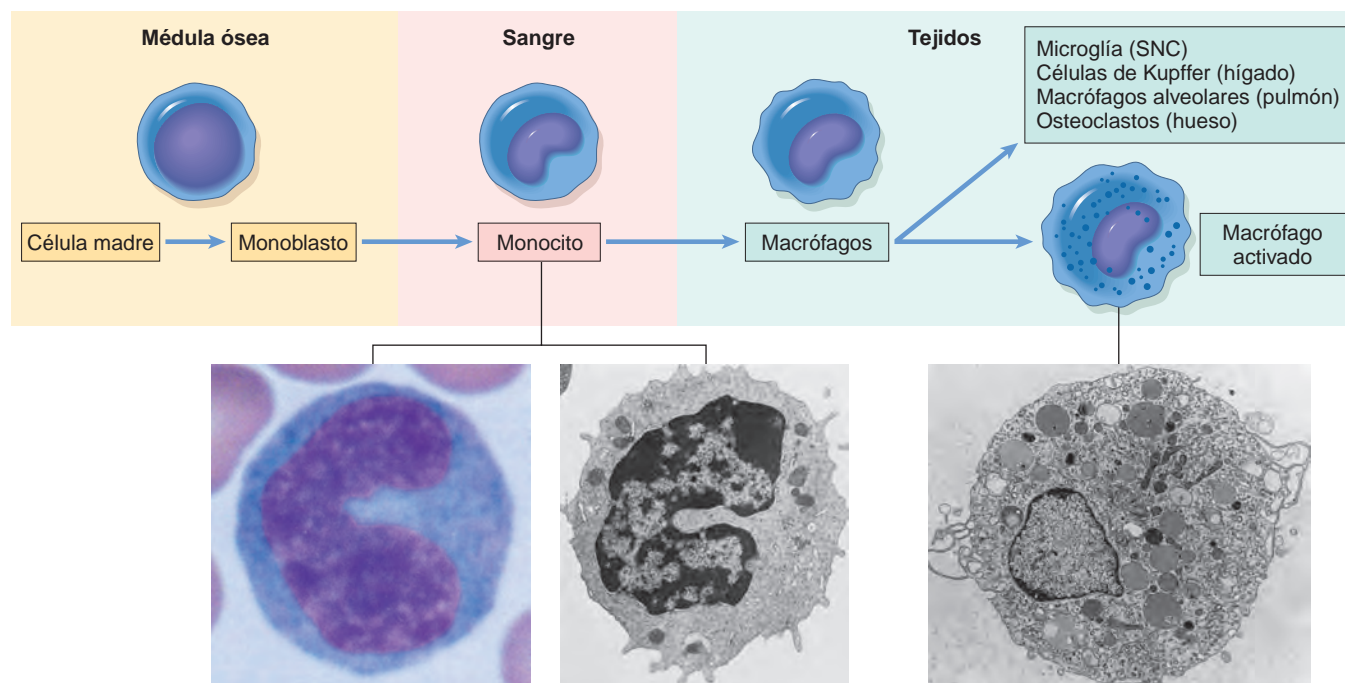


FIGURA 2-23 Maduración de los fagocitos mononucleares. (Tomado de Abbas AK et al: Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.).

fagocítico (fig. 2-23). Este sistema mononuclear fagocítico (que también se puede llamar sistema reticuloendotelial) está constituido por células estrechamente relacionadas de origen medular, entre las que se incluyen monocitos sanguíneos y macrófagos tisulares. Estos últimos están dispersos de forma difusa por el tejido conjuntivo o localizados en órganos como el hígado (células de Kupffer), bazo y ganglios linfáticos (histiocitos sinusales), pulmones (macrófagos alveolares) y sistema nervioso central (microglía). Los fagocitos mononucleares se originan a partir de un precursor medular común que da lugar a los monocitos sanguíneos. De la sangre, los monocitos emigran a diversos tejidos y se diferencian a macrófagos. La semivida de los monocitos en sangre es de 1 día, mientras que la vida de los macrófagos tisulares puede llegar a varios meses o años. El viaje desde la célula madre medular al macrófago tisular viene regulado por diversos factores de crecimiento y diferenciación, citocinas, moléculas de adherencia e interacciones celulares.

Como se ha comentado antes, los monocitos empiezan a migrar hacia los tejidos extravasculares de forma bastante precoz durante la inflamación aguda y en 48 h pueden representar el tipo celular predominante. La extravasación de monocitos viene controlada por los mismos factores implicados en la emigración de los neutrófilos, es decir, las moléculas de adherencia y los mediadores químicos con propiedades quimiotácticas y activadoras.⁸¹ Cuando un monocito alcanza el tejido extravascular, se transforma en una célula fagocítica más grande, el *macrófago*. Los macrófagos se pueden *activar* por diversos estímulos, incluidos los productos microbianos que se unen a los TLR y otros receptores celulares, citocinas (p. ej., IFN- γ) secretadas por los linfocitos T sensibilizados y por los linfocitos citolíticos naturales, y otros mediadores químicos (fig. 2-24).

Los productos de los macrófagos activados sirven para eliminar agentes lesivos, como microbios, o para iniciar el proceso de reparación, y son responsables de gran parte de las lesiones tisulares en la inflamación crónica. La activación de los macrófagos aumenta la

concentración de enzimas lisosómicas y las especies reactivas del oxígeno y el nitrógeno, y la producción de citocinas, factores de crecimiento y otros mediadores de la inflamación. Algunos de estos productos resultan tóxicos para los microbios y células del anfitrión (p. ej., especies reactivas del nitrógeno y el oxígeno) o de la matriz extracelular (proteasas); algunos determinan la entrada de otros tipos celulares (p. ej., citocinas, factores quimiotácticos); y aun otros producen una proliferación de los fibroblastos, con depósito de colágeno y angiogenia (p. ej., factores de crecimiento). Como se muestra en la figura 2-10, las distintas poblaciones de macrófagos pueden realizar distintas funciones, algunas importantes para la destrucción de microbios y la inflamación, y otras para la reparación.³⁸ Este impresionante arsenal de mediadores convierte a los macrófagos en poderosos aliados de las defensas corporales frente a los invasores no deseados, pero estas mismas armas pueden inducir una notable destrucción tisular cuando los macrófagos se activan de forma inadecuada. Dadas estas actividades de los macrófagos, *la destrucción es una de las características de la inflamación crónica*. La propia destrucción tisular mantenida puede activar la cascada inflamatoria, de forma que en algunos casos pueden coexistir rasgos de inflamación tanto aguda como crónica.

En la inflamación de corta duración, la eliminación del irritante puede asociarse a una desaparición final de los macrófagos (bien porque mueren o porque se dirigen hacia los linfáticos y ganglios linfáticos). En la inflamación crónica, la acumulación de macrófagos persiste como consecuencia de su reclutamiento continuo desde la circulación y proliferación local en el foco inflamatorio.

OTRAS CÉLULAS IMPLICADAS EN LA INFLAMACIÓN CRÓNICA

Otros tipos celulares implicados en la inflamación crónica son los linfocitos, las células plasmáticas, los eosinófilos y los mastocitos:

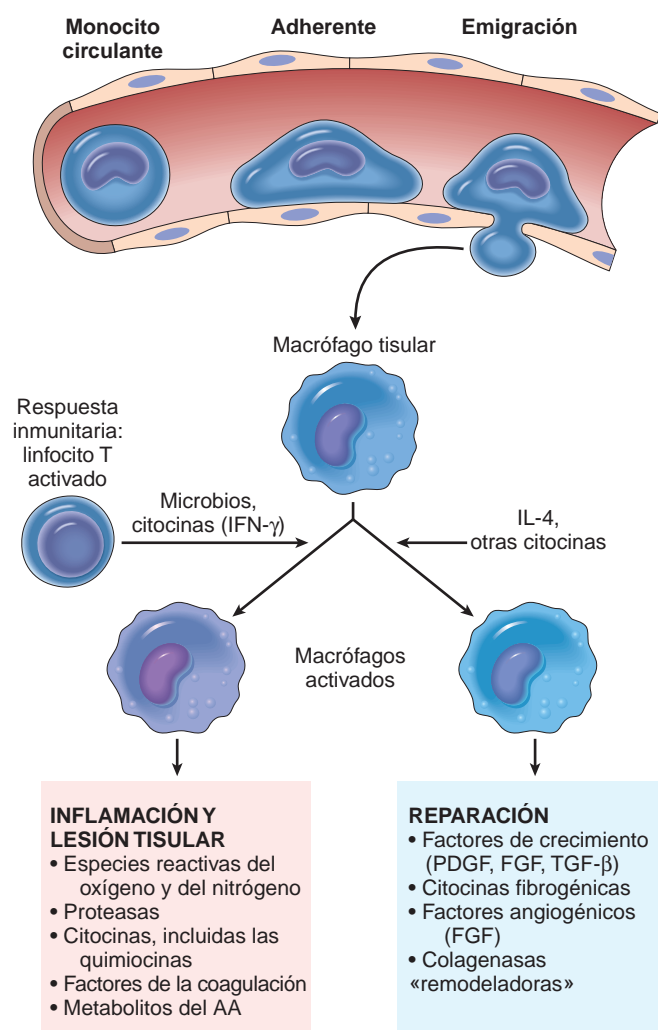


FIGURA 2-24 Papeles de los macrófagos activados en la inflamación crónica. Los macrófagos se activan por estímulos no inmunológicos, como las endotoxinas, o por citocinas producidas por los linfocitos T activados por mecanismo inmunitario (sobre todo IFN-γ). Se indican los productos sintetizados por los macrófagos activados que provocan lesiones tisulares y fibrosis. AA, ácido araquidónico; FGF, factor de crecimiento fibroblástico; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF-β, factor de crecimiento transformante β.

- Los *linfocitos* se movilizan en las reacciones inmunitarias mediadas por anticuerpos y por células. Los linfocitos estimulados por antígeno (efectores y de memoria) de distintos tipos (T y B) utilizan diversas parejas de moléculas de adherencia (selectinas, integrinas y sus ligandos) y quimiocinas para migrar hacia los focos de inflamación. Las citocinas de los macrófagos activados, sobre todo TNF, IL-1 y quimiocinas, inducen el reclutamiento de los leucocitos, sentando las bases para la persistencia de la respuesta inflamatoria. Los linfocitos y los macrófagos interactúan de forma bidireccional, y estas reacciones desempeñan un importante papel en la inflamación crónica (fig. 2-25). Los macrófagos muestran antígenos frente a los linfocitos T y producen moléculas de membrana (coestimuladores) y citocinas (notablemente IL-12), que estimulan las respuestas de los linfocitos T (v. capítulo 6). Los linfocitos T activados producen citocinas, algunas de las cuales reclutan los monocitos de la circulación, y una de las cuales, IFN-γ, es un potente activador de los macró-

fagos. Dadas estas interacciones entre los linfocitos T y los macrófagos, cuando el sistema inmunitario se ve implicado en una reacción inflamatoria, esta tiende a ser grave y crónica. Para resaltar estas características especiales, en ocasiones se denomina a la inflamación con un importante componente de reacción inmunitaria (es decir, respuesta de los linfocitos T y B) *inflamación inmunitaria* (v. capítulo 6).

- Las *células plasmáticas* se desarrollan a partir de los linfocitos B activados y producen anticuerpos frente a los antígenos extraños persistentes o propios en el lugar de la inflamación o frente a componentes tisulares alterados. En algunas reacciones inflamatorias crónicas intensas, la acumulación de linfocitos, células presentadoras de antígenos y células plasmáticas puede adoptar la morfología de un órgano linfode, en concreto de los ganglios linfáticos, llegando incluso a contener centros germinales bien constituidos. Esto se denominan *órgano linfode terciario*; este tipo de *organogénesis linfode* se suele encontrar en la sinovial de pacientes con artritis reumatoide de larga evolución.⁸²
- Los *eosinófilos* son abundantes en las reacciones inmunitarias mediadas por IgE y en las infecciones por parásitos (fig. 2-26). Una quimiocina especialmente importante para el reclutamiento de los eosinófilos es la eotaxina. Los eosinófilos contienen gránulos con *proteína básica principal*, una proteína muy catiónica que resulta tóxica para los parásitos, pero que también determina la lisis de las células epiteliales de los mamíferos. Por este motivo, los eosinófilos resultan útiles en el control de las infecciones parasitarias, pero contribuyen a las lesiones tisulares en algunas reacciones inmunitarias, como las alergias (v. capítulo 6).⁸³
- Los *mastocitos* se distribuyen ampliamente por los tejidos conjuntivos y participan en las reacciones inflamatorias agudas y crónicas. Los mastocitos expresan en su superficie el receptor (FcεRI), que se une a la porción Fc del anticuerpo IgE. En las reacciones de hipersensibilidad inmediata, los anticuerpos IgE ligados a los receptores para Fc de las células reconocen de manera específica un antígeno, y las células se desgranulan y liberan mediadores, como histamina y prostaglandinas (v. capítulo 6). Este tipo de respuesta se produce durante las reacciones alérgicas frente a alimentos, venenos de insectos o fármacos, en ocasiones con resultados catastróficos (p. ej., shock anafiláctico). Los mastocitos pueden aparecer también en las reacciones inflamatorias crónicas y, dado que secretan distintas citocinas, tienen capacidad de inducir y limitar las reacciones inflamatorias en diversas situaciones.

Aunque los *neutrófilos* se consideran característicos de la inflamación aguda, muchas variantes de inflamación crónica de meses de evolución siguen mostrando un abundante número de neutrófilos, que se inducen por microbios persistentes o por mediadores elaborados en los macrófagos activados y los linfocitos T. En las infecciones bacterianas crónicas del hueso (osteomielitis), el exudado neutrofílico puede persistir durante muchos meses. Los neutrófilos son también importantes en las lesiones crónicas causadas a nivel pulmonar por el tabaco y otros estímulos irritativos (v. capítulo 15).

Además de los infiltrados celulares, el crecimiento de *vasos sanguíneos* y *vasos linfáticos* suele ser prominente en las reacciones inflamatorias crónicas. Este crecimiento de vasos es estimulado por factores de crecimiento, como VEGF, que son producidos por los macrófagos y las células endoteliales (v. capítulo 3).

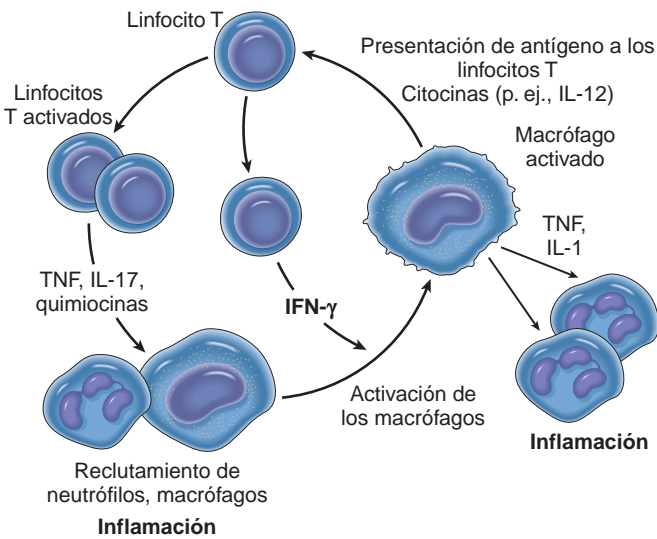


FIGURA 2-25 Interacciones entre macrófagos y linfocitos en la inflamación crónica. Los linfocitos T activados producen citocinas que reclutan macrófagos (TNF, IL-17, quimiocinas) y otras que los activan (IFN-γ). Distintos subtipos de linfocitos T (llamados T_H1 y T_H17) pueden producir distintos tipos de citocinas; estas se describen en el capítulo 6. Los macrófagos activados estimulan a su vez a los linfocitos T mediante la presentación de antígenos y mediante citocinas (como IL-12).

INFLAMACIÓN GRANULOMATOSA

La inflamación granulomatosa es un tipo definido de inflamación crónica que se encuentra en una serie limitada de procesos infecciosos y no infecciosos. Las reacciones inmunitarias suelen estar implicadas en el desarrollo de granulomas y, por eso, este proceso se describe en detalle en el capítulo 6. Se puede decir de forma resumida que un granuloma es un intento celular de contener a un agente lesivo difícil de erradicar. En este intento se suelen activar los linfocitos T de forma intensa, y esto activa los macrófagos, que pueden

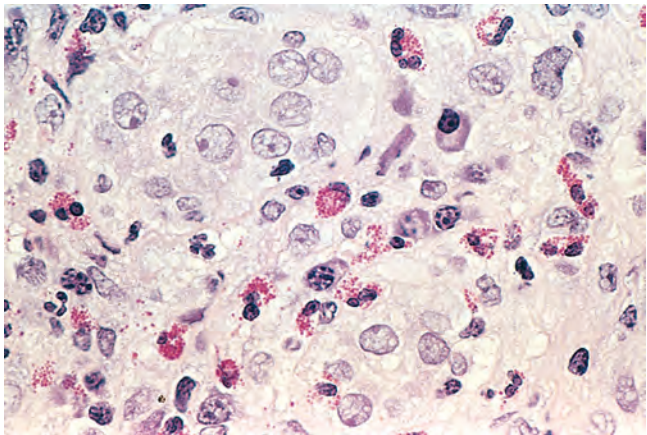


FIGURA 2-26 Foco de inflamación con numerosos eosinófilos.

ocasionar lesiones en los tejidos normales. La tuberculosis es el prototipo de enfermedad granulomatosa, pero la sarcoidosis, la enfermedad por arañazo de gato, el linfogranuloma inguinal, la lepra, la brucelosis, la sífilis, algunas infecciones micóticas, la beriliosis, las reacciones frente a lípidos irritantes y algunas enfermedades autoinmunitarias también se incluyen dentro de este grupo (tabla 2-8). Es importante reconocer el patrón granulomatoso en las muestras de biopsia, dado el limitado número de posibles trastornos que lo pueden provocar y la importancia de los diagnósticos asociados a estas lesiones.

Un granuloma es un foco de inflamación crónica correspondiente a agregaciones microscópicas de macrófagos convertidos en células epitelioides, rodeadas de un collar de leucocitos mononucleares, sobre todo linfocitos y algunas células plasmáticas. En las tinciones habituales de cortes tisulares con hematoxilina y eosina, las células epitelioides tienen un citoplasma granular rosa pálido y límites celulares poco definidos, de forma que parecen fusionarse entre ellas. El núcleo es menos denso que el correspondiente a un linfocito, es oval

TABLA 2-8 Ejemplos de enfermedades con inflamación granulomatosa		
Enfermedad	Causa	Reacción tisular
Tuberculosis	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Granuloma caseificante (tubérculo); focos de macrófagos activados (células epitelioides) rodeados de fibroblastos, linfocitos, histiocitos y ocasionales células gigantes de Langhans; necrosis central con restos granulares amorfos; bacilos acidorresistentes
Lepra	<i>Mycobacterium leprae</i>	Bacilos acidorresistentes en macrófagos; granulomas no caseificantes
Sífilis	<i>Treponema pallidum</i>	Goma; lesión macroscópica a microscópica, pared circundante de histiocitos; infiltrado de células plasmáticas, células necróticas centrales sin pérdida del contorno celular
Enfermedad por arañazo de gato	Bacilos gramnegativos	Granuloma redondeado o estrellado que contiene restos granulares centrales y neutrófilos reconocibles; células gigantes poco frecuentes
Sarcoidosis	Etiología desconocida	Granulomas no caseificantes con abundantes macrófagos activados
Enfermedad de Crohn (enfermedad inflamatoria intestinal)	Reacción inmunitaria frente a las bacterias intestinales, autoantígenos	Ocasionales granulomas no caseificantes en la pared intestinal con un denso infiltrado inflamatorio crónico

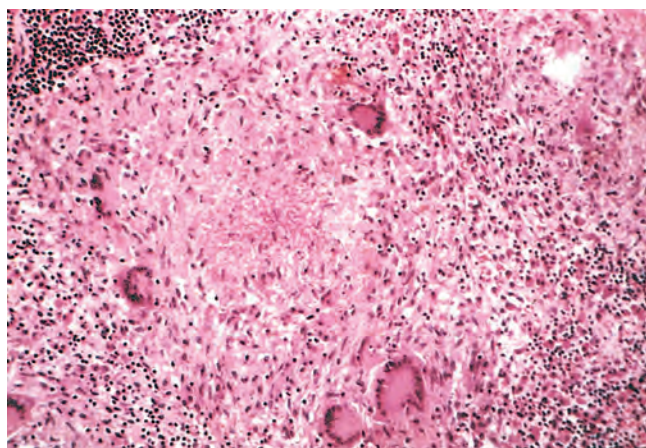


FIGURA 2-27 Típico granuloma tuberculoso que muestra una zona central de necrosis rodeada de múltiples células gigantes de tipo Langhans, células epitelioides y linfocitos.

o elongado, y puede mostrar repliegues en la membrana nuclear. Los granulomas viejos desarrollan un ribete periférico de fibroblastos y tejido conjuntivo. Es frecuente que las células epitelioides se fusionen para crear células gigantes en la periferia o incluso en el centro de los granulomas. Estas *células gigantes* pueden alcanzar 40-50 μm de diámetro. Muestran una gran masa de citoplasma que contiene 20 núcleos pequeños o más dispuestos en la periferia (célula gigante de tipo Langhans) o al azar (célula gigante de tipo cuerpo extraño) (fig. 2-27). No existen diferencias funcionales conocidas entre estos dos tipos de células gigantes, aunque algunos patólogos insisten en describirlas, ¡especialmente porque esto les permite plantear preguntas en el examen!

Existen dos tipos de granulomas, de patogenia distinta. Los *granulomas de cuerpo extraño* son inducidos por cuerpos extraños relativamente inertes. Es típico que se formen granulomas de cuerpo extraño alrededor de material, como el talco (asociado al consumo de drogas intravenosas) (v. capítulo 9), suturas y otras fibras que son lo bastante grandes para impedir su fagocitosis por un solo macrófago y que no inducen una reacción inflamatoria específica o una respuesta inmunitaria. Las células epitelioides y las células gigantes están apuestas a la superficie del cuerpo extraño y, en general, se puede identificar el material extraño en el centro del granuloma, especialmente si se mira con luz polarizada, porque se ve refráctil.

Los *granulomas inmunitarios* se deben a diversos agentes que pueden inducir una respuesta inmunitaria mediada por células (v. capítulo 6). Este tipo de respuesta inmunitaria produce granulomas, en general, cuando el agente responsable es poco degradable o contiene partículas. En estas respuestas, los macrófagos atrapan el antígeno proteico extraño, lo procesan y presentan péptidos a los linfocitos T específicos para un antígeno, que se activan (v. capítulo 6). Los linfocitos T responsables de la respuesta producen citocinas, como IL-2, que activa a otros linfocitos T, y de este modo perpetúa la respuesta, y también IFN- γ , que es importante para la activación de los macrófagos y su transformación en células epitelioides y células gigantes multinucleadas.

El prototipo de granuloma inmunitario es el asociado a la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. En esta enfermedad, se denomina al granuloma *tubérculo*. Se suele caracterizar por la existencia de necrosis caseosa central (v. fig. 2-27). Por el contrario, la necrosis caseosa es poco frecuente en otras enfermedades granulomatosas. Los patrones morfológicos de las diversas enfermedades

granulomatosas pueden ser lo bastante distintos para permitir una distinción razonablemente exacta por un patólogo experto (v. tabla 2-8); sin embargo, existen tantas presentaciones atípicas que siempre es necesario identificar el agente etiológico específico con técnicas especiales para gérmenes (p. ej., técnicas de tinción acidorresistentes para los bacilos tuberculosos), cultivos (enfermedades fúngicas y tuberculosis), con técnicas moleculares (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa para la tuberculosis) y estudios serológicos (p. ej., en la sífilis).

Efectos sistémicos de la inflamación

Cualquier paciente que haya experimentado un catarro intenso o una infección respiratoria habrá percibido las manifestaciones sistémicas de la inflamación aguda. Los cambios sistémicos asociados a la inflamación aguda se llaman en conjunto *respuesta de fase aguda* o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Estos cambios son reacciones frente a citocinas cuya producción se estimula por productos bacterianos, como LPS y otros estímulos inflamatorios. La respuesta de fase aguda incluye varios cambios clínicos y patológicos:

- **Fiebre**, caracterizada por elevación de la temperatura corporal en 1-4 °C y que es una de las manifestaciones más llamativas de la respuesta de fase aguda, sobre todo en la inflamación asociada a las infecciones. La fiebre se produce en respuesta a unas sustancias llamadas *pirógenos*, que actúan estimulando la síntesis de prostaglandinas en las células vasculares y perivasculares del hipotálamo. Algunos productos bacterianos, como los LPS (llamados *pirógenos exógenos*), estimulan la liberación de citocinas por los leucocitos, como IL-1 y TNF (llamados *pirógenos endógenos*), que aumentan las enzimas (ciclooxigenasas) que convierten el AA en prostaglandinas.⁸⁴ En el hipotálamo, las prostaglandinas, sobre todo PGE₂, estimulan la producción de neurotransmisores, como la adenosina monofosfato cíclica, que permite reajustar el punto de ajuste de la temperatura a un nivel más alto. Los AINE, incluido el ácido acetilsalicílico, reducen la fiebre al inhibir la síntesis de prostaglandinas. Se ha demostrado que un aumento de la temperatura corporal ayuda a los anfibios a defenderse de las infecciones microbianas, y se asume que la fiebre actúa igual en los mamíferos, aunque se desconoce el mecanismo. Una hipótesis es que la fiebre puede inducir a las proteínas del choque térmico, que inducen las respuestas linfocitarias frente a los antígenos microbianos.
- **Las proteínas de fase aguda** son proteínas plasmáticas, sobre todo sintetizadas en el hígado, cuya concentración plasmática puede aumentar varios cientos de veces como parte de la respuesta frente a estímulos inflamatorios.⁸⁵ Tres de las mejores conocidas de estas proteínas son la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno y la proteína amiloide A sérica (SAA). La síntesis de estas moléculas por los hepatocitos se regula al alza por las citocinas, especialmente por IL-6 (para la PCR y el fibrinógeno) e IL-1 y TNF (para SAA). Muchas proteínas de fase aguda, como PCR y SAA, se ligan a las paredes de las células microbianas y actúan como opsoninas que fijan el complemento. También se ligan a la cromatina, de forma que pueden contribuir a la eliminación de los núcleos de las células necróticas. Durante la respuesta de fase aguda, la proteína SAA sustituye a la apolipoproteína A, un componente de las partículas de lipoproteínas de alta densidad. Esto puede alterar la orientación de las lipoproteínas de alta densidad que pasan de los hepatocitos a los macrófagos, que pueden usar

estas moléculas como fuente de lípidos para la producción de energía. El fibrinógeno se liga a los eritrocitos y hace que formen pilas que se sedimentan con mayor rapidez por cada unidad de densidad que los eritrocitos aislados. Esta es la base de la determinación de la *velocidad de sedimentación globular*, una prueba sencilla para medir la respuesta inflamatoria sistémica causada por cualquier estímulo. Las proteínas de fase aguda realizan efectos beneficiosos durante la inflamación aguda, pero, como se comenta en el capítulo 6, una producción prolongada de estas proteínas (sobre todo de SAA) en los cuadros de inflamación crónica produce una *amiloidosis secundaria*. El aumento de las concentraciones séricas de PCR se ha propuesto como un marcador de aumento del riesgo de infarto de miocardio en los pacientes con enfermedad coronaria.⁸⁶ Se plantea que la inflamación de las placas de aterosclerosis de las arterias coronarias puede predisponer a la trombosis y el posterior infarto, o que la PCR se produce durante la inflamación. Otro péptido cuya producción aumenta durante las respuestas de fase aguda es el péptido regulador del hierro *hepcidina*.⁸⁷ Una elevación crónica de las concentraciones plasmáticas de hepcidina reduce la disponibilidad del hierro y justifica la *anemia* asociada a la inflamación crónica (v. capítulo 14).

- La *leucocitosis* es una característica frecuente en las reacciones inflamatorias, sobre todo las inducidas por infecciones bacterianas. El recuento de leucocitos suele llegar a los 15.000-20.000 células/ μ L, aunque en ocasiones puede llegar a concentraciones extraordinariamente elevadas de 40.000-100.000 células/ μ L. Estos incrementos extremos se llaman *reacciones leucemoides*, porque se parecen a los recuentos de leucocitos existentes en las leucemias y se deben distinguir de estas. La leucocitosis se produce inicialmente por una *liberación acelerada* de células de la reserva posmitótica de la médula ósea (causada por citocinas, como TNF e IL-1), y por eso se asocia a un incremento del número de neutrófilos más inmaduros en la sangre (*desviación a la izquierda*). La infección prolongada induce también la proliferación de precursores medulares, por aumento de la producción de factores estimuladores de las colonias. Por tanto, la producción medular de leucocitos aumenta para compensar la pérdida de estas células en la reacción inflamatoria. (V. también comentario sobre la leucocitosis en el capítulo 13.) La mayor parte de las infecciones bacterianas aumentan el recuento de neutrófilos en sangre en la llamada *neutrofilia*. Las infecciones víricas, como mononucleosis infecciosa, sarampión y parotiditis, provocan un aumento del número absoluto de linfocitos (*linfocitosis*). En el asma bronquial, la alergia y las infestaciones parasitarias, se produce un incremento del número absoluto de eosinófilos, que se llama *eosinofilia*. Algunas infecciones (fiebre tifoidea y algunas infecciones víricas, por rickettsias y determinados protozoos) se asocian a una reducción del recuento de leucocitos circulantes (*leucopenia*). La leucopenia se produce también en infecciones que resultan abrumadoras para pacientes debilitados por un cáncer diseminado, una tuberculosis galopante o un alcoholismo importante.
- Otras manifestaciones de la respuesta de fase aguda incluyen aumento del pulso y la presión arterial; reducción de la sudoración, principalmente por la reorientación del flujo de sangre desde los lechos vasculares cutáneos a los lechos profundos para reducir la pérdida de calor a través de la piel; rigidez; escalofríos (búsqueda de calor), anorexia, somnolencia y malestar, posiblemente por las acciones de las citocinas sobre las células encefálicas.

- En las infecciones bacterianas graves (*sepsis*), las grandes cantidades de gérmenes y LPS en la sangre estimulan la producción de enormes cantidades de algunas citocinas, sobre todo TNF e IL-1.^{88,89} En consecuencia, las concentraciones circulantes de estas citocinas aumentan y la naturaleza de la respuesta del anfitrión cambia. Las concentraciones elevadas de citocinas provocan diversas manifestaciones clínicas, como una coagulación intravascular diseminada, insuficiencia cardiovascular y alteraciones metabólicas, que se describen como *shock séptico*; este tema se comenta en detalle en el capítulo 4.

Consecuencias de una inflamación defectuosa o excesiva

Tras describir el proceso de la inflamación y su evolución, resulta útil resumir las consecuencias clínicas y patológicas de una inflamación defectuosa o excesiva.

- La *inflamación defectuosa* condiciona típicamente un aumento de la susceptibilidad a las infecciones, porque la respuesta inflamatoria es un elemento central de los mecanismos de defensa precoces que los inmunólogos llaman *inmunidad innata* (v. capítulo 6). También se asocia a un retraso en la cicatrización de las heridas, porque la inflamación resulta fundamental para eliminar los tejidos dañados y los restos celulares, y aporta el estímulo necesario para activar el proceso de reparación.
- La *inflamación excesiva* es la base de muchos tipos de enfermedades humanas. Las alergias, en las que los individuos activan respuestas inmunitarias no reguladas frente a antígenos ambientales frecuentes, y las enfermedades autoinmunitarias, en las que se desarrollan respuestas inmunitarias frente a autoantígenos, que en condiciones normales se deberían tolerar, son procesos en los que la causa fundamental del daño tisular es la inflamación (v. capítulo 6). Además, como se comentó al principio, estudios recientes están indicando un importante papel de la inflamación en múltiples enfermedades humanas que no son trastornos primarios del sistema inmunitario. Entre ellas destacan la aterosclerosis y la cardiopatía isquémica, y algunas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer. La inflamación prolongada y la fibrosis que induce son responsables de gran parte de la patología de muchas enfermedades infecciosas, metabólicas y de otro tipo. Las enfermedades concretas se comentan en los correspondientes capítulos de esta obra.

Ahora que hemos completado el comentario sobre los acontecimientos moleculares y celulares que se producen en la inflamación aguda y crónica, en el capítulo 3 se abordarán los intentos del organismo de curar las lesiones, en el proceso de *reparación*. La reparación comienza casi en el mismo momento que la reacción inflamatoria y en ella participan diversos procesos, como la proliferación celular, la angiogenia y la síntesis y depósito de colágeno. En este capítulo se han mencionado muchos aspectos de la reparación, pero se trata de un proceso tan complejo e importante que se merece un capítulo propio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weissman G (ed): Inflammation: Historical Perspectives. New York, Raven Press, 1992.
2. Hunter J: A Treatise of the Blood, Inflammation, and Gunshot Wounds. London, J. Nicoli, 1794.
3. Heifets L: Centennial of Metchnikoff's discovery. J Reticuloendothel Soc 31:381, 1982.

4. Rock KL, Kono H: The inflammatory response to cell death. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 3:99, 2008.
5. Hellwig-Burgel T, et al: Review: hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1): a novel transcription factor in immune reactions. *J Interferon Cytokine Res* 25:297, 2005.
6. Lampugnani MG, Dejana E: Interendothelial junctions: structure, signalling and functional roles. *Curr Opin Cell Biol* 9:674, 1997.
7. Mehta D, Malik AB: Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev* 86:279, 2006.
8. Lentsch AB, Ward PA: Regulation of inflammatory vascular damage. *J Pathol* 190:343, 2000.
9. Valbuena G, Walker DH: Endothelium as a target of infections. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 1:151, 2006.
10. Dvorak AM, Feng D: The vesiculo-vacuolar organelle (VVO). A new endothelial cell permeability organelle. *J Histochem Cytochem* 49:419, 2001.
11. Oliver G, Alitalo K: The lymphatic vasculature: recent progress and paradigms. *Annu Rev Cell Dev Biol* 21:457, 2005.
12. Adams RH, Alitalo K: Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:464, 2007.
13. Muller WA: Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab Invest* 82:521, 2002.
14. Luster AD, et al: Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets. *Nat Immunol* 6:1182, 2005.
15. McEver RP: Selectins: lectins that initiate cell adhesion under flow. *Curr Opin Cell Biol* 14:581, 2002.
16. Sperandio M: Selectins and glycosyltransferases in leukocyte rolling in vivo. *FEBS J* 273:4377, 2006.
17. Hehlhans T, Pfeffer K: The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology* 115:1, 2005.
18. Dinarello CA: Interleukin-1 β . *Crit Care Med* 33:S460, 2005.
19. Johnston B, Butcher EC: Chemokines in rapid leukocyte adhesion triggering and migration. *Semin Immunol* 14:83, 2002.
20. Sallusto F, Mackay CR: Chemoattractants and their receptors in homeostasis and inflammation. *Curr Opin Immunol* 16:724, 2004.
21. Hynes RO: Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 110:673, 2002.
22. Cook-Mills JM, Deem TL: Active participation of endothelial cells in inflammation. *J Leukoc Biol* 77:487, 2005.
23. Petri B, Bixel MG: Molecular events during leukocyte diapedesis. *FEBS J* 273:4399, 2006.
24. Muller WA: Leukocyte-endothelial-cell interactions in leukocyte transmigration and the inflammatory response. *Trends Immunol* 24:327, 2003.
25. Weber C, et al: The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation. *Nat Rev Immunol* 7:467, 2007.
26. Bunting M, et al: Leukocyte adhesion deficiency syndromes: adhesion and tethering defects involving beta 2 integrins and selectin ligands. *Curr Opin Hematol* 9:30, 2002.
27. Van Haastert PJ, Devreotes PN: Chemotaxis: signalling the way forward. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:626, 2004.
28. Akira S, et al: Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124:783, 2006.
29. Meylan E, et al: Intracellular pattern recognition receptors in the host response. *Nature* 442:39, 2006.
30. Underhill DM, Ozinsky A: Phagocytosis of microbes: complexity in action. *Annu Rev Immunol* 20:825, 2002.
31. Segal AW: How neutrophils kill microbes. *Annu Rev Immunol* 23:197, 2005.
32. Fang FC: Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nat Rev Microbiol* 2:820, 2004.
33. Babior BM: NADPH oxidase. *Curr Opin Immunol* 16:42, 2004.
34. Nathan C, Shiloh MU: Reactive oxygen and nitrogen intermediates in the relationship between mammalian hosts and microbial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:8841, 2000.
35. Belaouaj A: Neutrophil elastase-mediated killing of bacteria: lessons from targeted mutagenesis. *Microbes Infect* 4:1259, 2002.
36. Selsted ME, Ouellette AJ: Mammalian defensins in the antimicrobial immune response. *Nat Immunol* 6:551, 2005.
37. Zanetti M: Cathelicidins, multifunctional peptides of the innate immunity. *J Leukoc Biol* 75:39, 2004.
38. Gordon S, Taylor PR: Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 5:953, 2005.
39. Jaeschke H, Smith CW: Mechanisms of neutrophil-induced parenchymal cell injury. *J Leukoc Biol* 61:647, 1997.
40. Faurschou M, Borregaard N: Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microbes Infect* 5:1317, 2003.
41. Ward DM, et al: Chediak-Higashi syndrome: a clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder. *Curr Mol Med* 2:469, 2002.
42. Heyworth PG, et al: Chronic granulomatous disease. *Curr Opin Immunol* 15:578, 2003.
43. Nathan C: Points of control in inflammation. *Nature* 420:846, 2002.
44. Serhan CN, Savill J: Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat Immunol* 6:1191, 2005.
45. Serhan CN, Chang N, van Dyke TE: Resolving inflammation: dual antiinflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nat Rev Immunol* 8:349, 2008.
46. Tracey KJ: The inflammatory reflex. *Nature* 420:853, 2002.
47. Repka-Ramirez MS, Baraniuk JN: Histamine in health and disease. *Clin Allergy Immunol* 17:1, 2002.
48. Funk CD: Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science* 294:1871, 2001.
49. Miller SB: Prostaglandins in health and disease: an overview. *Semin Arthritis Rheum* 36:37, 2006.
50. Khanapure SP, et al: Eicosanoids in inflammation: biosynthesis, pharmacology, and therapeutic frontiers. *Curr Top Med Chem* 7:311, 2007.
51. Murakami M, Kudo I: Cellular arachidonate-releasing functions of various phospholipase A2s. *Adv Exp Med Biol* 525:87, 2003.
52. Flower RJ: The development of COX2 inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2:179, 2003.
53. Krotz F, et al: Selective COX-2 inhibitors and risk of myocardial infarction. *J Vasc Res* 42:312, 2005.
54. Stafforini DM, et al: Platelet-activating factor, a pleiotropic mediator of physiological and pathological processes. *Crit Rev Clin Lab Sci* 40:643, 2003.
55. Salvemini D, et al: Superoxide, peroxynitrite and oxidative/nitrative stress in inflammation. *Biochem Soc Trans* 34:965, 2006.
56. Laroux FS, et al: Role of nitric oxide in inflammation. *Acta Physiol Scand* 173:113, 2001.
57. Cirino G, et al: Nitric oxide and inflammation. *Inflamm Allergy Drug Targets* 5:115, 2006.
58. Mantovani A, et al: Endothelial activation by cytokines. *Ann NY Acad Sci* 832:93, 1997.
59. Madge LA, Pober JS: TNF signaling in vascular endothelial cells. *Exp Mol Pathol* 70:317, 2001.
60. Stojanov S, Kastner DL: Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 17:586, 2005.
61. Ting JP, et al: CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 6:183, 2006.
62. Martinon F, Tschopp J: Inflammatory caspases and inflammasomes: master switches of inflammation. *Cell Death Differ* 14:10, 2007.
63. Charo IF, Ransohoff RM: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med* 354:610, 2006.
64. Zlotnik A, Yoshie O: Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 12:121, 2000.
65. Rot A, von Andrian UH: Chemokines in innate and adaptive host defense: basic chemokines grammar for immune cells. *Annu Rev Immunol* 22:891, 2004.
66. Conti P, et al: Modulation of autoimmunity by the latest interleukins (with special emphasis on IL-32). *Autoimmun Rev* 6:131, 2007.
67. Nishimoto N, Kishimoto T: Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:619, 2006.
68. Kolls JK, Linden A: Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 21:467, 2004.
69. O'Connor TM, et al: The role of substance P in inflammatory disease. *J Cell Physiol* 201:167, 2004.
70. Richardson JD, Vasko MR: Cellular mechanisms of neurogenic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 302:839, 2002.
71. Walport MJ: Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 344:1058, 2001.
72. Walport MJ: Complement. Second of two parts. *N Engl J Med* 344:1140, 2001.
73. Barrington R, et al: The role of complement in inflammation and adaptive immunity. *Immunol Rev* 180:5, 2001.
74. Esmon CT: The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 131:417, 2005.
75. Coughlin SR, Camerer E: Participation in inflammation. *J Clin Invest* 111:25, 2003.
76. Esmon CT: Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin Thromb Hemost* 32 (Suppl 1):49, 2006.
77. Joseph K, Kaplan AP: Formation of bradykinin: a major contributor to the innate inflammatory response. *Adv Immunol* 86:159, 2005.
78. Medzhitov R: Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 454:428, 2008.

79. Lawrence T, Gilroy DW: Chronic inflammation: a failure of resolution? *Int J Exp Pathol* 88:85, 2007.
80. Majno G: Chronic inflammation: links with angiogenesis and wound healing. *Am J Pathol* 153:1035, 1998.
81. Imhof BA, Aurrand-Lions M: Adhesion mechanisms regulating the migration of monocytes. *Nat Rev Immunol* 4:432, 2004.
82. Drayton DL, et al: Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nat Immunol* 7:344, 2006.
83. Rothenberg ME, Hogan SP: The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 24:147, 2006.
84. Dinarello CA: Cytokines as endogenous pyrogens. *J Infect Dis* 179 (Suppl 2):S294, 1999.
85. Gabay C, Kushner I: Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 340:448, 1999.
86. Ridker PM: C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 49:2129, 2007.
87. Ganz T: Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 18:394, 2007.
88. Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348:138, 2003.
89. Munford RS: Severe sepsis and septic shock: the role of Gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathology Mech Dis* 1:467, 2006.

Renovación, reparación y regeneración tisular

Control de la proliferación celular y el crecimiento tisular normales

- Actividad proliferativa tisular
- Células madre
 - Células madre embrionarias
 - Reprogramación de las células diferenciadas: células madre pluripotenciales inducidas
 - Células madre somáticas (adultas)
 - Células madre en la homeostasis tisular

Ciclo celular y regulación de la replicación celular

- Factores de crecimiento
- Mecanismos de transmisión de señales en el crecimiento celular
 - Receptores y vías de transducción de señales
 - Factores de transcripción

Mecanismos de regeneración tisular y de los órganos

- Regeneración hepática

Matriz extracelular e interacciones célula-matriz

- Colágeno
- Elastina, fibrilina y fibras elásticas
- Proteínas de adherencia celular
- Glucosaminoglucanos (GAG) y proteoglucanos

Curación mediante reparación, formación de cicatrices y fibrosis

- Mecanismos de la angiogenia
 - Factores y receptores de factores de crecimiento implicados en la angiogenia
 - Proteínas de la MEC como reguladoras de la angiogenia
- Curación de las heridas cutáneas
- Factores locales y sistémicos que condicionan la cicatrización de las heridas
- Aspectos patológicos de la reparación
 - Fibrosis

Las lesiones de las células y tejidos activan una serie de acontecimientos que contienen el daño e inician el proceso de cicatrización. Este proceso se puede separar de forma amplia en *regeneración* y *reparación* (fig. 3-1). La regeneración permite la recuperación completa del tejido dañado o lesionado, mientras que la reparación puede recuperar algunas de las estructuras originales, pero puede producir alteraciones estructurales. En los tejidos sanos, la cicatrización, en forma de regeneración o reparación, se produce prácticamente tras cualquier agresión que produzca destrucción de tejidos y resulta esencial para que el organismo sobreviva.¹

Regeneración alude a la proliferación de células y tejidos para reemplazar las estructuras perdidas, como el crecimiento de un miembro amputado en un anfibio. En los mamíferos, los órganos y tejidos

complejos no suelen regenerar tras la lesión, y este término se emplea para procesos como el crecimiento del hígado tras una resección parcial o necrosis, aunque estos procesos corresponden a un crecimiento compensador más que a una verdadera regeneración.² Independientemente, el término *regeneración* está bien definido y se emplea en todo este libro. Los tejidos con una elevada capacidad proliferativa, como el sistema hematopoyético y los epitelios de la piel o el tubo digestivo, se renuevan de forma constante y pueden regenerar tras una agresión, siempre que sus *células madre* no se destruyan.³

La reparación suele incluir una combinación de regeneración y formación de cicatriz mediante el depósito de colágeno. La contribución relativa de la cicatrización y la regeneración en la reparación

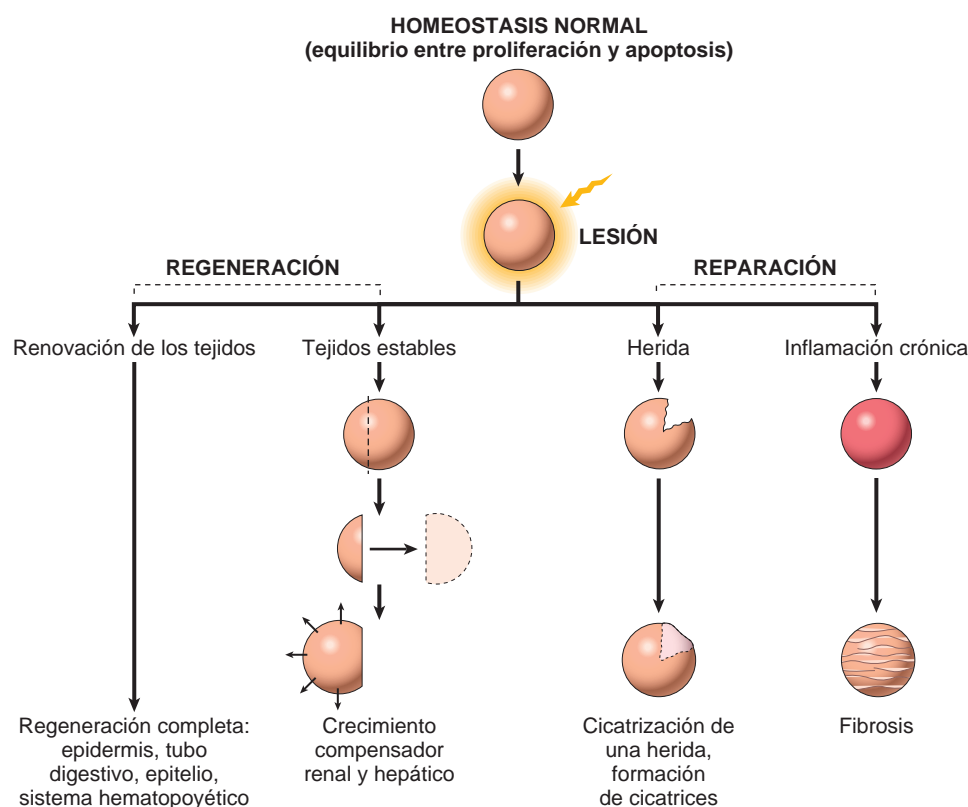


FIGURA 3-1 Resumen de las respuestas de curación tras una lesión. La curación tras una lesión aguda puede producirse mediante la regeneración de la estructura tisular normal o mediante reparación con formación de cicatrices. La curación de las lesiones crónicas implica la formación de cicatrices y la fibrosis (v. texto).

tisular depende de la capacidad del tejido de regenerarse y de la extensión de la lesión. Por ejemplo, una herida cutánea superficial se cicatriza mediante la regeneración del epitelio de superficie. Sin embargo, como se comenta después, la formación de cicatrices es el tipo de curación predominante cuando una lesión grave daña la trama de la matriz extracelular (MEC) (fig. 3-2). La inflamación crónica asociada a lesiones persistentes también estimula la formación de cicatrices por la producción local de factores de crecimiento y citocinas que inducen la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno. El término *fibrosis* alude al depósito extenso de colágeno que se produce en estas circunstancias. Los componentes de la MEC resultan esenciales para la curación de las heridas, porque aportan un soporte para la migración celular, mantienen la polaridad correcta de las células durante el reensamblaje de las estructuras con múltiples capas⁴ y participan en la formación de neovasos (angiogenia). Además, las células de la MEC (fibroblastos, macrófagos y otros tipos celulares) producen factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas esenciales para la regeneración y la reparación. Aunque la reparación es un proceso de curación, puede causar por sí misma una disfunción tisular, como sucede, por ejemplo, durante el desarrollo de la aterosclerosis (v. capítulo 11).

Comprender los mecanismos de la regeneración y la reparación exige algunos conocimientos sobre el control de la proliferación celular y las vías de transducción de las señales, y sobre las diversas funciones de los componentes de la MEC.

En este capítulo se comentan inicialmente los principios de la proliferación celular, la capacidad proliferativa de los tejidos y la importancia de las células madre en la homeostasis tisular. A continuación se revisan los factores de crecimiento y los mecanismos de transmisión de señales celulares importantes en los procesos de cicatrización. Luego se comentan los procesos regenerativos, centrándonos en la regeneración hepática, y se analizan las propiedades

de la MEC y sus componentes. En estas secciones se deben sentar las bases para comprender las principales características de la cicatrización de las heridas y la fibrosis.

Control de la proliferación celular y el crecimiento tisular normales

En los tejidos adultos, el tamaño de las poblaciones celulares viene determinado por la velocidad de la proliferación celular, la diferenciación y la muerte por apoptosis (fig. 3-3), y puede producirse un incremento del número de células por aumento de la proliferación o reducción de la muerte celular.⁵ La *apoptosis* es un proceso fisiológico necesario para la homeostasis tisular, pero también se puede estimular por diversos estímulos patológicos (v. capítulo 1). Las células diferenciadas que no se pueden replicar se llaman *células con diferenciación terminal*. La influencia de la *diferenciación* depende del tejido en el que sucede; en algunos, las células diferenciadas no se pueden reponer, mientras que en otros mueren y son sustituidas de forma continua por células nuevas, generadas a partir de las células madre (se comentan en el siguiente apartado).

Es posible estimular la proliferación celular en condiciones fisiológicas y patológicas. La proliferación de las células endometriales bajo la estimulación estrogénica durante el ciclo menstrual y la replicación mediada por la hormona estimulante del tiroides de las células tiroideas y que es responsable de la hiperplasia de la glándula durante el embarazo son ejemplos de una proliferación fisiológica. Los estímulos fisiológicos pueden llegar a ser excesivos y dar lugar a cuadros patológicos, como la hiperplasia nodular prostática secundaria a la estimulación por dihidrotestosterona (v. capítulo 21) o el desarrollo de bocios nodulares tiroideos por aumento de las

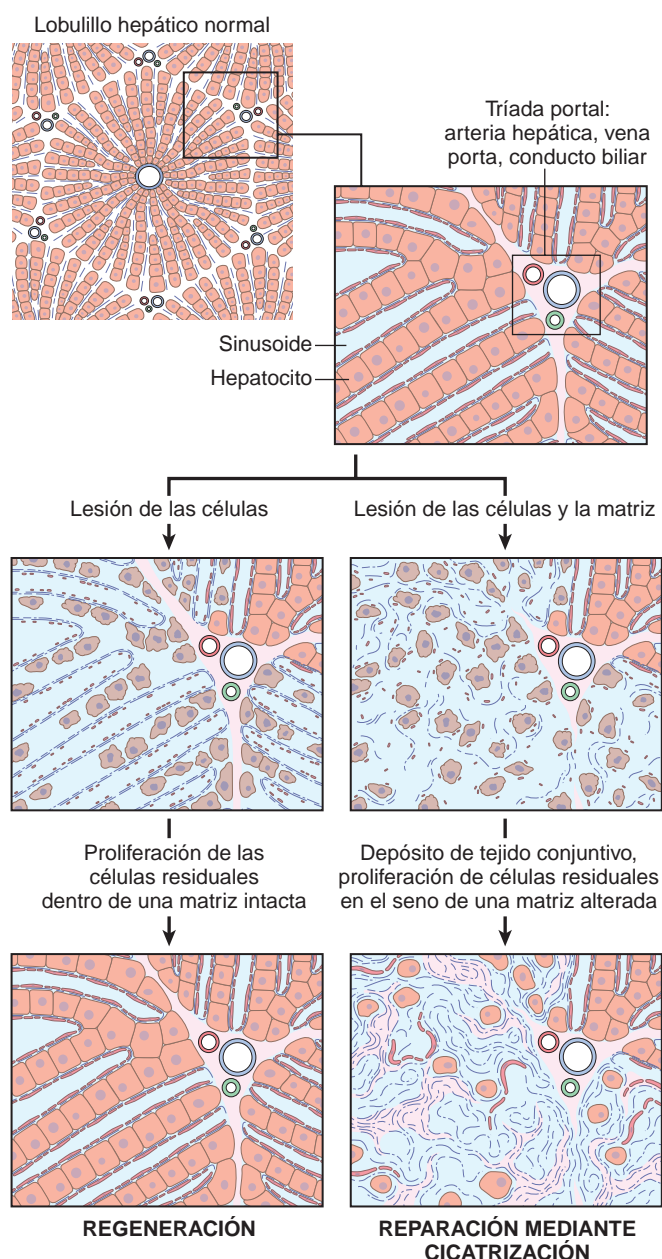


FIGURA 3-2 Papel de la matriz extracelular en la regeneración y la reparación. La regeneración hepática con recuperación del tejido normal tras una lesión necesita una matriz celular intacta. Si la matriz se lesiona, la lesión se repara mediante el depósito de tejido fibroso y la formación de cicatrices.

concentraciones séricas de la hormona estimuladora del tiroides (v. capítulo 24). La proliferación celular se controla en gran medida mediante señales (solubles o por contacto) del microentorno que pueden estimular o inhibir la proliferación. Un exceso de estimuladores o un defecto de inhibidores condicionan un crecimiento neto y, en el caso del cáncer, incontrolado.

ACTIVIDAD PROLIFERATIVA TISULAR

Los tejidos corporales se dividen en tres grupos en función de la actividad proliferativa de sus células: células que se dividen de forma continua (tejidos lábiles), células quiescentes (tejidos estables) y células que no se

dividen (tejidos permanentes). Esta clasificación sancionada por el tiempo se debería interpretar a la luz de los recientes hallazgos sobre las células madre y la reprogramación de la diferenciación celular.

- Las células de los tejidos que se dividen continuamente proliferan durante toda la vida y sustituyen a las células que se destruyen. Entre ellas se incluyen los epitelios de superficie, como los epitelios estratificados escamosos de la piel, cavidad oral, vagina y cuello uterino; la mucosa que reviste todos los conductos excretores de las glándulas corporales (p. ej., salivales, páncreas, vía biliar); el epitelio cilíndrico del tubo digestivo y el útero; el epitelio transicional del aparato urinario; y las células de la médula ósea y los tejidos hematopoyéticos. En la mayoría de estos tejidos, las células maduras derivan de las células madre adultas, que muestran una capacidad proliferativa tremenda y cuya descendencia puede diferenciarse en varios tipos celulares (se comentan en detalle más adelante).
- Los tejidos quiescentes suelen tener un nivel de replicación bajo, pero sus células pueden sufrir divisiones rápidas en respuesta a estímulos y son capaces de reconstituir el tejido de origen. Dentro de este grupo se encuentran las células parenquimatosas hepáticas, renales y pancreáticas; las células mesenquimatosas, como fibroblastos y músculo liso; las células endoteliales vasculares; y los linfocitos y otros leucocitos. La capacidad regenerativa de las células estables se pone de manifiesto en la capacidad del hígado de regenerarse tras una hepatectomía parcial o lesión química aguda. Los fibroblastos, las células endoteliales, las células musculares lisas, los condrocitos y los osteocitos son quiescentes en los mamíferos adultos, pero proliferan en respuesta a una agresión. Los fibroblastos, en concreto, pueden proliferar de forma amplia, como sucede en los procesos de cicatrización y fibrosis, según se comenta más adelante en este capítulo.

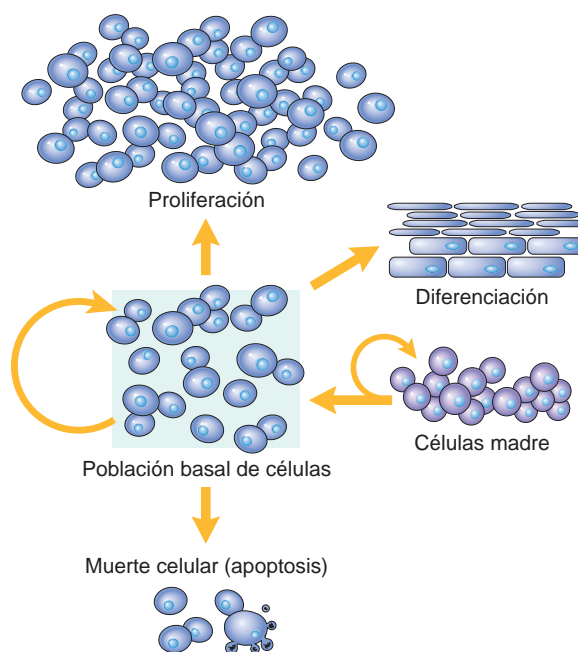


FIGURA 3-3 Mecanismos que regulan las poblaciones celulares. Es posible modificar el número de células aumentando o reduciendo la velocidad de entrada de las células madre, por muerte celular mediante apoptosis o modificando la velocidad de proliferación o diferenciación. (Modificado de McCarthy NJ et al: Apoptosis in the development of the immune system: growth factors, clonal selection and bcl-2. Cancer Metastasis Rev 11:157, 1992.)

- Los *tejidos que no se dividen* contienen células que han abandonado el ciclo celular y no pueden sufrir mitosis en la vida posnatal. En este grupo se incluyen las neuronas y las células musculares cardíacas y esqueléticas. Si las *neuronas* del sistema nervioso central se destruyen, el tejido se suele sustituir por una proliferación de elementos de soporte del sistema nervioso central, las células gliales. Sin embargo, estudios recientes demuestran que es posible una neurogenia limitada a partir de las células madre en los *encéfalos* adultos (se comenta más adelante). Aunque las células musculares esqueléticas adultas no se dividen, el *músculo esquelético* tiene capacidad regenerativa gracias a la diferenciación de las *células satélite*, que están unidas a las vainas endomisiales. El *músculo cardíaco* muestra una capacidad de regeneración muy limitada, si tiene alguna, y una lesión extensa del músculo cardíaco, como se produce tras un infarto de miocardio, se sigue de la formación de una cicatriz.

CÉLULAS MADRE

Las investigaciones sobre células madre se encuentran entre las más punteras de la investigación biomédica moderna y son el núcleo de un nuevo campo llamado *medicina regenerativa*. El entusiasmo generado por los investigadores sobre células madre deriva de algunos hallazgos que ponen en duda algunos puntos de vista establecidos sobre la diferenciación celular, y también de la esperanza de que algún día sea posible emplear estas células madre para reparar los tejidos humanos lesionados, como el corazón, *encéfalo*, hígado y músculo esquelético.^{3,6,7}

Las células madre se caracterizan por su capacidad de *autorrenovación* y de *generar estirpes celulares diferenciadas* (fig. 3-4). Para originar estas estirpes, las células madre se deben mantener durante toda la vida del organismo. Este mantenimiento se consigue mediante dos mecanismos:⁸ a) *replicación asimétrica obligatoria*, en la que con cada división celular una de las células hijas conserva su capacidad de autorrenovación, mientras que la otra entra en una vía de diferenciación,

y b) *diferenciación estocástica*, en la que una población de células madre se mantiene por el equilibrio entre las divisiones de células madre que generan dos células madre con capacidad de autorrenovarse o dos que se diferencian. En los estadios precoces del desarrollo embrionario, las células madre, que se llaman *células madre embrionarias (CME)*, son *pluripotenciales*, es decir, pueden generar todos los tejidos corporales (v. fig. 3-4). Las células madre pluripotenciales originan las células madre multipotenciales, con una capacidad de desarrollo más limitada, y al final dan lugar a células diferenciadas de las tres capas embrionarias. El término *transdiferenciación* (se comenta más adelante) indica un cambio en el compromiso de línea de una célula madre.

En los adultos, se han descrito células madre (que se suelen llamar *células madre adultas* o *células madre somáticas*) con una capacidad de generar distintos tipos celulares más limitada en muchos tejidos. Se han estudiado en detalle en la piel, el revestimiento intestinal, la córnea y, sobre todo, en el tejido hematopoyético. Un hallazgo inesperado ha sido la identificación de células madre y neurogenia en áreas del sistema nervioso central de animales y personas adultos.⁹ Las células madre adultas o somáticas residen en su mayor parte en un microambiente especial que se llama *nicho* (fig. 3-5), constituido por células mesenquimatosas, endoteliales y de otros tipos.^{10,11} Se cree que *las células de los nichos generan o transmiten estímulos que regulan la autorrenovación de las células madre y la generación de células descendientes*. Recientes estudios muy innovadores han demostrado que es posible reprogramar a las células diferenciadas de roedores y humanos para convertirlas en células pluripotenciales parecidas a las CME mediante la transducción de los genes que codifican los factores de transcripción de las CME.^{12,13} Estas células reprogramadas se han denominado *células madre pluripotenciales inducidas (CMPi)*. Este descubrimiento ha abierto una excitante nueva era en la investigación sobre las células madre y sus aplicaciones.

Comenzaremos el comentario sobre las células madre describiendo de forma breve las CME y las CMPi recientemente descritas. A continuación se analizarán las células madre adultas de unos pocos tejidos seleccionados y su papel en la regeneración y reparación.

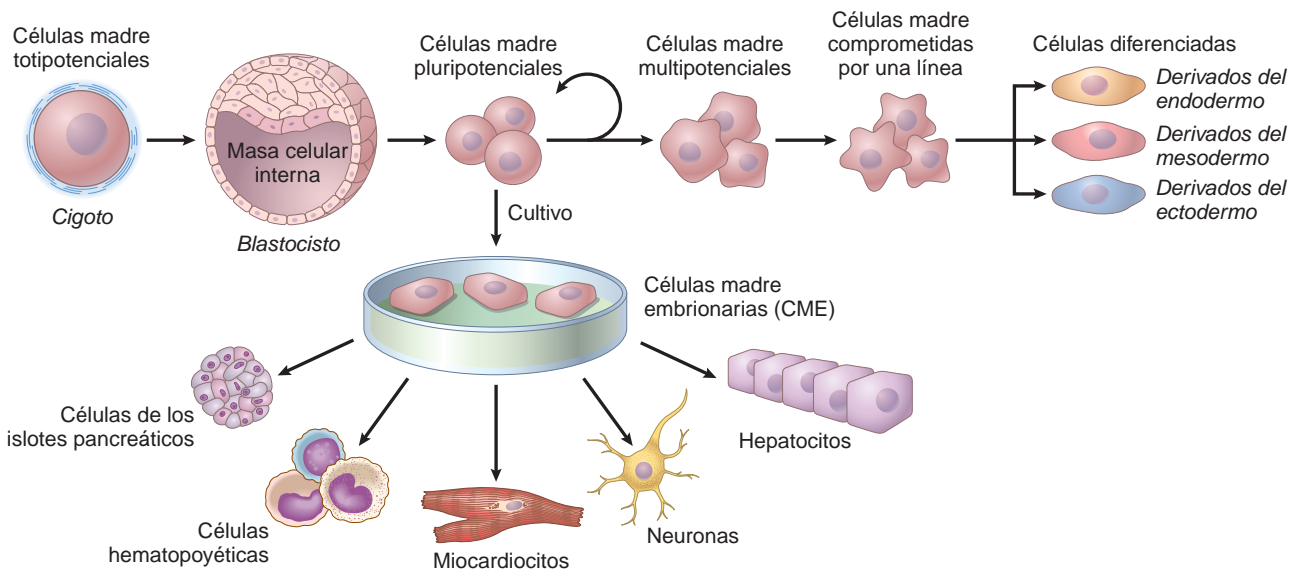


FIGURA 3-4 Generación y diferenciación de las células madre. El cigoto, formado por la unión del espermatozoide y el óvulo, se divide para formar blastocistos y la masa celular interna del blastocisto genera el embrión. Es posible inducir la diferenciación de las células de la masa celular interna, que se denominan células madre embrionarias (CME), mantenidas en cultivo, a múltiples estirpes celulares. En el embrión, las células madre pluripotenciales se dividen, pero la reserva de estas células se mantiene (v. texto). Conforme se diferencian las células pluripotenciales, originan células con una capacidad de desarrollo más limitada y al final generan células madre que están ya comprometidas hacia una línea específica.

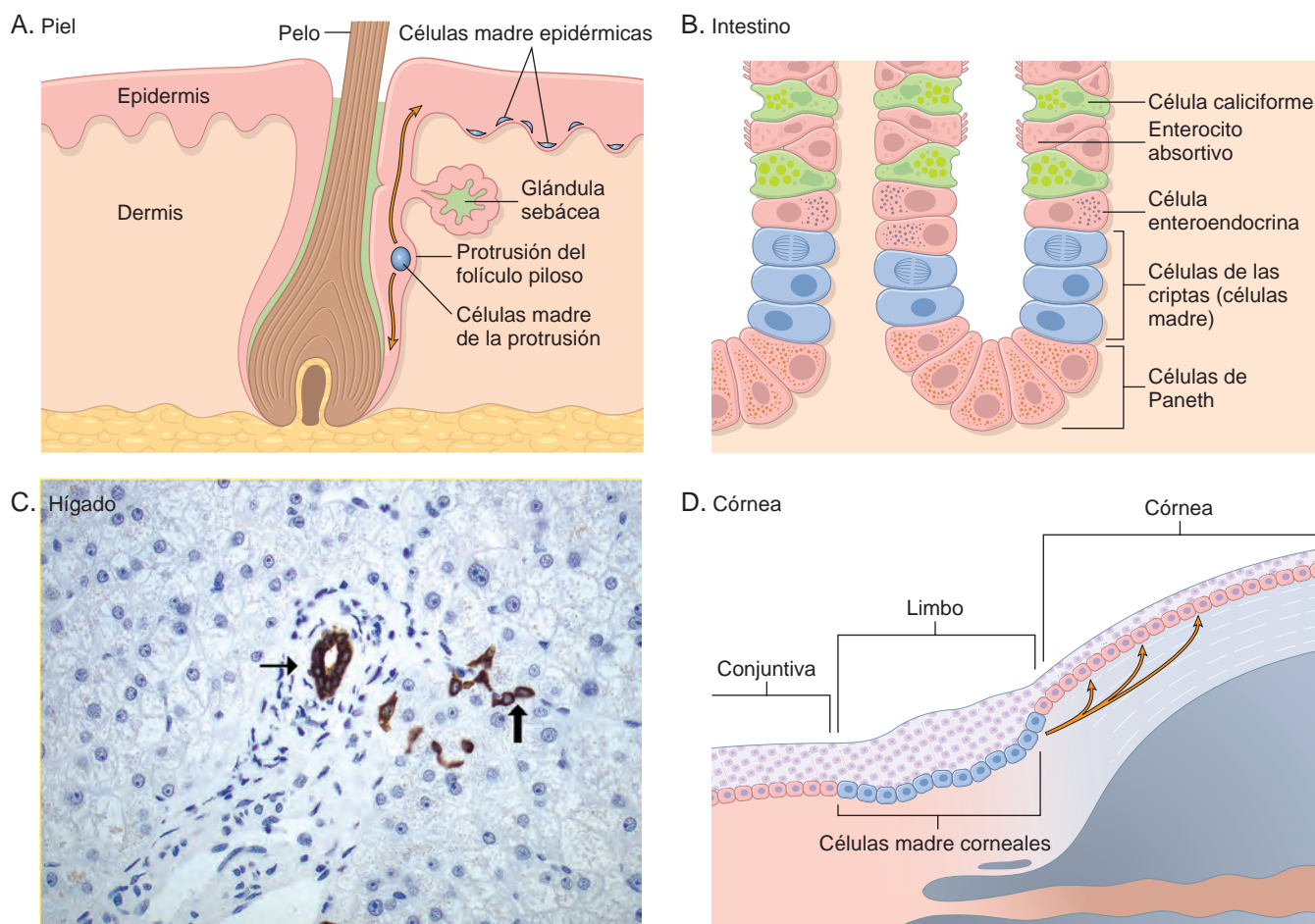


FIGURA 3-5 Nichos de células madre en distintos tejidos. **A.** Las células madre de la piel se localizan en la zona de protrusión del folículo piloso, en las glándulas sebáceas y en la capa inferior de la epidermis. **B.** Células madre del intestino delgado localizadas cerca de la base de la cripta, por encima de las células de Paneth (las células madre del intestino delgado pueden localizarse también al fondo de la cripta).²⁵ **C.** Células madre (progenitoras) hepáticas, que se llaman células ovales, localizadas en los conductos de Hering (flecha gruesa), unas estructuras que contactan los conductillos biliares (flecha delgada) con los hepatocitos del parénquima (se ha teñido el conducto biliar y los conductos de Hering con citoqueratina 7). **D.** Células madre corneales localizadas en la región del limbo, entre la conjuntiva y la córnea. (**C.** por cortesía de Tania Roskams, MD, University of Leuven, Leuven, Belgium; **D.** por cortesía de T-T Sun, MD, New York University, New York, NY.)

Células madre embrionarias

La masa interna de células del blastocisto durante el desarrollo embrionario precoz contiene unas células madre pluripotenciales que se llaman CME.¹⁴ Las células aisladas del blastocisto se pueden mantener en cultivo como líneas celulares indiferenciadas o se les puede inducir la diferenciación a líneas específicas (v. fig. 3-4), como células cardíacas o hepáticas.¹⁵

El estudio de las CME ha tenido una enorme influencia sobre la biología y la medicina:

- Se han empleado las CME para estudiar las señales específicas y los pasos de diferenciación necesarios para el desarrollo de muchos tejidos.
- Las CME permitieron producir ratones defectivos, una herramienta esencial para estudiar la biología de un gen determinado y desarrollar modelos de enfermedad humana. El primer paso de la producción de ratones defectivos es la inactivación o delección de un gen en las CME en cultivo. Las células se inyectan luego en blastocistos, que se implantan dentro del útero de una madre «de alquiler». Los blastocistos modificados genéticamente llegan a ser

embriones completos, siempre que el defecto genético no provoque la mortalidad del embrión. Usando una tecnología parecida, se han desarrollado ratones «superdotados» en los que se sustituye una secuencia de ADN endógeno por otra mutada.¹⁶ También se pueden elaborar ratones con deficiencias genéticas específicas de un tipo celular o tejido concreto o conseguir «deficiencias genéticas condicionales», es decir, deficiencias genéticas que se pueden activar o desactivar en los animales adultos. Los ratones defectivos han aportado información esencial sobre la función de los genes *in vivo*. Hasta ahora se han creado más de 500 modelos de enfermedad humana con estos animales.

- Las CME se podrían emplear en el futuro para repoblar los órganos lesionados. Las CME capaces de diferenciarse en células pancreáticas secretoras de insulina, células nerviosas, células miocárdicas o hepatocitos se han implantado en animales con diabetes, defectos neurológicos, infartos de miocardio o lesiones hepáticas inducidas de forma experimental, respectivamente. Se están realizando muchos estudios sobre la eficacia de estas intervenciones en los animales y se están generando muchas discusiones sobre los aspectos éticos asociados a la obtención de CME de los blastocistos humanos.

Reprogramación de las células diferenciadas: células madre pluripotenciales inducidas

Las células diferenciadas de los tejidos adultos pueden ser reprogramadas para convertirse en pluripotenciales mediante la transferencia de su núcleo a un ovocito enucleado. Los ovocitos implantados en una madre de alquiler pueden generar embriones clonados que llegan a ser animales completos. Este procedimiento, que se llama *clonación reproductiva*, se demostró con buenos resultados en 1997 cuando se consiguió clonar a la oveja Dolly.¹⁷ Se han depositado grandes esperanzas en que esta técnica de transferencia nuclear a los ovocitos se pueda emplear para la *clonación terapéutica* en el tratamiento de las enfermedades humanas (se representa en la fig. 3-6). En esta técnica, el núcleo de un fibroblasto cutáneo de un paciente se introduce en el ovocito humano enucleado para generar CME, que se mantienen en cultivo y en las que después se puede inducir la diferenciación a distintos tipos celulares. En principio es posible trasplantar estas células al paciente para repoblar los órganos lesionados.¹⁸ Además de los aspectos éticos asociados a esta técnica, la clonación, tanto terapéutica como reproductiva, es ineficiente y con frecuencia imprecisa. Una de las principales causas de esta falta de precisión es la deficiencia de la metilación de las histonas en las CME reprogramadas, que permite una expresión anormal de los genes.

Hasta hace poco tiempo no se disponía de datos sobre los mecanismos que mantienen la pluripotencialidad de las CME. Una serie de experimentos de referencia han demostrado que *la pluripotencialidad de las CME del ratón depende de la expresión de cuatro factores de transcripción, Oct3/4, Sox2, c-myc y Klf4*, mientras que la proteína de homeocaja *Nanog* (que recibe su nombre en honor a Tír na nÓg, la tierra de la juventud eterna para los celtas) evita la diferenciación.¹⁹⁻²² Los fibroblastos humanos de adultos y recién nacidos se han reprogramado a células pluripotenciales mediante la transducción de los cuatro genes que codifican los factores de transcripción (Oct3/4, Sox2, c-myc y Klf4 en un laboratorio; Oct3/4, Sox2, *Nanog* y *Lin28* en los experimentos realizados en otro laboratorio).^{12,13} Las células reprogramadas, que se llaman *CMPi*, pueden generar células de origen ectodérmico, mesodérmico y endodérmico. Se han empleado también para rescatar a ratones con un modelo de drepanocitosis, demostrando que actúan *in vivo* incluso tras su manipulación genética y trasplante.²³ De forma más frecuente, se han generado *CMPi* pluripotenciales transfectando los hepatocitos, las células gástricas y linfocitos B maduros con diferenciación terminal de ratón con los genes de estos cuatro factores de transcripción.^{24,25} Por tanto, *las CMPi pueden convertirse en una fuente de células para el tratamiento con células madre de un paciente específico sin la necesidad de transferencia nuclear a los ovocitos* (v. fig. 3-6). Para conseguir que el sueño de emplear las *CMPi* para la medicina regenerativa humana llegue a ser una realidad (las *CMPi* se han llamado CME sin embrión), son precisos muchos más trabajos, incluido el desarrollo de nuevos métodos para la transferencia de genes y la sustitución de c-myc y Klf4, que son oncogenes.²⁶ En cualquier caso, cabe suponer que en un futuro no muy lejano se produzcan excitantes hallazgos a partir de los trabajos sobre CME, *CMPi* y reprogramación celular.

Células madre somáticas (adultas)

En el organismo adulto existen células madre en los tejidos que se dividen de forma continua, como la médula ósea, la piel y el revestimiento del tubo digestivo. Pueden existir también células madre en

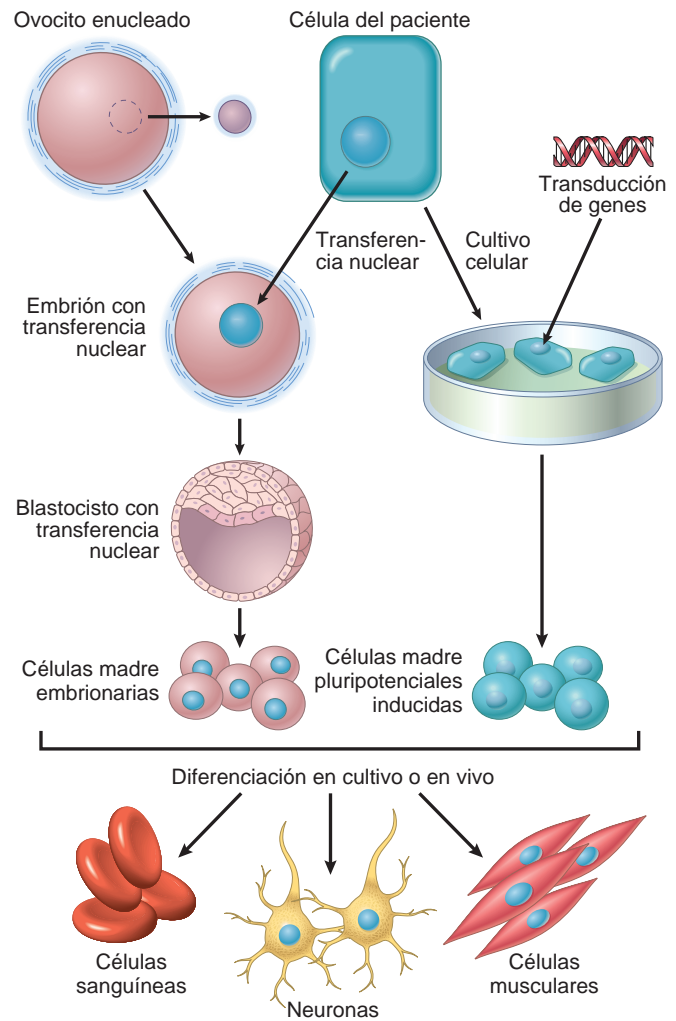


FIGURA 3-6 Pasos implicados en el tratamiento con células madre, mediante el uso de células madre embrionarias (CME) o de células madre pluripotenciales inducidas (CMPi). *Lado izquierdo.* Clonación terapéutica usando CME. Se introduce el núcleo diploide de una célula adulta de un paciente en un ovocito enucleado. Se activa el ovocito y el cigoto se divide para convertirse en un blastocisto que contiene el ADN donante. El blastocisto se disocia para obtener las CME. *Lado derecho.* Tratamiento con células madre usando CMPi. Se ponen en cultivo las células de un paciente y se transducen con los genes que codifican factores de transcripción, para dar lugar a CMPi. Tanto las CME como las CMPi son capaces de diferenciarse en distintos tipos celulares. El objetivo del tratamiento con células madre es repoblar los órganos lesionados de un paciente o corregir un defecto genético usando las células del mismo paciente para evitar un rechazo inmunológico. (Modificado de Hochedlinger K, Jaenisch R: Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. N Engl J Med 349:275-286, 2003.)

órganos como el hígado, el páncreas y el tejido adiposo, en los que en condiciones normales no producen de forma activa estirpes celulares diferenciadas. Las células madre se dividen de forma muy lenta en la mayor parte de los tejidos, pero existen pruebas de que pueden sufrir ciclos continuos en el epitelio del intestino delgado.²⁷ Independientemente de la actividad proliferativa, las células madre somáticas generan células que se dividen con rapidez y que se llaman *células amplificadoras en tránsito*. Estas células pierden su capacidad de autoperpetuación y dan lugar a células con una capacidad de desarrollo limitada, que se denominan *células progenitoras*. Por desgracia, los términos *célula madre* y *célula progenitora* se siguen

usando como sinónimos, a pesar de que estas jerarquías de estirpe celular sólo se han definido con claridad para las células madre hematopoyéticas (CMH).

Un cambio en la diferenciación de una célula de un tipo a otro se llama *transdiferenciación*, y la capacidad de transdiferenciarse a distintas estirpes celulares de una célula se llama *plasticidad del desarrollo*. Las CMH mantenidas en cultivo se pueden transdiferenciar en otros tipos celulares, como hepatocitos o neuronas. Además, algunos estudios indican que cuando se inyectan en los lugares adecuados, las CMH se pueden transdiferenciar *in vivo* a células como neuronas, músculo esquelético y músculo cardíaco y hepatocitos. Sin embargo, muchos de los hallazgos atribuidos a la transdiferenciación de las CMH *in vivo* han sido difíciles de reproducir, dado que no se ha conseguido detectar las células que se suponían producto de la transdiferenciación o que estaban presentes con muy baja frecuencia.²⁸ Además, la generación descrita de neuronas, miocitos esqueléticos y hepatocitos a partir de las CMH inyectadas parece deberse principalmente a la *fusión de las células hematopoyéticas o sus descendientes con células diferenciadas o progenitoras en los tejidos adecuados*.^{29,30} Por tanto, hasta este momento se dispone de escasos datos concluyentes de que la transdiferenciación de las CMH contribuya a la renovación de los tejidos en la homeostasis normal o la regeneración y reparación tisular tras las agresiones.³¹ Por un lado, es posible que las CMH migren a sitios de inflamación y lesión, donde pueden generar células inmunitarias innatas o liberar factores de crecimiento y citocinas que fomenten la reparación y replicación celular mediante un efecto paracrino.³² El tema de la transdiferenciación y la plasticidad de desarrollo en la repoblación de los tejidos siguen siendo objeto de estudio.

Células madre en la homeostasis tisular

Para ilustrar la importancia de las células madre en el mantenimiento y la regeneración de los tejidos, comentaremos de forma breve aspectos relacionados con las células madre de la médula ósea, piel, intestino, hígado, encéfalo, músculo y córnea.

- **Médula ósea.** En la médula ósea existen CMH y células estromales (llamadas también células estromales multipotenciales, células madre mesenquimatosas o CMM).
- **Células madre hematopoyéticas.** Las CMH dan lugar a todas las estirpes celulares sanguíneas (v. capítulo 13), pueden reconstituir la médula ósea tras su depleción en una enfermedad o tras la radiación, y se emplean mucho en el tratamiento de las enfermedades hematológicas.³³ Pueden obtenerse de forma directa de la médula ósea, de la sangre del cordón umbilical y de la sangre periférica de pacientes tratados con citocinas, como el factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos, que moviliza a las CMH.³⁴ Se estima que la médula ósea humana produce unas $1,5 \times 10^6$ células sanguíneas por segundo, ¡una velocidad de generación celular sorprendente!
- **Células estromales medulares.** Las CMM son multipotenciales. Tienen importantes implicaciones terapéuticas, porque pueden dar lugar a condrocitos, osteoblastos, adipocitos, mioblastos y precursores de las células endoteliales según el tejido al que emigran. Las CMM emigran hacia los tejidos lesionados y generan células estromales o de otra estirpe, pero no participan en la homeostasis de los tejidos normales.^{35,36}
- **Hígado.** El hígado alberga células madre/progenitoras en los conductos de Hering (v. fig. 3-5), la unión entre el sistema de conductos

biliares y los hepatocitos del parénquima (v. capítulo 18). Las células localizadas en este nicho pueden dar origen a una población de células precursoras, que se llaman *células ovals*, que son progenitores bipotenciales, capaces de diferenciarse tanto a hepatocitos como a células biliares.^{2,37} A diferencia de las células madre de los tejidos que proliferan, las células madre hepáticas sirven como un compartimento secundario o de reserva que sólo se activa cuando se bloquea la proliferación de los hepatocitos. La proliferación y diferenciación de las células ovals es llamativa en los hígados de pacientes que se están recuperando de una insuficiencia hepática fulminante, en la carcinogénesis hepática y en algunos casos de hepatitis crónica y cirrosis hepática evolucionados.

- **Encéfalo.** La neurogénesis a partir de las células madre neurales (CMN) se produce en el encéfalo de roedores adultos y de las personas. Por tanto, ahora se sabe que la idea largamente mantenida de que no se generan neuronas nuevas en el encéfalo de los mamíferos adultos normales era incorrecta. Las CMN (llamadas también *células precursoras neurales*), capaces de dar lugar a neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, se han descrito en dos regiones de los encéfalos adultos, la zona subventricular (ZSV) y la circunvolución dentada del hipocampo.³⁸ No está claro si las neuronas generadas *de novo* en el encéfalo adulto humano se integran a los circuitos neurales en condiciones fisiológicas y patológicas y, de forma más general, tampoco se sabe cuál puede ser el objetivo de la neurogénesis en adultos.³⁹ Existen muchas esperanzas de que el trasplante de células madre, o la inducción de la diferenciación de las CMN endógenas, pueda emplearse en el tratamiento del ictus, de algunos procesos neurodegenerativos, como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, y de los traumatismos medulares.⁴⁰
- **Piel.** Se describen células madre en tres regiones distintas de la epidermis: la protrusión del folículo piloso, las regiones interfoliculares de la epidermis superficial y las glándulas sebáceas (v. fig. 3-5).⁴¹ La zona de protrusión del folículo piloso es un nicho para las células madre que dan lugar a las tres estirpes celulares del folículo piloso.⁴² Las células madre interfoliculares se disponen de forma individual en la epidermis y no se disponen en nichos. Se dividen con poca frecuencia, pero dan lugar a células de amplificación en tránsito que generan la epidermis diferenciada.⁴³ La epidermis humana muestra una elevada velocidad de recambio de unas 4 semanas. Las células madre de la protrusión se han descrito en ratones y humanos.⁴⁴ Contribuyen a la reposición de las células epidérmicas superficiales tras una herida cutánea, pero no se reconocen en la homeostasis normal. Su activación se regula mediante señales estimuladoras de la vía *Wnt* y la inhibición de las señales del sistema de las proteínas morfogénicas óseas (BMP).
- **El epitelio intestinal.** En el intestino delgado, las criptas son estructuras monoclonales derivadas de una célula madre única; la vellosoidad es un compartimento diferenciado que alberga células de múltiples criptas (v. fig. 3-5). Las células madre de las criptas del intestino delgado consiguen regenerar la cripta en 3-5 días.⁴⁵ Igual que sucede con las células madre de la piel, las vías *Wnt* y *BMP* son importantes para la regulación de la proliferación y diferenciación de las células madre intestinales. Las células madre se pueden localizar inmediatamente por encima de las células de Paneth en el intestino delgado o en la base de la cripta, como sucede en el colon.^{27,46}
- **Músculos cardíaco y esquelético.** Los miocitos del músculo esquelético no se dividen, aunque sufran una lesión; el crecimiento y la

regeneración del músculo esquelético se producen por la replicación de las células satélite. Estas células, localizadas por debajo de la lámina basal de los miocitos, son una reserva de células madre que puede dar lugar a miocitos diferenciados tras una lesión.⁴⁷ La transmisión de señales de Notch activa, que se estimula por la regulación al alza de los ligandos parecidos a delta (Dll), estimula la proliferación de las células satélite (la transmisión de señales mediante Notch se comenta más tarde en «Mecanismos de la angiogenia»). Se sigue discutiendo si existen células madre en el corazón. Se ha propuesto que en el corazón pueden existir células parecidas a las progenitoras con capacidad de generar una población tras una lesión, pero no durante el envejecimiento fisiológico.^{48,49}

- **Córnea.** La transparencia de la córnea depende de la integridad del epitelio corneal externo, que se mantiene gracias a las células madre del limbo (CML). Estas células se sitúan en la unión entre el epitelio de la córnea y la conjuntiva⁵⁰ (v. fig. 3-5). Algunos procesos hereditarios o adquiridos que provocan una deficiencia de CML y opacificación de la córnea se pueden tratar con un trasplante de limbo o injerto de CML. Los experimentos animales sugieren que es posible también corregir la pérdida de los fotorreceptores que se describe en las enfermedades degenerativas de la retina mediante el trasplante de las células madre retinianas.⁵¹

Ciclo celular y regulación de la replicación celular

La proliferación celular es un proceso regulado de forma estrecha en el que participan muchas moléculas y vías interrelacionadas. Para comprender cómo proliferan las células durante la regeneración y la reparación, resulta útil resumir las principales características del ciclo celular normal y su regulación. Comentaremos los detalles del ciclo celular y sus alteraciones en el capítulo 7, al hablar

sobre el cáncer. Aquí se resumen algunas características destacadas del proceso de proliferación celular.

La replicación de las células se estimula por factores de crecimiento o mediante la transmisión de señales de los elementos de la MEC a través de las integrinas. Para conseguir la replicación y división del ADN, la célula debe sufrir una serie de acontecimientos regulados de forma estrecha que se llaman ciclo celular. El ciclo celular incluye las fases G_1 (presintética), S (síntesis de ADN), G_2 (premitótica) y M (mitótica). Las células quiescentes que no han entrado en el ciclo celular se sitúan en la fase G_0 (fig. 3-7). Cada fase del ciclo celular depende de la activación adecuada y la culminación de la fase previa, y el ciclo se detiene en los lugares en los que falla la función de un gen esencial. Dado el papel central en el mantenimiento de la homeostasis tisular y la regulación de procesos de crecimiento fisiológico, como la regeneración y la reparación, el ciclo celular dispone de múltiples controles y redundancias, sobre todo durante el paso de la fase G_1 a S . Entre estos controles se incluyen activadores e inhibidores, además de sensores responsables de los puntos de control, que se describen más adelante.⁵²

Las células pueden entrar a G_1 desde un estado G_0 (células quiescentes) o tras completar la mitosis (células que se replican de forma continua). Las células quiescentes deben sufrir primero la transición de G_0 a G_1 , el primer paso de decisión que sirve como una vía de entrada al ciclo celular. En esta transición interviene la activación de la transcripción de un gran número de genes, incluidos diversos protooncogenes y genes necesarios para la síntesis de ribosomas y la traducción de las proteínas. Las células de G_1 progresan por el ciclo y alcanzan un estado crítico en la transición G_1/S , que se llama punto de restricción, y que es un paso limitante de la velocidad para la replicación (v. fig. 3-7). Cuando superan este punto de restricción, las células normales quedan comprometidas de forma irreversible para la replicación del ADN. La progresión a través del ciclo celular, sobre todo en la transición G_1/S , está regulada de forma estrecha por proteínas llamadas ciclinas y las enzimas asociadas a ellas, que se llaman cinasas dependientes de ciclinas (CDK). Las CDK adquieren actividad catalítica mediante

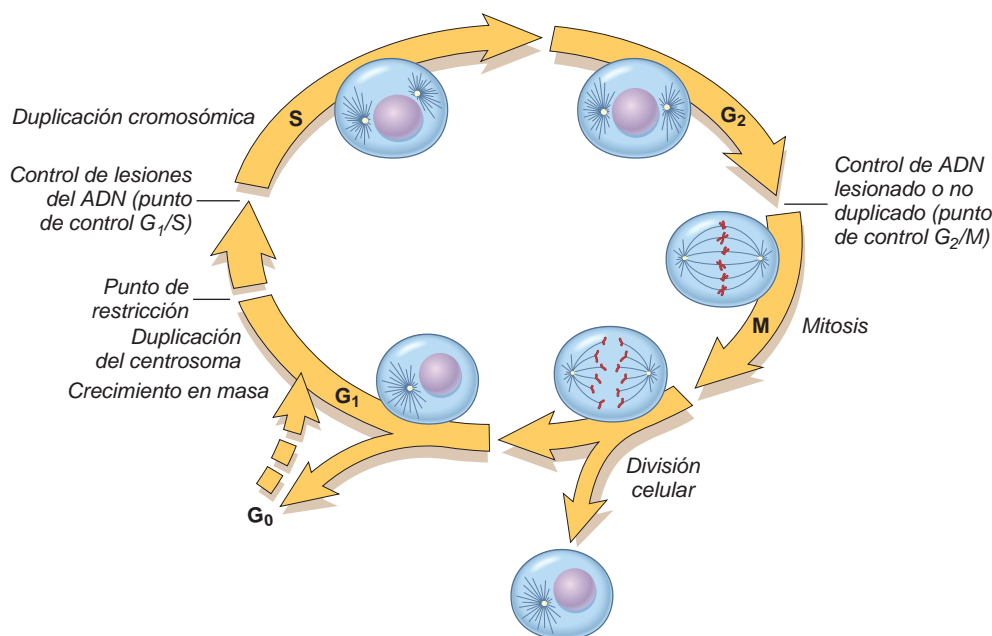


FIGURA 3-7 Hitos en el ciclo celular. La figura muestra las fases del ciclo celular (G_0 , G_1 , G_2 , S y M), la localización del punto de restricción de G_1 y los puntos de control del ciclo celular G_1/S y G_2/M . Las células de tejidos lábiles, como la epidermis o el tubo digestivo, pueden sufrir ciclos continuamente; las células estables, como los hepatocitos, son quiescentes, pero pueden entrar en el ciclo celular; las células permanentes, como las neuronas y los miocitos cardíacos, han perdido su capacidad de proliferar. (Modificado de Pollard TD, Earnshaw WC: Cell Biology. Philadelphia, Saunders, 2002.)

la unión y formación de complejos con las ciclinas. Las CDK activadas de estos complejos dirigen el ciclo celular mediante la fosforilación de unas proteínas fundamentales para las transiciones dentro del ciclo. Una de estas proteínas es la proteína de susceptibilidad al retinoblastoma (RB), que en condiciones normales impide que las células se repliquen mediante la formación de un complejo inactivo sólido con el factor de transcripción E2F. La fosforilación de RB condiciona que se libere, de forma que se activa E2F y puede estimular la transcripción de los genes cuyos productos dirigen a las células a través del ciclo. Se comentan más detalles de este mecanismo en el capítulo 7.

La actividad de los complejos ciclina-CDK viene regulada de forma estrecha por los *inhibidores de CDK*. Algunos factores de crecimiento bloquean la producción de estos inhibidores. Dentro del ciclo celular se incorporan mecanismos de vigilancia, que tratan principalmente de detectar lesiones en el ADN y los cromosomas. Estos controles de calidad se llaman *puntos de control* y garantizan que las células con ADN o cromosomas lesionados no puedan completar la replicación.⁵³ El punto de control en G₁/S vigila la integridad del ADN antes de la replicación, mientras que el punto de control en G₂/M comprueba el ADN tras la replicación y vigila si la célula puede entrar en la mitosis de forma segura. Cuando una célula

percibe un daño en el ADN, la activación del punto de control retrasa el ciclo celular para activar los mecanismos de reparación del ADN. Cuando las alteraciones del ADN son demasiado graves para poder repararlas, las células se eliminan mediante apoptosis o entran en una fase de no replicación, que se llama *senescencia*, principalmente mediada por mecanismos dependientes de p53. Los defectos de los puntos de control que permiten que células con roturas en las hebras del ADN o alteraciones del cromosoma se dividan, producen mutaciones en las células hijas y pueden ocasionar neoplasias (v. capítulo 7).⁵⁴

FACTORES DE CRECIMIENTO

La proliferación de muchos tipos celulares viene regulada por polipéptidos que se llaman *factores de crecimiento*. Estos factores, que pueden tener dianas celulares múltiples o limitadas, también pueden fomentar la supervivencia celular, el movimiento, la contractilidad, la diferenciación y la angiogenia, actividades que pueden ser tan importantes como sus efectos inductores del crecimiento. Todos los factores de crecimiento actúan como *ligandos* que se unen a *receptores* específicos, que transmiten señales a las células diana. Estas señales estimulan la transcripción de genes que pueden estar silentes

TABLA 3-1 Factores de crecimiento y citocinas implicadas en la regeneración y curación de las heridas

Factor de crecimiento	Símbolo	Fuente	Funciones
Crecimiento epidérmico α	EGF	Plaquetas, macrófagos, saliva, orina, leche, plasma	Mitogénico para los queratinocitos y fibroblastos; estimula la emigración de los queratinocitos y la formación de tejido de granulación
Factor de crecimiento transformante α	TGF- α	Macrófagos, linfocitos T, queratinocitos y muchos tejidos	Parecido a EGF; estimula la replicación de los hepatocitos y de la mayor parte de las células epiteliales
EGF ligadora de heparina	HB-EGF	Macrófagos, células mesenquimatosas	Replicación de queratinocitos
Factor de crecimiento de hepatocitos/factor de dispersión	HGF	Células mesenquimatosas	Induce la proliferación de los hepatocitos, las células epiteliales y las células endoteliales; aumenta la motilidad celular, replicación de queratinocitos
Factor de crecimiento endotelial vascular (isoformas A, B, C, D)	VEGF	Muchos tipos celulares	Aumento de la permeabilidad vascular; mitógeno para las células endoteliales (v. tabla 3-3); angiogenia
Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (isoformas A, B, C, D)	PDGF	Plaquetas, macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, células musculares lisas	Quimiotáctico para los PMN, macrófagos, fibroblastos y células musculares lisas; activa los PMN, macrófagos y fibroblastos; mitogénico para los fibroblastos, células endoteliales y células musculares lisas; estimula la producción de MMP, fibronectina y HA; estimula la angiogenia y la contracción de la herida
Factor de crecimiento de fibroblastos 1 (ácido), 2 (básico) y familia	FGF	Macrófagos, mastocitos, linfocitos T, células endoteliales, fibroblastos	Quimiotáctico para los fibroblastos; mitogénico para los fibroblastos y queratinocitos; estimula la emigración de queratinocitos; angiogenia, contracción de la herida y depósito de matriz
Factor de crecimiento transformante β (isoformas 1, 2, 3); otros miembros de la familia son BMP y activina	TGF- β	Plaquetas, linfocitos T, macrófagos, células endoteliales, queratinocitos, células musculares lisas, fibroblastos	Quimiotácticos para los PMN, macrófagos, linfocitos, fibroblastos y células musculares lisas; estimula la síntesis de TIMP, la angiogenia y la fibroplasia; inhibe la producción de MMP y la proliferación de queratinocitos
Factor de crecimiento de los queratinocitos (llamado también FGF-7)	KGF	Fibroblastos	Estimula la emigración de queratinocitos, la proliferación y la diferenciación
Factor de necrosis tumoral	TNF	Macrófagos, mastocitos, linfocitos T	Activa los macrófagos; regula otras citocinas; múltiples funciones

BMP, proteínas morfogénicas óseas; HA, hialuronato; MMP, metaloproteinasas de la matriz; PMN, leucocitos polimorfonucleares; TIMP, inhibidor tisular de MMP. Modificado de Schwartz SI: Principles of Surgery. New York, McGraw-Hill, 1999.

en las células en reposo, incluidos genes que controlan *la entrada y la progresión dentro del ciclo celular*. La tabla 3-1 enumera algunos de los factores de crecimiento más importantes implicados en la regeneración y reparación tisular. A continuación se comentan sólo los más importantes en estos procesos. Otros factores de crecimiento se comentarán en distintas secciones de esta obra.

Factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento transformante α (TGF- α). Estos dos factores se incluyen dentro de la familia de EGF y comparten el receptor (EGFR).⁵⁵ El EGF es mitogénico para diversas células epiteliales, hepatocitos y fibroblastos, y se distribuye de forma amplia en las secreciones y líquidos tisulares. Durante la cicatrización de las heridas de la piel, se produce EGF por los queratinocitos, macrófagos y otras células inflamatorias, que migran hacia la región. TGF- α se extrajo inicialmente de las células del sarcoma transformado por virus, y participa en la proliferación de células epiteliales en embriones y adultos y en la transformación maligna de las células normales para dar origen al cáncer. TGF- α muestra homología con EGF, se liga a EGFR y comparte gran parte de sus actividades biológicas. El «receptor de EGF» es, en realidad, una familia de cuatro receptores de membrana con actividad tirosina cinasa intrínseca. El EGFR mejor caracterizado se llama EGFR1, ERB B1 o sencillamente EGFR. Responde a EGF, TGF- α y otros ligandos de la familia EGF, como *HB-EGF* (*EGF quelante de heparina*) y *anfirregulina*. *Las mutaciones y amplificaciones de EGFR1 se han descrito en cánceres pulmonares, de cabeza y cuello y mama, glioblastomas y otros tumores malignos, y esto ha permitido desarrollar nuevas opciones terapéuticas para estos cuadros.* El receptor ERB B2 (llamado también *HER2* o *HER2/Neu*), cuyo ligando principal no se ha identificado, ha recibido mucha atención, porque se sobreexpresa en un subgrupo de carcinomas de mama y es una importante diana terapéutica.

Factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF). HGF se aisló inicialmente de las plaquetas y el suero. Estudios posteriores demostraron que es idéntico a un factor de crecimiento previamente identificado y aislado en los fibroblastos y que se llamó *factor de dispersión*.⁵⁶ Este factor se suele llamar HGF/SF, pero en este capítulo usaremos el nombre HGF, más sencillo.

HGF tiene efectos mitogénicos sobre los hepatocitos y la mayor parte de las células epiteliales, incluidas las células del epitelio biliar y también las de los pulmones, riñones, mama y piel. HGF se comporta como un morfógeno durante el desarrollo embrionario, induce la dispersión y emigración de las células y fomenta la supervivencia de los hepatocitos. Se produce en los fibroblastos y la mayor parte de las células mesenquimatosas, endoteliales y células hepáticas no parenquimatosas. Se produce en forma de una sola cadena inactiva (pro-HGF), que se activa por las proteasas de serina liberadas en los tejidos lesionados. El receptor de HGF, c-MET, se suele expresar en grandes cantidades o estar mutado en los tumores humanos, especialmente en los carcinomas papilares renales o tiroideos. La transmisión de señales mediante HGF es precisa para la supervivencia durante el desarrollo embrionario, como se demuestra por los defectos en el desarrollo de los músculos, riñón, encéfalo e hígado, y la mortalidad de los ratones defectivos que no expresan *c-met*. En este momento se están valorando varios inhibidores de HGF y c-MET en ensayos clínicos para tratamiento del cáncer.

Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF). PDGF es una familia de proteínas estrechamente relacionadas, cada una de las cuales está constituida por dos cadenas. Se secretan tres isoformas de PDGF (AA, AB y BB) como moléculas con actividad biológica. Las isoformas descritas de forma más reciente PDGF-CC y PDGF-DD necesitan una degradación extracelular para liberar el

factor de crecimiento activo.⁵⁷ Todas las isoformas de PDGF realizan sus acciones mediante la unión a dos receptores de la superficie celular, que se llaman PDGFR α y β , que presentan distintas especificidades por ligando. PDGF se almacena en los gránulos de las plaquetas y se libera cuando estas se activan. Lo producen diversas células, incluidos los macrófagos activados, células endoteliales y musculares lisas y muchas células neoplásicas. PDGF condiciona la emigración y proliferación de los fibroblastos, células musculares lisas y monocitos hacia zonas de inflamación y cicatrización de las heridas cutáneas, como se demuestra por los defectos en estas funciones en los ratones que carecen de la cadena A o B de PDGF. PDGF-B y C participan en la activación de las células estrelladas hepáticas en los primeros pasos de la fibrosis hepática (v. capítulo 18) y estimulan la contracción de las heridas.

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los VEGF son una familia de proteínas homodiméricas que incluyen *VEGF-A* (*al que se llamará en toda la obra VEGF*), *VEGF-B*, *VEGF-C*, *VEGF-D* y *PlGF* (*factor de crecimiento placentario*).⁵⁸ VEGF es un potente inductor de la formación de vasos durante las fases iniciales del desarrollo (*vasculogenia*) y realiza un papel esencial en el crecimiento de neovasos (*angiogenia*) en adultos (v. tabla 3-3). *Induce la angiogenia durante la inflamación crónica, la cicatrización de las heridas y en los tumores* (se comenta más adelante en este capítulo en «Mecanismos de la angiogenia»). Los ratones que carecen de un alelo de VEGF (ratones defectivos heterocigotos para VEGF) mueren durante el desarrollo embrionario por un defecto en la vasculogenia y la hematopoyesis. Los miembros de la familia de VEGF transmiten señales a través de tres receptores de tipo tirosina cinasa: VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3. VEGFR-2, que se localiza en las células endoteliales y de otros muchos tipos, es el principal receptor para los efectos vasculogénicos y angiogénicos de VEGF. El papel de VEGFR-1 se comprende peor, pero puede facilitar la movilización de las células madre endoteliales y participa en la inflamación. VEGF-C y VEGF-D se ligan a VEGFR-3 y actúan sobre las células endoteliales linfáticas induciendo la formación de vasos linfáticos (*linfangiogenia*).

Factor de crecimiento fibroblástico (FGF). Se trata de una familia de factores de crecimiento con más de 20 miembros, de los que los mejor conocidos son el FGF ácido (aFGF o FGF-1) y básico (bFGF o FGF-2).⁵⁹ Los FGF transmiten señales mediante cuatro receptores de tipo tirosina cinasa (FGFR 1-4). El FGF-1 se liga a todos los receptores; FGF-7 se llama *factor de crecimiento de los queratinocitos* o *KGF*. Los FGF liberados se unen a heparán sulfato en la MEC y pueden servir como reservorio para el almacenamiento de los factores inactivos. Los FGF contribuyen a las respuestas de cicatrización de las heridas, la hematopoyesis, la angiogenia, el desarrollo y otros procesos por varios mecanismos:

- *Reparación de las heridas:* FGF-2 y KGF (FGF-7) contribuyen a reepitelizar las heridas cutáneas.
- *Formación de nuevos vasos (angiogenia):* FGF-2 es capaz especialmente de inducir la formación de nuevos vasos (se comenta luego).
- *Hematopoyesis:* se ha relacionado a los FGF con la diferenciación de estirpes de células sanguíneas específicas y con el desarrollo del estroma de la médula ósea.
- *Desarrollo:* los FGF influyen en el desarrollo de los músculos cardíaco y esquelético, la maduración del pulmón y la especificación del hígado respecto de las células endodérmicas.

Factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y factores de crecimiento relacionados. TGF- β pertenece a una superfamilia

de unos 30 miembros, entre los que se incluyen tres isoformas de TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3) y factores con múltiples funciones, como las BMP, activinas, inhibinas y sustancia inhibidora mülleriana.⁶⁰ TGF- β 1 tiene la distribución más amplia en los mamíferos y se le suele llamar TGF- β . Se trata de una proteína homodimérica producida en muchos tipos distintos de células, como plaquetas, células endoteliales, linfocitos y macrófagos. El TGF- β nativo se sintetiza como una proteína precursora, que se secreta y posteriormente se rompe mediante proteólisis para dar lugar al factor de crecimiento con actividad biológica y a un segundo componente *latente*. El TGF- β activo se liga a dos receptores de la superficie celular (tipos I y II) con actividad de serina/treonina cinasa y activa la fosforilación de los factores de transcripción citoplasmáticos llamados *Smad* (de los que existen varias formas, entre otras Smad 1, 2, 3, 5 y 8). Estos Smad fosforilados a su vez forman heterodímeros con Smad 4, que entra al núcleo y se asocia a otras proteínas ligadoras del ADN para activar o inhibir la transcripción de los genes. TGF- β realiza múltiples efectos, con frecuencia contrapuestos, según el tejido y el tipo de lesión. Los agentes que realizan efectos múltiples se llaman pleiotrópicos; dada la enorme diversidad de efectos de TGF- β , se dice que TGF- β es pleiotrópico con una venganza.

- *TGF- β es un inhibidor del crecimiento de la mayoría de las células epiteliales.* Bloquea el ciclo celular al aumentar la expresión de inhibidores del ciclo celular de las familias Cip/Kip e INK4/ARF (v. capítulo 7). Los efectos de TGF- β sobre las células mesenquimatosas dependen del ambiente tisular, pero pueden inducir la invasión y las metástasis durante el crecimiento tumoral. Es frecuente que se pierdan los receptores para TGF- β en los tumores humanos, lo que aporta una ventaja para el crecimiento de las células neoplásicas. Al tiempo, la expresión de TGF- β puede aumentar en el microambiente tumoral, lo que crea interacciones entre el estroma y el epitelio que fomentan el crecimiento y la invasión tumoral.
- *TGF- β es un potente agente fibrogénico* que estimula la quimiotaxis de los fibroblastos e induce la producción de colágeno, fibronectina y proteoglicanos. Inhibe la degradación del colágeno al reducir las proteasas de la matriz y aumentar la actividad de los inhibidores de las proteasas. TGF- β participa en la aparición de fibrosis en diversos procesos inflamatorios crónicos, sobre todo a nivel pulmonar, renal y hepático. Se describe una elevada expresión de TGF- β en las cicatrices hipertróficas (se comenta más adelante), en la esclerosis sistémica (v. capítulo 6) y en el síndrome de Marfan (v. capítulo 5).
- *TGF- β realiza una potente acción antiinflamatoria, pero puede fomentar algunas funciones inmunitarias.* Los ratones defectivos que carecen del gen de TGF- β 1 en los linfocitos T presentan defectos en los linfocitos T reguladores, y esto ocasiona una inflamación generalizada con proliferación importante de los linfocitos T y diferenciación de los linfocitos CD4⁺ a células colaboradoras de tipo T_H1 y T_H2. Sin embargo, TGF- β también induce el desarrollo de linfocitos T productores de interleucina 17 (IL-17) (T_H17), que pueden estar implicados en las lesiones tisulares autoinmunitarias, y estimula la producción de IgA en la mucosa intestinal.

Citocinas. Las citocinas realizan importantes funciones como mediadores de la inflamación y las respuestas inmunitarias (v. capítulo 6). Algunas de estas proteínas se pueden considerar también factores de crecimiento, porque tienen una actividad

inductora del crecimiento en diversas células. Las citocinas se analizan en los capítulos 2 y 6. El factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-1 participan en las reacciones de curación de las heridas (v. tabla 3-1), y TNF e IL-6 participan en la activación de la regeneración hepática (se comenta más adelante).

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN DE SEÑALES EN EL CRECIMIENTO CELULAR

En esta sección se revisa el proceso de *transducción de señales mediadas por receptor*, que se activa mediante la unión de ligandos como los factores de crecimiento y citocinas para receptores específicos. Distintas clases de receptores y vías inician una cascada de acontecimientos en la que la activación de un receptor determina la expresión de genes específicos. En este capítulo nos centramos en las vías bioquímicas y la regulación de la transcripción que media la actividad de los factores de crecimiento.

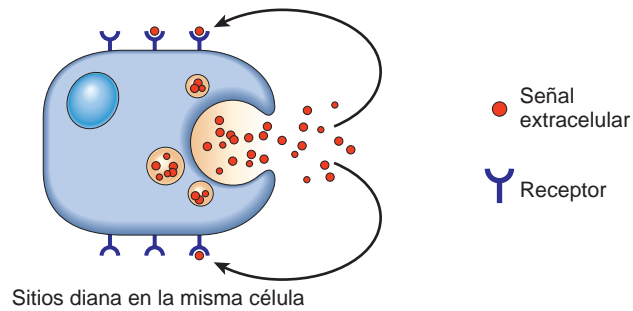
Según el origen del ligando y la localización de sus receptores (es decir, en células adyacentes o alejadas o en la misma célula), se pueden describir tres modelos generales de transmisión de señales, que se llaman autocrino, paracrino y endocrino (fig. 3-8).

- *Transmisión autocrina de señales:* las células responden a las moléculas de transmisión de señales que ellas mismas secretan, lo que genera un *asa autocrina*. La regulación autocrina del crecimiento está implicada en la regeneración hepática y la proliferación de los linfocitos estimulados por antígeno. Los tumores producen con frecuencia un exceso de factores de crecimiento y sus receptores, lo que les permite estimular su propia proliferación a través de un asa autocrina.
- *Transmisión paracrina de señales:* un tipo de célula produce el ligando, que actúa sobre las células diana adyacentes que expresan el receptor adecuado. Las células que responden están en estrecha proximidad de la célula que produce el ligando y en general son de un tipo distinto. La estimulación paracrina es frecuente en la reparación mediante tejido conjuntivo de las heridas en cicatrización, en la que un factor producido por un tipo de célula (p. ej., un macrófago) realiza un efecto sobre el crecimiento de las células adyacentes (p. ej., un fibroblasto). También es necesario para la replicación de los hepatocitos durante la regeneración hepática (se comenta más adelante) y para los efectos de Notch sobre el desarrollo embrionario, la cicatrización de las heridas y la renovación de los tejidos.
- *Transmisión endocrina de señales:* las hormonas sintetizadas por células de los órganos endocrinos actúan sobre células diana que se encuentran alejadas del lugar de síntesis, del cual, en general, se transportan a través de la sangre. Los factores de crecimiento también pueden circular y actuar a distancia, como sucede con HGF. Varias citocinas, como las asociadas a los aspectos sistémicos de la inflamación y comentadas en el capítulo 2, son también sustancias endocrinas.

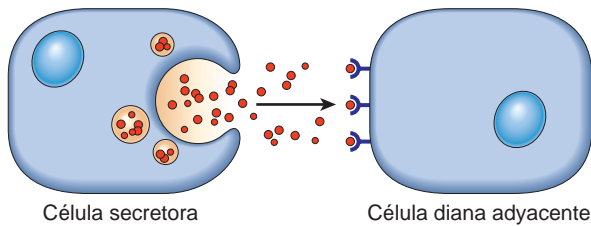
Receptores y vías de transducción de señales

La unión del ligando a su receptor activa una serie de acontecimientos mediante los cuales las señales extracelulares se traducen al interior celular y condicionan cambios en la expresión de genes. Aunque un receptor único puede transducir señales cuando se le une su ligando, lo más frecuente es que la transmisión de señales se deba a la unión de dos o más receptores por un ligando. Los receptores se suelen localizar en la superficie de la célula

TRANSMISIÓN AUTOCRINA DE SEÑALES



TRANSMISIÓN PARACRINA DE SEÑALES



TRANSMISIÓN ENDOCRINA DE SEÑALES

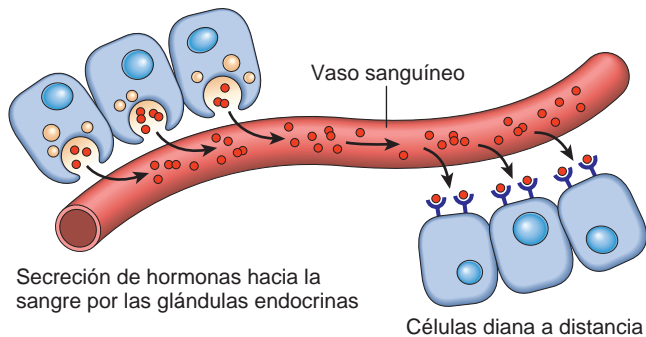


FIGURA 3-8 Patrones generales de transmisión de señales intracelulares, que muestran las señales autocrinas, paracrinas y endocrinas (v. texto). (Modificado de Lodish H et al [eds]: *Molecular Cell Biology*, 3rd ed. New York, WH Freeman, 1995, p 855. © 1995 by Scientific American Books. Used with permission of WH Freeman and Company.)

diana, aunque también se pueden encontrar en el citoplasma o el núcleo.

En este momento resulta útil resumir las propiedades de los principales tipos de receptores y la forma de transmitir señales al interior de la célula (fig. 3-9). Esta información es útil para comprender el crecimiento celular normal y no regulado (neoplásico) (comentado en el capítulo 4).

- **Receptores con actividad tirosina cinasa intrínseca.** Los ligandos de los receptores con actividad tirosina cinasa intrínseca incluyen la mayor parte de los factores de crecimiento, como EGF, TGF- α , HGF, PDGF, VEGF, FGF, el ligando de c-KIT y la insulina. Los receptores de esta familia tienen un dominio de unión al ligando extracelular, una región transmembrana y una cola citoplasmática dotada de actividad tirosina cinasa intrínseca.⁶¹ La unión del ligando determina la *dimerización del receptor*, la fosforilación de la tirosina y la activación del receptor tirosina cinasa (fig. 3-10). La actividad cinasa fosforila a su vez y activa muchas *moléculas efectoras* distales (moléculas que median los efectos de la unión

del receptor a su ligando). La activación de las moléculas efectoras puede ser directa o mediada por *proteínas adaptadoras*. Una proteína adaptadora típica es GRB-2, que se une al factor de intercambio de guanosina trifosfato-guanosina difosfato (GTP-GDP) llamado SOS. SOS actúa sobre la proteína ligadora de GTP (G) RAS y cataliza la formación de RAS-GTP, que activa la cascada de proteína cinasas activadas por mitógenos (MAP cinasa) (v. fig. 3-10). Las MAP cinasas activadas estimulan la síntesis y fosforilación de factores de transcripción, como FOS y JUN. Los factores de transcripción que se activan por estas cascadas de transmisión de señales pueden a su vez estimular la producción de factores de crecimiento, receptores para estos factores y proteínas que controlan de forma directa la entrada de la célula al ciclo celular. Otras moléculas efectoras activadas por receptores con actividad tirosina cinasa intrínseca con *fosfolipasa C γ* (PLC- γ) y *fosfatidil inositol-3 cinasa* (PI3K) (v. fig. 3-9). PLC- γ cataliza la degradación de los fosfolípidos de tipo inositol de la membrana a inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃), que aumenta las concentraciones de calcio, una importante molécula efectora, y diacilglicerol, que activa la proteína cinasa C de tipo cinasa de serina y treonina, que a su vez activa diversos factores de transcripción. La PI3K fosforila un fosfolípido de la membrana y genera productos que activan la cinasa Akt (llamada también proteína cinasa B), que participa en la proliferación celular y la supervivencia al inhibir la apoptosis. Las alteraciones de la actividad tirosina cinasa y las mutaciones del receptor se han descrito en muchos tipos de cáncer y son importantes dianas terapéuticas (v. capítulo 7).

- **Receptores sin actividad tirosina cinasa intrínseca que reclutan cinasas.** Los ligandos para estos receptores incluyen muchas citocinas, como IL-2 e IL-3, y otras interleucinas; interferones α , β y γ ; eritropoyetina; factor estimulador de las colonias de granulocitos; hormona de crecimiento; y prolactina. Estos receptores transmiten señales extracelulares hacia el núcleo mediante la activación de los miembros de la familia de proteínas JAK (cinasa Janus) (v. fig. 3-9). Las JAK relacionan a los receptores con unos factores de transcripción citoplasmáticos a los que activan y que se llaman STAT (transductores de señales y activadores de la transcripción), que se introducen de forma directa en el núcleo y activan la transcripción génica.⁶² Los receptores para citocinas pueden activar otras vías de transmisión de señales, como las MAP cinasas, que ya se han comentado.
- **Receptores acoplados a la proteína G.** Estos receptores transmiten señales a la célula mediante proteínas triméricas que se unen al GTP (*proteínas G*). Contienen *siete hélices transmembrana α* (v. fig. 3-9) y suponen la familia más extensa de receptores de la membrana plasmática, de forma que los receptores acoplados a la proteína G no olorosos representan un 1% de todo el genoma humano, aproximadamente. Un gran número de ligandos transmiten sus señales a través de este tipo de receptores, como las quimiocinas, vasopresina, serotonina, histamina, adrenalina y noradrenalina, calcitonina, glucagón, hormona paratiroidea, corticotropina y rodopsina. Un enorme número de fármacos habituales tienen como diana estos receptores.⁶³ La unión del ligando induce cambios en la forma de los receptores y determina su activación, permitiendo que interaccione con muchas proteínas G distintas. La activación de las proteínas G tiene lugar mediante el intercambio del GDP, que existe en la proteína inactiva, por GTP, que activa la proteína. Dentro de las múltiples ramas de la vía de transducción de señales se encuentran las que implican al *calcio* y la *adenosina monofosfato 3',5'-cíclica* (cAMP) como *segundos mensajeros*. La activación de los receptores

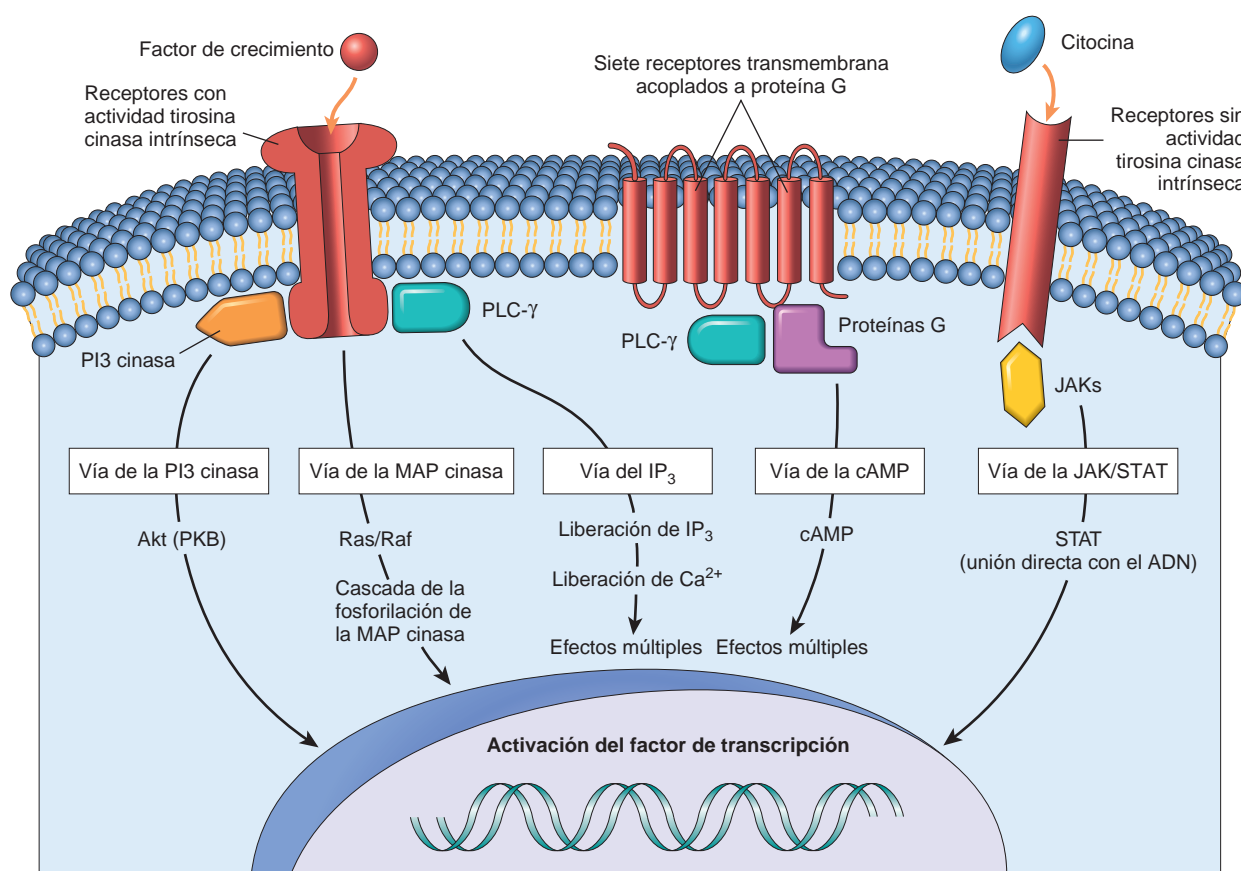


FIGURA 3-9 Resumen de los principales tipos de receptores de la superficie celular y sus vías de transducción de señales más importantes (v. texto). Se muestran receptores con actividad tirosina cinasa intrínseca, siete receptores transmembrana acoplados a la proteína G y receptores sin actividad tirosina cinasa intrínseca. cAMP, adenosina monofosfato cíclica; IP₃, inositol trifosfato; JAK, cinasa Janus; MAP cinasa, proteína cinasa inducida por mitógenos; PI3 cinasa, fosfatidilinositol 3 cinasa; PKB, proteína cinasa B, llamada también Akt; PLC-γ, fosfolipasa C gamma; STAT, transductores de la señal y activadores de la transcripción.

acoplados a la proteína G (además de los receptores tirosina cinasa que se ha comentado antes) produce inositol trifosfato (IP₃), que libera calcio del retículo endoplásmico. La señales de calcio, que suelen ser oscilatorias, tienen múltiples dianas, incluidas las proteínas del citoesqueleto, las bombas iónicas activadas por cloro y potasio, enzimas como la calpaína y proteínas quelantes del calcio, como calmodulina. cAMP activa una serie de dianas más limitadas, entre otras la proteína cinasa A y los canales iónicos regulados por cAMP, que son importantes en la percepción visual y olfativa. Los defectos hereditarios que afectan a la transducción de señales acoplada al receptor de proteína G se asocian a la retinitis pigmentosa, la deficiencia de corticotropina y el hiperparatiroidismo.

- **Receptores de las hormonas esteroideas.** Estos receptores suelen localizarse en el núcleo y se comportan como factores de transcripción dependientes de ligando. Los ligandos difunden a través de la membrana citoplasmática y se unen a receptores inactivos, a los cuales activan. Entonces los receptores activados se ligan a secuencias específicas del ADN que se llaman elementos de respuesta hormonal dentro de los genes diana o pueden ligarse a otros factores de transcripción. Además de las hormonas esteroideas, otros ligandos que se unen a miembros de esta familia de receptores son la hormona tiroidea, la vitamina D y los retinoides. Un grupo de receptores de esta familia se llama *receptores del peroxisoma activados por proliferador*.⁶⁴ Se trata de

receptores nucleares implicados en una amplia gama de respuestas que incluyen la adipogénesis (v. capítulo 24), la inflamación y la aterosclerosis.

Factores de transcripción

Muchos de los sistemas de transducción de señales empleados por los factores de crecimiento transmiten información al núcleo y modulan la transcripción de los genes mediante la actividad de los *factores de transcripción*. Dentro de los factores de transcripción que regulan la proliferación celular se incluyen productos de varios genes inductores del crecimiento, como *c-MYC* o *c-JUN*, y de genes inhibidores del ciclo celular, como *p53*. Los factores de transcripción tienen un diseño modular y contienen dominios para la unión del ADN y para la regulación de la transcripción. El dominio de unión al ADN permite que se unan motivos de ADN de secuencia corta, que pueden ser únicos para un gen diana específico o estar presentes en muchos genes. Este dominio transactivador estimula la transcripción del gen adyacente.

Los factores de crecimiento inducen la síntesis o la actividad de los factores de transcripción. Los acontecimientos celulares que exigen una respuesta rápida no pueden depender de la síntesis de nuevos factores de transcripción, sino de modificaciones tras la traducción que permiten su activación. Entre estas modificaciones cabe citar: a) *heterodimerización*, como sucede, por ejemplo, con la

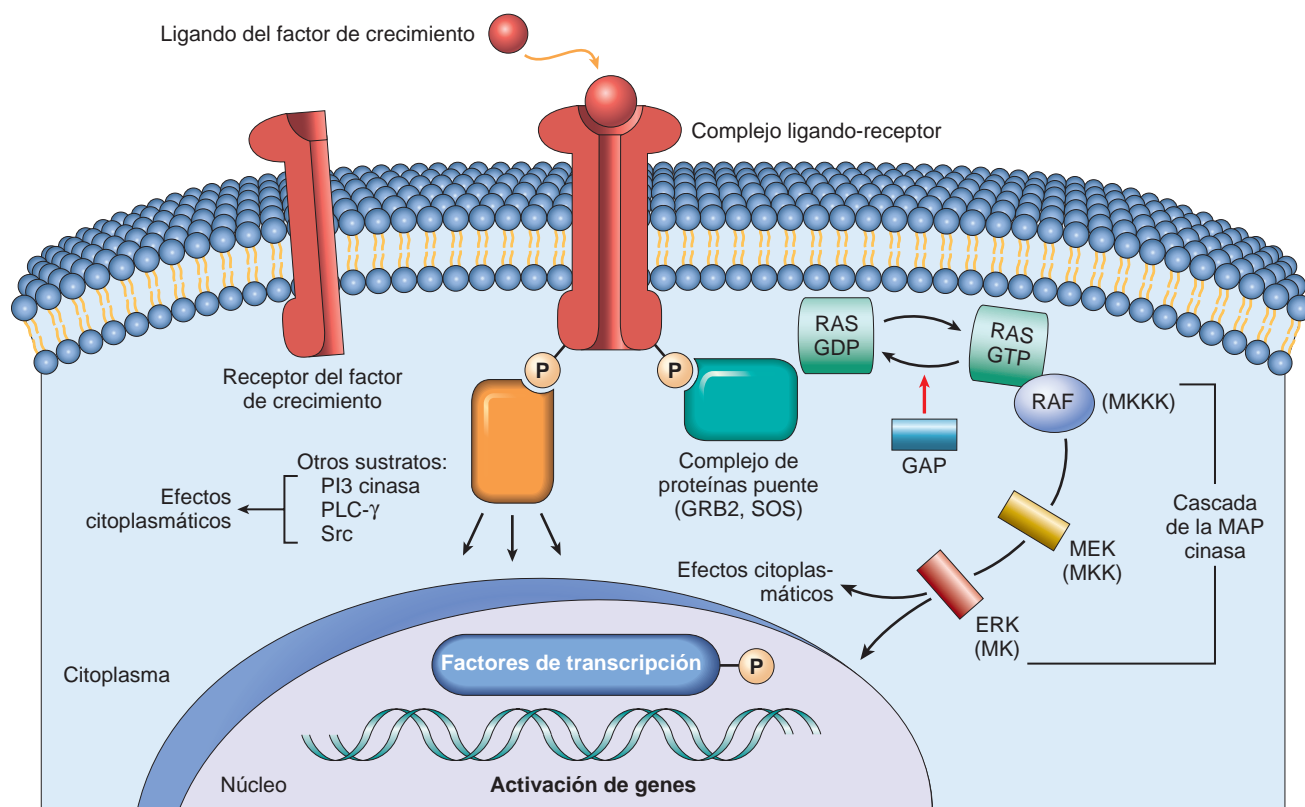


FIGURA 3-10 Transmisión de señales por los receptores tirosina cinasa. La unión del factor de crecimiento (ligando) provoca la dimerización del receptor y la autofosforilación de los residuos tirosina. La unión de las proteínas adaptadoras (o puente) (p. ej., GRB2 y SOS) acopla el receptor con RAS inactivo. El ciclado de RAS entre sus formas activa e inactiva viene regulado por GAP. El RAS activado interacciona con RAF y lo activa (llamada también cinasa de la cinasa de MAP cinasa). Esta cinasa fosforila a continuación un componente de la vía de transmisión de señales de MAP cinasa, llamada MEK (también se denomina cinasa de la MAP cinasa o MKK), que fosforila a su vez a ERK (MAP cinasa o MK). La MAP cinasa activada fosforila entonces otras proteínas citoplasmáticas y factores de transcripción nucleares, generando respuestas celulares. El receptor de tirosina cinasa fosforilado se puede unir a otros componentes, como la fosfatidil-3-cinasa (PI3 cinasa), que activan otros sistemas de transmisión de señales.

dimerización de los productos del protooncogén *c-FOS* o *c-JUN* para formar el factor de transcripción proteína activadora 1 (AP-1), que se activa por las vías de transmisión de señales de la MAP cinasa; b) *fosforilación*, como sucede con STAT dentro de la vía JAK/STAT; c) *liberación de la inhibición*, que permite la emigración dentro del núcleo, como sucede con NF-κB, y d) *liberación de la membrana* mediante rotura proteolítica, como sucede con los receptores Notch (v. fig. 3-16).

Mecanismos de regeneración tisular y de los órganos

Los anfibios urodelos, como el tritón, pueden regenerar sus colas, miembros, cristalino, retina, mandíbula e incluso gran parte del corazón, pero los mamíferos hemos perdido esta capacidad de regeneración de tejidos y órganos completos.¹ La inadecuación de la regeneración real en los mamíferos se ha explicado por la ausencia de formación de *blastema* (la fuente de células para la regeneración) y por la rápida respuesta fibroproliferativa tras las heridas. La vía *Wnt/β-catenina* es una vía muy conservada implicada en la regeneración de los gusanos de tipo plano, la regeneración de las aletas y el corazón en el pez cebra, y del *blastema* y la formación de patrones para la regeneración de los miembros en los tritones. En los mamíferos, esta vía regula la función de las células madre en el epitelio

intestinal, médula ósea y músculo, participa en la regeneración hepática tras una hepatectomía parcial y estimula la proliferación de células ovales tras la lesión hepática.^{27,65,66}

En esta sección hemos elegido el hígado para ilustrar los mecanismos de regeneración, porque se ha estudiado de forma detallada y por su importancia clínica y biológica. Incluso este proceso no se corresponde con una verdadera regeneración, porque la resección del tejido no se asocia a un crecimiento nuevo del hígado, sino que se trata de un proceso de hiperplasia compensadora de las partes del hígado que persisten (comentado más adelante). Otros órganos, incluidos el riñón, páncreas, glándulas suprarrenales, tiroides y pulmones de animales muy jóvenes, también pueden experimentar un crecimiento compensador, aunque resulta menos espectacular que el descrito en el hígado. Dado que en el riñón adulto no se pueden generar nefronas nuevas, el crecimiento del riñón contralateral tras una nefrectomía unilateral se basa en una hipertrofia de las nefronas y cierta replicación de las células del túbulo proximal. El páncreas tiene una capacidad limitada de regeneración de su componente exocrino y de los islotes. La regeneración de las células beta pancreáticas puede depender de su replicación, de la transdiferenciación de células ductales o de la diferenciación de posibles células madre que expresan los factores de transcripción Oct4 y Sox2.⁶⁷ Recientemente se ha conseguido reprogramar células exocrinas pancreáticas para convertirlas en células β secretoras de insulina.

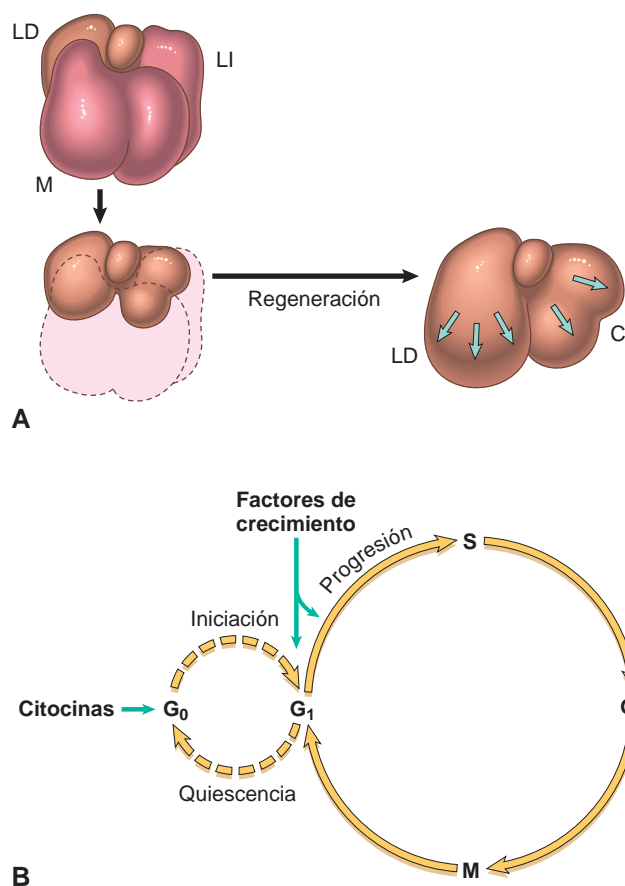


FIGURA 3-11 Regeneración hepática tras una hepatectomía parcial. **A.** Lóbulos del hígado de una ratona (M, medio; LD y LI, lóbulos lateral derecho y lateral izquierdo; C, lóbulo caudado). La hepatectomía parcial extirpa dos tercios del hígado (lóbulos medio y lateral izquierdo). A las 3 semanas, los lóbulos lateral derecho y caudado aumentan de tamaño para alcanzar una masa equivalente al hígado de partida sin que vuelvan a crecer los lóbulos medio y lateral izquierdo. **B.** Entrada y progresión de los hepatocitos en el ciclo celular (v. detalles en el texto). **C.** Regeneración del hígado humano en un trasplante de donante vivo. Tomografías computarizadas del hígado donante en el trasplante de hígado de donante vivo. La imagen superior es una tomografía del hígado del donante antes de la cirugía. Se señala el lóbulo derecho, que se va a emplear como trasplante. La imagen inferior muestra una tomografía del hígado 1 semana después de realizar la hepatectomía parcial. Obsérvese el aumento importante de tamaño del lóbulo izquierdo (marcado en la imagen) sin recrecimiento del derecho (**A**, tomado de Goss RJ: Regeneration versus repair. In Cohen IK et al [eds]: Wound Healing. Biochemical and Clinical Aspects. Philadelphia, WB Saunders, 1992, pp 20–39; **C**, por cortesía de R. Troisi, MD, Ghent University, Ghent, Belgium; reproducido en parte por Fausto N: Liver regeneration. In Arias I, et al: The Liver: Biology and Pathobiology, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.)

REGENERACIÓN HEPÁTICA

El hígado humano muestra una notable capacidad de regeneración, como se confirma por su crecimiento tras una hepatectomía parcial, que puede realizarse para resear un tumor o para conseguir un trasplante de donante vivo (fig. 3-11). La imagen popular de la regeneración hepática es el recrecimiento diario del hígado de Prometeo, que era devorado todos los días por un águila enviada por Zeus (Zeus estaba enfadado porque Prometeo había robado el secreto del fuego, pero ¿ignoraba que el hígado de Prometeo se iba a regenerar?). La realidad, aunque menos espectacular, es bastante impresionante. En las personas, la resección de un 60% del hígado de un donante vivo se traduce en una duplicación del hígado residual en un mes. Las partes del hígado que persisten tras una hepatectomía parcial se convierten en un «minihígado» intacto que se expande con rapidez y recupera el tamaño del hígado original (v. fig. 3-11). La recuperación de masa hepática se consigue sin que vuelvan a crecer los lóbulos reseados durante la intervención.

Este crecimiento se debe a la hiperplasia de los lóbulos que quedaron tras la cirugía, en un proceso llamado *hiperplasia o crecimiento compensador*. En personas y roedores, el punto final tras la regeneración hepática por una hepatectomía parcial es la recuperación de la masa funcional más que la recuperación de la forma original.⁶⁹

Casi todos los hepatocitos se replican durante la regeneración hepática tras una hepatectomía parcial. Como los hepatocitos son células quiescentes, pueden tardar varias horas en entrar en el ciclo celular, progresar a la fase G₁ y llegar a la fase S de la replicación del ADN. La onda de replicación de los hepatocitos está sincronizada y se sigue de una replicación sincrónica de las células no parenquimatosas (células de Kupffer, células endoteliales y células estrelladas).

Existen pruebas abundantes de que la proliferación de los hepatocitos en el hígado en regeneración se activa mediante las acciones combinadas de las citocinas y los factores de crecimiento polipeptídicos. Salvo por la actividad autocrina de TGF- α , la replicación de los

hepatocitos depende estrictamente de los efectos paracrinos de los factores de crecimiento y citocinas, como HGF e IL-6 producidas por las células no parenquimatosas hepáticas. Se describen dos puntos de restricción principales para la replicación de los hepatocitos: la transición G_0/G_1 , que introduce a los hepatocitos quiescentes en el ciclo celular, y la transición G_1/S , que es necesaria para atravesar el punto de restricción presente al final de G_1 . La expresión de genes en el hígado en regeneración se produce en fases, que empiezan con la respuesta de los genes precoces inmediatos, que es una respuesta transitoria que se corresponde con la transición G_0/G_1 . Durante esta respuesta se activan más de 70 genes, incluidos los protooncogenes *c-FOS* y *c-JUN*, cuyos productos se dimerizan para formar el factor de transcripción AP-1; *c-MYC*, que codifica un factor de transcripción que activa muchos genes distintos; y otros factores de transcripción, como NF- κ B, STAT-3 y C/EBP.⁷⁰ La respuesta de genes precoces inmediatos permite que se produzca la activación secuencial de múltiples genes, cuando el hepatocito progresa hacia la fase G_1 . La transición de G_1 a S se produce según se ha descrito antes (v. fig. 3-7).

Los hepatocitos quiescentes se vuelven competentes para entrar en el ciclo celular a través de una fase de preparación, que viene mediada principalmente por las citocinas TNF e IL-6, y por componentes del sistema del complemento. Las señales de esta fase de preparación activan diversas vías de transducción de señales que son necesarias para la posterior proliferación celular. Bajo la estimulación de HGF, TGF- α y HB-EGF, los hepatocitos preparados entran en el ciclo celular y sufren la replicación del ADN (v. fig. 3-11). La nora-drenalina, la serotonina, la insulina, las hormonas tiroideas y la hormona del crecimiento se comportan como adyuvantes para la regeneración hepática y facilitan la entrada de los hepatocitos en el ciclo celular.

Los hepatocitos individuales se replican una o dos veces durante la regeneración y posteriormente vuelven a un estado quiescente según una secuencia de acontecimientos regulada de forma estrecha, pero los mecanismos de la interrupción del crecimiento no se han establecido. Los inhibidores del crecimiento, como TGF- β y activinas, pueden participar en la terminación de la replicación de los hepatocitos, pero no se comprende bien cómo actúan. *Las células madre o progenitoras intrahepáticas no intervienen en estas respuestas de crecimiento compensador tras una hepatectomía parcial, y no se dispone de pruebas de generación de hepatocitos a partir de células derivadas de la médula ósea durante este proceso.*^{28,37} Sin embargo, las células endoteliales y otras células no parenquimatosas del hígado en regeneración pueden originarse a partir de precursores de la médula ósea.

Matriz extracelular e interacciones célula-matriz

La reparación y la regeneración dependen no sólo de la actividad de los factores solubles, sino también de las interacciones entre las células y los componentes de la *matriz extracelular* (MEC). La MEC regula el crecimiento, proliferación, movimiento y diferenciación de las células que viven dentro de ella. Se remodela de forma constante y su síntesis y degradación se asocia a la morfogenia, regeneración, cicatrización de las heridas, procesos fibróticos crónicos, infiltración tumoral y metástasis. La MEC secuestra agua, para aportar turgencia a los tejidos blandos, y minerales que dan rigidez al hueso, pero su función es mucho más que rellenar los espacios que rodean a las células para mantener la estructura del tejido. Sus diversas funciones incluyen:

- **Soporte mecánico** para anclaje de las células y migración de las mismas, manteniendo la polaridad celular.
- **Control del crecimiento celular.** Los componentes de la MEC pueden regular la proliferación celular mediante la transmisión de señales por los receptores celulares de la familia de las integrinas.
- **Mantenimiento de la diferenciación celular.** El tipo de proteínas de la MEC puede condicionar el grado de diferenciación de las células de los tejidos, que también actúan fundamentalmente a través de las integrinas de la superficie celular.
- **Andamiaje para la renovación tisular.** El mantenimiento de la estructura normal del tejido necesita de una membrana basal y andamiaje estromal. La integridad de la membrana basal o estroma de las células parenquimatosas resulta esencial para la regeneración organizada de los tejidos. Es especialmente importante que, aunque las células lábiles y estables son capaces de regenerar, las lesiones de estos tejidos determinan una recuperación de la estructura normal sólo cuando no se producen daños en la MEC. La alteración de estas estructuras provoca el depósito de colágeno y la formación de cicatrices (v. fig. 3-2).
- **Establecimiento de un microambiente tisular.** La membrana basal es una barrera entre el epitelio y el tejido conjuntivo subyacente, y también forma parte del aparato de filtración renal.
- **Almacenamiento y presentación de moléculas reguladoras.** Por ejemplo, algunos factores de crecimiento, como FGF y HGF, se secretan y almacenan en la MEC de algunos tejidos, lo que permite una rápida utilización de los factores de crecimiento tras una lesión local o en la regeneración.

La MEC está constituida por tres grupos de macromoléculas: *proteínas estructurales fibrosas*, como colágenos y elastinas que aportan fuerza tensil y capacidad retráctil; *glucoproteínas adhesivas*, que conectan los elementos de la matriz entre ellos y con las células; y *proteoglucanos y hialuronano*, que aportan resiliencia y lubricación. Estas moléculas se asocian para formar dos tipos básicos de MEC: *matriz intersticial* y *membranas basales*. La matriz intersticial se localiza en los espacios entre las células epiteliales, endoteliales y musculares lisas, y en el tejido conjuntivo. Está constituida básicamente por colágeno fibrilar y no fibrilar, elastina, fibronectina, proteoglucanos y hialuronano. Las membranas basales están asociadas de forma estrecha con las superficies celulares y constituidas por colágeno no fibrilar (sobre todo del tipo IV), laminina, heparán sulfato y proteoglucanos (fig. 3-12).⁷¹

A continuación se comentan los principales componentes de la MEC.

COLÁGENO

El colágeno es la proteína más habitual dentro del mundo animal, y aporta un soporte extracelular para todos los organismos multicelulares. Sin colágeno, el ser humano quedaría reducido a un pegote de células, como un «Blob» (el «terror gelatinoso del espacio exterior» de la famosa película de la década de los cincuenta), interconectados por unas pocas neuronas. En este momento se conocen 27 tipos distintos de colágenos codificados en 41 genes dispersos por al menos 14 cromosomas⁷² (tabla 3-2). Cada *colágeno* está constituido por tres cadenas que forman un trímero en forma de triple hélice. El polipéptido se caracteriza por una secuencia repetida en la cual la glicina se encuentra en la tercera posición (Gly-X-Y, siendo X e Y cualquier otro aminoácido, salvo cisteína o triptófano), y contiene los aminoácidos especializados 4-hidroxiprolina e hidroxilisina.

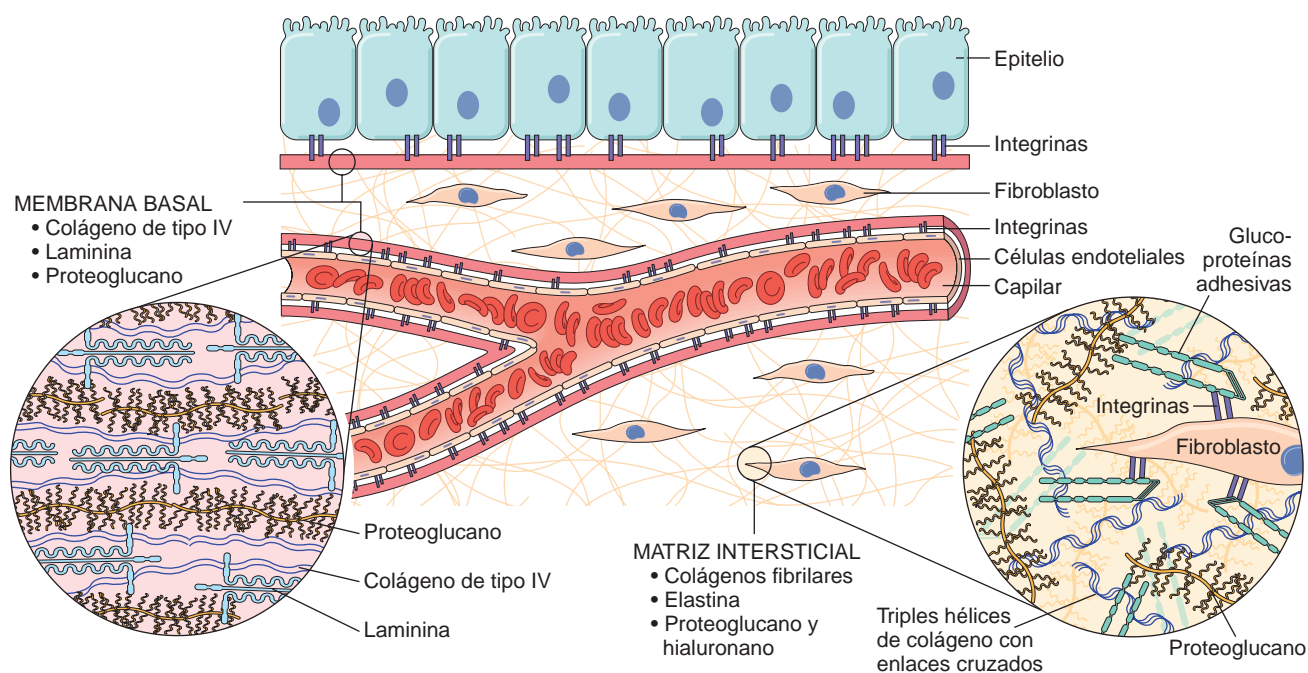


FIGURA 3-12 Principales componentes de la matriz extracelular (MEC), incluidos los colágenos, proteoglicanos y glucoproteínas adhesivas. Tanto las células epiteliales como las mesenquimatosas (es decir, fibroblastos) interactúan con la MEC a través de las integrinas. Las membranas basales y la MEC intersticial muestran una arquitectura y composición general distintas, aunque existe cierto solapamiento entre sus constituyentes. Para simplificar, no se han incluido muchos elementos de la MEC (p. ej., elastina, fibrilina, hialuronano y sindecán).

Los residuos prolil en la posición Y se hidroxilan de forma característica para generar hidroxiprolina, que sirve para estabilizar la triple hélice. Los colágenos de tipos I, II, III y V, y XI son los llamados *colágenos fibrilares*, en los que el dominio de la triple hélice no se interrumpe durante más de 1.000 residuos: estas proteínas se encuentran en las estructuras fibrilares extracelulares. Los *colágenos de tipo IV* presentan dominios de triple hélice interrumpidos y forman *sábanas* en lugar de *fibrillas*: son los principales componentes de la membrana basal, junto con la laminina. Otro colágeno con un dominio de triple hélice interrumpida larga (tipo VII) forma las fibrillas de anclaje entre algunas estructuras epiteliales y mesenquimatosas,

como la epidermis y la dermis. Otros colágenos son transmembrana y pueden ayudar a anclar las estructuras dérmicas y epidérmicas.

Los ARN mensajeros transcritos de los genes del colágeno fibrilar se traducen en pre-pro-cadenas α , que se organizan en trómeros de una forma específica para cada tipo. La hidroxilación de los residuos de prolina y lisina y la glucosilación de la lisina tienen lugar durante la traducción. Tres cadenas de un tipo de colágeno determinado se ensamblan para formar una triple hélice (v. fig. 3-15). El procolágeno se secreta de la célula y es degradado por proteasas para dar lugar a la unidad básica de las fibrillas. La formación de fibrillas de colágeno se asocia a la oxidación de los residuos lisina e hidroxilisina por la

TABLA 3-2 Principales tipos de colágenos, distribución tisular y trastornos genéticos

Tipo de colágeno	Distribución tisular	Trastornos genéticos
COLÁGENOS FIBRILARES		
I	Ubicuo en los tejidos blandos y duros	Osteogenia imperfecta; síndrome de Ehlers-Danlos: artrocalasias de tipo I
II	Cartilago, disco intervertebral, vítreo	Acondrogenia de tipo II, síndrome de displasia espondiloepifisaria
III	Órganos huecos, tejidos blandos	Síndrome de Ehlers-Danlos vascular
V	Tejidos blandos, vasos	Síndrome de Ehlers-Danlos clásico
IX	Cartilago, vítreo	Síndrome de Stickler
COLÁGENOS DE LA MEMBRANA BASAL		
IV	Membranas basales	Síndrome de Alport
OTROS COLÁGENOS		
VI	Ubicuos en las microfibrillas	Miopatía de Belén
VII	Fibrillas de anclaje en las uniones dermoepidérmicas	Epidermólisis ampollosa distrófica
IX	Cartilago, discos intervertebrales	Displasias epifisarias múltiples
XVII	Colágeno transmembrana en las células epidérmicas	Epidermólisis ampollosa generalizada atrófica benigna
XV y XVIII	Colágenos formadores de endostatina, células endoteliales	Síndrome de Knobloch (colágeno de tipo XVIII)

enzima extracelular *lisil oxidasa*. Esta oxidación permite la formación de *enlaces cruzados* entre las cadenas de moléculas adyacentes, que estabilizan la disposición, y contribuye de forma fundamental a la fuerza tensil del colágeno. *Se necesita vitamina C para la hidroxilación del procolágeno*, requisito que justifica la mala curación de las heridas en el escorbuto (v. capítulo 9). Los defectos genéticos en la producción del colágeno (v. tabla 3-2) provocan muchos síndromes hereditarios, incluidas diversas variantes del síndrome de Ehlers-Danlos y osteogenia imperfecta⁷³ (v. capítulos 5 y 26).

ELASTINA, FIBRILINA Y FIBRAS ELÁSTICAS

Los tejidos como los vasos, la piel, el útero y el pulmón necesitan elasticidad para funcionar. Las proteínas de la familia del colágeno les aportan fuerza tensil, pero la capacidad de estos tejidos de expandirse y retraerse (distensibilidad) dependen de las fibras elásticas. Estas fibras pueden estirarse y recuperar su tamaño original tras la liberación de la tensión. A nivel morfológico, las fibras elásticas están constituidas por un núcleo central correspondiente a *elastina*, que se rodea de una red periférica de microfibrillas. Se encuentran cantidades notables de elastina en las paredes de los grandes vasos, como la aorta, y también en la piel, el útero y los ligamentos. La red microfibrilar periférica que rodea al núcleo central está constituida principalmente por *fibrilina*, una glucoproteína secretada de 350 kD, que se puede asociar consigo misma o con otros elementos de la MEC. Las microfibrillas sirven, en parte, como un andamiaje para el depósito de elastina y ensamblaje de las fibras elásticas. También condicionan la disponibilidad de TGF- β activo en la MEC. Como ya se ha comentado, los defectos hereditarios de la fibrilina determinan la formación de fibras elásticas anormales en el *síndrome de Marfan*, que cursa con cambios en el aparato cardiovascular (diseccción de aorta) y el esqueleto⁷⁴ (v. capítulo 5).

PROTEÍNAS DE ADHERENCIA CELULAR

La mayor parte de las proteínas de adherencia celular, llamadas también MAC (moléculas de adhesión celular), se pueden clasificar en cuatro grandes familias: MAC de la familia de las inmunoglobulinas, *cadherinas*, *integrinas* y *selectinas*. Estas proteínas actúan como receptores transmembrana, pero en ocasiones se depositan en el citoplasma.⁷⁵ Como receptores, las MAC se pueden unir a moléculas similares o distintas en otras células, permitiendo la interacción entre las mismas células (interacción homotípica) o entre distintos tipos celulares (interacción heterotípica). Las selectinas se han comentado en el capítulo 2 en el contexto de las interacciones entre leucocitos y endotelio. A continuación se comentan algunos aspectos seleccionados de las proteínas de adherencia celular. Las *integrinas* se ligan a las proteínas de la MEC, como fibronectina, laminina y osteopontina, aportan una conexión entre las células y la MEC y también se unen a proteínas de adherencia de otras células, lo que permite los contactos entre las células. La *fibronectina* es una proteína grande, que se liga a muchas moléculas, como fibrina, colágeno, proteoglicanos y receptores en la superficie celular. Está constituida por dos cadenas de glucoproteínas, que se mantienen unidas con enlaces disulfuro. El ARN mensajero para la fibronectina se puede separar de dos formas y da lugar a la fibronectina tisular y plasmática. La forma plasmática se une a la fibrina y ayuda a estabilizar el coágulo de sangre que rellena los agujeros generados por las heridas y sirve como sustrato para el depósito de MEC y la formación de una matriz provisional durante la cicatrización de las heridas (se comenta luego). La *laminina* es la glucoproteína más abundante en la membrana basal y presenta dominios de unión para

la MEC y para los receptores de la superficie celular. En la membrana basal, los polímeros de laminina y colágeno de tipo IV forman redes unidas de forma estrecha. La laminina también interviene en la unión de las células a los sustratos de tejido conjuntivo.

Las cadherinas y las integrinas unen la superficie celular con el citoesqueleto mediante la unión con la actina y los filamentos intermedios. Estos enlaces, sobre todo los de las integrinas, aportan un mecanismo para la transmisión de las fuerzas mecánicas y la activación de las vías de transducción de señales en respuesta a estas fuerzas. La unión de los ligandos a la integrinas condiciona una agregación de los receptores en la membrana celular, con formación de complejos de *adherencia focales*. Las proteínas del citoesqueleto que se colocan con las integrinas en el complejo de adherencia focal incluyen talina, vinculina y paxilina. Los complejos integrina-citoesqueleto actúan como receptores activados y activan una serie de vías de transducción de señales, incluidas las vías de MAP cinasas, PKC y PI3K, que también se activan por factores de crecimiento. No sólo existe un solapamiento funcional entre los receptores para factores de crecimiento y la integrina, sino que *los receptores de los factores de crecimiento y las integrinas interaccionan («charlan») para transmitir señales ambientales a las células* que regulan la proliferación, apoptosis y diferenciación (fig. 3-13).

El nombre *cadherina* deriva del término «proteína de adherencia dependiente del calcio». Esta familia contiene casi 90 miembros, que participan en las interacciones entre las células del mismo tipo. Estas interacciones conectan la membrana plasmática de las células adyacentes y crean dos tipos de uniones celulares, llamadas: 1) *zonula adherens*, uniones pequeñas puntiformes localizadas cerca de la superficie apical de las células epiteliales, y 2) *desmosomas*, uniones más potentes y extensas, que se encuentran en las células epiteliales y musculares. La emigración de los queratinocitos hacia las heridas cutáneas en reepitelización depende de la formación de uniones de tipo desmosoma. La unión de las cadherinas con el citoesqueleto se produce a través de dos tipos de *cateninas*. La β -catenina liga a las cadherinas con la α -catenina, que, a su vez, se conecta con la actina, y esto completa la conexión con el citoesqueleto. Las interacciones intercelulares mediadas por cadherinas y cateninas tienen un papel esencial en la regulación de la motilidad celular, proliferación y diferenciación, y explican la inhibición de la proliferación celular cuando las células normales en cultivo contactan entre ellas («inhibición de contacto»). Una función reducida de la E-cadherina contribuye a ciertos tipos de carcinoma de mama y gástricos. Como ya se ha comentado, la catenina β libre actúa de forma independiente de las cadherinas en la vía de transmisión de señales de Wnt, que participa en la homeostasis de las células madre y su regeneración. Las mutaciones y las alteraciones en la expresión de la vía Wnt/catenina β están implicadas en el desarrollo del cáncer, sobre todo de tipo digestivo y hepático (v. capítulo 7).

Además de las principales familias de proteínas de adherencia descritas antes, se van a comentar algunas moléculas de adherencia secretadas más por su posible implicación en procesos patológicos: 1) *SPARC* (proteína secretada ácida y rica en cisteína), que se llama también *osteonectina*, contribuye a la remodelación tisular en respuesta a las agresiones y es un inhibidor de la angiogénesis; 2) las *trombospondinas*, una familia de grandes proteínas multifuncionales, algunas de las cuales inhiben la angiogénesis, igual que SPARC; 3) la *osteopontina* (OPN) es una glucoproteína que regula la calcificación, es un mediador de la migración de los leucocitos implicados en la inflamación, participa en la remodelación vascular y causa fibrosis en diversos órganos^{76,77} (se comenta más adelante en este capítulo), y 4) la familia de la *tenascina*, que comprende grandes proteínas multiméricas implicadas en la morfogénesis y la adherencia celular.

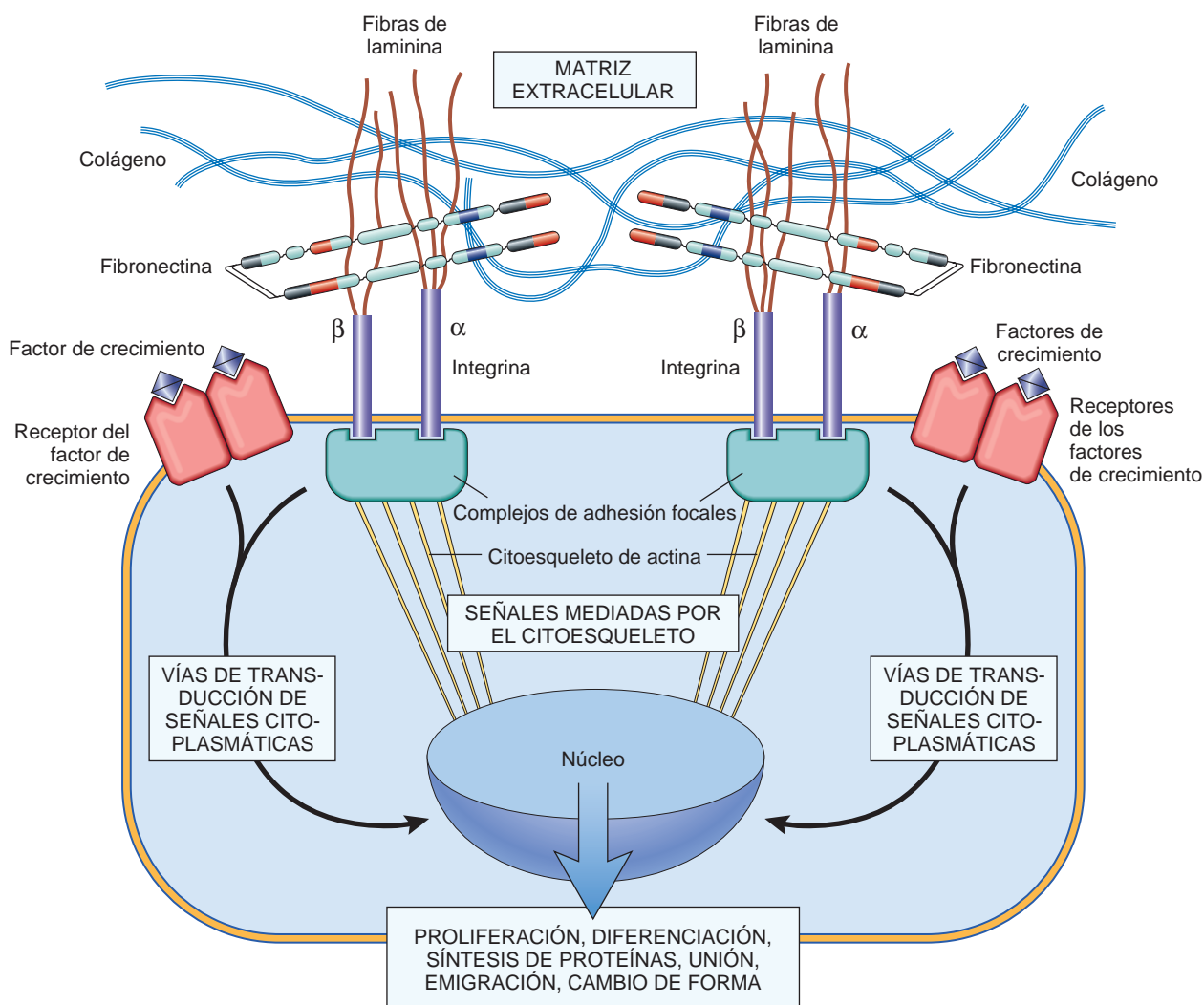


FIGURA 3-13 Mecanismos mediante los cuales los componentes de la MEC y los factores de crecimiento interactúan y activan las vías de transmisión de señales. Las integrinas se unen a los componentes de la MEC e interactúan con el citoesqueleto a nivel de los complejos de adhesión focal (agregados de proteínas que incluyen vinculina, α -actina y talina). De este modo, se inicia la producción de mensajeros intracelulares o se pueden mediar de forma directa señales nucleares. Los receptores de la superficie celular para los factores de crecimiento pueden activar vías de transducción de señales que se solapan con las que activan las integrinas. La transmisión de señales de los componentes de la MEC y los factores de crecimiento se integran dentro de la célula para dar lugar a diversas respuestas, incluidos cambios en la proliferación celular, en el desplazamiento y en la diferenciación.

GLUCOSAMINOGLUCANOS (GAG) Y PROTEOGLUCANOS

Los GAG son el tercer tipo de componente de la MEC, junto con las proteínas fibrosas estructurales y las proteínas de adherencia celular. Los GAG corresponden a polímeros largos y repetidos de disacáridos específicos. Salvo el *hialuronano* (que se comenta más adelante), los GAG están ligados a una proteína central para formar moléculas llamadas *proteoglicanos*.⁷⁸ Los proteoglicanos son importantes por su diversidad. En la mayor parte de las localizaciones, la MEC puede contener diversos tipos de proteínas centrales, cada una de las cuales contiene GAG distintos. Los proteoglicanos fueron descritos originariamente como sustancia fundamental o *mucopolisacáridos*, cuya función principal era organizar la MEC, pero ahora se sabe que estas moléculas realizan distintos papeles en la regulación de la estructura y permeabilidad del tejido conjuntivo (fig. 3-14). Los proteoglicanos pueden ser proteínas integrales de la membrana y, mediante su unión a otras proteínas y la activación de factores de crecimiento y qui-

miocinas, actúan como moduladores de la inflamación, de las respuestas inmunitarias, y del crecimiento y diferenciación celular.

Existen cuatro familias de GAG distintas a nivel estructural: *heparán sulfato*, *condroitín/dermatán sulfato*, *queratán sulfato* y *hialuronano* (HA). Las tres primeras de estas familias se sintetizan y ensamblan dentro del aparato de Golgi y el retículo endoplásmico rugoso como proteoglicanos. Por el contrario, el HA se produce en la membrana plasmática gracias a enzimas llamadas hialuronano sintasas y no está unido a un esqueleto de proteínas.

El HA es un polisacárido de la familia de GAG que se encuentra en la MEC de muchos tejidos y que es abundante en las válvulas cardíacas, piel y tejido esquelético, líquido sinovial, humor vítreo ocular y cordón umbilical.⁷⁹ Se trata de una molécula muy grande constituida por múltiples repeticiones de un disacárido simple estirado de extremo a extremo. Se une a una gran cantidad de agua (1.000 veces su propio peso) y forma un gel viscoso hidratado que dota al tejido conjuntivo de su capacidad para resistir fuerzas de compresión. El HA ayuda a dotar de elasticidad y lubricación a

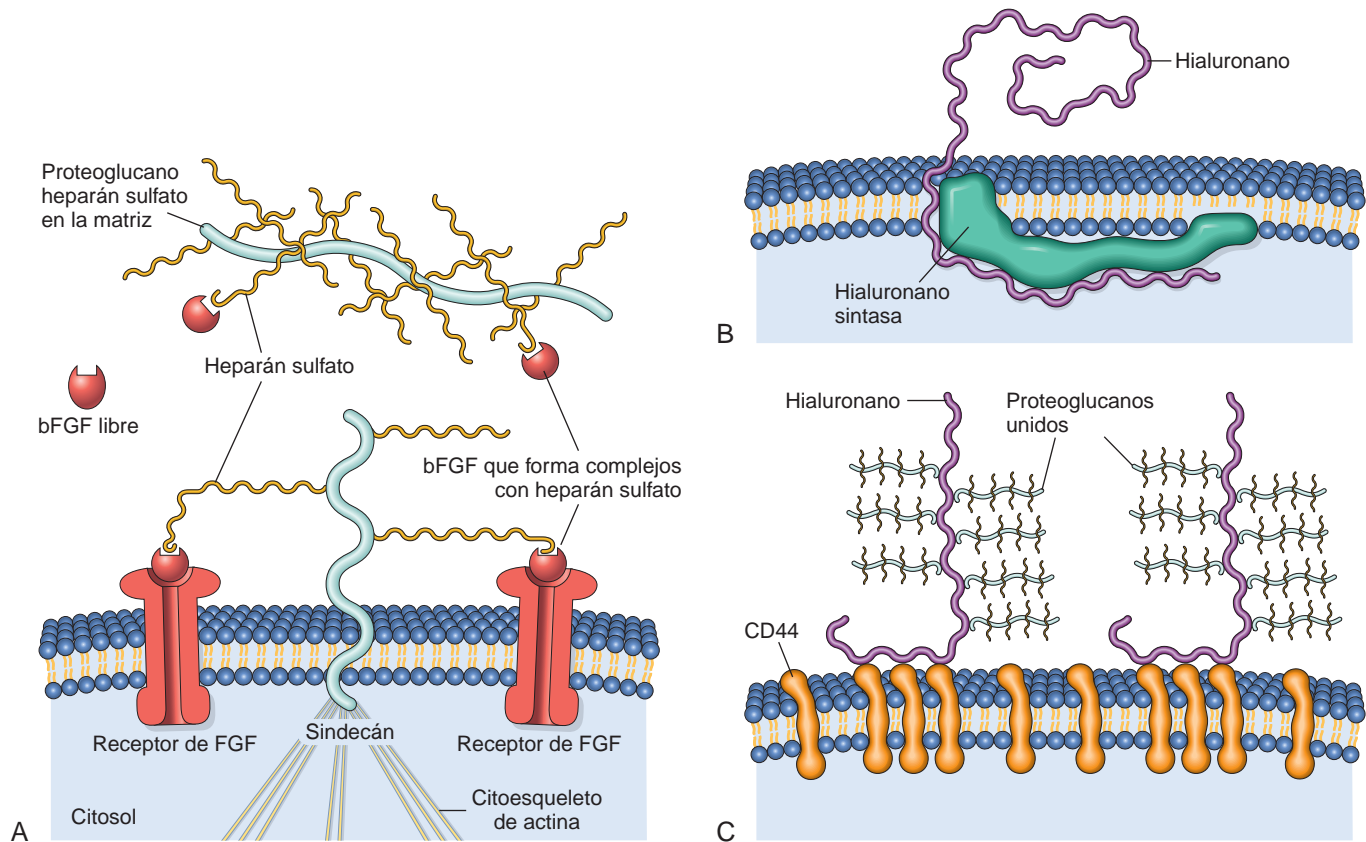


FIGURA 3-14 Proteoglicanos, glucosaminoglucanos (GAG) y hialuronano. **A.** Regulación de la actividad de FGF-2 por los proteoglicanos de la MEC y celulares. El heparán sulfato se une al FGF-2 (FGF básico) secretado en la MEC. Sindecán es un proteoglicano de la superficie celular con una proteína central transmembrana, cadenas laterales de GAG extracelulares que se pueden ligar a FGF-2 y una cola citoplasmática que se liga al citoesqueleto de actina. Las cadenas laterales de sindecán se unen al FGF-2 liberado tras la lesión de la MEC y favorecen las interacciones con los receptores de la superficie celular. **B.** Síntesis de hialuronano en la superficie interna de la membrana plasmática. La molécula se extiende hacia el espacio extracelular, pero sigue unida a la hialuronano sintasa. **C.** Las cadenas de hialuronano del espacio extracelular se unen a la membrana plasmática a través del receptor de CD44. Múltiples proteoglicanos se pueden unir a las cadenas de hialuronano de la MEC. (**B** y **C**, modificados de Toole KR: Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. Nat Rev Cancer 4:528, 2004.)

muchos tipos de tejidos conjuntivos, sobre todo el cartílago articular. Su concentración aumenta en procesos inflamatorios, como la artritis reumatoide, la esclerodermia, la psoriasis y la artrosis. Unas enzimas llamadas hialuronidasas fragmentan el HA en moléculas de menor peso molecular (HA BPM), con funciones distintas que la molécula de origen. El HA BPM producido por las células endoteliales se liga al receptor CD44 en los leucocitos e induce su reclutamiento hacia los focos de inflamación. Además, el HA BPM estimula la producción de citocinas y quimiocinas inflamatorias por parte de los leucocitos reclutados hacia los sitios lesionados. El proceso de reclutamiento de los leucocitos y la producción de moléculas proinflamatorias por el HA BPM están regulados de forma estrecha; estas actividades resultan beneficiosas cuando duran poco tiempo, pero su persistencia puede causar una inflamación prolongada.

Curación mediante reparación, formación de cicatrices y fibrosis

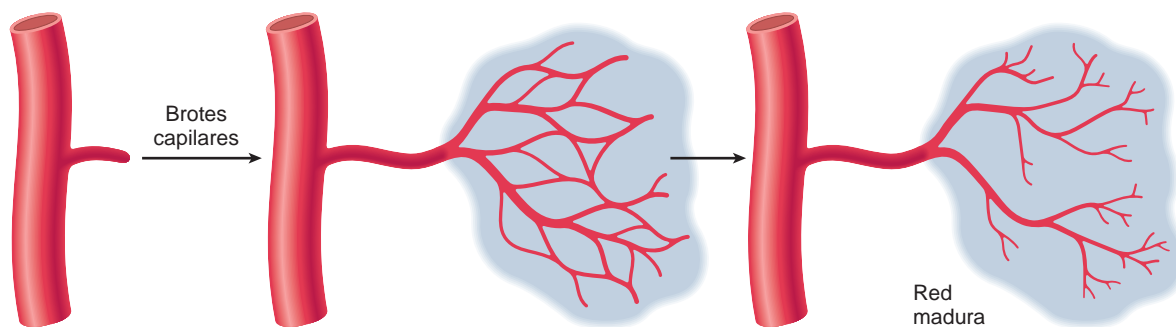
Si las lesiones tisulares son graves o crónicas y determinan daños en las células parenquimatosas y en el soporte estructural del tejido, no será posible la curación mediante regeneración. En estas condiciones,

el principal proceso de curación es la *reparación por depósito de colágeno y otros componentes de la MEC, que determina la formación de una cicatriz*. A diferencia de la regeneración, que implica la recuperación de los componentes tisulares, la reparación es una respuesta fibroproliferativa que «parchea» el tejido en lugar de recuperarlo. Es frecuente emplear el término cicatriz cuando se habla de *curación de las heridas* en la piel, pero también se emplea para aludir a la sustitución de células parenquimatosas de cualquier tejido por colágeno, como sucede en el corazón tras un infarto de miocardio. La reparación mediante depósito de tejido conjuntivo muestra las siguientes características básicas:

- inflamación
- angiogenia
- migración y proliferación de fibroblastos
- formación de cicatriz
- remodelación del tejido conjuntivo.

A continuación se analizarán todos estos acontecimientos en la cicatrización de las heridas cutáneas, un prototipo del proceso de reparación. No es preciso recordar que, independientemente de la localización, la reacción inflamatoria inducida por una lesión contiene el daño, elimina el tejido lesionado e induce el depósito de los

A. Angiogenia a partir de vasos preexistentes



B. Angiogenia mediante movilización de CPE de la médula ósea

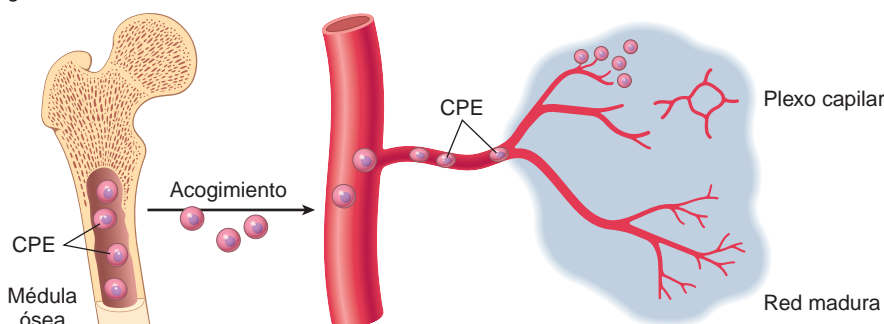


FIGURA 3-15 Angiogenia mediante la movilización de las células precursoras endoteliales (CPE) de la médula ósea y de los vasos preexistentes (crecimiento capilar). **A.** En la angiogenia a partir de vasos preexistentes, las células endoteliales de estos vasos se hacen móviles y proliferan para generar brotes vasculares. Independientemente del mecanismo de inicio, la maduración de los vasos (estabilización) implica el reclutamiento de los pericitos y las células musculares lisas para formar la capa periendotelial. **B.** Las CPE se movilizan de la médula ósea y pueden migrar hacia el lugar de lesión o crecimiento tumoral. En estos lugares, las CPE se diferencian y forman una red madura, uniéndose a los vasos existentes. (Modificado de Conway EM et al: Molecular mechanisms of blood vessel growth. Cardiovasc Res 49:507, 2001.)

componentes de la MEC en la zona lesionada, al tiempo que se estimula la angiogenia. Sin embargo, si la lesión persiste, la inflamación se cronifica y esto determina un depósito excesivo de tejido conjuntivo, que se llama *fibrosis*. En la mayor parte de los procesos de cicatrización se produce una combinación de reparación y regeneración. Las contribuciones relativas de la reparación y regeneración vienen condicionadas por: 1) la capacidad proliferativa de las células del tejido; 2) la integridad de la matriz extracelular, y 3) la resolución de la cronicidad de la lesión y la inflamación.

Dada la gran importancia de la angiogenia en procesos distintos de la cicatrización de las heridas, se empieza por comentar sus mecanismos antes de valorar los pasos de la cicatrización de las heridas cutáneas.

MECANISMOS DE LA ANGIOGENIA

La angiogenia es un proceso fundamental que afecta a las reacciones fisiológicas (p. ej., cicatrización de las heridas, regeneración, vascularización de los tejidos isquémicos y menstruación) y patológicas, como el proceso de desarrollo de tumores y de metástasis, la retinopatía diabética y la inflamación crónica. Por tanto, se han realizado grandes esfuerzos por comprender el mecanismo de la angiogenia y desarrollar agentes con actividad pro- y antiangiogénica.

Unos 4.000 años a. C., los médicos egipcios pensaban que había «vasos para cada región del cuerpo, que son huecos y tienen una boca que se abre para absorber los medicamentos y eliminar los

desechos».⁸⁰ Por suerte, nuestros conocimientos sobre los vasos han mejorado notablemente desde entonces.^{81,82} Ahora se sabe que los vasos se forman durante el desarrollo embrionario mediante *vasculogenia*, en la cual se establece una red vascular primitiva a partir de unos precursores de las células endoteliales (*angioblastos*) o de precursores dobles de las células hematopoyéticas y endoteliales llamados *hemangioblastos*. La formación de vasos en adultos, que se denomina *angiogenia* o *neovascularización*, consiste en la ramificación y extensión de vasos previos adyacentes, pero también se puede producir mediante el reclutamiento de células endoteliales progenitoras (CEP) a partir de la médula ósea (fig. 3-15).⁸¹

Angiogenia a partir de vasos preexistentes. En este tipo de angiogenia se observa vasodilatación con aumento de la permeabilidad de los vasos existentes, degradación de la MEC y migración de las células endoteliales. A continuación se resumen los pasos fundamentales.

- **Vasodilatación** en respuesta al óxido nítrico y aumento de la permeabilidad mediado por VEGF de los vasos preexistentes.
- **Degradación de la membrana basal** del vaso original por proteólisis mediada por las metaloproteinasas de la matriz (MMP) y alteración del contacto intercelular entre las células endoteliales por el activador del plasminógeno.
- **Migración de las células endoteliales** hacia el estímulo angiogénico.
- **Proliferación de las células endoteliales**, justo por detrás del frente de avance de las células en migración.

- *Maduración de las células endoteliales*, que incluye inhibición del crecimiento y remodelado a tubos capilares.
- *Reclutamiento de las células periendoteliales* (pericitos y células musculares lisas vasculares) para dar lugar a un vaso maduro.

Angiogenia a partir de las células precursoras endoteliales (CPE). Las CPE se pueden reclutar desde la médula ósea hacia los tejidos para iniciar la angiogenia (v. fig. 3-15). La naturaleza del mecanismo de acogimiento es incierta. Estas células expresan algunos marcadores de las células madre hematopoyéticas, además de VEGFR-2 y cadherina endotelial vascular (VE-cadherina). Las CPE pueden contribuir a la reendotelización de los implantes vasculares y la neovascularización de los órganos isquémicos, las heridas cutáneas y los tumores. El número de CPE circulantes aumenta de forma importante en pacientes con procesos isquémicos, lo que sugiere que las CPE pueden influir en la función vascular y determinar el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares.

Factores y receptores de factores de crecimiento implicados en la angiogenia

A pesar de la diversidad de factores implicados en la angiogenia, el VEGF es el factor de crecimiento más importante en los tejidos adultos que sufren una angiogenia fisiológica (p. ej., el endometrio proliferativo) y una angiogenia asociada a procesos inflamatorios crónicos, heridas en cicatrización, tumores y retinopatía diabética.^{81,82}

Como se ha comentado antes,⁵⁸ el VEGF se secreta por muchas células estromales y mesenquimatosas. De los diversos receptores para VEGF, VEGFR-2, un receptor de tirosina cinasa, es el más importante para la angiogenia. Se expresa en las células endoteliales y sus precursores, en otros muchos tipos celulares y en muchas células tumorales. VEGF, o de forma más específica sus isoformas circulantes VEGF₁₂₁ y VEGF₁₆₅, transmiten señales a través de VEGFR-2 (llamado también KDR en las personas y flk-1 en ratones). VEGF induce la emigración de las EPE en la médula ósea y fomenta la proliferación y diferenciación de estas células en los focos

de angiogenia. En la angiogenia originada a partir de vasos locales previos, la transmisión de señales mediante VEGF estimula la supervivencia de las células endoteliales, su proliferación y motilidad, dando inicio a la formación de gemaciones en los nuevos capilares. Los principales componentes del sistema VEGF/VEGFR y sus principales acciones se resumen en la tabla 3-3. La proliferación, diferenciación y migración de las células endoteliales se puede estimular también por FGF-2.

Dada la multiplicidad de los efectos de VEGF y los diversos mecanismos reguladores de su expresión, ¿cómo consiguen las células endoteliales desarrollar un patrón perfecto de vasos durante la angiogenia? Un mecanismo recientemente descrito para la modulación de la vasculogenia es la vía Notch, que induce la ramificación correcta de los neovasos e impide que una angiogenia excesiva reduzca la respuesta a VEGF.⁸³⁻⁸⁵ Los ligandos y receptores de Notch son moléculas ligadas a la membrana y que se conservan en las distintas especies. En los mamíferos se describen cinco ligandos de Notch (Jagged 1 y 2 y el ligando parecido a delta [Dll] 1, 3 y 4) y cuatro receptores transmembrana (Notch 1-4). Los receptores contienen repeticiones parecidas a EGF en la superficie extracelular, que actúan como sitio para la unión del ligando (fig. 3-16). El ligando parecido a delta 4 (Dll4) es específico de las células endoteliales y se expresa en arterias y capilares, pero no en las venas; la importancia de este ligando se pone de relieve por la mortalidad embrionaria de los ratones que carecen de un solo alelo del ligando parecido a delta 4. Durante la angiogenia, la célula directora, que se llama célula de la punta, sufre proliferación y emigración, pero las células del tallo conservan la conexión con el vaso existente. VEGF induce el ligando parecido a delta 4 en las células de la punta, mientras que Notch 1 y Notch 4 se expresan en las células del tallo (v. fig. 3-16C). La interacción entre el ligando parecido a delta 4 y los receptores para Notch en las células de la punta y el tallo adyacentes activa la degradación proteolítica en dos pasos del receptor con liberación del dominio intracelular de Notch, que se transloca al núcleo y activa los genes que amortiguan la capacidad de respuesta a VEGF. El bloqueo de ligando parecido a delta 4 aumenta la proliferación de las células endoteliales y la

TABLA 3-3 Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)	
Proteínas	Miembros de la familia: VEGF (VEGF-A), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D Glucoproteína dimérica con múltiples isoformas Las mutaciones dirigidas de VEGF determinan defectos en la vasculogenia y la angiogenia
Producción	Se expresan en concentraciones bajas en distintos tejidos adultos y en concentraciones más altas en pocos sitios, como los podocitos del glomérulo y los miocardiocitos
Agentes inductores	Hipoxia TGF-β PDGF TGF-α
Receptores	VEGFR-1 VEGFR-2 VEGFR-3 (células endoteliales linfáticas) Las mutaciones dirigidas de los receptores condicionan la ausencia de vasculogenia
Funciones	Induce la angiogenia Aumenta la permeabilidad vascular Estimula la migración de células endoteliales Estimula la proliferación de células endoteliales VEGF-C induce de forma selectiva hiperplasia de los vasos linfáticos Regulación al alza de la expresión endotelial del activador del plasminógeno, el inhibidor del activador del plasminógeno 1 y las colagenasas

PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF-β, -α: factor de crecimiento transformante β, α.

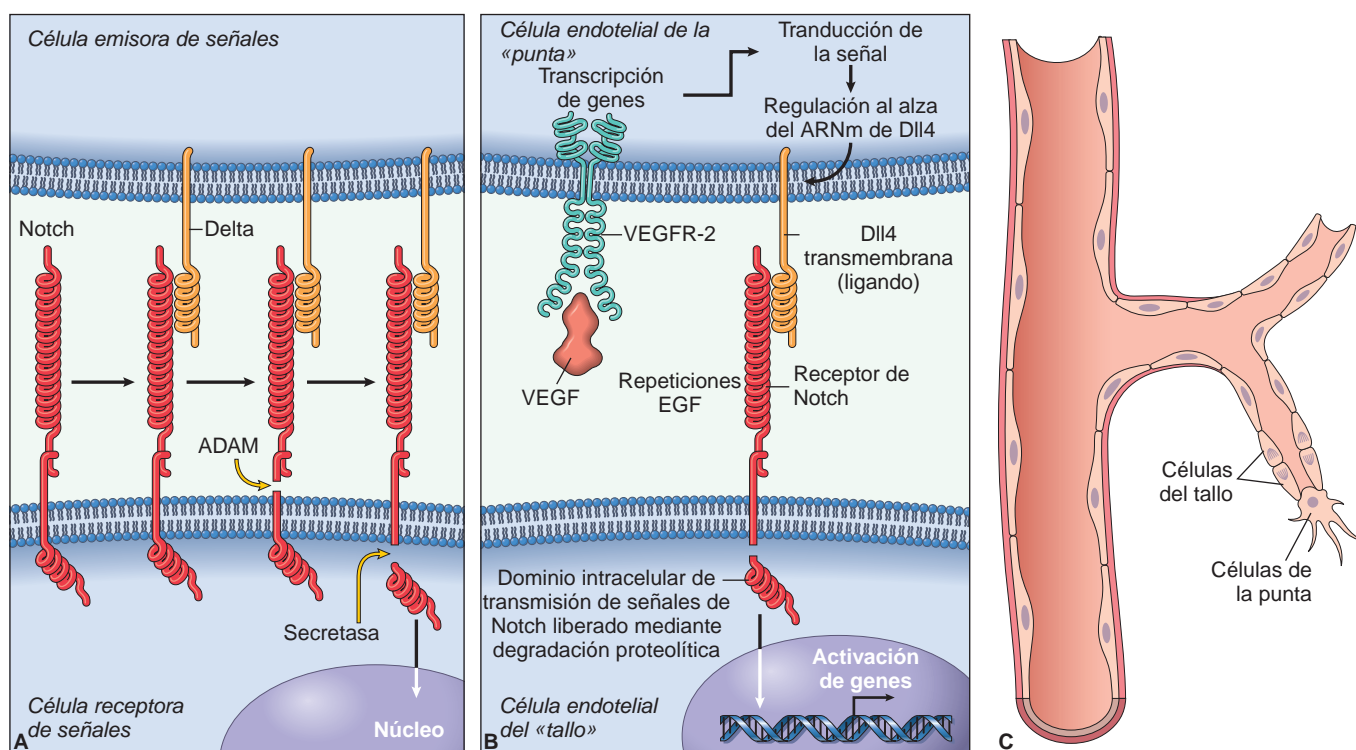


FIGURA 3-16 Transmisión de señales mediante Notch y angiogenia. **A.** El receptor Notch se une a un ligando (un ligando parecido a delta, Dll, que se muestra en la figura) localizado en una célula adyacente, que sufre dos roturas proteolíticas (la primera rotura por ADAM proteasa, la segunda por la δ -secretasa), de forma que se libera un fragmento del extremo C terminal conocido como dominio intracelular de Notch (Notch-ICD). **B.** La vía de transducción de señales mediante Notch en las células endoteliales durante la angiogenia, activada por la unión del ligando Dll4 en una célula de la punta con un receptor para Notch en la célula del tallo. Notch-ICD migra hacia el núcleo y activa la transcripción de los genes diana. **C.** Angiogenia mediante brotes, que muestra una célula de la punta en migración y células del tallo conectadas con las células endoteliales del vaso principal. (**A.** modificado de Weinberg RA: The Biology of Cancer. New York, Garland Science, 2007, fig. 5.22; **B.** modificado de Kerbel RS: Tumor angiogenesis. N Engl J Med 358:2039, 2008.)

formación de gemas capilares; el bloqueo de VEGF tiene acciones opuestas y reduce también la supervivencia de las células endoteliales (fig. 3-17).

Independientemente del proceso que causa la formación capilar, los vasos recién formados son frágiles y se deben «estabilizar». La estabilización pasa por el reclutamiento de los pericitos y las células musculares lisas (células periendoeliales), y el depósito de proteínas en la MEC. Las *angiopoyetinas 1 y 2* (*Ang1* y *Ang2*), PDGF y TGF- β participan en el proceso de estabilización. Ang1 interacciona con un receptor de las células endoteliales llamado *Tie2* para reclutar a las células periendoeliales. PDGF participa en el reclutamiento de las células musculares lisas, mientras que TGF- β estabiliza los

vasos neoformados, estimulando la producción de las proteínas de la MEC.⁵⁸ La interacción Ang1-Tie2 influye en la maduración de los vasos desde tubos epiteliales simples a estructuras vasculares más elaboradas y que contribuyen a mantener la quiescencia endotelial. Por el contrario, Ang2, que también interacciona con Tie2, realiza los efectos opuestos, haciendo las células endoteliales más sensibles a la estimulación por factores de crecimiento como VEGF o, en ausencia de VEGF, más sensibles a los inhibidores de la angiogenia. Una prueba evidente de la importancia de estas moléculas es la existencia de un trastorno genético causado por mutaciones de *Tie2*, que se caracteriza por malformaciones venosas. Los agentes o trastornos que estimulan la expresión de VEGF, como determinadas citocinas y factores de crecimiento (p. ej., TGF- β , PDGF, TGF- α), y de forma notable la *hipoxia tisular*, pueden influir sobre la angiogenia fisiológica y patológica. La transcripción de VEGF se regula por el factor de transcripción HIF, que se induce por la hipoxia.

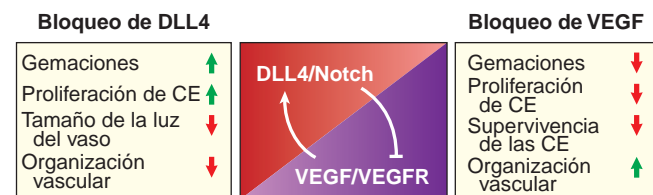


FIGURA 3-17 Interacciones entre Notch y VEGF durante la angiogenia. VEGF estimula el ligando parecido a delta 4 (Dll4)/Notch, que inhibe la transmisión de señales de VEGFR. Si se compara con la angiogenia no alterada, el bloqueo de Dll4 determina un aumento de la formación de yemas capilares y proliferación de las células endoteliales (CE), de forma que se crean vasos desorganizados y con una luz pequeña. El bloqueo de VEGF condiciona una reducción de la formación de gemaciones capilares y la proliferación y la supervivencia de las CE. (Por cortesía de Minhong Yan, Genentech, San Francisco, CA).

Proteínas de la MEC como reguladoras de la angiogenia

Un componente clave de la angiogenia es la motilidad y la migración dirigida de las células endoteliales, necesaria para la formación de neovasos. Estos procesos se controlan por diversas clases de proteínas, incluidas: 1) *integrinas*, sobre todo $\alpha_v\beta_3$, que resultan fundamentales para la formación y mantenimiento de los vasos neoformados; 2) *proteínas de la matriz celular*, incluidas trombospodina 1, SPARC y tenascina C, que desestabilizan las interacciones entre las

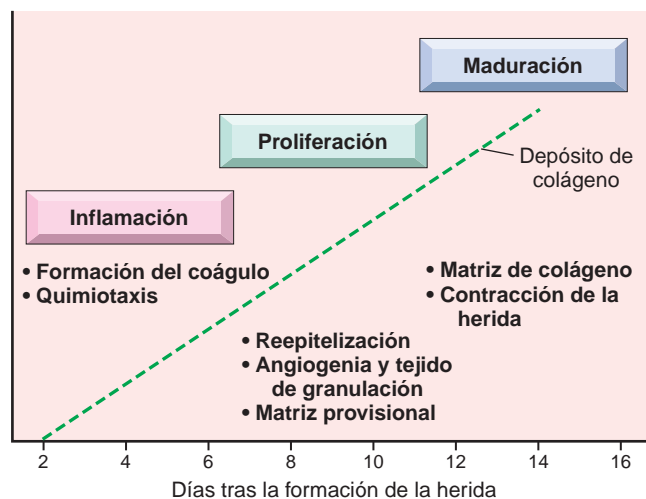


FIGURA 3-18 Fases de la cicatrización de una herida cutánea: inflamación, proliferación y maduración (v. detalles en el texto). (Modificado de Broughton G et al: The basic science of wound healing. Plast Reconstr Surg 117:12S-34S, 2006.)

células y la matriz y de este modo potencian la angiogenia, y 3) *proteinasas*, como los activadores del plasminógeno y las *MMP*, que son importantes para el remodelado tisular durante la invasión endotelial. Además, estas proteinasas degradan las proteínas extracelulares, liberando los factores de crecimiento ligados a la matriz, como VEGF y FGF-2, que estimulan la angiogenia. Las proteinasas también pueden liberar inhibidores, como la *endostatina*, un pequeño fragmento del colágeno que inhibe la proliferación endotelial y la angiogenia. La expresión de la integrina $\alpha_v\beta_3$ en las células endoteliales se estimula por la hipoxia y tiene múltiples efectos sobre la angiogenia; interactúa con una metaloproteinasas (MMP-2, que se comenta más adelante), se une a VEGFR-2 y regula su actividad y media en la adhesión de los componentes de la MEC, como fibronectina, trombospondina y OPN.⁷²

La revisión de los componentes de la MEC, las interacciones entre la matriz y las células y los mecanismos de la angiogenia sientan las bases para comentar la cicatrización de los tejidos, que implica una reparación y la formación de cicatrices, poniendo especial énfasis en los pasos y mecanismos fundamentales de la curación de las heridas cutáneas.

CURACIÓN DE LAS HERIDAS CUTÁNEAS

La curación de las heridas cutáneas se divide en tres fases: inflamación, proliferación y maduración⁸⁶ (fig. 3-18). Estas fases se solapan y su distinción es algo arbitrario, pero ayudan a comprender la secuencia de acontecimientos que suceden durante la cicatrización de las heridas cutáneas. La agresión inicial determina la adherencia de las plaquetas con agregación y formación de un coágulo sobre la superficie de la herida, lo que provoca *inflamación*. En la *fase proliferativa* se forma tejido de granulación, proliferación y migración de células del tejido conjuntivo, y reepitelización de la superficie de la herida. La *maduración* implica el depósito de MEC, el remodelado tisular y la contracción de la herida.

La forma más sencilla de reparación de una herida cutánea es la cicatrización de una incisión quirúrgica limpia no infectada, que se aproxima con puntos quirúrgicos (fig. 3-19). Este tipo de curación se suele llamar *cierre primario* o *curación por primera intención*.⁸⁶⁻⁸⁸

La incisión determina la muerte de un número limitado de células epiteliales y del tejido conjuntivo, y la rotura de la continuidad de la membrana basal epitelial. *Se produce una reepitelización para cerrar la herida con formación de una cicatriz relativamente fina.* El proceso de reparación es más complicado en las heridas escisionales, que generan un gran defecto sobre la superficie cutánea con amplia pérdida de células y tejidos. *La curación de estas heridas se asocia a una reacción inflamatoria más intensa, con formación de tejido de granulación abundante (se comenta más adelante) y amplios depósitos de colágeno, que dan lugar a una cicatriz importante, que en general se contrae.* Este tipo de curación se suele llamar *cierre secundario* o *curación por segunda intención* (v. figs. 3-19 y 3-20). A pesar de estas diferencias, los mecanismos básicos de la curación primaria (primera intención) o secundaria (segunda intención) son parecidos. Se describen de forma conjunta, analizando las diferencias cuando existan.

Un gran número de factores de crecimiento y citocinas participan en la cicatrización de las heridas cutáneas.⁸⁹ La tabla 3-4 resume los principales agentes y los pasos del proceso de reparación en los que participan. A continuación se comenta la secuencia de acontecimientos en la cicatrización de una herida.

Formación del coágulo de sangre. La aparición de heridas condiciona la activación rápida de las vías de la coagulación, con *formación de un coágulo de sangre en la superficie de la herida* (v. capítulo 4). Además de eritrocitos atrapados, el coágulo contiene fibrina, fibronectina y componentes del complemento. *El coágulo permite detener la hemorragia y también sirve como andamiaje para las células que migran y que son atraídas por los factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas liberadas en la zona.*⁸⁹ La liberación de VEGF aumenta la permeabilidad de los vasos y causa edema. Sin embargo, se produce la deshidratación en la superficie externa del coágulo, que forma la costra que tapiza la herida. En las heridas que provocan grandes defectos de tejido, el coágulo de fibrina es más grande y se produce más exudado y restos necróticos en la zona dañada. En 24 h aparecen *neutrófilos* en los márgenes de la incisión, que aprovechan el andamiaje creado por el coágulo de fibrina para entrar. Liberan enzimas proteolíticas que limpian los restos y las bacterias invasoras.

Formación de tejido de granulación. Los fibroblastos y las células endoteliales vasculares proliferan durante las primeras 24-72 h del proceso de reparación para crear un tipo especializado de tejido, que se llama *tejido de granulación*, que es una característica de la reparación tisular. El término se debe al aspecto blando, rosado y granular de la superficie de la herida. Su característica histológica típica es la *presencia de neovasos pequeños (angiogenia) y la proliferación de fibroblastos* (fig. 3-21). Estos neovasos tienen fugas y permiten la salida de proteínas plasmáticas y líquido al espacio extravascular. Por tanto, el tejido de granulación nuevo suele ser edematoso. El tejido de granulación invade de forma progresiva el espacio de la incisión; la cantidad de tejido de granulación *formada depende del tamaño del defecto tisular creado por la herida y de la intensidad de la inflamación*. Por tanto, es mucho más llamativo en la curación por segunda intención. A los 5-7 días, el tejido de granulación rellena la zona lesionada y la neovascularización es máxima. Los mecanismos de la angiogenia en el proceso de reparación se han comentado antes en este mismo capítulo.

Proliferación celular y depósito de colágeno. Los neutrófilos se sustituyen en gran parte por *macrófagos* en 48-96 h. *Los macrófagos son elementos celulares claves en la reparación tisular* responsables de eliminar los restos extracelulares, fibrina y otros cuerpos extraños en el lugar de la reparación, y de inducir la angiogenia y el depósito de MEC (fig. 3-22).

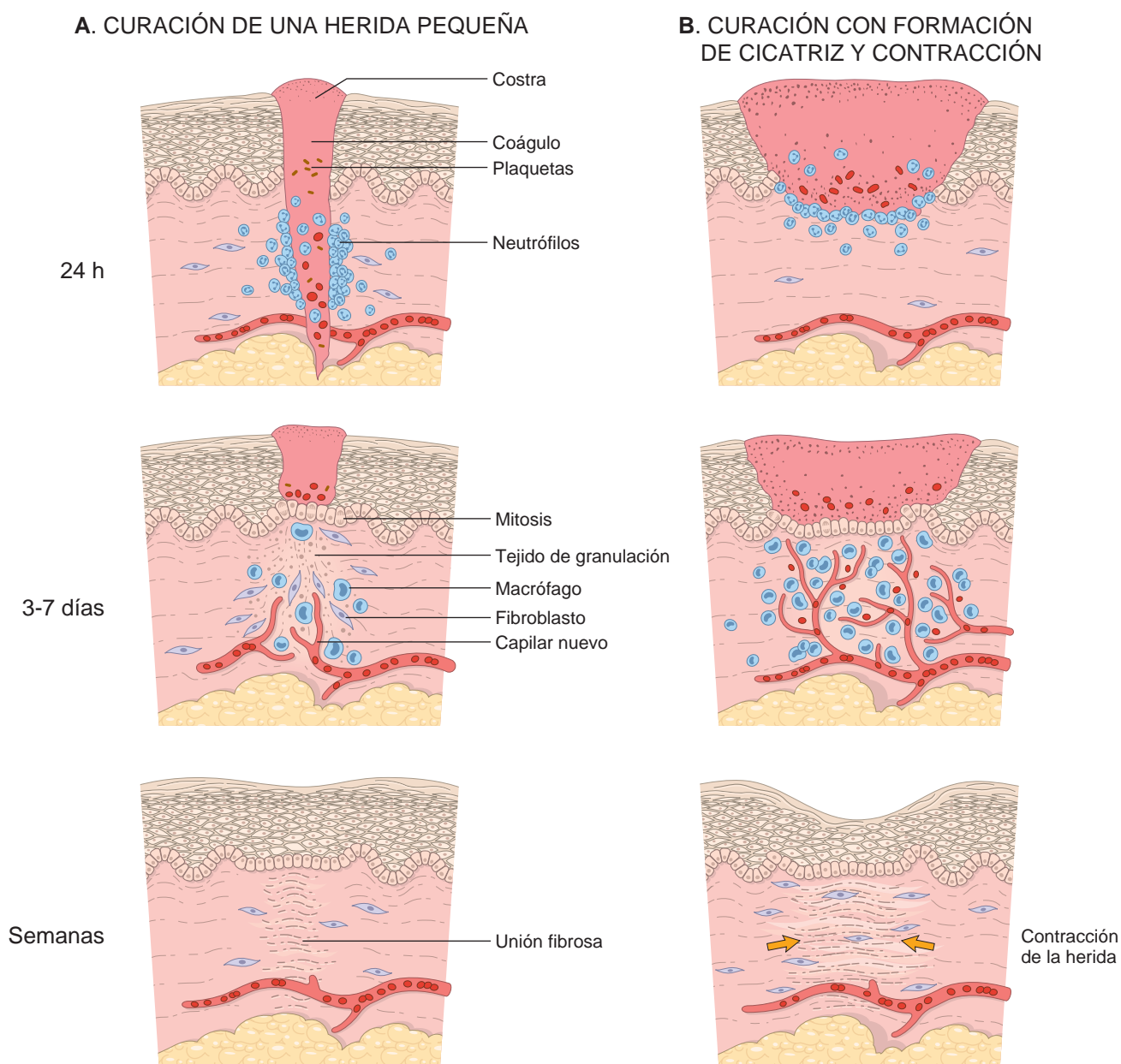


FIGURA 3-19 Curación de la herida y formación de la cicatriz. **A.** Curación de la herida que determina poca pérdida de tejido: obsérvese la pequeña cantidad de tejido de granulación y la formación de una cicatriz delgada con contracción mínima. **B.** Curación de una herida extensa: obsérvese la gran cantidad de tejido de granulación y tejido cicatricial y la contracción de la herida.

La emigración de los fibroblastos hacia el foco de lesión viene regulada por las quimiocinas, TNF, PDGF, TGF- β y FGF. La consiguiente proliferación se activa por múltiples factores de crecimiento, incluidos PDGF, EGF, TGF- β , FGF y las citocinas IL-1 y TNF (v. tabla 3-4). Los macrófagos son la fuente principal de estos factores, aunque otras células inflamatorias y las plaquetas también pueden producirlas. Ahora ya se reconocen fibras de colágeno en los márgenes de la incisión, pero al principio están orientadas de forma vertical y no establecen puentes en la incisión. A las 24-48 h, brotes de células epiteliales se desplazan desde el margen de la herida (inicialmente con escasa proliferación celular), siguiendo los márgenes cortados de la dermis, y depositan componentes de la membrana basal conforme avanzan. Se fusionan en la línea media por debajo de la costra superficial, produciendo una capa epitelial continua delgada que cierra

la herida. La epitelización completa de la herida es mucho más lenta en las cicatrices por segunda intención, porque el espacio que se debe salvar es mucho más extenso. La consiguiente proliferación epitelial engruesa la epidermis. Los macrófagos estimulan la producción de FGF-7 (factor de crecimiento de los queratinocitos) e IL-6 en los fibroblastos, que se encargan de estimular la migración y proliferación de los queratinocitos. Otros mediadores de la reepitelización son HGF y HB-EGF.⁸⁹ La transmisión de señales a través del receptor de las quimiocinas CXCR 3 también estimula la reepitelización de la piel.

Al tiempo que se produce la epitelización, aumenta la cantidad de fibrillas de colágeno, que empiezan a puentear la incisión. Al principio se produce una matriz provisional, que comprende fibrina, fibronectina plasmática y colágeno de tipo III, pero pronto se

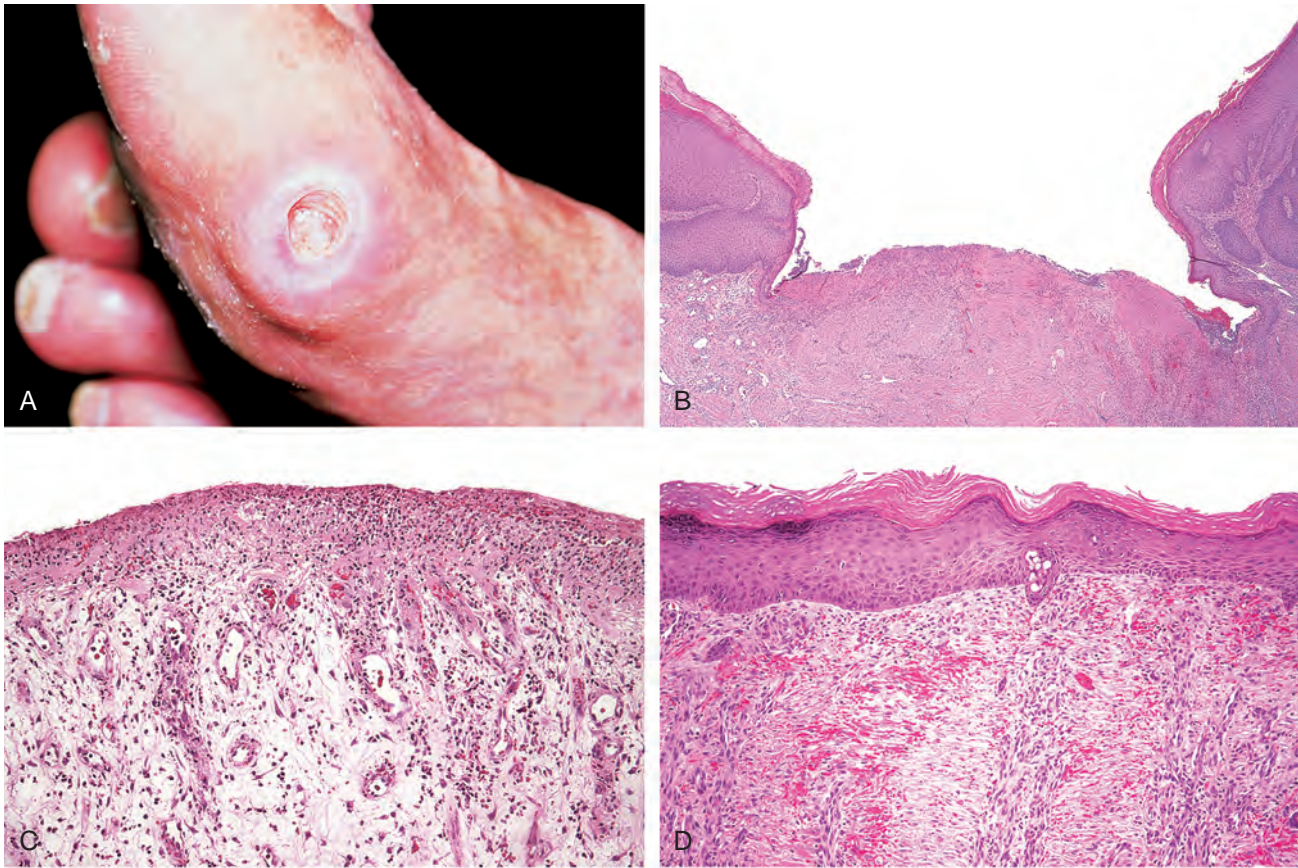


FIGURA 3-20 Curación de las úlceras cutáneas. **A.** Úlcera por presión de la piel, que se suele encontrar en diabéticos. La imagen histológica muestra: una úlcera cutánea con una gran solución de continuidad amplia entre los márgenes de la lesión (**B**), una delgada capa de reepitelización epidérmica con amplia formación de tejido de granulación en la dermis (**C**) y reepitelización mantenida de la epidermis con contracción de la herida (**D**). (Por cortesía de Z. Argenyi, MD, University of Washington, Seattle, WA.)

sustituye por otra matriz constituida por colágeno de tipo I principalmente. *TGF- β* es el agente fibrogénico más importante (v. tabla 3-4). Lo producen la mayor parte de las células del tejido de granulación y determina la migración y proliferación de los fibroblastos, aumenta la síntesis de colágeno y fibronectina, y reduce la degradación de la MEC por las metaloproteinasas. La epidermis recupera su grosor y arquitectura normales y la queratinización de superficie.

Formación de la cicatriz. El infiltrado leucocitario, el edema y el aumento de la vascularización desaparecen en gran parte durante la segunda semana. Empieza el blanqueamiento, que se debe al aumento de la cantidad de colágeno dentro de la zona de la herida y la regresión

de los canales vasculares. En último término, el esqueleto de tejido de granulación original queda convertido en una cicatriz pálida avascular, constituida por fibroblastos fusiformes, colágeno denso, fragmentos de tejido elástico y otros elementos de la MEC. Los apéndices dérmicos que se han destruido en la línea de la incisión se pierden de forma permanente, aunque en las ratas se pueden desarrollar nuevos folículos pilosos en las grandes heridas en cicatrización bajo la estimulación de Wnt.⁹⁰ Esto sugiere que cuando se aplican los tratamientos adecuados podría conseguirse un recrecimiento de los apéndices cutáneos en humanos cuando se cicatriza una herida. *Al final del primer mes, la cicatriz está constituida por tejido conjuntivo acelular sin inflamación y recubierto de epidermis intacta.*

Contracción de la herida. La contracción de la herida se suele producir en las heridas extensas. La contracción ayuda a cerrar la herida, porque disminuye el espacio entre los extremos dérmicos y la superficie de la lesión. Por tanto, es un rasgo importante en la cicatrización por segunda intención. Los pasos iniciales de la contracción de la herida implican la formación, en el margen de la misma, de una red de *miofibroblastos* que expresan la α -actina de músculo liso y la vimentina. Estas células presentan características ultraestructurales de músculo liso, contraen el tejido de la herida y pueden producir grandes cantidades de componentes de la MEC (v. comentario sobre cicatrices hipertróficas en este capítulo), como colágeno de tipo I, tenascina C, SPARC y fibronectina extradominio.⁹¹ Los miofibroblastos se forman a partir de los fibroblastos tisulares por acción de PDGF, TGF- β y FGF-2, liberados por los macrófagos en

TABLA 3-4 Factores de crecimiento y citocinas que afectan a los distintos pasos de la cicatrización de las heridas

Quimiotaxis de monocitos	Quimiocinas, TNF, PDGF, FGF, TGF- β
Migración/replicación de los fibroblastos	PDGF, EGF, FGF, TGF- β , TNF, IL-1
Replicación de queratinocitos	HB-EGF, FGF-7, HGF
Angiogenia	VEGF, angiopoyetinas, FGF
Síntesis de colágeno	TGF- β , PDGF
Secreción de colagenasa	PDGF, FGF, TNF, inhibe TGF- β

HB-EGF, EGF que se une a la heparina; IL-1, interleucina 1; TNF, factor de necrosis tumoral; las demás abreviaturas se recogen en la tabla 3-1.

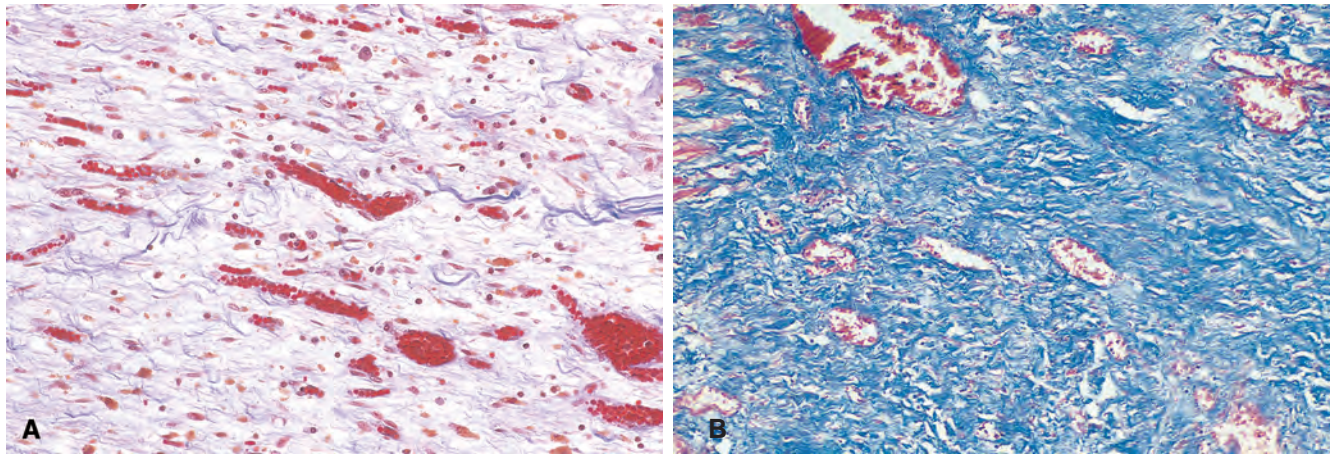


FIGURA 3-21 **A.** Tejido de granulación que muestra numerosos vasos, edema y una MEC laxa que alberga ocasionales células inflamatorias. El colágeno se tiñe de azul en esta tinción tricrómica; en este momento se reconoce mínimo colágeno maduro. **B.** Tinción tricrómica de una cicatriz madura que muestra colágeno denso con ocasionales canales vasculares dispersos.

el lecho de la herida, aunque también se pueden originar a partir de precursores medulares llamados fibrocitos o de células epiteliales mediante el proceso de transición entre epitelio y mesénquima.

Remodelado del tejido conjuntivo. El cambio de un tejido de granulación por una cicatriz implica cambios en la composición de la MEC. El equilibrio entre la síntesis y la degradación de MEC determina el remodelado del soporte de tejido conjuntivo: un rasgo importante de la reparación tisular. Algunos de los factores de crecimiento que estimulan la síntesis de colágeno y otras moléculas de tejido conjuntivo modulan también la síntesis y activación de las metaloproteinasas, enzimas que degradan estos componentes de la MEC.

La degradación del colágeno y otras proteínas de la MEC se consigue por las metaloproteinasas de la matriz (MMP), una familia de enzimas que incluye más de 20 miembros que comparten un dominio proteasa de cinc de 180 residuos (las MMP se deben distinguir de la elastasa de neutrófilos, catepsina G, cininas, plasmina y otras importantes enzimas proteolíticas, que también degradan los componentes de la MEC y que son *proteasas de serina*, no metaloenzimas). Las metaloproteinasas de matriz incluyen *colagenasas intersticiales* (MMP-1, 2 y 3), que rompen el colágeno fibrilar de los tipos I, II y III; las *gelati-*

nasas (MMP-2 y 9), que degradan el colágeno amorfo y la fibronectina; *estromelisin* (MMP-3, 10 y 11), que actúan sobre diversos componentes de la MEC, incluidos los proteoglucanos, la laminina, la fibronectina y los colágenos amorfos; y una familia de *MMP ligadas a la membrana* (ADAM), que se comentan a continuación. Las MMP se producen en los fibroblastos, macrófagos, neutrófilos, células sinoviales y algunas células epiteliales. Su secreción se induce por factores de crecimiento (PDGF, FGF), citocinas (IL-1, TNF) y fagocitosis en los macrófagos, y se inhibe por TGF- β y esteroides. Las colagenasas rompen el colágeno en condiciones fisiológicas. Se sintetizan como un precursor latente (procolagenasa) que se activa por sustancias químicas, como los radicales libres generados durante el estallido respiratorio oxidativo de los leucocitos, y proteinasas (plasmina). Tras su formación, las colagenasas activadas se inhiben con rapidez por una familia de *inhibidores de las metaloproteinasas* específicos de cada tejido, que se producen por la mayor parte de las células mesenquimatosas y que impiden la acción descontrolada de estas proteasas. Las colagenasas y sus inhibidores resultan esenciales para el desbridamiento de los tejidos lesionados y el remodelado de tejido conjuntivo necesario para la reparación del defecto.

Una familia extensa e importante de enzimas relacionadas con las MMP se llama ADAM (familia de la desintegrina y del dominio de la metaloproteinasas). La mayor parte de las ADAM están ancladas a través de un dominio transmembrana único a la superficie celular. ADAM-17 (llamada también TACE, que significa enzima convertidora de TNF) degrada las formas precursoras de TNF y TGF- α ligadas a la membrana y libera las moléculas activas. La deficiencia de ADAM-17 en los ratones produce mortalidad embrionaria o neonatal asociada a hipoplasia pulmonar. Los miembros de la familia ADAM participan también en la patogenia del asma bronquial (v. capítulo 15) y las microangiopatías trombóticas (v. capítulo 13).

Recuperación de la fuerza tensil. Los colágenos fibrilares (sobre todo el colágeno de tipo I) forman una parte importante del tejido conjuntivo en los lugares de reparación y son fundamentales para la recuperación de la fuerza en las heridas en cicatrización. Sin embargo, la acumulación neta de colágeno depende no sólo del aumento de la síntesis, sino de la reducción de la degradación. ¿Cuánto tarda una herida cutánea en recuperar la máxima resistencia? Cuando se retiran los puntos de una herida incisional quirúrgica, en general al final de la primera semana, la resistencia de la herida es un 10% la de la piel no dañada. La resistencia de la herida aumenta

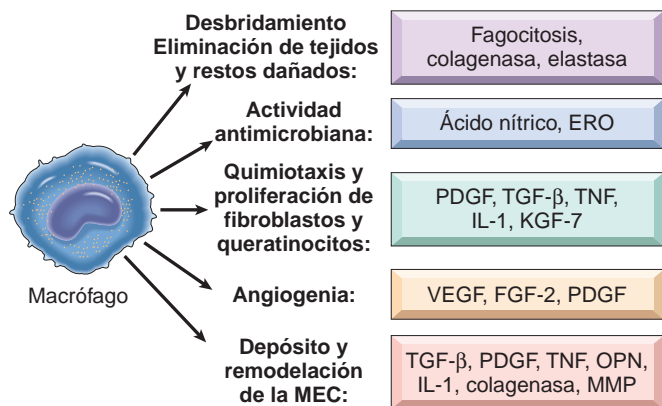


FIGURA 3-22 Papeles múltiples de los macrófagos en la cicatrización de las heridas. Los macrófagos participan en el desbridamiento de las heridas, tienen acciones antimicrobianas, estimulan la quimiotaxis y la activación de las células inflamatorias y los fibroblastos, inducen la angiogenia y estimulan la remodelación y síntesis de la matriz. ERO, especies reactivas del oxígeno.

con rapidez en las 4 semanas siguientes, se retrasa hacia el tercer mes tras la incisión original y llega a un equilibrio con recuperación del 70-80% de la fuerza tensil de la piel no lesionada. La menor resistencia tensil de la piel cicatrizada puede persistir toda la vida. La recuperación de la fuerza tensil se debe al exceso de síntesis de colágeno sobre la degradación durante los primeros 2 meses del proceso de cicatrización y, en momentos posteriores, a modificaciones estructurales de las fibras de colágeno (enlaces cruzados, tamaño mayor de las fibras) cuando se detiene la síntesis de colágeno.

FACTORES LOCALES Y SISTÉMICOS QUE CONDICIONAN LA CICATRIZACIÓN DE LAS HERIDAS

La adecuación de la reparación de la herida se puede alterar por factores sistémicos y locales del huésped.

Los factores sistémicos incluyen los siguientes:

- La **nutrición** afecta mucho a la cicatrización de las heridas. Por ejemplo, las deficiencias de proteínas, y sobre todo la de vitamina C, inhiben la síntesis de colágeno y retrasan la curación.
- El **estado metabólico** puede influir en la cicatrización. Por ejemplo, la diabetes mellitus se asocia a un retraso en la cicatrización, como consecuencia de la microangiopatía que con frecuencia caracteriza a esta enfermedad (v. capítulo 24).
- El **estado circulatorio** puede modular la cicatrización. Una **irrigación inadecuada**, causada en general por aterosclerosis o alteraciones venosas (p. ej., vena varicosa) que retrasa el retorno venoso, también altera la cicatrización.
- Las **hormonas**, como los **glucocorticoides**, tienen un efecto antiinflamatorio bien demostrado que condiciona distintos elementos de la inflamación. Estos compuestos también inhiben la síntesis de colágeno.

Los factores locales que influyen en la cicatrización incluyen:

- La **infección** es la causa más importante de retraso en la cicatrización, porque determina lesiones tisulares persistentes e inflamación.
- Los **factores mecánicos**, como una movilización precoz de las heridas, pueden retrasar la cicatrización al comprimir los vasos y separar los márgenes de las heridas.

- Los **cuerpos extraños**, como los puntos innecesarios o los fragmentos de acero, cristal e incluso hueso, también impiden la cicatrización.
- **Tamaño, localización y tipo de herida.** Las heridas de regiones muy vascularizadas, como la cara, se curan antes que las de zonas peor irrigadas, como los pies. Como se ha comentado antes, las pequeñas lesiones incisionales se cicatrizan más rápido y dan lugar a menos cicatrices que las heridas escisionales extensas o producidas por traumatismos cerrados.

ASPECTOS PATOLÓGICOS DE LA REPARACIÓN

Las complicaciones durante la cicatrización de las heridas se pueden relacionar con alteraciones en cualquiera de los elementos básicos del proceso reparativo. Estas alteraciones se pueden agrupar en tres categorías generales: 1) **formación deficiente de la cicatriz**; 2) **formación excesiva de componentes de la reparación**, y 3) **formación de contracturas**.

- La **formación inadecuada de tejido de granulación o del ensamblaje de la cicatriz** puede causar dos tipos de complicaciones: **dehiscencia de la herida y ulceración**. La dehiscencia o rotura de una herida es más frecuente tras la cirugía abdominal y se debe al aumento de la presión abdominal. Los vómitos, la tos o el íleo pueden generar estrés mecánico sobre una herida abdominal. Las heridas se pueden ulcerar porque tienen una vascularización inadecuada durante la cicatrización. Por ejemplo, las heridas de las extremidades inferiores en pacientes con enfermedad vascular periférica aterosclerótica se ulceran de forma típica (v. capítulo 11). Las heridas que no se curan aparecen también en zonas insensibles. Estas úlceras neuropáticas se describen en ocasiones en enfermos con neuropatía periférica diabética (v. capítulos 24 y 27).
- Una **formación excesiva de los componentes del proceso de reparación** puede dar lugar a cicatrices hipertróficas o queloides. La acumulación de una excesiva cantidad de colágeno puede generar una cicatriz elevada, que se llama **cicatriz hipertrófica**; si el tejido cicatricial se extiende más allá de los márgenes de la herida original y no regresa, se denomina **queloide** (fig. 3-23). La formación de queloides parece depender de una predisposición individual y por motivos desconocidos esta alteración es algo más frecuente en los afroamericanos. Las cicatrices hipertróficas se suelen observar tras

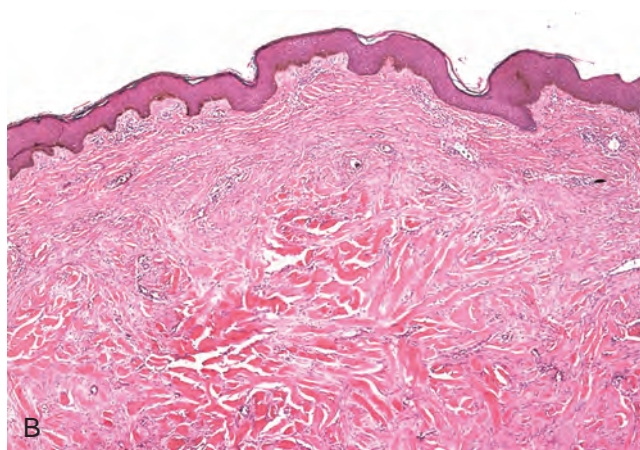


FIGURA 3-23 Queloides. **A.** Excesivo depósito de colágeno en la piel que da lugar a una cicatriz elevada, que se llama queloide. **B.** Obsérvese el grueso tejido conjuntivo depositado en la dermis. (**A**, tomado de Murphy GF, Herzig AJ: Atlas of Dermatopathology. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 219; **B**, por cortesía de Z. Argenyi, MD, University of Washington, Seattle, WA.)



FIGURA 3-24 Contracción de la herida. Contracción importante de una herida tras una quemadura profunda. (Tomado de Aarabi S et al: Hypertrophic scar formation following burns and trauma: new approaches to treatment. PLOS Med 4:e234, 2007.)

lesiones térmicas o traumáticas que afectan a las capas profundas de la dermis. Se produce colágeno por los miofibroblastos, que persisten en la lesión gracias a la producción autocrina de TGF- β y el establecimiento de adherencias focales.⁹²

La *granulación exuberante* es otro tipo de alteración de la cicatrización que consiste en la formación de una cantidad excesiva de tejido de granulación, que protruye por encima del nivel de la piel circundante y bloquea el proceso de reepitelización (este proceso se ha llamado, con gran fervor literario, la *carne orgullosa*). El tejido de granulación excesivo se debe extirpar con el bisturí eléctrico o mediante resección quirúrgica para permitir la recuperación de la continuidad del epitelio. Por último (y por suerte, con escasa frecuencia), las cicatrices incisionales o las lesiones traumáticas pueden seguirse de la proliferación exuberante de fibroblastos y otros elementos del tejido conjuntivo que pueden, de hecho, reci-

divar tras la resección. Este tipo de lesiones se llaman *desmoides* o *fibromatosis agresivas*, y se consideran lesiones intermedias entre las proliferaciones tumorales benignas y malignas (aunque de bajo grado). La frontera entre las hiperplasias benignas propias de la reparación y las neoplasias es muy poco nítida (v. capítulo 7).

- La *contracción* del tamaño de la herida es una parte importante del proceso de cicatrización normal. Una exageración de este proceso da lugar a la *contractura* y provoca deformidades en las heridas y los tejidos circundantes. Las contracturas se desarrollan con especial frecuencia en las palmas, plantas y la superficie anterior del tórax. Las contracturas se suelen observar tras quemaduras graves y pueden limitar el movimiento de las articulaciones (fig. 3-24).

Fibrosis

El depósito de colágeno forma parte de la cicatrización normal de las heridas. Sin embargo, el término *fibrosis* se aplica de forma más amplia para aludir al depósito excesivo de colágeno y otros componentes de la MEC en un tejido. Como se ha comentado antes, los términos *cicatriz* y *fibrosis* se usan como sinónimos, pero *fibrosis* suele aludir al depósito de colágeno en las enfermedades crónicas. Los mecanismos básicos asociados al desarrollo de fibrosis en las enfermedades inflamatorias crónicas se parecen, en general, a los mecanismos de cicatrización de las heridas cutáneas descritos en este capítulo. Sin embargo, a diferencia de los estímulos de corta duración que activan la secuencia ordenada de pasos implicados en la cicatrización de las heridas cutáneas, los estímulos lesivos ocasionados por infecciones, reacciones autoinmunitarias, traumatismos y otros tipos de daños tisulares persisten en las enfermedades crónicas, provocando disfunción y, con frecuencia, insuficiencia orgánica.

La persistencia de una lesión se asocia a inflamación crónica, que se caracteriza por la proliferación y activación de linfocitos y macrófagos, y la producción de abundantes factores de crecimiento inflamatorios y fibrogénicos y citocinas, que se han comentado antes y se resumen en la figura 3-25.

La respuesta del huésped frente a los estímulos lesivos se organiza para tratar de eliminarlos y luego reparar el daño. Como se comentó en el capítulo 2 (v. fig. 2-10), la onda inicial de respuesta del huésped frente a los invasores externos y el daño tisular genera «macrófagos

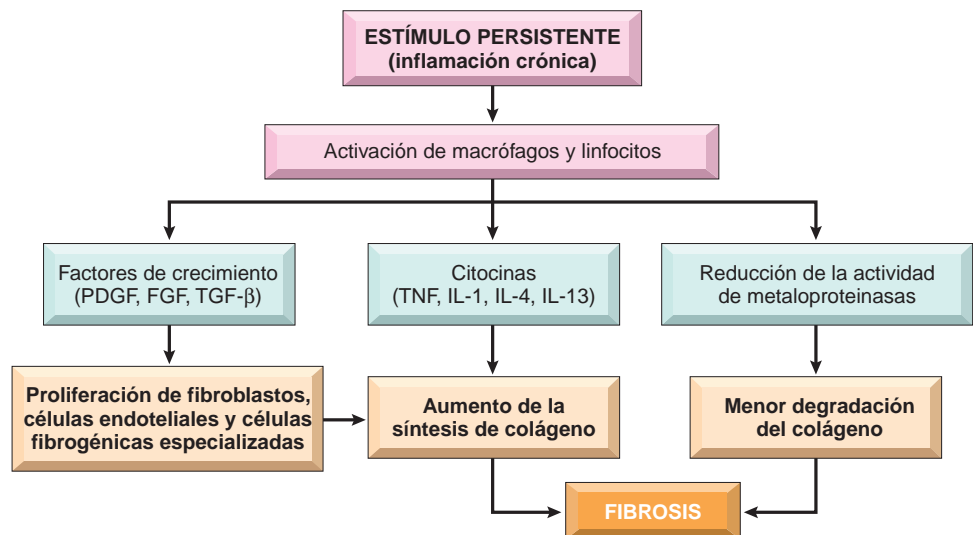


FIGURA 3-25 Desarrollo de fibrosis en la inflamación crónica. El estímulo persistente de la inflamación crónica activa los macrófagos y los linfocitos y determina la producción de factores de crecimiento y citocinas, que aumentan la síntesis de colágeno. El depósito de colágeno se potencia mediante una reducción de la actividad de las metaloproteinasas.

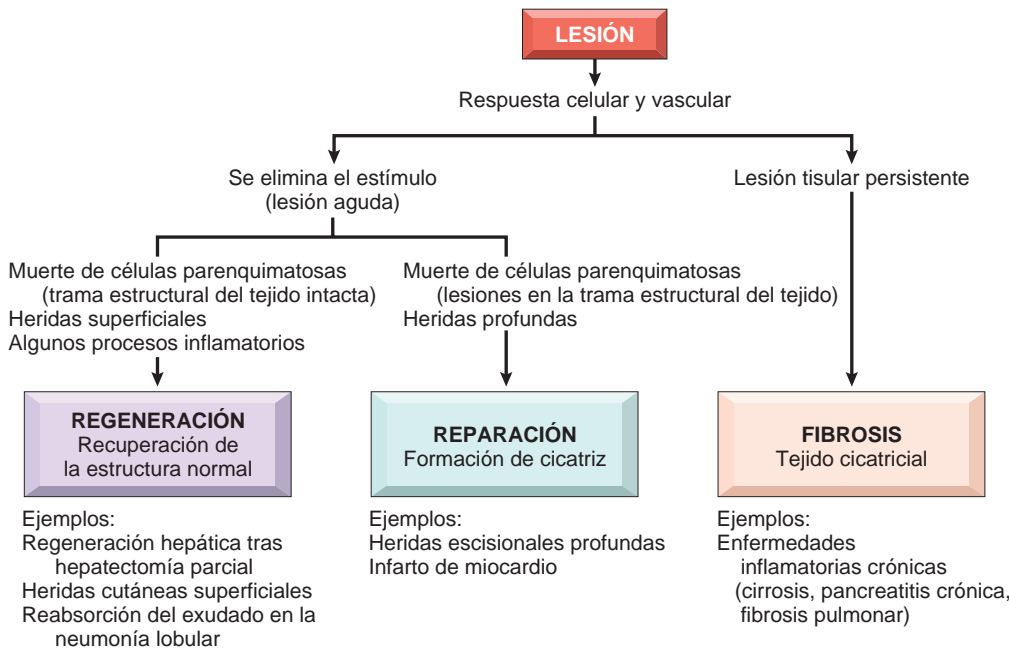


FIGURA 3-26 Reparación, regeneración y fibrosis tras una lesión con inflamación.

activados por la vía clásica», que consiguen ingerir y destruir los microbios y tejidos muertos de una forma eficaz. A continuación, se acumulan los «macrófagos activados por vía alternativa», que suprimen las actividades microbicidas e intervienen en la remodelación tisular, al tiempo que inducen la angiogenia y la formación de cicatrices.⁹³ Las citocinas que inducen la activación de los macrófagos por la vía clásica las producen los linfocitos T_H1 y corresponden sobre todo a IFN- γ y TNF, mientras que la activación por vía alternativa de los macrófagos se suele inducir por IL-4 e IL-13, citocinas elaboradas en los linfocitos T_H2 y otras células como los mastocitos y eosinófilos. Los macrófagos activados por la vía alternativa producen TGF- β y otros factores de crecimiento implicados en los procesos de reparación.

TGF- β *casi siempre participa como un importante agente fibrogénico* (v. tabla 3-4) en estas enfermedades, independientemente de la causa original. Se produce por la mayor parte de las células del tejido de granulación e induce la emigración y proliferación de los fibroblastos, aumenta la síntesis de colágeno y fibronectina y reduce la degradación de la MEC, porque inhibe las metaloproteinasas. Las concentraciones de TGF- β en los tejidos no se regulan principalmente por la transcripción del gen, sino que dependen de la activación tras la transcripción del TGF- β latente, la velocidad de secreción de la molécula activa y factores de la MEC que fomentan o reducen la actividad de TGF- β .

Los mecanismos responsables de la activación del TGF- β en la fibrosis no se conocen de forma exacta, pero la muerte celular mediante apoptosis o necrosis y la producción de especies reactivas del oxígeno parecen importantes activadores, independientemente del tejido. Del mismo modo, las células que producen el colágeno tras ser estimuladas por TGF- β varían según el tejido. En la mayor parte de los casos, como la fibrosis pulmonar o renal, los miofibroblastos (comentados ya en este capítulo) son la principal fuente del colágeno, mientras que en la cirrosis hepática las principales productoras de colágeno son las células estrelladas.

Estudios recientes han aportado pruebas del importante papel de la osteopontina (OPN) en la cicatrización de las heridas y la fibrosis.⁷⁷ La OPN se expresa mucho en la fibrosis a nivel cardíaco, pulmonar, hepático, renal y en algunos tejidos más. En experimentos animales, el bloqueo de la expresión de OPN durante la cicatrización de las heridas reduce la formación de tejido de granulación y cicatrices.⁹⁴ Aunque los mecanismos mediante los cuales la OPN estimula la fibrosis no se comprenden bien, los datos recientes demuestran que OPN es un mediador de la diferenciación de los miofibroblastos inducidos por TGF- β .

A diferencia de las heridas en adultos, las heridas de la piel fetal se curan sin cicatriz.^{95,96} Se han planteado varios factores para estimular esta curación sin cicatrices, como la secreción de formas no fibrogénicas de TGF- β , carencia de osteopontina o la ausencia de una respuesta T_H2 , pero no se han obtenido resultados concretos. Dada la grave disfunción orgánica secundaria a la fibrosis, se están realizando intensos esfuerzos por desarrollar agentes antifibróticos útiles. Dentro de los agentes que se están estudiando, cabe citar los inhibidores de la unión o transmisión de señales por TGF- β , los inhibidores de la angiogenia, los antagonistas de los receptores de tipo señuelo y el receptor de degeneración IL-13 α_2 , que bloquea la IL-13.

Los trastornos fibróticos incluyen múltiples cuadros, como la cirrosis hepática, la esclerosis sistémica, las enfermedades fibrosantes pulmonares (*fibrosis pulmonar idiopática*, *neumoconiosis* y *fibrosis pulmonar secundaria a radiación o fármacos*), *pancreatitis crónica*, *glomerulonefritis* y *pericarditis constrictiva*. Estos procesos se comentan en los capítulos correspondientes de esta obra.

Aquí termina el comentario, que se empezó en el capítulo 1, sobre las lesiones celulares y tisulares, la reacción inflamatoria frente a estas lesiones (v. capítulo 2) y la cicatrización de los tejidos mediante regeneración y reparación. En la figura 3-26 se resumen las interacciones entre estos procesos.

BIBLIOGRAFÍA

- Goss RJ: Regeneration versus repair. In Cohen IK, Diegelman RF, Lindblad WJ, (eds): Wound Healing: Biochemical and Clinical Aspects, Philadelphia, WB Saunders, 1992, p. 20.
- Fausto N, Campbell JS: The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mech Dev* 120:117, 2003.
- Mimeault M, et al: Stem cells: a revolution in therapeutics—recent advances in stem cell biology and their therapeutic applications in regenerative medicine and cancer therapies. *Clin Pharmacol Ther* 82:252, 2007.
- Ott HC, et al: Perfusion-decellularized matrix: using nature's platform to engineer a bioartificial heart. *Nat Med* 14:213, 2008.
- Pellettieri J, Alvarado AS: Cell turnover and adult tissue homeostasis: from humans to planarians. *Annu Rev Genet* 41:83, 2007.
- Park IH, et al: Disease-specific induced pluripotent stem cells. *Cell* 134:877, 2008.
- Gardner RL: Stem cells and regenerative medicine: principles, prospects and problems. *C R Biol* 330:465, 2007.
- Schroeder M: Asymmetric cell division in normal and malignant hematopoietic precursor cells. *Cell Stem Cell* 1:479, 2007.
- Conover JC, Notti RQ: The neural stem cell niche. *Cell Tissue Res* 331:211, 2008.
- Moore KA, Lemischka IR: Stem cells and their niches. *Science* 311:1880, 2006.
- Xie T, Li L: Stem cells and their niche: an inseparable relationship. *Development* 134:2001, 2007.
- Takahashi K, et al: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131:861, 2007.
- Yu J, et al: Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 318:1916, 2007.
- Wu DC, et al: Embryonic stem cell transplantation: potential applicability in cell replacement therapy and regenerative medicine. *Front Biosci* 12:4525, 2007.
- Laflamme MA, et al: Cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells in pro-survival factors enhance function of infarcted rat hearts. *Nat Biotechnol* 25:1015, 2007.
- Manis JP: Knock out, knock in, knock down—genetically manipulated mice and the Nobel Prize. *N Engl J Med* 357:2426, 2007.
- Paterson L, et al: Application of reproductive biotechnology in animals: implications and potentials. Applications of reproductive cloning. *Anim Reprod Sci* 79:137, 2003.
- Han Z, et al: Therapeutic cloning: status and prospects. *Curr Opin Mol Ther* 9:392, 2007.
- Okita K, et al: Generation of germline-competent induced pluripotent stem cells. *Nature* 448:313, 2007.
- Lowry WE, et al: Generation of human induced pluripotent stem cells from dermal fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:2883, 2008.
- Chambers I, et al: Nanog safeguards pluripotency and mediates germline development. *Nature* 450:1230, 2007.
- Chen L, Daley GQ: Molecular basis of pluripotency. *Hum Mol Genet* 17:R23, 2008.
- Hanna J, et al: Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. *Science* 318:1920, 2007.
- Aoi T, et al: Generation of pluripotent stem cells from adult mouse liver and stomach cells. *Science* 321:699, 2008.
- Hanna J, et al: Direct reprogramming of terminally differentiated mature B lymphocytes to pluripotency. *Cell* 133:250, 2008.
- Nakagawa M, et al: Generation of induced pluripotent stem cells without Myc from mouse and human fibroblasts. *Nat Biotechnol* 26:101, 2008.
- Barker N, et al: Identification of stem cells in the small intestine and colon by marker gene *Lgr5*. *Nature* 449:1003, 2007.
- Thorgeirsson SS, Grisham JW: Hematopoietic cells as hepatocyte stem cells: a critical review of the evidence. *Hepatology* 43:2, 2006.
- Rizvi AZ, et al: Bone marrow-derived cells fuse with normal and transformed intestinal stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:6321, 2006.
- Camargo FD, et al: Hematopoietic myelomonocytic cells are the major source of hepatocyte fusion partners. *J Clin Invest* 113:1266, 2004.
- Vieyra DS, et al: Plasticity and tissue regenerative potential of bone marrow-derived cells. *Stem Cell Rev* 1:65, 2005.
- Massberg S, et al: Immunosurveillance by hematopoietic progenitor cells trafficking through blood, lymph, and peripheral tissues. *Cell* 131:994, 2007.
- Bryder D, et al: Hematopoietic stem cells: the paradigmatic tissue-specific stem cell. *Am J Pathol* 169:338, 2006.
- Levesque JP, Winkler IG: Mobilization of hematopoietic stem cells: state of the art. *Curr Opin Organ Transplant* 13:53, 2008.
- Fox JM, et al: Recent advances into the understanding of mesenchymal stem cell trafficking. *Br J Haematol* 137:491, 2007.
- Caplan AI: Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol* 213:341, 2007.
- Fausto N: Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology* 39:1477, 2004.
- Taupin P: Adult neural stem cells, neurogenic niches, and cellular therapy. *Stem Cell Rev* 2:213, 2006.
- Okano H, et al: Regeneration of the central nervous system using endogenous repair mechanisms. *J Neurochem* 102:1459, 2007.
- Sieber-Blum M, Hu Y: Epidermal neural crest stem cells (EPI-NCSC) and pluripotency. *Stem Cell Rev*, Epub, August 2008.
- Fuchs E: Skin stem cells: rising to the surface. *J Cell Biol* 180:273, 2008.
- Braun KM, Prowse DM: Distinct epidermal stem cell compartments are maintained by independent niche microenvironments. *Stem Cell Rev* 2:221, 2006.
- Watt FM, et al: Epidermal stem cells: an update. *Curr Opin Genet Dev* 16:518, 2006.
- Ohyama M, et al: Characterization and isolation of stem cell-enriched human hair follicle bulge cells. *J Clin Invest* 116:249, 2006.
- Yen TH, Wright NA: The gastrointestinal tract stem cell niche. *Stem Cell Rev* 2:203, 2006.
- Barker N, et al: The intestinal stem cell. *Genes Dev* 22:1856, 2008.
- Shi X, Garry DJ: Muscle stem cells in development, regeneration, and disease. *Genes Dev* 20:1692, 2006.
- Hsieh PCH, et al: Evidence from a genetic fate-mapping study that stem cells refresh adult mammalian cardiomyocytes after injury. *Nat Med* 13:970, 2007.
- Murry CE: Cardiac aid to the injured but not the elderly? *Nat Med* 13:901, 2007.
- Daniels JT, et al: Corneal epithelial stem cells in health and disease. *Stem Cell Rev* 2:247, 2006.
- Djojicubroto MW, Arsenijevic Y: Retinal stem cells: promising candidates for retina transplantation. *Cell Tissue Res* 331:347, 2008.
- Massague J: G1 cell-cycle control and cancer. *Nature* 432:298, 2004.
- Bartek J, Lukas J: DNA damage checkpoints: from initiation to recovery or adaptation. *Curr Opin Cell Biol* 19:238, 2007.
- Ashwell S, Zabludoff S: DNA damage detection and repair pathways—recent advances with inhibitors of checkpoint kinases in cancer therapy. *Clin Cancer Res* 14:4032, 2008.
- Zandi R, et al: Mechanisms for oncogenic activation of the epidermal growth factor receptor. *Cell Signal* 19:2013, 2007.
- Conway K, et al: The molecular and clinical impact of hepatocyte growth factor, its receptor, activators, and inhibitors in wound healing. *Wound Repair Regen* 14:2, 2006.
- Andrae J, et al: Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev* 22:1276, 2008.
- Nagy JA, et al: VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol* 2:251, 2007.
- Itoh N: The Fgf families in humans, mice, and zebrafish: their evolutionary processes and roles in development, metabolism, and disease. *Biol Pharm Bull* 30:1819, 2007.
- Berie B, Moses HL: Tumour microenvironment: TGFbeta: the molecular Jekyll and Hyde of cancer. *Nat Rev Cancer* 6:506, 2006.
- Johnson GL, Lapadat R: Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. *Science* 298:1911, 2002.
- Rawlings JS, et al: The JAK/STAT signaling pathway. *J Cell Sci* 117:1281, 2004.
- Deupi X, Koblika B: Activation of G protein-coupled receptors. *Adv Protein Chem* 74:137, 2007.
- Ahmed W, et al: PPARs and their metabolic modulation: new mechanisms for transcriptional regulation? *J Intern Med* 262:184, 2007.
- Thompson MD, Monga SP: WNT/beta-catenin signaling in liver health and disease. *Hepatology* 45:1298, 2007.
- Stoick-Cooper CL, et al: Advances in signaling in vertebrate regeneration as a prelude to regenerative medicine. *Genes Dev* 21:1292, 2007.
- Zhao M, et al: Evidence for the presence of stem cell-like progenitor cells in human adult pancreas. *J Endocrinol* 195:407, 2007.
- Zhou Q, et al: In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature*, Aug, Epub, 2008.
- Fausto N, et al: Liver regeneration. *Hepatology* 43:S45, 2006.
- Taub R: Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:836, 2004.
- LeBleu VS, et al: Structure and function of basement membranes. *Exp Biol Med* (Maywood) 232:112, 2007.
- Myllyharju J, Kivirikko KI: Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends Genet* 20:33, 2004.

73. Byers PH, et al: Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI). *Genet Med* 8:383, 2006.
74. Robinson PN, et al: The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet* 43:769, 2006.
75. Morgan MR, et al: Synergistic control of cell adhesion by integrins and syndecans. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:957, 2007.
76. Scatena M, et al: Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2302, 2007.
77. Lenga Y, et al: Osteopontin expression is required for myofibroblast differentiation. *Circ Res* 102:319, 2008.
78. Taylor KR, Gallo RL: Glycosaminoglycans and their proteoglycans: host-associated molecular patterns for initiation and modulation of inflammation. *FASEB J* 20:9, 2006.
79. Toole BP: Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nat Rev Cancer* 4:528, 2004.
80. Carmeliet P: Manipulating angiogenesis in medicine. *J Intern Med* 255:538, 2004.
81. Carmeliet P: Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 438:932, 2005.
82. Adams RH, Alitalo K: Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:464, 2007.
83. Kerbel RS: Tumor angiogenesis. *N Engl J Med* 358:2039, 2008.
84. Holderfield MT, Hughes CCW: Crosstalk between vascular endothelial growth factor. Notch and transforming growth factor- β in vascular morphogenesis. *Circ Res* 102:637, 2008.
85. Siekmann AF, et al: Modulation of VEGF signaling output by the NOTCH pathway. *BioEssays* 30:303, 2008.
86. Broughton G, et al: The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg* 117:12S, 2006.
87. Gurtner GC, et al: Wound repair and regeneration. *Nature* 453:314, 2008.
88. Diegelmann RF, Evans MC: Wound healing: an overview of acute, fibrotic and delayed healing. *Front Biosci* 9:283, 2004.
89. Werner S, Grose R: Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. *Physiol Rev* 83:835, 2003.
90. Ito M, et al: Wnt-dependent de novo hair follicle regeneration in adult mouse skin after wounding. *Nature* 447:316, 2007.
91. Darby IA, Hewitson TD: Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. *Int Rev Cytol* 257:143, 2007.
92. Dabiri G, et al: Hic-5 promotes the hypertrophic scar myofibroblast phenotype by regulating the TGF- β 1 autocrine loop. *J Invest Dermatol* [serial on the internet. (doi: 10.1038/jid.2008.90)], 10 April 2008.
93. Martinez FO, et al: Macrophage activation and polarization. *Front Biosci* 13:453, 2008.
94. Mori R, et al: Molecular mechanisms linking wound inflammation and fibrosis: knockdown of osteopontin leads to rapid repair and reduced scarring. *J Exp Med* 205:43, 2008.
95. Ferguson MW, O'Kane S: Scar-free healing: from embryonic mechanisms to adult therapeutic intervention. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 359:839, 2004.
96. Hantash BM, et al: Adult and fetal wound healing. *Front Biosci* 13:51, 2008.

Trastornos hemodinámicos, enfermedad tromboembólica y shock

RICHARD N. MITCHELL

Edema

Hiperemia y congestión

Hemorragia

Hemostasia y trombosis

Hemostasia normal

Endotelio

Plaquetas

Cascada de la coagulación

Trombosis

Coagulación intravascular diseminada (CID)

Embolia

Embolia pulmonar

Tromboembolia sistémica

Embolia de grasa y médula ósea

Embolia aérea

Embolia de líquido amniótico

Infarto

Shock

Patogenia del shock séptico

Fases del shock

En conjunto, las enfermedades cardiovasculares son la causa más importante de morbilidad y mortalidad en los países occidentales. Se estima que, en el año 2005, 81 millones de personas de EE. UU. presentaban una o más formas de enfermedad cardiovascular, que fueron responsables del 35-40% de las muertes. Dentro de esta categoría se incluyen procesos que afectan de forma predominante a uno de los tres componentes del aparato cardiovascular: el corazón; los vasos; y la sangre, que está constituida por agua, sales, diversos tipos de proteínas, elementos reguladores de la coagulación (factores de la coagulación y plaquetas) y otros elementos formes (leucocitos y eritrocitos). Para simplificar, se van a analizar los trastornos que afectan a cada uno de estos componentes del aparato cardiovascular por separado, aunque sabemos que los trastornos de uno de estos elementos condicionan adaptaciones y alteraciones en los demás. A continuación nos centraremos en los trastornos de la hemodinámica

(edema, congestión y shock) y la hemostasia (hemorragia y trombosis), y en diversos tipos de embolia. Las enfermedades que afectan principalmente a los vasos y el corazón se cometen en los capítulos 11 y 12, respectivamente.

Edema

Un 60% del peso corporal magro es agua. Dos tercios de esta agua son intracelulares y el resto se encuentra en el compartimento extracelular, sobre todo en el intersticio (o tercer espacio) localizado entre las células; sólo un 5% del agua corporal total se encuentra en el plasma sanguíneo. El desplazamiento de agua y solutos de bajo peso molecular, como las sales, entre los espacios intravascular e intersticial viene controlado fundamentalmente

por los efectos contrapuestos de la presión hidrostática vascular y la presión coloidosmótica del plasma. En condiciones normales, el flujo de salida de líquido en el extremo arteriolar de la microcirculación con paso al intersticio queda prácticamente compensado con la entrada de líquido en el extremo vascular; una pequeña cantidad de líquido residual puede quedar en el intersticio y drenarse por los vasos linfáticos, para regresar a la corriente circulatoria a través del conducto torácico. *El aumento de la presión capilar o la reducción de la presión coloidosmótica pueden aumentar el líquido intersticial* (fig. 4-1). Si el desplazamiento de agua hacia los tejidos (o cavidades corporales) supera el drenaje linfático, se acumula líquido. Un aumento patológico del líquido intersticial de los tejidos se llama *edema*, mientras que las de líquido en las distintas cavidades corporales se llaman *hidrotórax*, *hidropericardio* o *hidroperitoneo* (la última se suele llamar con más frecuencia *ascitis*). El *anasarca* es un edema generalizado grave con tumefacción subcutánea difusa.

Existen varias categorías fisiopatológicas de edema (tabla 4-1). El edema secundario a un incremento de la presión hidrostática o una reducción de las proteínas plasmáticas es típicamente un líquido con escasas proteínas, que se llama *transudado*. El líquido de edema de este tipo se encuentra en pacientes con insuficiencia

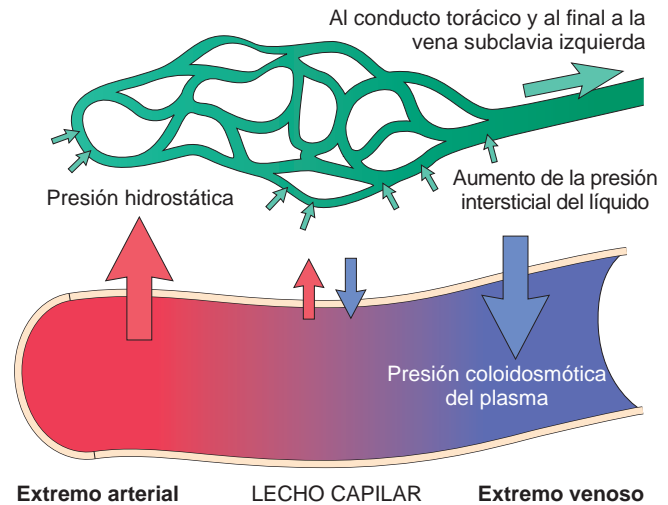


FIGURA 4-1 Factores que condicionan el tránsito de líquido a través de las paredes capilares. Las fuerzas hidrostáticas y osmóticas capilares suelen estar equilibradas, de forma que no se produce una ganancia o pérdida *netas* de líquido a través del lecho capilar. Sin embargo, el *aumento* de la presión hidrostática o la *reducción* de la presión osmótica del plasma provocan la acumulación de líquido extravascular. Los linfáticos tisulares eliminan gran parte del exceso de volumen, para acabar devolviéndolo a la circulación a través del conducto torácico; sin embargo, cuando la capacidad de drenaje linfático se supera, aparece *edema* tisular.

TABLA 4-1 Categorías fisiopatológicas del edema

AUMENTO DE LA PRESIÓN HIDROSTÁTICA

Alteraciones del retorno venoso

- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Pericarditis constrictiva
- Ascitis (cirrosis hepática)
- Obstrucción o compresión venosa
- Trombosis
- Presión externa (p. ej., masa)
- Inactividad de la extremidad inferior con posición declive prolongada

Dilatación arteriolar

- Calor
- Desregulación neurohumoral

REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN COLOIDOSMÓTICA (HIPOPROTEINEMIA)

- Glomerulopatías con pérdida de proteínas (síndrome nefrótico)
- Cirrosis hepática (ascitis)
- Malnutrición
- Enteropatía con pérdida de proteínas

OBSTRUCCIÓN LINFÁTICA

- Inflamatoria
- Neoplásica
- Posquirúrgica
- Posradiación

RETENCIÓN DE SODIO

- Excesiva ingesta de sal con insuficiencia renal
- Aumento de la reabsorción tubular de sodio
- Hipoperfusión renal
- Aumento de la secreción de renina-angiotensina-aldosterona

INFLAMACIÓN

- Inflamación aguda
- Inflamación crónica
- Angiogenia

cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y algunos tipos de malnutrición, que se describen a continuación y se resumen en la figura 4-2. Por el contrario, el edema inflamatorio es un *exudado* con abundantes proteínas que se produce por aumento de la permeabilidad vascular. El edema de los tejidos inflamatorios se comenta en el capítulo 2; a continuación se comentan las *causas no inflamatorias de edema* (v. fig. 4-2).

Aumento de la presión hidrostática. Los *incrementos regionales* de la presión hidrostática se pueden deber a una alteración focal del retorno venoso. Por tanto, la *trombosis venosa profunda* de un miembro inferior puede originar edema localizado en el miembro afectado. Por otro lado, un *aumento generalizado* de la presión venosa con el consiguiente edema sistémico es más frecuente en la *insuficiencia cardíaca congestiva* (v. capítulo 12), mientras que una alteración de la función ventricular derecha determina la acumulación de sangre en la vertiente venosa de la circulación.

Reducción de la presión osmótica del plasma. La presión osmótica del plasma se reduce cuando la albúmina, la principal proteína plasmática, no se sintetiza en cantidades adecuadas o se pierde en la circulación. Una causa importante de pérdida de albúmina es el *síndrome nefrótico* (v. capítulo 20), en el que los capilares glomerulares se vuelven permeables; los pacientes consultan típicamente por edema generalizado. Se produce una reducción de la síntesis de albúmina en las hepatopatías graves (p. ej., cirrosis, v. capítulo 18) o la malnutrición proteica (v. capítulo 9). En ambos casos, la disminución de la presión osmótica del plasma determina un desplazamiento neto de líquido hacia los tejidos intersticiales, con la consiguiente contracción del volumen plasmático. La reducción del volumen intravascular reduce la perfusión renal. Esto estimula la producción de renina, angiotensina y aldosterona, pero la consiguiente retención de agua y sodio no consigue corregir la deficiencia de volumen plasmático, porque persiste la alteración primaria, que es la baja concentración de proteínas séricas.

Retención de sodio y agua. La retención de agua y sal puede ser una causa primaria de edema. El aumento de retención de sales, con

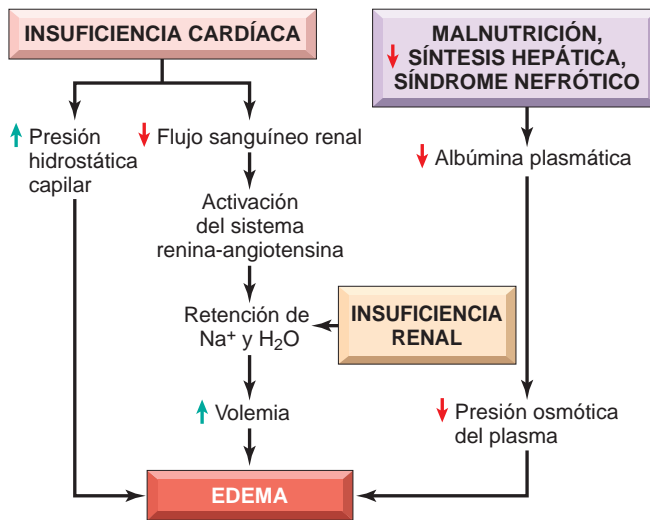


FIGURA 4-2 Vías que producen edema sistémico en la insuficiencia cardíaca primaria, la insuficiencia renal primaria o en situaciones de baja presión osmótica del plasma (p. ej., por malnutrición, reducción de la síntesis hepática o pérdida de proteínas secundaria al síndrome nefrótico).

la retención obligada de agua, provoca un aumento de la presión hidrostática (por expansión del volumen de líquido intravascular) y una reducción de la presión coloidosmótica vascular (por dilución). Se retiene sal siempre que la función renal esté alterada, como sucede en las nefropatías renales primarias y en los trastornos que reducen la perfusión renal. Una de las causas más importantes de hipoperfusión renal es la insuficiencia cardíaca congestiva, que (como la hipoproteinemia) activa el eje renina-angiotensina-aldosterona. En las fases precoces de la insuficiencia cardíaca, esta respuesta es beneficiosa, porque la retención de sodio y agua y otras adaptaciones, incluido el aumento del tono vascular y de la concentración de hormona antidiurética (ADH), mejoran el gasto cardíaco y recuperan la perfusión renal normal.^{1,2} Sin embargo, cuando la insuficiencia cardíaca empeora y se reduce el gasto cardíaco, el líquido retenido sólo aumenta la presión venosa que ya es una causa de edema en este cuadro (como se ha comentado antes). Salvo que se recupere el gasto cardíaco y se reduzca la retención de sodio y agua (p. ej., mediante la limitación de sal o administración de diuréticos o antagonistas de la aldosterona), se producirá una espiral irreversible de retención de líquido con agravamiento del edema. La restricción de sal, los diuréticos y los antagonistas de la aldosterona son también útiles en el tratamiento del edema generalizado de otras causas. La retención primaria de agua (y una vasoconstricción modesta) se debe a la liberación de ADN en la neurohipófisis, que se suele asociar a la reducción del volumen plasmático y el aumento de la osmolaridad plasmática.² El incremento inadecuado de ADN se asocia a determinados tumores malignos y trastornos hipofisarios y pulmonares, y puede originar edema cerebral e hiponatremia (aunque de forma curiosa no edema periférico).

Obstrucción linfática. Las alteraciones del drenaje linfático producen *linfedema*, que es típicamente localizado; las causas incluyen inflamación crónica con fibrosis, tumores malignos infiltrantes, rotura física, lesiones por radioterapia y algunos agentes infecciosos. Un ejemplo espectacular es la *filariasis* parasitaria, en la que la obstrucción linfática secundaria a la fibrosis extensa de los ganglios y vasos linfáticos inguinales puede originar edema de los genitales externos y los miembros inferiores, que alcanza una intensidad tan importante como para llamarlo *elefantiasis*. El edema grave de la

extremidad superior puede aparecer como una complicación de la resección quirúrgica y/o irradiación de la mama y los ganglios axilares en pacientes con cáncer de mama.

Morfología. El edema se reconoce con facilidad a nivel macroscópico; a nivel microscópico, se caracteriza por un aclaramiento con separación de la matriz extracelular y sutil edema celular. Puede afectar a cualquier órgano o tejido, pero el edema se encuentra sobre todo en el tejido subcutáneo, el pulmón y el encéfalo. El **edema subcutáneo** puede ser difuso o más evidente en las regiones de presión hidrostática elevada. En la mayor parte de los casos, la distribución depende de la gravedad y se denomina **edema declive** (es decir, las piernas cuando el paciente está de pie o el sacro cuando está tumbado). La presión con los dedos encima de un tejido subcutáneo edematoso desplaza el líquido intersticial y deja una depresión, signo que se llama **edema con fovea**.

El edema secundario a una **disfunción renal** puede **afectar a todas las regiones del cuerpo**. Con frecuencia se manifiesta inicialmente en tejidos con una matriz de tejido conjuntivo laxo, como los párpados; por eso, el **edema periorbitario** es un hallazgo característico en las nefropatías graves. Cuando existe **edema pulmonar**, los pulmones alcanzan un peso doble a triple del normal, y cuando se corta, se observa salida de un líquido espumoso manchado de sangre, que es una mezcla de aire, edema y eritrocitos extravasados. El **edema cerebral** puede ser localizado o generalizado según la naturaleza y extensión del proceso patológico cerebral. Cuando existe edema generalizado, el encéfalo aparece tumefacto a nivel macroscópico, con estrechamiento de las cisuras; las circunvoluciones distendidas aparecen comprimidas contra el cráneo, que no se adapta (v. capítulo 28).

Consecuencias clínicas. Las consecuencias del edema van desde meras molestias a la muerte rápida. El edema de los tejidos subcutáneos es importante, porque indica una posible enfermedad cardíaca o renal de base; sin embargo, cuando es importante, puede alterar la cicatrización de las heridas o la resolución de la infección. El edema pulmonar es un problema clínico frecuente, que se asocia sobre todo a la insuficiencia ventricular izquierda; puede observarse en la insuficiencia renal, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (v. capítulo 15) y la inflamación o infección pulmonar. No sólo se acumula líquido en los tabiques alveolares que rodean a los capilares y dificulta la difusión de oxígeno, sino que la existencia de líquido de edema en los espacios alveolares crea un ambiente favorable para la infección bacteriana. El edema cerebral pone en riesgo la vida; si es intenso, se puede producir una *herniación* (extrusión) de la sustancia cerebral a través del agujero occipital o se puede comprimir el aporte vascular del tronco del encéfalo. En ambos casos, se pueden producir lesiones de los centros bulbares y ocasionar la muerte (v. capítulo 28).

Hiperemia y congestión

La hiperemia y la congestión se deben ambas al aumento del volumen de sangre local. La *hiperemia* es un *proceso activo* en el cual la dilatación arterial (p. ej., en lugares de inflamación o en el músculo esquelético durante el ejercicio) aumenta el flujo de sangre. El tejido

afectado se vuelve rojo (*eritema*) por la congestión de los vasos con sangre oxigenada. La *congestión* es un *proceso pasivo* debido a la reducción del flujo de salida de un tejido. Puede ser sistémica, como en la insuficiencia cardíaca, o local, por una obstrucción de una vena aislada. Los tejidos congestivos adoptan un color rojo-azulado mate (*cianosis*) por estasis de eritrocitos y acumulación de hemoglobina desoxigenada.

Como consecuencia de los incrementos de presión y volumen, la congestión suele causar edema. En la *congestión crónica pasiva* de larga evolución, la falta de flujo ocasiona una hipoxia crónica, que puede producir lesiones tisulares isquémicas y cicatrización. La rotura capilar en la congestión crónica puede causar también pequeños focos hemorrágicos; el posterior catabolismo de los eritrocitos extravasados puede dejar agregados residuales de macrófagos cargados de hemosiderina característicos.

Morfología. Las superficies de corte de los tejidos congestivos suelen estar decoloradas por la existencia de una gran concentración de sangre poco oxigenada. A nivel microscópico, la **congestión pulmonar aguda** muestra capilares alveolares ingurgitados, con frecuencia asociados a edema de los tabiques alveolares y hemorragia intraalveolar focal. En la **congestión pulmonar crónica**, los tabiques aparecen engrosados y fibrosos, y en los alvéolos se reconocen numerosos macrófagos cargados de hemosiderina, que se llaman **células de la insuficiencia cardíaca**. En la **congestión hepática aguda**, la vena central y los sinusoides aparecen distendidos; los hepatocitos centrolobulillares pueden mostrar isquemia franca, mientras que los hepatocitos periportales, que se encuentran mejor oxigenados por la cercanía de las arteriolas hepáticas, pueden desarrollar sólo cambio graso. En la **congestión pasiva hepática crónica**, las regiones centrolobulillares se observan macroscópicamente pardo-rojizas y levemente deprimidas (por muerte celular), y se acentúan en comparación con las zonas circundantes de hígado pardo no congestivo (**hígado en nuez moscada**) (fig. 4-3A). A nivel microscópico, hay hemorragia centrolobulillar, macrófagos cargados de hemosiderina y degeneración de los hepatocitos (fig. 4-3B). Como la zona centrolobulillar se encuentra en el extremo distal de la irrigación hepática, muestra tendencia a desarrollar necrosis siempre que se afecte el riesgo vascular.

Hemorragia

La hemorragia se define como la extravasación de sangre hacia el espacio extravascular. Como se comenta antes, se puede observar hemorragia capilar en condiciones de congestión crónica; este aumento de la tendencia a la hemorragia (en general, con lesiones insignificantes) se describe también en diversos trastornos clínicos que se denominan en su conjunto *diátesis hemorrágica*. La rotura de una arteria o vena de gran calibre produce una hemorragia grave, casi siempre debida a una lesión vascular, entre las que se incluyen traumatismos, aterosclerosis o erosión inflamatoria o neoplásica de la pared vascular.

La hemorragia tisular puede mostrar distintos patrones, cada uno de los cuales tiene sus propias implicaciones clínicas:

- La hemorragia puede ser externa o quedar contenida dentro de un tejido; cualquier acumulación se llama hematoma. Los hematomas pueden ser insignificantes o tan masivos que provoquen la muerte.
- Las hemorragias diminutas de 1-2 mm en la piel, las mucosas o la serosa se llaman *petequias* (fig. 4-4A). Se asocian con mayor frecuencia a un aumento de la presión intravascular local, a un recuento plaquetario bajo (*trombocitopenia*) o a un defecto de la función plaquetaria (como sucede en la uremia).
- Las hemorragias ligeramente más grandes (≥ 3 mm) se llaman *púrpura*. Pueden asociarse a muchos de los mismos trastornos que producen petequias o ser secundarias a traumatismos, inflamación vascular (*vasculitis*) o aumento de la fragilidad vascular (p. ej., en la amiloidosis).
- Los hematomas subcutáneos más extensos ($> 1-2$ cm) (p. ej., hematomas) se llaman *equimosis*. Los eritrocitos de estas lesiones se degradan y fagocitan por los macrófagos; la hemoglobina (color rojo-azulado) se convierte enzimáticamente en bilirrubina (color azul-verdoso) y al final en hemosiderina (color pardo-amarillento), lo que justifica los cambios de color típicos de los hematomas.
- Según la localización, una acumulación extensa de sangre en la cavidad corporal se llama *hemotórax*, *hemopericardio*, *hemoperitoneo* o *hemartrosis* (en las articulaciones). Los pacientes con hemorragia extensa pueden sufrir ictericia secundaria a la degradación masiva de los eritrocitos y la hemoglobina.

La importancia clínica de la hemorragia depende del volumen y la velocidad del sangrado. Una pérdida rápida de hasta un 20% de

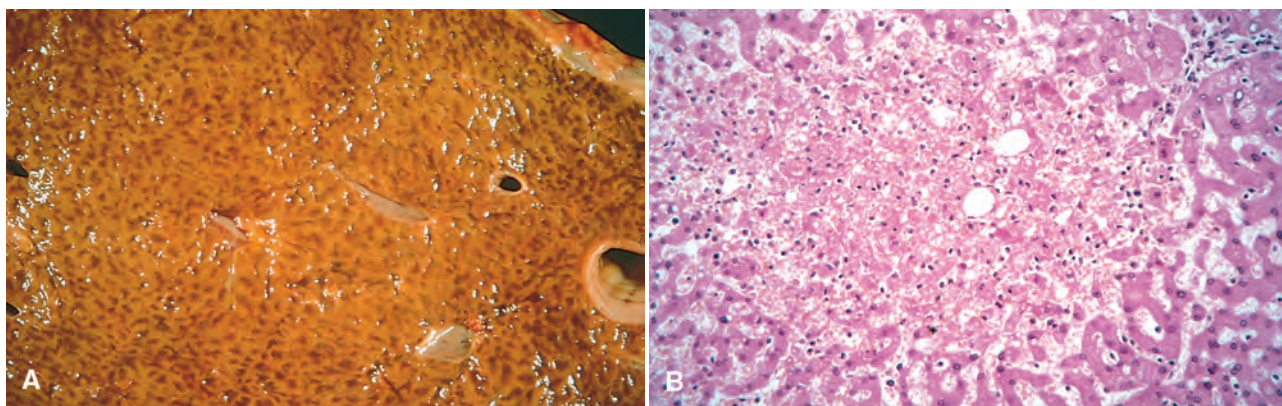


FIGURA 4-3 Hígado con congestión pasiva crónica y necrosis hemorrágica. **A.** Las áreas centrales son rojas y están ligeramente deprimidas en comparación con el parénquima pardo viable que las rodea, lo que justifica el aspecto en «nuez moscada» (se llama así porque se parece a la superficie de corte de la nuez). **B.** Necrosis centrolobulillar con hepatocitos en degeneración y hemorragia. (Por cortesía de Dr. James Crawford, Department of Pathology, University of Florida, Gainesville, FL.)

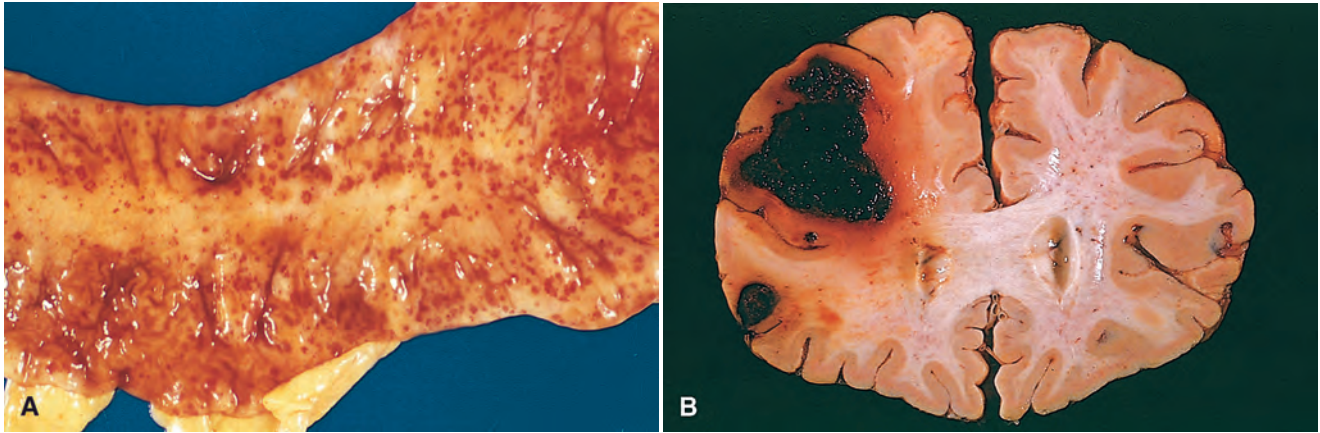


FIGURA 4-4 A. Hemorragias petequiales puntiformes en la mucosa del colon, consecuencia de la trombocitopenia. B. Hemorragia intracerebral mortal.

la volemia o pérdidas más lentas de cantidades incluso mayores pueden influir poco en los adultos sanos; sin embargo, las pérdidas más importantes pueden provocar un *shock hemorrágico* (*hipovolémico*) (se comenta más adelante). La localización de la hemorragia es importante también. Por ejemplo, una hemorragia trivial en el tejido subcutáneo podría provocar la muerte si afecta al encéfalo (fig. 4-4B); como el cráneo no se distiende, la hemorragia intracranial puede causar un incremento de presión de suficiente magnitud para comprometer el flujo de sangre o producir una herniación del tronco del encéfalo (v. capítulo 28). Por último, una pérdida de sangre externa crónica o de repetición (p. ej., úlcera péptica o hemorragia menstrual) produce una pérdida neta de hierro y puede ocasionar una anemia por deficiencia de hierro. Por el contrario, cuando los eritrocitos se retienen (es decir, en una hemorragia dentro de una cavidad corporal o en los tejidos), el hierro se recupera y recicla para síntesis de hemoglobina.

Hemostasia y trombosis

La *hemostasia normal* es consecuencia de un proceso estrechamente regulado que mantiene la sangre en estado líquido dentro de los vasos normales, pero permite la formación rápida de un *coágulo hemostático* en el lugar de una lesión vascular. El equivalente patológico de la hemostasia es la *trombosis*, que implica la formación de un coágulo de sangre (*trombo*) en los vasos intactos. La hemostasia y la trombosis implican tres componentes: la *pared vascular* (sobre todo el *endotelio*), las *plaquetas* y la *cascada de la coagulación*. Este comentario empieza con la descripción de la vía hemostática normal y su regulación.

HEMOSTASIA NORMAL

La figura 4-5 muestra la secuencia general de acontecimientos en la hemostasia en el lugar de lesión vascular.^{3,4}

- Tras la lesión inicial se produce un breve período de *vasoconstricción arteriolar* mediada por mecanismos neurógenos reflejos y que se potencia mediante la liberación local de factores, como la *endotelina* (un potente vasoconstrictor derivado del endotelio; fig. 4-5A). Sin embargo, este efecto es transitorio y volvería a producirse una hemorragia si no se activaran los sistemas de la coagulación y plaquetario.
- La lesión endotelial expone la matriz extracelular subendotelial muy trombogénica (MEC), lo que facilita la *adherencia y activación*

plaquetarias. La activación de las plaquetas determina un importante cambio de la forma (pasan de ser pequeños discos redondeados a láminas planas con un notable aumento de la superficie), y también induce la liberación de los gránulos de secreción. A los pocos minutos, los productos secretados reclutan más plaquetas (*agregación*) para crear el *tapón hemostático*; este proceso se llama *hemostasia primaria* (fig. 4-5B).

- En el foco de la lesión también se expone el *factor tisular*. Llamado también *factor III* o *tromboplastina*, el factor tisular es una glucoproteína ligada a la membrana procoagulante sintetizada por las células endoteliales. Actúa junto con el factor VII (v. más adelante) como principal iniciador *in vivo* de la cascada de la coagulación, que culmina al final en la generación de *trombina*. La trombina degrada el fibrinógeno circulante a *fibrina* insoluble, creando una trama de fibrina, y también induce el reclutamiento y la activación de plaquetas adicionales. Esta secuencia, llamada *hemostasia secundaria*, consolida el tapón plaquetario inicial (fig. 4-5C).
- La fibrina polimerizada y los agregados de plaquetas forman un *tapón permanente sólido* para evitar las hemorragias posteriores. En este estadio se activan mecanismos contrarreguladores (es decir, *activador tisular del plasminógeno*, *t-PA*) para limitar el tapón hemostático al lugar de la lesión (fig. 4-5D).

Los siguientes apartados comentan la participación del endotelio, las plaquetas y la cascada de la coagulación de forma detallada.

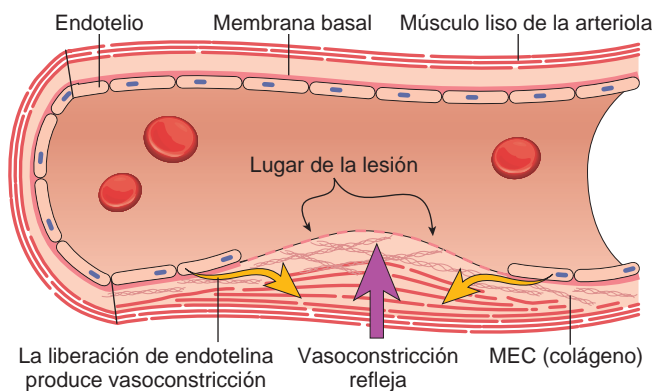
Endotelio

Las células endoteliales son elementos clave en la regulación de la hemostasia, dado que el equilibrio entre las actividades anti- y pro-trombóticas del endotelio determina que se produzca la formación, propagación o disolución del trombo.⁵⁻⁷ Normalmente, las células endoteliales muestran propiedades antiagregantes, anticoagulantes y fibrinolíticas; sin embargo, tras la lesión o activación desarrollan numerosas actividades *procoagulantes* (fig. 4-6). Además de por traumatismos, el endotelio se puede activar por agentes infecciosos, fuerzas hemodinámicas, mediadores plasmáticos y citocinas.

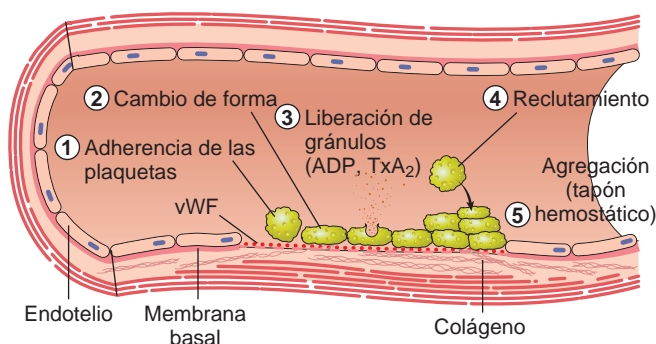
Propiedades antitrombóticas

En condiciones normales, las células endoteliales evitan de forma activa la trombosis mediante la producción de factores que bloquean de forma distinta la adhesión y agregación plaquetaria, inhiben la coagulación y lisan los coágulos.

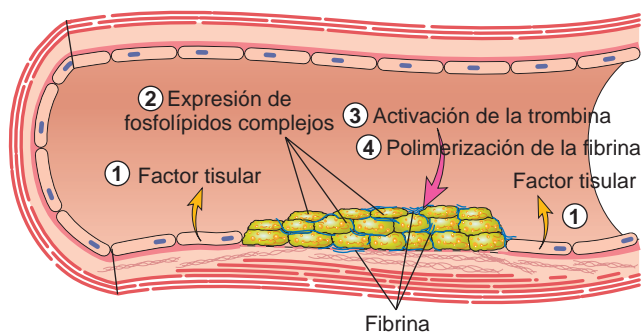
A. VASOCONSTRICCIÓN



B. HEMOSTASIA PRIMARIA



C. HEMOSTASIA SECUNDARIA



D. TROMBO Y ACONTECIMIENTOS ANTITROMBÓTICOS

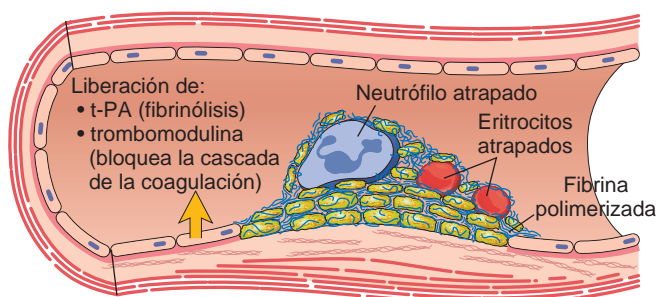


FIGURA 4-5 Hemostasia normal. **A.** Tras una lesión vascular, los factores neurohumorales locales inducen una vasoconstricción transitoria. **B.** Las plaquetas se unen a través de los receptores de tipo glucoproteína Ib (GPIb) al factor von Willebrand (vWF) en la matriz extracelular expuesta (MEC) y se activan, sufriendo un cambio de forma y liberando los gránulos. La adenosina difosfato (ADP) y tromboxano A₂ (TxA₂) liberados inducen una mayor agregación de las plaquetas mediante la unión del receptor para GPIIb-IIIa al fibrinógeno y forman de este modo el tapón hemostático primario. **C.** La activación local de la cascada de la coagulación (con participación del factor tisular y los fosfolípidos de las plaquetas) determina la polimerización de la fibrina, lo que «cemento» las plaquetas para formar un tapón hemostático secundario. **D.** Mecanismos contrarreguladores mediados por el activador del plasminógeno tisular (t-PA, un producto fibrinolítico) y la trombosmodulina limitan el proceso hemostático al lugar de la lesión.

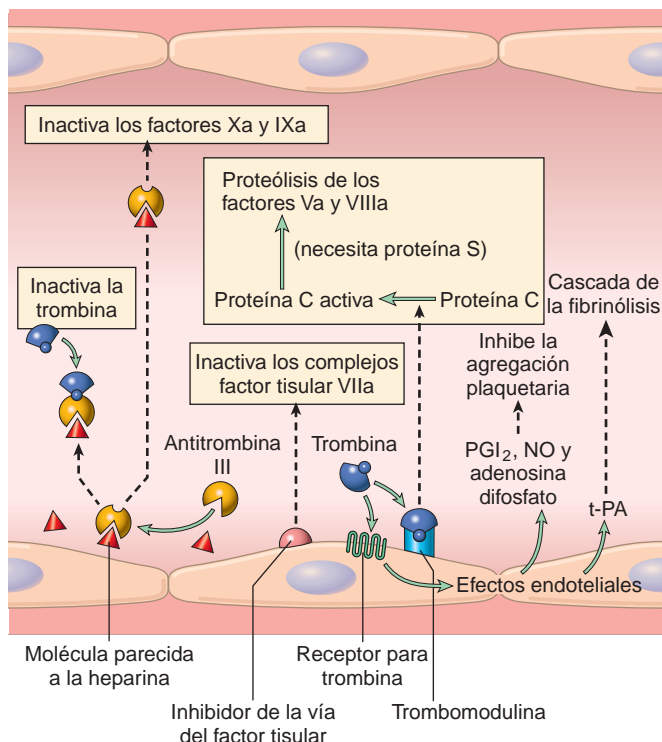
- **Efectos antiagregantes.** El endotelio intacto impide que las plaquetas (y los factores de la coagulación plasmáticos) se unan a la MEC subendotelial muy trombogénica. Las plaquetas no activadas no se adhieren a las células endoteliales e incluso aunque las plaquetas se activen, la prostaciclina (PGI₂) y el óxido nítrico producidos por las células endoteliales evitan la adherencia plaquetaria. Estos dos mediadores son potentes vasodilatadores e inhibidores de la agregación plaquetaria; su síntesis a nivel endotelial se activa por diversos factores producidos durante la coagulación (p. ej., trombina o citocinas). Las células endoteliales también elaboran adenosina difosfatasa, que degrada la adenosina difosfato (ADP) e inhibe todavía más la agregación plaquetaria (v. más adelante).
- **Efectos anticoagulantes.**⁸ Estos efectos vienen mediados por moléculas parecidas a la heparina asociadas a la membrana endotelial, trombosmodulina e inhibidor de la vía del factor tisular (v. fig. 4-6). Las moléculas parecidas a la heparina actúan de forma indirecta; se trata de cofactores que fomentan en gran medida la inactivación de la trombina y otros factores de la coagulación por la proteína plasmática antitrombina III (v. más adelante). La trombosmodulina se liga a la trombina y la convierte de su forma procoagulante en una vía anticoagulante por su capacidad de activar la proteína C, que inhibe la coagulación mediante la inactivación de los factores Va y VIIIa.⁹ El endotelio produce también proteína S, un cofactor para la proteína C, e inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), una proteína de la superficie celular que inhibe de forma directa las actividades del factor tisular-factor VIIa y del factor Xa.¹⁰
- **Efectos fibrinolíticos.** Las células endoteliales sintetizan el activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA), una proteasa que degrada el plasminógeno para formar la plasmina; la plasmina, a su vez, libera la fibrina para degradar los trombos.⁹

Propiedades protrombóticas

Aunque las células endoteliales normales limitan la coagulación, los traumatismos y la inflamación de las células endoteliales inducen un estado protrombótico que modifica las actividades de las plaquetas, las proteínas de la coagulación y el sistema fibrinolítico.

- **Efectos plaquetarios.** Las lesiones endoteliales permiten que las plaquetas contacten con la matriz extracelular subyacente; la adherencia posterior se produce por interacciones con el factor von Willebrand (vWF), que es un producto de las células endoteliales normales y un cofactor esencial para la unión de las plaquetas a los elementos de la matriz (fig. 4-7).¹¹
- **Efectos procoagulantes.** Las células endoteliales sintetizan el factor tisular, el principal activador de la cascada extrínseca de la coagulación, en respuesta a las citocinas (p. ej., el factor de necrosis

INHIBEN LA TROMBOSIS



FAVORECEN LA TROMBOSIS

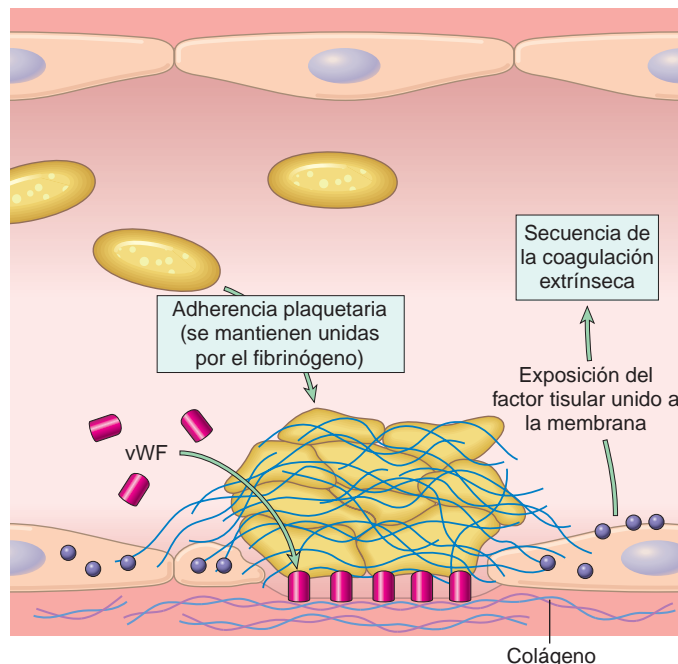


FIGURA 4-6 Actividades anti- y procoagulantes del endotelio. NO, óxido nítrico; PGI₂, prostaciclina; t-PA, activador tisular del plasminógeno; vWF, factor von Willebrand. El receptor de trombina se llama también receptor activado por proteasa (PAR).

tumoral [TNF] o la interleucina-1 [IL-1] o la endotoxina bacteriana.^{10,12} Además, las células endoteliales activadas aumentan la función catalítica de los factores de la coagulación IXa y Xa.

- **Efectos antifibrinolíticos.** Las células endoteliales secretan inhibidores del activador del plasminógeno (PAI), que limitan la fibrinólisis y tienden a favorecer la trombosis.

En resumen, las células endoteliales intactas no activadas inhiben la adhesión plaquetaria y la coagulación de la sangre. Las lesiones o activación del endotelio determinan un fenotipo procoagulante, que induce la formación de trombos.

Plaquetas

Las plaquetas son fragmentos celulares anucleados en forma de disco, que se separan de los megacariocitos en la médula ósea y se liberan hacia la corriente. Tienen un papel central en la hemostasia normal,¹³ porque forman un tapón hemostático que inicialmente sella los defectos vasculares y también porque aportan una superficie sobre la cual se reclutan y concentran los factores de la coagulación activados. Su función depende de varios receptores de tipo glucoproteína, del citoesqueleto contráctil y de dos tipos de gránulos citoplasmáticos. Los *gránulos α* contienen la molécula de adhesión P-selectina en la membrana (v. capítulo 2) y contienen fibrinógeno, fibronectina, factores V y VIII, factor plaquetario 4 (una quimiocina quelante de la heparina), factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y un factor de crecimiento transformante β (TGF-β). Los *gránulos densos* (o δ) contienen ADP y ATP, calcio iónico, histamina, serotonina y adrenalina.

Tras una lesión vascular, las plaquetas contactan con los elementos de la MEC, como colágeno y la glucoproteína de adhesión vWF.

Cuando entran en contacto con estas proteínas, las plaquetas sufren: 1) adhesión y cambio de forma; 2) secreción (reacción de liberación), y 3) agregación (v. fig. 4-5B).

- La **adhesión plaquetaria** a la MEC viene mediada en gran parte por interacciones con el vWF, que se comporta como un puente entre los receptores de la superficie plaquetaria (p. ej., glucoproteína Ib [GpIb]) y el colágeno expuesto (fig. 4-8). Aunque las plaquetas se pueden adherir también a otros elementos de la MEC (p. ej., fibronectina), las asociaciones entre vWF y GpIb son necesarias para superar las elevadas fuerzas de cizallamiento de la sangre en flujo. Como prueba de la importancia de estas interacciones, las deficiencias genéticas del vWF (enfermedad de von Willebrand, v. capítulo 14) o de su receptor (síndrome de Bernard-Soulier) determinan trastornos hemorrágicos.
- La **secreción (reacción de liberación)** de los dos tipos de gránulos se produce al poco tiempo de la adhesión. Diversos agonistas pueden unirse a los receptores de superficie de las plaquetas e iniciar la fosforilación en cascada de las proteínas intracelulares que culmina en la desgranulación. La liberación del contenido de los cuerpos densos tiene especial importancia, porque el calcio es necesario en la cascada de la coagulación y el ADP es un potente activador de la **agregación plaquetaria**. ADP también induce la liberación de más ADP, lo que amplifica el proceso de agregación. Por último, la activación de las plaquetas condiciona la aparición de **fosfolípidos con carga negativa** (sobre todo fosfatidilserina) en su superficie. Estos fosfolípidos se unen al calcio y actúan como lugares para la nucleación para la formación de complejos que contienen diversos factores de la coagulación.^{14,15}
- Tras la adhesión y liberación de los gránulos, se produce la **agregación plaquetaria**. Además de ADP, el vasoconstrictor

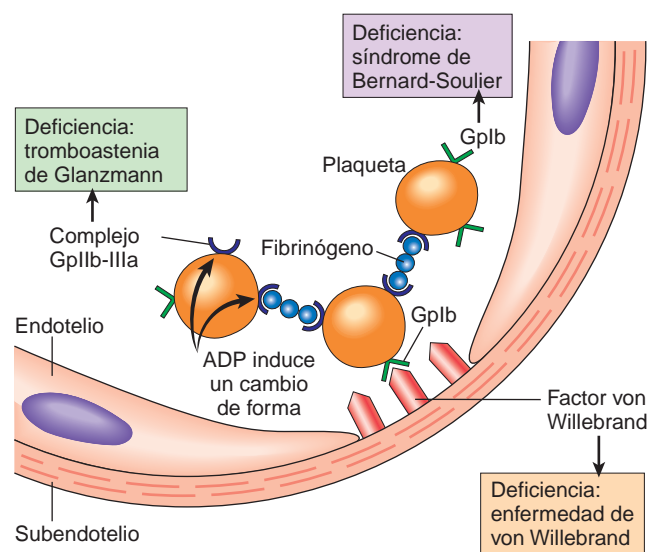


FIGURA 4-7 Adherencia y agregación plaquetarias. El factor von Willebrand actúa como un puente para la adherencia entre el colágeno subendotelial y el receptor de las plaquetas glucoproteína Ib (GPIb). La agregación se consigue mediante receptores GPIIb-IIIa que unen el fibrinógeno en plaquetas distintas. Las deficiencias congénitas en los distintos receptores o moléculas de unión ocasionan las enfermedades que se indican en los recuadros en color. ADP, adenosina difosfato.

tromboxano A_2 (TxA_2 ; v. capítulo 2) es un importante estímulo derivado de las plaquetas, que amplifica su agregación, que culmina en la formación del tapón hemostático primario. Aunque esta onda de agregación inicial es reversible, la activación concurrente de la cascada de la coagulación genera trombina, que estabiliza el tapón plaquetario por dos mecanismos. En primer lugar, la trombina se liga a un receptor activado por proteasas (PAR, v. más adelante) en la membrana plaquetaria y, junto con ADP y TxA_2 , induce la agregación de más plaquetas. A continuación, se produce la *contracción plaquetaria*, un acontecimiento que depende del citoesqueleto de las plaquetas, que da lugar a una masa de plaquetas fusionadas de forma irreversible, que da lugar al *tapón hemostático secundario* definitivo. En segundo lugar, la trombina convierte el fibrinógeno en *fibrina* en la vecindad del tapón plaquetario, cementando las plaquetas en su lugar a nivel funcional.

El *fibrinógeno* no degradado es un componente importante de la agregación plaquetaria. La activación plaquetaria por ADP estimula un cambio de forma del receptor plaquetario GPIIb-IIIa, que induce la unión al fibrinógeno, una proteína grande que forma enlaces a modo de puentes entre las plaquetas que fomentan la agregación de las plaquetas (v. fig. 4-7). Como se podía esperar, la deficiencia hereditaria de GPIIb-IIIa determina un cuadro hemorrágico (*tromboastenia de Glanzmann*).¹⁶ El reconocimiento de la importancia central de los distintos receptores y mediadores en la formación de enlaces cruzados en las plaquetas ha llevado al desarrollo de fármacos que bloquean la agregación plaquetaria, como, por ejemplo, interfiriendo con la actividad de la trombina,¹⁷ bloqueando la unión de ADP (clopidogrel) o uniéndose a los receptores GPIIb-IIIa (antagonistas sintéticos o anticuerpos monoclonales).¹⁸ Pronto se espera que aparezcan anticuerpos frente a GPIb.

En los tapones hemostáticos se encuentran también eritrocitos y leucocitos. Los leucocitos se adhieren a las plaquetas a través de

la P-selectina, y al endotelio a través de varios receptores para la adhesión (v. capítulo 2); contribuyen a la inflamación asociada a la trombosis. La trombina también regula la inflamación asociada al trombo mediante la estimulación directa de la adhesión de neutrófilos y monocitos y la generación de *productos de degradación de la fibrina* quimiotácticos durante la degradación del fibrinógeno.

Interacciones entre plaquetas y células endoteliales. La interacción entre las plaquetas y el endotelio influye mucho en la formación del coágulo. La prostaglandina de origen endotelial PGI_2 (prostaciclina) inhibe la agregación plaquetaria y es un vasodilatador potente; por el contrario, la prostaglandina de origen plaquetario TxA_2 activa la agregación plaquetaria y es un vasoconstrictor (v. capítulo 2). Los efectos mediados por PGI_2 y TxA_2 se equilibran de una forma exquisita para modular con eficacia la función plaquetaria y de la pared vascular; en situación basal, se evita la agregación plaquetaria, mientras que las lesiones endoteliales inducen la formación del tapón hemostático. La utilidad clínica del ácido acetilsalicílico (un inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa) en pacientes con alto riesgo de trombosis coronaria se debe a su capacidad de bloquear de forma permanente la síntesis de TxA_2 en las plaquetas. Aunque la producción de PGI_2 endotelial se inhibe también por ácido acetilsalicílico, las células endoteliales consiguen resintetizar ciclooxigenasa activa y pueden superar de este modo el bloqueo. De un modo parecido a la PGI_2 , el óxido nítrico derivado del endotelio realiza una acción vasodilatadora e inhibidora de la agregación plaquetaria (v. fig. 4-6).

Cascada de la coagulación

La cascada de la coagulación es el tercer brazo del proceso hemostático. Las vías se resumen de forma esquemática en la figura 4-8 y a continuación se comentan los principios generales.^{4,19}

La cascada de la coagulación es básicamente una serie de conversiones enzimáticas que se amplifican; cada paso consiste en la rotura mediante proteólisis de una proenzima inactiva para dar lugar a una enzima activada, hasta culminar en la formación de la *trombina*. La trombina es el factor más importante de la coagulación y puede actuar en múltiples niveles del proceso (v. recuadros azules de la fig. 4-8).²⁰ Al final de la cascada proteolítica, la trombina convierte la proteína plasmática soluble *fibrinógeno* en monómeros de *fibrina* que se polimerizan en un gel insoluble. El gel de fibrina rodea a las plaquetas y otras células circulantes dentro del tapón hemostático secundario definitivo, y los polímeros de fibrina forman enlaces cruzados covalentes y se estabilizan por el factor XIIIa (que se activa, a su vez, gracias a la trombina).

Cada reacción de la vía se debe a la formación de un complejo que comprende una *enzima* (factor de la coagulación activado), un *sustrato* (proenzima del factor de la coagulación) y un *cofactor* (acelerador de la reacción). Estos componentes se ensamblan de forma característica sobre la *superficie de fosfolípidos* y se mantienen unidos gracias a *iones calcio* (cabe añadir aquí que la coagulación de la sangre se evita en presencia de quelantes del calcio). La necesidad de agrupar los factores de la coagulación garantiza que la coagulación se localice normalmente en la superficie de las plaquetas activadas o el endotelio;⁴ como se muestra en la figura 4-9, se podría comparar con un «baile» de complejos, en los que los factores de la coagulación van pasando de una pareja a la siguiente. La unión de los factores de la coagulación II, XII, IX y X al calcio depende de la adición de grupos γ -carboxilo a determinados residuos de ácido glutámico en estas proteínas. Esta reacción emplea vitamina K como cofactor y se antagoniza con fármacos, como *cumadina*, que es un anticoagulante muy utilizado.

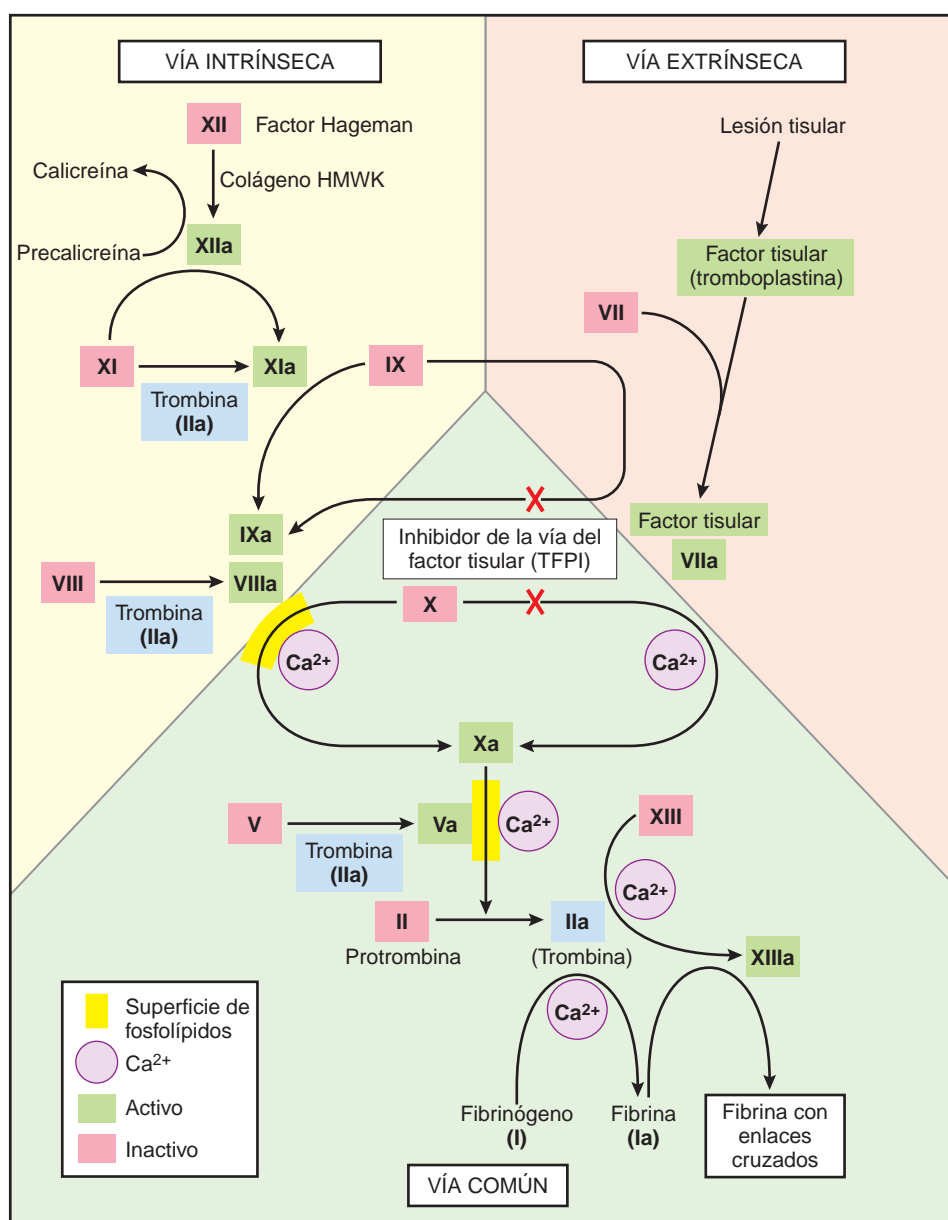


FIGURA 4-8 Cascada de la coagulación. El factor IX se puede activar por el factor Xla o VIIa; en las pruebas de laboratorio, la activación depende fundamentalmente del factor Xla de la vía intrínseca. Los factores de los recuadros en rojo corresponden a moléculas inactivas; los factores activados se indican con una letra «a» minúscula y un recuadro verde. Obsérvese también los múltiples puntos en los que la trombina (factor IIa; recuadros azul claro) contribuye a la coagulación a través de circuitos de retroalimentación positiva. Las «X» rojas indican puntos de acción del inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), que inhiben la activación de los factores X e IX por el factor VIIa. HMWK, cininógeno de alto peso molecular; PL, fosfolípidos.

La coagulación de la sangre se divide de forma tradicional en vías *extrínseca* e *intrínseca*, que convergen en la activación del factor X (v. fig. 4-8). La vía extrínseca se llamó así porque necesitaba un estímulo exógeno (originalmente, extractos tisulares); la vía intrínseca sólo necesitaba la exposición del factor XII (factor Hageman) a las superficies trombogénicas (incluso un cristal sería suficiente). Sin embargo, esta división es en gran parte un artefacto de los estudios *in vitro*; de hecho, existen varias interconexiones entre estas dos vías. Además, la vía extrínseca es la más importante a nivel fisiológico y es la que permite la coagulación cuando existen lesiones vasculares; se activa gracias al *factor tisular* (llamado también *tromboplastina* o factor III), una lipoproteína ligada a la membrana, que se expresa en focos lesionados (v. fig. 4-8).¹²

Los laboratorios clínicos valoran las dos vías de la coagulación con dos pruebas convencionales: el *tiempo de protrombina* (TP) y el *tiempo de tromboplastina parcial* (TTP). El TP valora la función de las proteínas de la vía extrínseca (factores VII, X, II, V y fibrinógeno). Se realiza añadiendo factor tisular y fosfolípidos al plasma citrado (el citrato sódico quela el calcio y evita la coagulación espontánea). La coagulación se inicia añadiendo calcio exógeno y se registra el tiempo que tarda en formarse un coágulo de fibrina. El *tiempo de tromboplastina parcial* (TTP) valora la función de las proteínas de la vía intrínseca (factores XII, XI, IX, VIII, X, V, II y fibrinógeno). En esta prueba, se inicia la coagulación añadiendo partículas de carga negativa (p. ej., cristal de roca), que activa el factor XII (factor Hageman), fosfolípidos y calcio, y registrando el tiempo que tarda en formarse el coágulo de fibrina.

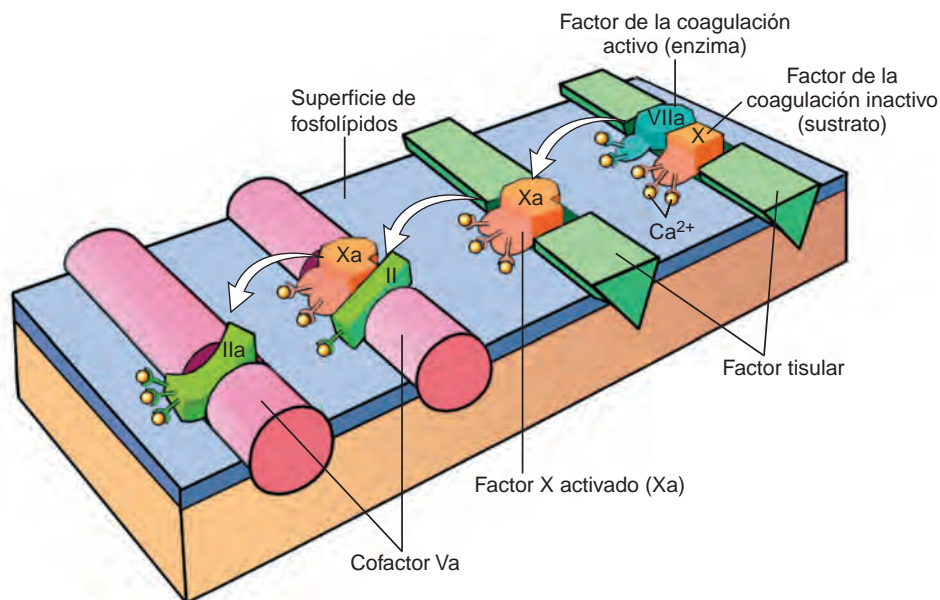


FIGURA 4-9 Ilustración esquemática de la conversión del factor X en factor Xa a través de la vía extrínseca, que a su vez convierte el factor II (protrombina) en factor IIa (trombina). El complejo inicial de la reacción comprende una enzima proteolítica (factor VIIa), un sustrato (factor X) y un acelerador de la reacción (factor tisular), todos ellos unidos sobre la superficie de fosfolípidos. Los iones calcio mantienen juntos los componentes asociados y resultan esenciales para la reacción. El factor Xa activado se convierte en la proteasa para el segundo complejo adyacente en la cascada de la coagulación, convirtiendo el sustrato de la protrombina (II) en trombina (IIa), usando el factor Va como acelerador para la reacción.

Además de catalizar los pasos finales de la cascada de la coagulación, la trombina realiza diversos efectos proinflamatorios (fig. 4-10). La mayoría de estos efectos de la trombina vienen mediados por la activación de una familia de receptores activados por proteasa (PAR), que pertenecen a una familia de siete receptores transmembrana acoplados a la proteína G^{21,22} (v. también fig. 4-6). Los PAR se expresan en el endotelio, los monocitos, las células dendríticas, los linfocitos T y otras células. La activación del receptor se inicia mediante la separación del extremo extracelular del PAR; esto genera un péptido mellado, que se puede unir al receptor con forma de «clip», y esto determina un cambio de forma que induce la transmisión de señales.

Cuando se activa, la cascada de la coagulación debe quedar limitada al foco de lesión vascular para evitar la coagulación por diseminación de todo el árbol vascular. Además de limitar la activación de los factores a los focos de exposición de fosfolípidos, existen tres categorías de anticoagulantes endógenos responsables de controlar la coagulación. 1) *Antitrombinas* (p. ej., antitrombina III) que inhiben la actividad de las trombinas y otras proteasas de serina, como los factores IXa, Xa, XIa y XIIa. La antitrombina III se activa mediante la unión de moléculas parecidas a la heparina en las células endoteliales; esto explica la utilidad clínica de la heparina para reducir la trombosis (v. fig. 4-6). 2) Las *proteínas C y S* son proteínas dependientes de la vitamina K que actúan en un complejo que inactiva mediante proteólisis los factores Va y VIIIa. La activación mediante la trombo-modulina de la proteína C se ha descrito antes. 3) *TFPI* es una proteína producida por el endotelio (y otros tipos celulares), que inactiva los complejos factor tisular-factor VIIa (v. figs. 4-6 y 4-8).¹⁰

La activación de la cascada de la coagulación pone en marcha también una *cascada fibrinolítica* que modera el tamaño del coágulo final. La fibrinólisis se consigue mediante la actividad enzimática de la *plasmina*, que degrada la fibrina e interfiere con su polimerización (fig. 4-11).²³ Los *productos de degradación de la fibrina* (PDF o productos de la separación de la fibrina) generados pueden ser también anticoagulantes débiles. Las concentraciones elevadas de PDF (especialmente de los *dímeros D* derivados de la fibrina) se pueden emplear para el diagnóstico de estados trombóticos anormales, como la coagulación intravascular diseminada (CID), la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar (se comenta más adelante). La

plasmina se genera por el catabolismo enzimático del precursor circulante inactivo *plasminógeno* por una vía dependiente del factor XII o por los activadores del plasminógeno (PA; v. fig. 4-11). El PA más importante es t-PA; se sintetiza principalmente en el endotelio y es más activo cuando se liga a la fibrina. La afinidad por la fibrina condiciona que t-PA sea un agente terapéutico útil, porque limita la actividad fibrinolítica a los sitios de trombosis recientes. El PA similar a la *urocinasa* (u-PA) es otro PA existente en el plasma y otros tejidos; puede activar la plasmina en fase líquida. Por último, el plasminógeno se puede degradar a plasmina por la enzima bacteriana *streptocinasa*, una actividad que puede tener importancia clínica en algunas infecciones bacterianas. Igual que cualquier regulador potente, la actividad de la plasmina está estrechamente limitada. Para evitar que un exceso de plasmina lise los trombos de forma indiscriminada en otros lugares del cuerpo, la plasmina libre se inactiva con rapidez por el inhibidor de la α_2 -plasmina (v. fig. 4-11).

Las células endoteliales se encargan también del ajuste del equilibrio coagulación/anticoagulación mediante la liberación del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI); bloquea la fibrinólisis inhibiendo la unión de t-PA a la fibrina y realiza un efecto procoagulante global (v. fig. 4-11). La producción de PAI aumenta por la trombina y también por determinadas citocinas, y posiblemente desempeñe un papel en la trombosis intravascular asociada a la inflamación intensa.²⁴

TROMBOSIS

Tras analizar los elementos de la hemostasia normal, vamos a centrarnos en las tres *alteraciones primarias que ocasionan la formación de trombos* (la denominada *triada de Virchow*): 1) lesión endotelial; 2) estasis o flujo turbulento de la sangre, y 3) hipercoagulabilidad de la sangre (fig. 4-12).

Lesión endotelial. Las lesiones endoteliales tienen especial importancia para la formación de trombos en el corazón y la circulación arterial, donde las velocidades de flujo normalmente altas impedirían la coagulación, porque previenen la adherencia de las plaquetas y lavan los factores de la coagulación activados. Por tanto, la formación de trombos dentro de las cámaras cardíacas (p. ej., tras una lesión endocárdica secundaria a un infarto de miocardio), sobre las placas

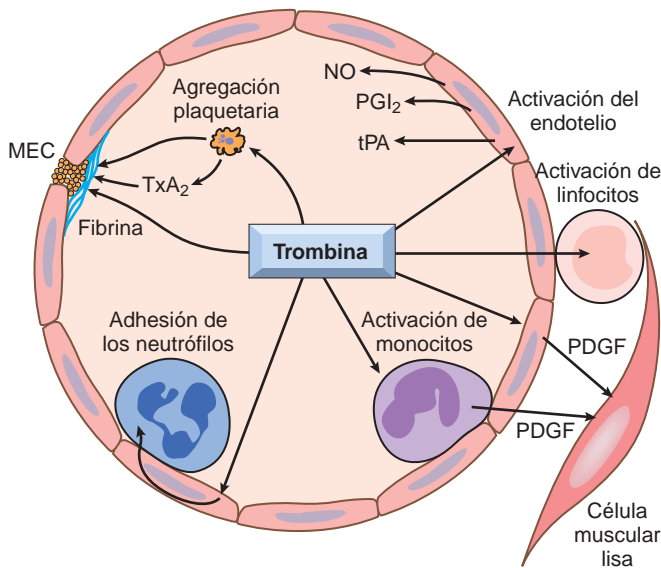


FIGURA 4-10 Importancia de la trombina en la hemostasia y la activación celular. La trombina desempeña un papel esencial en la generación de fibrina con enlaces cruzados (al degradar el fibrinógeno a fibrina y activar el factor XIII), además de activar otros factores de la coagulación adicionales (v. fig. 4-8). Mediante los receptores activados por proteasas (PAR, v. texto), la trombina modula también varias actividades celulares. Induce de forma directa la agregación plaquetaria y la producción de TxA_2 y activa la expresión de moléculas de adhesión en las CE, además de diversos mediadores fibrinolíticos (t-PA), vasoactivos (NO, PGI_2) y de citocinas (p. ej., PDGF). La trombina activa también de forma directa a los leucocitos. MEC, matriz extracelular; NO, óxido nítrico; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; PGI_2 , prostaciclina; t-PA, activador tisular del plasminógeno; TxA_2 , tromboxano A_2 . Véanse en la figura 4-7 las actividades anticoagulantes adicionales mediadas por la trombina, incluida la vía de la trombomodulina. (Por cortesía de Shaun Coughlin, MD, PhD, Cardiovascular Research Institute; University of California at San Francisco; modificado con autorización.)

ulceradas en arterias con aterosclerosis o en los focos de lesión vascular traumática o inflamatoria (*vasculitis*) es consecuencia principalmente de las lesiones de las células endoteliales. Es evidente que la pérdida física del endotelio permite la exposición de la MEC subendotelial, la adhesión de las plaquetas, la liberación de factor tisular y el agotamiento local de PGI_2 y activadores del plasminógeno. Sin embargo, se debe destacar que no es preciso que el endotelio esté denudado o físicamente interrumpido para que se produzca la trombosis;

cualquier alteración en el equilibrio dinámico entre las actividades protrombóticas y antitrombóticas del endotelio puede condicionar fenómenos de coagulación locales (v. fig. 4-6). Por tanto, las células endoteliales disfuncionales pueden producir más factores procoagulantes (p. ej., moléculas de adhesión plaquetarias, factor tisular, PAI) o pueden sintetizar menos efectores anticoagulantes (p. ej., trombomodulina, PGI_2 , t-PA). Es posible inducir una disfunción endotelial mediante diversos tipos de agresiones, como hipertensión, flujo turbulento de la sangre, endotoxinas bacterianas, daños por radiación, alteraciones metabólicas como hipercolesterolemia u homocistinemia y por toxinas absorbidas a partir del humo del tabaco.

Alteraciones del flujo normal de sangre. La *turbulencia* contribuye a la trombosis arterial y cardíaca, porque produce disfunciones o lesiones endoteliales y también porque genera contracorrientes y bolsas de estasis locales; la *estasis* es un factor importante en el desarrollo de trombos venosos.²⁵ El flujo normal de la sangre es *laminar*, de forma que las plaquetas (y otros elementos celulares de la sangre) fluyen por el centro de la luz y se separan del endotelio por una capa de plasma, que se desplaza más lenta. Por tanto, la estasis y las turbulencias:

- Inducen la activación endotelial, fomentan la actividad procoagulante y la adherencia de los leucocitos, etc., en parte mediante cambios inducidos por el flujo en la expresión de genes de las células endoteliales.²¹
- Interrumpen el flujo laminar y condicionan que las plaquetas entren en contacto con el endotelio.²⁶
- Impiden el lavado y la dilución de los factores de la coagulación activados por la sangre que fluye y por la llegada de inhibidores de los factores de la coagulación.

La turbulencia y la estasis contribuyen a la trombosis en diversos procesos clínicos. Las placas de aterosclerosis ulceradas no sólo exponen la MEC subendotelial, sino que también provocan turbulencias. Las dilataciones aórticas y arteriales llamadas *aneurismas* producen estasis local y se convierten en sitios fértiles para la trombosis (v. capítulo 11). Los infartos agudos de miocardio dan lugar a zonas de miocardio no contráctil y, en ocasiones, incluso a aneurismas cardíacos, y en ambos casos se producen zonas de estasis y alteraciones del flujo que inducen la formación de trombos murales cardíacos (v. capítulo 12). La estenosis valvular mitral reumática produce una dilatación de la aurícula izquierda; esta aurícula dilatada asociada a una fibrilación auricular determina una estasis importante

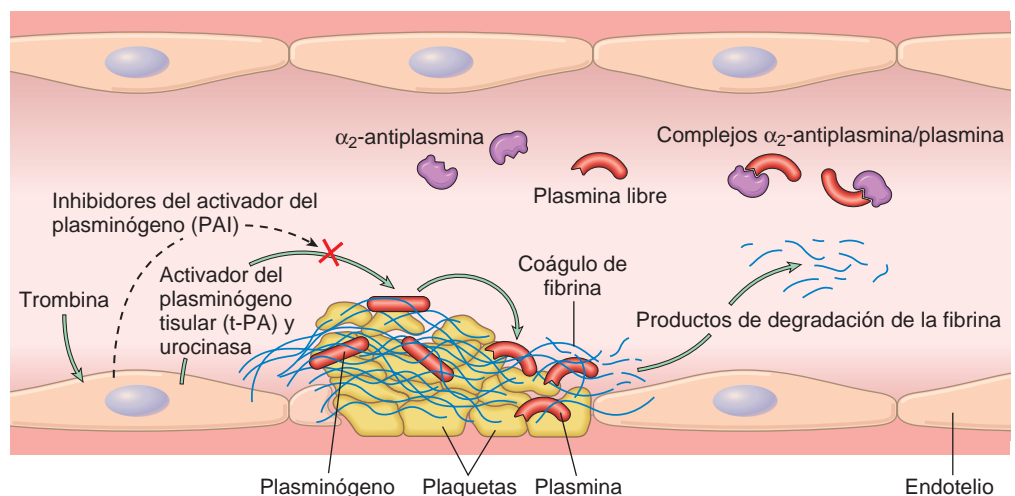


FIGURA 4-11 El sistema fibrinolítico, con ilustración de diversos activadores e inhibidores del plasminógeno (v. texto).

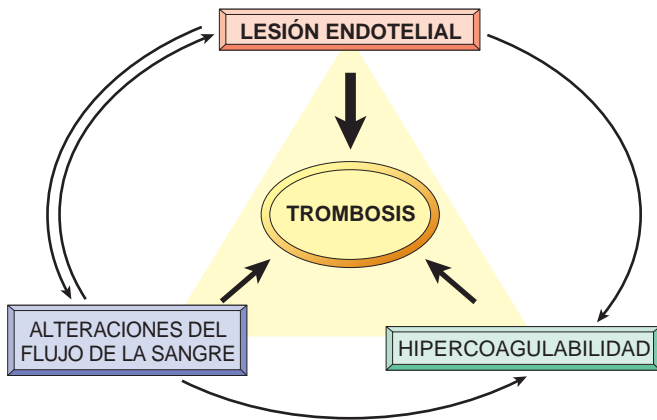


FIGURA 4-12 Tríada de Virchow en la trombosis. La integridad del endotelio es el factor más importante. Las lesiones de las células endoteliales pueden alterar el flujo local de sangre y afectar a la coagulabilidad. Las alteraciones del flujo de sangre (estasis o turbulencias) pueden ocasionar lesiones endoteliales. Los factores inducen la trombosis de forma independiente o combinada.

y es un lugar de formación frecuente de trombos (v. capítulo 12). La *hiperviscosidad* (como se describe en la policitemia vera; v. capítulo 13) aumenta la resistencia al flujo y provoca estasis de vasos pequeños; los eritrocitos deformados de la *drepanocitosis* (v. capítulo 14) producen oclusiones vasculares y la consiguiente estasis, que predispone a la trombosis.

Hipercoagulabilidad. La hipercoagulabilidad (llamada también *trombofilia*) es un factor que contribuye con menos frecuencia a los estados trombóticos, pero es un importante componente de la ecuación y predomina en algunos casos. Se define de forma laxa como cualquier alteración de las vías de la coagulación que predispone a la trombosis; se puede dividir en procesos *primarios* (genéticos) y *secundarios* (adquiridos) (tabla 4-2).²⁷⁻²⁹ Dentro de las causas hereditarias de hipercoagulabilidad, las mutaciones puntuales del gen del factor V y de la protrombina son las más frecuentes.

- Un 2-15% de los pacientes de raza blanca son portadores de una mutación en un nucleótido único del factor V (llamada *mutación Leiden* por la ciudad holandesa en que se describió). En individuos con trombosis venosas profundas de repetición, la frecuencia de esta mutación es muy superior y se aproxima al 60%. La mutación determina un cambio de glutamina por arginina en la posición 506, que determina que el factor V sea resistente a la rotura por la proteína C. Como consecuencia, se pierde una importante vía contrarreguladora antitrombótica (v. fig. 4-6). Los heterocigotos muestran un riesgo relativo de trombosis venosa cinco veces mayor, que en el caso de los homocigotos es ¡50 veces mayor!³⁰
- Un cambio de nucleótido único (G20210A) en la región 3' no traducida del *gen de protrombina* es otra mutación bastante frecuente en individuos con una hipercoagulabilidad (1-2% de la población); se asocia a un aumento de las concentraciones de protrombina y a un aumento casi al triple del riesgo de trombosis venosa.^{28,31}
- Las concentraciones elevadas de *homocisteína* contribuyen a la trombosis venosa y arterial, y también al desarrollo de aterosclerosis (v. capítulo 11). Los efectos protrombóticos de la homocisteína se pueden deber a enlaces tioéster formados entre los metabolitos de la homocisteína y diversas proteínas, incluido el fibrinógeno.³² Las elevaciones notables de homocisteína se pueden deber a una deficiencia hereditaria de cistación β-sintetasa. Una alteración mucho más frecuente es la variante de la enzima

5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa, que produce una homocisteinemia leve en un 5-15% de las poblaciones caucásicas y del este asiático; esta posible etiología de la hipercoagulabilidad es igual de frecuente que el factor V Leiden.²⁷ Sin embargo, mientras que los suplementos del ácido fólico, la piridoxina y/o la vitamina B₁₂ pueden reducir las concentraciones de homocisteína plasmática (estimulando su metabolismo), no consiguen reducir el riesgo de trombosis, lo que plantea dudas sobre la importancia de una homocisteinemia de poca magnitud.³³

- Entre las causas hereditarias poco frecuentes de hipercoagulabilidad primaria se incluyen deficiencias de anticoagulantes, como antitrombina III, proteína C o proteína S; los individuos afectados presentan típicamente trombosis venosas y tromboembolias de repetición que empiezan en la adolescencia o primeros años de la edad adulta.²⁷ Diversos polimorfismos en los genes de los factores de la coagulación pueden aumentar la síntesis de los mismos e incrementar el riesgo de trombosis venosas.³⁴

Los genotipos trombófilos más frecuentes existentes en las distintas poblaciones (heterocigosidad para el factor V Leiden y para la protrombina) sólo aumentan de forma moderada el riesgo de trombosis; la mayor parte de los individuos con estos genotipos,

TABLA 4-2 Estados de hipercoagulabilidad

PRIMARIOS (GENÉTICOS)

Frecuentes

Mutación del factor V (mutación G1691A, factor V Leiden)
Mutación de la protrombina (variante G20210A)
5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa (mutación homocigótica C677T)
Aumento de las concentraciones de factores VIII, IX, XI o fibrinógeno

Infrecuentes

Deficiencia de antitrombina III
Deficiencia de proteína C
Deficiencia de proteína S

Muy infrecuentes

Defectos de la fibrinólisis
Homocistinuria homocigótica (deficiencia de cistación β-sintetasa)

SECUNDARIAS (ADQUIRIDAS)

Alto riesgo de trombosis

Estancia en cama o inmovilización prolongadas
Infarto de miocardio
Fibrilación auricular
Lesiones tisulares (cirugía, fracturas, quemaduras)
Cáncer
Válvulas cardíacas protésicas
Coagulación intravascular diseminada
Trombocitopenia inducida por heparina
Síndrome por anticuerpos antifosfolípidicos

Bajo riesgo de trombosis

Miocardiopatía
Síndrome nefrótico
Estados hiperestrogénicos (embarazo y posparto)
Uso de anticonceptivos orales
Drepanocitosis
Tabaquismo

cuando están sanos, no sufren complicaciones trombóticas. Sin embargo, las mutaciones del factor V y la protrombina son tan frecuentes que la homocigosidad y heterocigosidad compuestas no son raras y estos genotipos se asocian a un riesgo aumentado.³⁵ Además, los individuos con estas mutaciones muestran una frecuencia significativamente aumentada de trombosis venosa cuando presentan otros factores de riesgo adquiridos (p. ej., embarazo o estancia prolongada en cama). Por tanto, la heterocigosidad para el factor V Leiden (que por sí sola determina un efecto modesto) puede inducir una trombosis venosa profunda cuando se asocia a una inactividad forzada, por ejemplo, en los viajes en avión de larga duración. Por tanto, *se debe plantear una causa hereditaria de la hipercoagulabilidad en los pacientes menores de 50 años que consultan por trombosis, incluso en presencia de factores de riesgo adquiridos.*^{36,37}

A diferencia de lo que sucede en los trastornos hereditarios, la patogenia de la *trombofilia adquirida* suele ser multifactorial (v. tabla 4-2). En algunos casos (p. ej., insuficiencia cardíaca o traumatismos) la estasis o las lesiones vasculares pueden ser más importantes. La hipercoagulabilidad secundaria al uso de anticonceptivos orales o al estado de hiperestrogenismo del embarazo posiblemente se debe al aumento de la síntesis hepática de factores de la coagulación y una reducción de la síntesis de anticoagulantes.³⁸ En los cánceres diseminados, la liberación de productos procoagulantes por parte del tumor predispone a la trombosis.³⁹ La hipercoagulabilidad descrita con el envejecimiento se puede deber a una reducción de la PGI₂ endotelial. El tabaquismo y la obesidad inducen la hipercoagulabilidad por mecanismos desconocidos.

Dentro de los estados de trombofilia adquiridos, dos problemas con importancia clínica merecen una atención especial.

Síndrome de trombocitopenia inducida por heparina (TIH). La TIH se produce tras la administración de *heparina no fraccionada*, que puede inducir la aparición de anticuerpos que reconocen complejos de heparina y factor plaquetario 4 sobre las superficies de las plaquetas (v. capítulo 14) y también complejos de moléculas parecidas a la heparina y proteínas parecidas al factor 4 plaquetario en las células endoteliales.⁴⁰⁻⁴² La unión de estos anticuerpos a las plaquetas determina su activación, agregación y consumo (por eso este síndrome se denomina *trombocitopenia*). Estos efectos sobre las plaquetas y la lesión endotelial se combinan para dar lugar a un *estado protrombótico*, incluso aunque se esté administrando heparina y haya plaquetopenia. Las nuevas heparinas de bajo peso molecular inducen la formación de anticuerpos con menos frecuencia, aunque pueden provocar trombosis cuando ya existen anticuerpos formados.⁴¹ Otros anticoagulantes, como fondaparinux (un inhibidor pentasacárido del factor X), inducen también un síndrome parecido a la TIH en casos raros.⁴²

Síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos⁴³ (antes llamado síndrome por anticoagulante lúpico). Este síndrome cursa con manifestaciones clínicas variadas, que incluyen trombosis de repetición, abortos de repetición, vegetaciones en las válvulas cardíacas y trombocitopenia. Según el lecho vascular afectado, la clínica de presentación puede ser embolia pulmonar (tras una trombosis venosa de la extremidad inferior), hipertensión pulmonar (secundaria a embolias pulmonares subclínicas de repetición), ictus, infartos intestinales o hipertensión renovascular. Los abortos se deben a la inhibición mediada por anticuerpos de la actividad de t-PA necesaria para la invasión del útero por el trofoblasto. El síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos es también causa de microangiopatía renal, que provoca una insuficiencia renal asociada a múltiples trombosis arteriales y capilares (v. capítulo 20).

El nombre *síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos* es erróneo, porque se creía que los efectos patológicos más importantes venían

mediados por la unión de anticuerpos a los epítomos de las proteínas plasmáticas (p. ej., protrombina), que son inducidos o «revelados» de algún modo por los fosfolípidos. *In vivo*, estos autoanticuerpos producen un *cuadro de hipercoagulabilidad* porque producen lesiones endoteliales, activan de forma directa al complemento y las plaquetas y por interacción con los dominios catalíticos de algunos factores de la coagulación.⁴³ Sin embargo, *in vitro* (en ausencia de plaquetas y células endoteliales), estos autoanticuerpos interfieren con los fosfolípidos, inhibiendo así la coagulación. Los anticuerpos suelen determinar resultados falsos positivos en la serología de la sífilis, porque el antígeno de la prueba habitual está incluido en la cardiolipina.

El síndrome por anticuerpos antifosfolipídicos puede ser primario y secundario. Los individuos con una enfermedad autoinmunitaria bien definida, como el lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 6), se consideran afectados por un *síndrome antifosfolipídico secundario* (por eso se llamaba antes *síndrome por el anticoagulante lúpico*). En el *síndrome antifosfolipídico primario*, los pacientes muestran sólo manifestaciones de un cuadro de hipercoagulabilidad y no presentan datos de otros trastornos autoinmunitarios; en ocasiones se asocia a determinados fármacos o infecciones. Una forma especialmente agresiva (*síndrome catastrófico por antifosfolipídicos*) se caracteriza por trombos diseminados en vasos pequeños y fracaso multiorgánico, y se asocia a una mortalidad del 50%.⁴⁴ Los anticuerpos también dificultan las intervenciones quirúrgicas; por ejemplo, casi el 90% de los pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos que se someten a cirugía cardiovascular desarrollan complicaciones por los anticuerpos.⁴⁵ El tratamiento incluye anticoagulación e inmunosupresión. Aunque los anticuerpos frente a los fosfolípidos se asocian de forma clara a diátesis trombótica, también se han descrito en el 5-15% de los individuos en apariencia normales, lo que sugiere que son causa necesaria, aunque no suficiente, para provocar un síndrome florido.

Morfología. Los trombos pueden desarrollarse a cualquier nivel del aparato cardiovascular (p. ej., en las cámaras cardíacas, en las válvulas o en las arterias, venas o capilares). El tamaño y la forma de los trombos dependen de su lugar de origen y la causa. Los trombos arteriales o cardíacos suelen aparecer en focos de lesión endotelial o turbulencia, mientras que los venosos se localizan en lugares con estasis. Los trombos se unen de forma focal a la superficie vascular subyacente; los trombos arteriales suelen crecer de forma retrógrada desde el punto de inserción, mientras que los venosos se extienden en la dirección del flujo (ambos se propagan hacia el corazón). La parte del trombo que crece suele estar mal anclada y muestra tendencia a la fragmentación y embolización.

Los trombos presentan con frecuencia unas laminaciones macro- y microscópicas llamadas **líneas de Zahn**; estas líneas se corresponden con depósitos de plaquetas y fibrina pálidos, que alternan con otras capas más oscuras ricas en eritrocitos. Estas laminaciones indican que el trombo se ha formado en sangre que fluía y su presencia permite distinguir los trombos previos a la muerte de los coágulos no laminados que se forman tras la muerte (v. más adelante). Los trombos que se localizan en las cámaras cardíacas o la luz de la aorta se llaman **trombos murales**. La contracción anormal del miocardio (miocardiopatía dilatada, arritmias o infarto de miocardio) o las lesiones endomiocárdicas

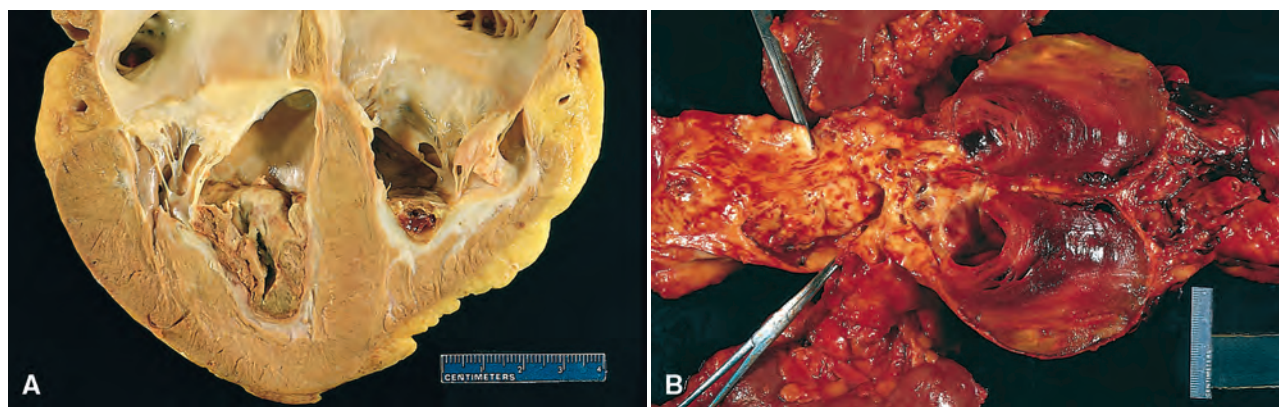


FIGURA 4-13 Trombos murales. **A.** Trombos en los vértices del ventrículo derecho e izquierdo, que cubren una cicatriz fibrosa blanquecina. **B.** Trombo laminado en un aneurisma de aorta abdominal dilatada. Se reconocen numerosos trombos murales friables superpuestos sobre lesiones de aterosclerosis evolucionadas en la aorta más proximal (lado izquierdo de la imagen).

(miocarditis o traumatismos por catéter) inducen la formación de trombos murales cardíacos (v. fig. 4-13A), mientras que las placas ateroscleróticas ulceradas o los aneurismas son los precursores de los trombos aórticos (fig. 4-13B).

Los **trombos arteriales** son con frecuencia **oclusivos** y su localización por orden decreciente de frecuencia es la arteria coronaria, cerebral y femoral. Se corresponden con una trama friable de plaquetas, fibrina, eritrocitos y leucocitos en degeneración. Aunque se suelen superponer sobre placas de aterosclerosis rotas, otras lesiones vasculares (vasculitis, traumatismos) también pueden ser el origen de los mismos.

La **trombosis venosa (flebotrombosis)** es casi siempre oclusiva y el trombo forma un molde largo de la luz. Como estos trombos se forman dentro de la circulación venosa menos rápida, suelen contener más eritrocitos mezclados (con menos plaquetas), por lo que se llaman **trombos rojos o de estasis**. Las venas de las extremidades inferiores se afectan con mayor frecuencia (el 90% de los casos); sin embargo, las venas de las extremidades superiores, el plexo periprostático o las venas ováricas o periuterinas también pueden desarrollar trombos venosos. En circunstancias especiales, pueden aparecer también en los senos duros y las venas porta o hepática.

Los **coágulos post mortem** se pueden confundir en ocasiones con trombos venosos *ante mortem*. Sin embargo, los coágulos *post mortem* son gelatinosos y tienen una parte roja oscura declive en la que se depositan los eritrocitos por la gravedad, y una parte superior en «grasa de pollo» amarillenta; en general, no están anclados en la pared subyacente. Por el contrario, los trombos rojos son más firmes y están unidos de forma focal a la pared, y el estudio de cortes seriados suele revelar las líneas de Zahn a nivel macroscópico y/o microscópico.

Los trombos de las válvulas cardíacas se llaman **vegetaciones**. Las bacterias u hongos transportados por la sangre se pueden adherir a las válvulas lesionadas (p. ej., por una cardiopatía reumática) o producir directamente lesiones valvulares; en ambos casos, las lesiones endoteliales y las alteraciones del flujo pueden inducir la formación de grandes masas trombóticas (**endocarditis infecciosa**; v. capítulo 12).

Pueden aparecer vegetaciones estériles en válvulas no infectadas de pacientes con cuadros de hipercoagulabilidad, en la llamada **endocarditis trombótica no bacteriana** (v. capítulo 12). Otra forma menos frecuente de endocarditis verrugosa estéril (**endocarditis de Libman-Sacks**) se describe en el lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 6).

Evolución del trombo. Si el paciente sobrevive a la trombosis inicial, en los días a semanas siguientes el trombo sufrirá una combinación variable de las cuatro evoluciones siguientes:

- **Propagación.** En el trombo se acumulan más plaquetas y fibrina. Este proceso se ha comentado antes.
- **Embolización.** Los trombos se sueltan y desplazan hacia otros lugares de la vasculatura. Este proceso se comenta a continuación.
- **Disolución.** La disolución se produce por la fibrinólisis, que puede ocasionar una retracción rápida con desaparición completa de los trombos recientes. Por el contrario, el depósito extenso de fibrina y la formación de enlaces cruzados en los trombos más antiguos los hace más resistentes a la lisis. Esta diferencia explica por qué la administración terapéutica de agentes fibrinolíticos, como t-PA (p. ej., en los cuadros de trombosis coronaria aguda), sólo resulta eficaz, en general, durante las primeras horas posteriores al episodio trombótico.
- **Organización y recanalización.** Los trombos más antiguos se organizan por el crecimiento de las células endoteliales, células musculares lisas y fibroblastos (fig. 4-14). Al final se forman unos conductos endoteliales que recuperan la continuidad de la luz original, aunque en un grado variable.

Aunque los primeros conductos capilares pueden no conseguir recuperar un flujo significativo de los vasos obstruidos, la recanalización continuada puede acabar convirtiendo el trombo en una masa más pequeña de tejido conjuntivo que se incorpora a la pared del vaso. Al final, la remodelación y contracción de los elementos mesenquimatosos pueden condicionar que sólo persista una masa fibrosa del trombo original. En ocasiones, los centros de los trombos sufren digestión enzimática, posiblemente por la liberación de enzimas lisosómicas en los leucocitos y plaquetas atrapados. Cuando existe una bacteriemia, estos trombos se pueden infectar y producir una masa inflamatoria que acaba

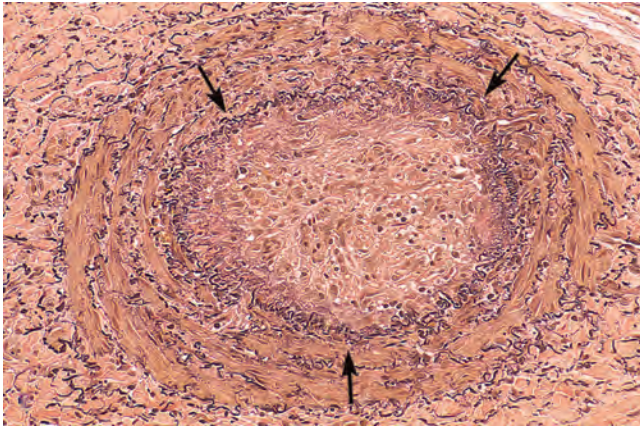


FIGURA 4-14 Imagen a pequeño aumento de una arteria trombosada teñida con técnicas para tejido elástico. La luz original está definida por una lámina elástica interna (*flechas*) y se llena por completo de un trombo organizado, que ahora muestra permeación por varios canales revestidos por endotelio que lo recanalizan (*espacios blancos*).

erosionando y debilitando la pared del vaso. Si no se resuelve, esta puede dar lugar a un aneurisma micótico (v. capítulo 11).

Consecuencias clínicas. Los trombos tienen importancia porque *obstruyen las arterias y venas y son fuente de émbolos*. El efecto que predomina dependerá de la localización de la trombosis. Los trombos venosos pueden producir congestión y edema en lechos vasculares distales a una obstrucción, pero resultan mucho más preocupantes por su capacidad de ocasionar embolias a los pulmones y producir la muerte (v. más adelante). Por el contrario, aunque los trombos arteriales pueden embolizar y provocar infartos en territorios distales, una oclusión trombótica en un sitio crítico (p. ej., una arteria coronaria) puede tener consecuencias clínicas más graves.

Trombosis venosa (flebotrombosis). La mayor parte de los trombos venosos se producen en las venas profundas o superficiales de la pierna.²⁵ Los trombos venosos superficiales se localizan de forma característica en la vena safena afectada por varices. Aunque estos trombos pueden ser causa de congestión local, edema, dolor e hipersensibilidad, es raro que embolicen. A pesar de todo, el edema local y las alteraciones del drenaje venoso predisponen a la piel suprayacente a sufrir infecciones tras traumatismos menores y a que se desarrollen *úlceras varicosas*. La *trombosis venosa profunda (TVP)* en las venas de gran calibre de las piernas, situadas en o por encima de la rodilla (es decir, venas poplíteas, femorales e ilíacas), es más grave, porque estos trombos suelen embolizar a los pulmonares y causar infartos pulmonares (v. más adelante y capítulo 15). Aunque pueden provocar edema y dolor locales, la obstrucción venosa secundaria a la TVP se puede compensar con rapidez mediante los canales colaterales. Por eso, las TVP son asintomáticas en aproximadamente un 50% de los pacientes afectados y sólo se diagnostican de forma retrospectiva tras aparecer una embolia.

La TVP de las extremidades inferiores se asocia a estados de hipercoagulabilidad, como se ha descrito antes (v. tabla 4-2). Los factores predisponentes más frecuentes incluyen el encamamiento y la inmovilización (que reducen la acción de ordeño de los músculos de las piernas y reducen el retorno venoso) y la insuficiencia cardíaca congestiva (causa también de alteraciones del retorno venoso). Los traumatismos, la cirugía y las quemaduras no sólo inmovilizan a las personas, sino que se asocian a lesiones vasculares, liberación de procoagulantes en los tejidos lesionados, aumento de la síntesis

hepática de factores de la coagulación y alteraciones de la producción de t-PA. Muchos elementos contribuyen a la diátesis trombótica del embarazo; además del riesgo de infusión de líquido amniótico a la circulación en el momento del parto, el final de la gestación y el período posparto se asocian también a una hipercoagulabilidad sistémica. La inflamación asociada a los tumores y los factores de la coagulación (factor tisular, factor VIII) y procoagulantes (p. ej., mucina) liberados por las células tumorales contribuyen todos al mayor riesgo de tromboembolia en los tumores diseminados, cuadro que se llama *tromboflebitis migratoria o síndrome de Trousseau*.^{39,46} Independientemente de la situación clínica concreta, el envejecimiento también aumenta el riesgo de TVP.

Trombosis arterial y cardíaca. La *aterosclerosis* es una causa esencial de trombosis arterial, porque se asocia a pérdida de la integridad endotelial y a un flujo vascular anormal (v. fig. 4-13B). El infarto de miocardio puede predisponer a la formación de trombos murales cardíacos porque producen la contracción discínica del miocardio y también lesiones en el endocardio adyacente (v. fig. 4-13A). La cardiopatía reumática puede dar origen a trombos auriculares murales, como se comentó antes. Además de las consecuencias obstructivas locales, los trombos murales cardíacos y aórticos también pueden embolizar hacia la periferia. Aunque se puede afectar cualquier tejido, las principales dianas son el encéfalo, los riñones y el bazo, que reciben un rico aporte vascular.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

Los trastornos que van desde las complicaciones obstétricas a los tumores malignos evolucionados se pueden complicar por una CID, que corresponde a la aparición súbita o insidiosa de trombos de fibrina de forma masiva en la microcirculación. Aunque estos trombos no se visualizan macroscópicamente, se observan con facilidad en el estudio microscópico y pueden causar insuficiencia circulatoria difusa, sobre todo a nivel cerebral, pulmonar, cardíaca o renal. Para complicar todavía más el problema, la trombosis diseminada de los microvasos determina el consumo de plaquetas y proteínas de la coagulación (por eso se llama también *coagulopatía de consumo*) y al tiempo se produce una activación de los mecanismos fibrinolíticos. Por tanto, un trastorno trombótico inicial se puede convertir en una catástrofe hemorrágica. *Se debe recordar que la CID no es un trastorno primario, sino una posible complicación de cualquier cuadro que determine una activación diseminada de la trombina*.⁴⁷ Se comenta en detalle en el capítulo 14 con otras diátesis hemorrágicas.

Embolia

Un *émbolo* es una masa sólida, líquida o gaseosa que se libera dentro de los vasos y es transportada por la sangre a un lugar alejado de su punto de origen. El término *émbolo* fue acuñado por Rudolf Virchow en 1848 para describir objetos que se alojan en los vasos y obstruyen el flujo de la sangre. Casi todos los émbolos corresponden a una parte de un trombo roto, por lo que se suele hablar de *tromboembolia*. Otras formas menos frecuentes de embolia se deben a gotículas de grasa, burbujas de nitrógeno, restos ateroscleróticos (*embolias de colesterol*), fragmentos de tumor, médula ósea e incluso cuerpos extraños. Sin embargo, salvo que se indique lo contrario, siempre se debe considerar que una embolia es de origen trombótico. Es inevitable que los émbolos queden atascados en vasos de calibre demasiado pequeño para permitirles el avance, lo que determina una

oclusión vascular parcial o completa; una consecuencia importante es la necrosis isquémica (*infarto*) del tejido distal. Según su origen, los émbolos pueden quedar alojados en cualquier punto del lecho vascular; la evolución clínica se comprende mejor si se divide en émbolos alojados en la circulación pulmonar o sistémica.

EMBOLIA PULMONAR

La embolia pulmonar (EP) ha mostrado una incidencia bastante estable desde la década de los setenta con 2-4 de cada 1.000 pacientes hospitalizados en EE. UU., aunque estas cifras varían en función de la mezcla de edad del paciente y diagnóstico (es decir, cirugía, embarazo y malignidad aumentan el riesgo).⁴⁸ Aunque la frecuencia de EP mortal (valorada en autopsia) se ha reducido del 6 al 2% en los últimos 25 años, la EP sigue siendo la causa de unas 200.000 muertes anuales en EE. UU.⁴⁹ En más del 95% de los casos, el origen de la EP es una trombosis venosa profunda (TVP) de la pierna, aunque es importante recordar que la TVP aparece con una frecuencia doble o triple que la EP.⁴⁸

Los trombos fragmentados de una TVP son transportados a través de conductos cada vez más grandes y hacia el lado derecho del corazón antes de quedar atrapados en la vasculatura arterial pulmonar. Según el tamaño del émbolo, pueden ocluir la arteria pulmonar principal, disponerse a modo de silla de montar sobre la bifurcación de la arteria pulmonar (*émbolo en silla de montar*) o alcanzar las arterias más pequeñas (fig. 4-15). Es frecuente que se produzcan embolias múltiples, de forma secuencial o a modo de una ducha de émbolos pequeños a partir de una masa grande única; en general, *el paciente que ha sufrido una EP tiene un riesgo aumentado de sufrir más*. Es raro que un émbolo atraviese una comunicación interauricular o interventricular para llegar a la circulación sistémica (*embolia paradójica*). Las EP se comentan de forma más detallada en el capítulo 15; a continuación se ofrece un resumen.⁴⁹⁻⁵¹

- La mayor parte de los émbolos pulmonares (60-80%) no producen clínica, porque son pequeños. Con el tiempo se organizan y se incorporan en la pared vascular; en algunos casos, la organización de un tromboémbolo deja una *red* fibrosa delicada.
- Se produce muerte súbita, insuficiencia cardíaca derecha (*cor pulmonale*) o colapso cardiovascular cuando el émbolo obstruye un 60% de la circulación pulmonar o más.
- La obstrucción por émbolos de las arterias de mediano calibre, con la posterior rotura vascular, puede causar una hemorragia

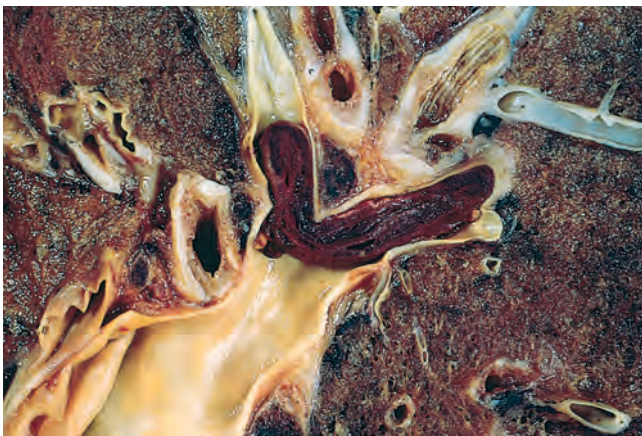


FIGURA 4-15 Émbolo originado en una trombosis venosa de la extremidad inferior, que se ha impactado en una rama de la arteria pulmonar.

pulmonar, pero, en general, no provoca un infarto pulmonar. Esto se debe a que el pulmón tiene un doble riego y la circulación bronquial conservada sigue perfundiendo la zona afectada. Sin embargo, cuando se produce un émbolo parecido en un paciente con insuficiencia cardíaca izquierda (y compromiso del flujo por las arterias bronquiales), es posible la aparición de un infarto.

- La obstrucción embólica de las ramas pequeñas arteriolares de la circulación pulmonar produce hemorragia o infarto en general.
- La aparición de embolias múltiples a lo largo del tiempo puede originar una hipertensión pulmonar con insuficiencia ventricular derecha.

TROMBOEMBOLIA SISTÉMICA

La tromboembolia sistémica es la existencia de émbolos en la circulación arterial. La mayor parte (80%) se originan en trombos murales intracardíacos, de los que dos tercios se asocian a infartos de la pared del ventrículo izquierdo y una cuarta parte a dilatación de la aurícula izquierda con fibrilación auricular. Los demás casos se deben a aneurismas de aorta, trombos sobre placas de aterosclerosis ulceradas o fragmentación de una vegetación valvular, y un porcentaje pequeño se deben a *embolias paradójicas*; un 10-15% de las embolias sistémicas tienen un origen desconocido. A diferencia de las embolias venosas, que se suelen depositar en un lecho vascular (el pulmón), las embolias arteriales pueden dirigirse a múltiples lugares, y el punto en que se detienen dependerá del origen y de la cantidad relativa de flujo que reciben los tejidos distales. Los principales lugares de embolización arteriolar incluyen las extremidades inferiores (75%) y el encéfalo (10%), siendo menos frecuente la afectación de los intestinos, riñones, bazo y extremidades superiores. Las consecuencias de la embolización en un tejido dependen de su vulnerabilidad frente a la isquemia, el calibre del vaso ocluido y de la existencia de flujo colateral; en general, los émbolos arteriales producen un infarto de los tejidos afectados.

EMBOLIA DE GRASA Y MÉDULA ÓSEA

Los glóbulos microscópicos de grasa, asociados o no a elementos de la médula ósea hematopoyética, se pueden encontrar en la circulación e impactar en la vasculatura pulmonar tras fracturas de huesos largos (que contienen médula grasa) o, con menos frecuencia, en pacientes con traumatismos de partes blandas o quemaduras. La grasa y las células asociadas que se liberan tras una lesión medular o del tejido adiposo pueden acceder a la circulación por la rotura de los sinusoides o las vénulas medulares. Las EP de grasa o médula son hallazgos incidentales muy frecuentes tras una reanimación cardiopulmonar enérgica, y posiblemente no tengan importancia clínica. De hecho, se producen embolias de grasa en el 90% de los pacientes con lesiones esqueléticas graves (fig. 4-16), pero menos del 10% de estos pacientes tienen clínica.

El término síndrome de embolia grasa se aplica a la minoría de pacientes que sufren síntomas. Se caracteriza por insuficiencia pulmonar, síntomas neurológicos, anemia y trombocitopenia, y es mortal en un 5-15% de los casos.^{52,53} Es típico que a los 1-3 días de la lesión se produzca de forma súbita taquipnea, disnea y taquicardia; la irritabilidad y la intranquilidad pueden evolucionar a delirio y coma. La trombocitopenia se explica por la adherencia de las plaquetas a los glóbulos de grasa y la posterior agregación o secuestro esplénico; la anemia se puede explicar por una agregación parecida de los eritrocitos, asociada o no a hemólisis. La aparición de un

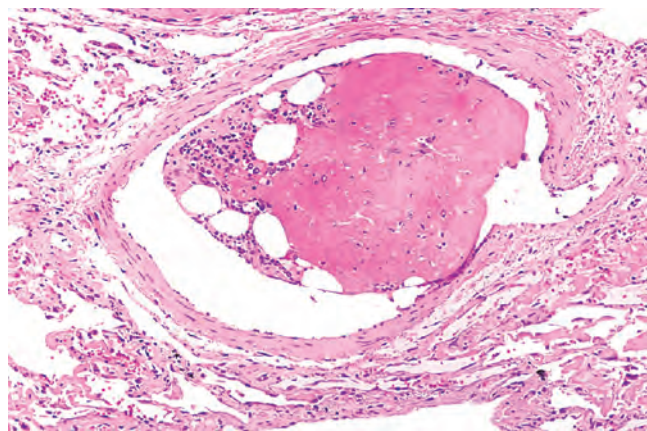


FIGURA 4-16 Émbolo de médula ósea en la circulación pulmonar. Los elementos celulares a la izquierda del émbolo son precursores hematopoyéticos, mientras que las vacuolas claras se corresponden con grasa medular. La zona rojiza relativamente uniforme de la derecha del émbolo es un trombo precoz en organización.

exantema petequial difuso (que se describe en un 20-50% de los casos) se asocia a una trombocitopenia de rápida aparición y puede ser un rasgo útil para el diagnóstico.

La patogenia del síndrome de embolia grasa posiblemente implique una obstrucción mecánica y lesiones bioquímicas.⁵² Los microémbolos de grasa y los agregados de eritrocitos y plaquetas asociados pueden ocluir los microvasos pulmonares y cerebrales. La liberación de ácidos grasos libres de los glóbulos grasos agrava la situación, porque ocasiona lesiones tóxicas locales al endotelio y la activación de las plaquetas con reclutamiento de granulocitos (con liberación de radicales libres, proteasas y eicosanoides) completan la agresión a los vasos. Dado que los lípidos se disuelven por los disolventes empleados en la inclusión habitual en parafina, la demostración al microscopio de los microglóbulos de grasa (si no existe médula acompañante) exige técnicas especiales, como cortes en congelación y tinciones para grasa.

EMBOLIA AÉREA

Las burbujas de gas dentro de la circulación pueden coalescer para formar masas espumosas que obstruyen el flujo vascular (y producen lesiones isquémicas distales). Por ejemplo, un volumen muy pequeño de aire atrapado dentro de una arteria coronaria durante una cirugía de derivación o que se introduce en la circulación cerebral por realizar una neurocirugía con el paciente «sentado» puede ocluir el flujo con consecuencias funestas. En general, se necesitan más de 100 cm³ de aire para ocasionar clínica en la circulación pulmonar; sin embargo, es posible introducir este volumen de aire de forma inadvertida durante las intervenciones obstétricas o laparoscópicas o tras un traumatismo en la pared torácica.⁵⁴

Una forma especial de embolia gaseosa, que se llama *enfermedad por descompresión*, se produce cuando los individuos se someten a una reducción súbita de la presión atmosférica.⁵⁵ Los buceadores de profundidad en el mar, los trabajadores de la construcción que trabajan bajo el agua y los individuos que ascienden con rapidez en un avión no presurizado tienen riesgo de este proceso. Cuando se respira aire a presión alta (p. ej., durante una inmersión en aguas marinas profundas), se produce una mayor disolución de gas (sobre todo nitrógeno) en la sangre y los tejidos. Si en ese momento el

buceador asciende (se despresuriza) a demasiada velocidad, el nitrógeno deja de estar disuelto en los tejidos y la sangre.

La rápida formación de burbujas de gas dentro de los músculos esqueléticos y los tejidos de soporte articulares y periarticulares explica el cuadro de dolor llamado *retorcimiento*. A nivel pulmonar, la existencia de burbujas de aire en los vasos provoca edema, hemorragia y atelectasias focales o enfisema, que producen una forma de sufrimiento respiratorio llamado el *ahogo*. Una forma más crónica de enfermedad por descompresión se llama *enfermedad por descompresión* (este nombre se debe a los vasos presurizados empleados en la construcción de puentes, dado que los trabajadores de estos vasos presentaban formas agudas y crónicas de enfermedad por descompresión). En la enfermedad por descompresión, la persistencia de embolias gaseosas dentro del sistema esquelético produce múltiples focos de necrosis isquémica, que afectan sobre todo a las cabezas femorales, la tibia y los húmeros.

La enfermedad por descompresión aguda se trata colocando al individuo en una cámara de alta presión, que fuerza la disolución de las burbujas de gas. La descompresión lenta posterior permitiría, en teoría, una reabsorción gradual con espiración de los gases e impediría que se vuelvan a formar burbujas obstructivas.

EMBOLIA DE LÍQUIDO AMNIÓTICO

La embolia de líquido amniótico es una complicación mortal del parto y el posparto inmediato. Aunque la incidencia es de sólo 1 por cada 40.000 partos, la mortalidad del cuadro alcanza el 80%, lo que convierte a la embolia de líquido amniótico en la quinta causa más frecuente de mortalidad materna en todo el mundo; este cuadro es responsable de un 10% aproximadamente de las muertes maternas en EE. UU. y provoca lesiones neurológicas permanentes en un 85% de las supervivientes.⁵⁶ El cuadro se caracteriza por la súbita aparición de disnea, cianosis y shock, seguidos de alteraciones neurológicas que van desde la cefalea a convulsiones y coma. Si la paciente sobrevive a la crisis inicial, es típico el edema pulmonar y (en la mitad de los casos) la aparición de una CID por la liberación de sustancias trombogénicas del líquido amniótico.⁵⁶

La causa responsable es la infusión de líquido amniótico o tejidos fetales a la circulación materna a través de un desgarro en las membranas placentarias o la rotura de las venas uterinas. Los hallazgos clásicos incluyen presencia de células escamosas desprendidas de la piel fetal, pelo de tipo lanugo, grasa de la vernix caseosa y mucina originada en el aparato digestivo o respiratorio fetal en los microvasos pulmonares maternos (fig. 4-17). Otros hallazgos incluyen edema pulmonar importante, *daño alveolar difuso* (v. capítulo 15) y existencia de trombos de fibrina en muchos lechos vasculares en el contexto de una CID.

Infarto

Un infarto es una zona de necrosis isquémica causada por la oclusión de la irrigación arterial o el drenaje venoso. El infarto tisular es una causa frecuente y muy importante de enfermedad clínica. Aproximadamente el 40% de los fallecimientos en EE. UU. se deben a la enfermedad cardiovascular, y la mayoría se pueden atribuir a infartos cerebrales o miocárdicos. Los infartos pulmonares son también una complicación frecuente en muchas situaciones clínicas, el infarto intestinal suele resultar mortal y la necrosis isquémica de las extremidades (*gangrena*) es un grave problema en diabéticos.

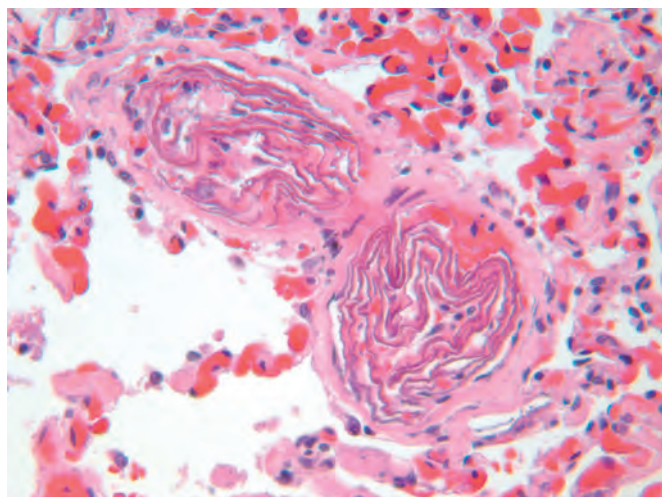


FIGURA 4-17 Embolia de líquido amniótico. Dos arterias pulmonares de pequeño calibre están llenas de láminas de células escamosas fetales que forman remolinos. Se observa marcado edema y congestión, y en otros focos del pulmón se encontraron pequeños trombos en organización sugestivos de coagulación intravascular diseminada. (Por cortesía de la Dra. Beth Schwartz, Baltimore, MD.)

Casi todos los infartos se deben a oclusiones arteriales de origen trombótico o embólico. Algunos infartos se deben a otros mecanismos, como espasmo local, hemorragia dentro de una placa de ateroma o compresión extrínseca de un vaso (p. ej., por un tumor). Causas todavía menos frecuentes son torsión de un vaso (p. ej., en la torsión testicular o de un vólvulo intestinal), las roturas traumáticas o el compromiso vascular por edema (es decir, *síndrome compartimental anterior*) o atrapamiento en un saco herniario. Aunque la trombosis venosa puede causar un infarto, la evolución más frecuente es una sencilla congestión; en este contexto se produce la apertura rápida de canales de derivación, que permiten el flujo de salida de la sangre, lo que mejora el aporte arterial. Por eso, los infartos secundarios a trombosis venosa son más probables en órganos con una vena eferente única (p. ej., ovario o testículo).

Morfología. Los infartos se clasifican en función del color y la presencia o no de infección; pueden ser rojos (hemorrágicos) o blancos (anémicos) y sépticos o no.

- Los **infartos rojos** (fig. 4-18A) se producen: 1) en las oclusiones venosas (p. ej., ovario); 2) en los tejidos laxos (p. ej., pulmones), en los que se puede acumular sangre dentro de la zona infartada; 3) en tejidos de doble circulación (p. ej., pulmón, intestino delgado), que permiten la entrada de sangre de un flujo paralelo no obstruido hacia la zona necrótica; 4) en tejidos congestionados previamente por un flujo venoso lento, y 5) cuando se recupera el flujo en una zona de oclusión arterial previa con necrosis (p. ej., tras una angioplastia de una obstrucción arterial).
- Los **infartos blancos** (fig. 4-18B) se producen cuando la oclusión arterial afecta a órganos con circulación arterial terminal (p. ej., corazón, bazo y riñón) y en los que la densidad del tejido limita la salida de sangre de los lechos capilares vecinos hacia la zona necrótica.

Los infartos suelen tener forma de cuña y el vaso ocluido se encuentra en el vértice, mientras que la periferia del órgano forma la base (v. fig. 4-18); cuando la base se localiza en una superficie serosa, puede aparecer un exudado fibrinoso supraadyacente. Los infartos agudos están mal delimitados y ligeramente hemorrágicos. Con el tiempo, los márgenes se definen mejor por un ribete estrecho de congestión secundario a la inflamación.

Los infartos secundarios a la oclusión arterial de órganos sin un riego doble se van haciendo cada vez más pálidos y mejor definidos a lo largo del tiempo (v. fig. 4-18B). Por contra, en el pulmón, los infartos más frecuentes son hemorrágicos (v. fig. 4-18A). Los eritrocitos extravasados en los infartos hemorrágicos son fagocitados por los macrófagos, que convierten el hierro del hemo en hemosiderina; las cantidades pequeñas no determinan un color apreciable del tejido, pero cuando la hemorragia es extensa, se puede observar un residuo pardo firme.

La característica histológica predominante del infarto es la **necrosis coagulativa isquémica** (v. capítulo 1). Es importante recordar que si la oclusión se produce poco tiempo antes (minutos a horas) del fallecimiento de la persona, pueden no encontrarse alteraciones histológicas, dado que un tejido tarda entre 4 y 12 h en mostrar una necrosis franca. Existe inflamación aguda en los márgenes de los infartos a las pocas horas, que suele estar mejor definida en 1-2 días. Al final, la respuesta inflamatoria se sigue de una respuesta reparativa, que comienza en los márgenes conservados (v. capítulo 2). En los tejidos estables o lábiles, se puede producir regeneración tisular en la periferia, porque allí se conserva la arquitectura del estroma. Sin embargo, la mayor parte de los infartos se sustituyen en último término por una **cicatriz** (fig. 4-19). El encéfalo es la excepción a estas normas generales, dado que el infarto del sistema nervioso central se asocia a **necrosis por licuefacción** (v. capítulo 1).

Los **infartos sépticos** se producen cuando las vegetaciones cardíacas infectadas embolizan o cuando los microbios

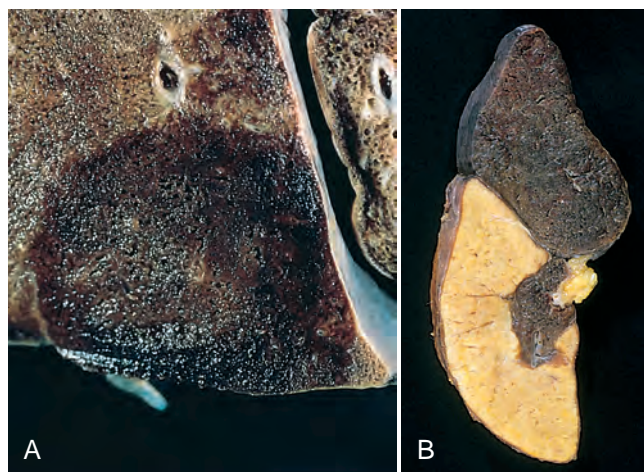


FIGURA 4-18 Infartos rojo y blanco. **A.** Infarto rojo pulmonar hemorrágico y de forma aproximadamente triangular. **B.** Infarto blanco bien delimitado en el bazo.



FIGURA 4-19 Infarto renal antiguo, que se ha sustituido por una gran cicatriz fibrosa.

colonizan un tejido necrótico. En estos casos, el infarto se convierte en un **absceso**, que muestra una respuesta inflamatoria más intensa (v. capítulo 2). Sin embargo, la secuencia de organización también sigue el patrón que se ha descrito antes.

Factores que condicionan el desarrollo de un infarto. Los efectos de una oclusión vascular pueden ir desde un efecto nulo o mínimo a la muerte de un tejido o paciente. *Los principales determinantes de la evolución final son:* 1) la naturaleza del riego; 2) la velocidad de aparición de la oclusión; 3) la vulnerabilidad a la hipoxia, y 4) el contenido de oxígeno en la sangre.

- **Naturaleza del aporte vascular.** La existencia de un aporte de sangre alternativo es el principal determinante de los daños causados por la oclusión de un vaso. Como ya se ha comentado, los pulmones cuentan con un sistema de riego arterial doble, pulmonar y bronquial, que los protege de los infartos inducidos por una tromboembolia. Del mismo modo, el hígado, con su circulación doble por la arteria hepática y la vena porta, o la mano y el antebrazo, irrigados por las arterias radial y cubital, son relativamente resistentes a los infartos. Por el contrario, las circulaciones renal y esplénica son arteriales terminales y la obstrucción vascular suele causar la muerte del tejido.
- **Velocidad de desarrollo de la oclusión.** Las oclusiones que se producen lentamente se asocian a un riesgo menor de infarto, porque permiten disponer de tiempo para el desarrollo de vías de perfusión alternativas. Por ejemplo, las anastomosis interarteriales pequeñas, que en condiciones normales tienen un flujo funcional mínimo, interconectan las tres arterias coronarias principales. Si se produce una oclusión lenta de una de estas arterias coronarias (p. ej., por placas de aterosclerosis estenosantes), el flujo a través de esta *circulación colateral* puede aumentar lo bastante para prevenir los infartos, aunque la arteria coronaria principal llegue incluso a ocluirse.
- **Vulnerabilidad a la hipoxia.** Las neuronas experimentan cambios irreversibles cuando se quedan sin riego durante sólo 3-4 min. Las células miocárdicas, aunque más resistentes que las neuronas, son también bastante sensibles y mueren tras sólo 20-30 min de isquemia. Por el contrario, los fibroblastos del miocardio siguen viables incluso tras horas de isquemia (v. capítulo 12).

- **Contenido de oxígeno en la sangre.** Una obstrucción parcial de un vaso pequeño podría no tener efecto en un individuo normal, pero podría causar un infarto en un paciente con anemia o cianosis.

Shock

El shock es la vía final común de varios acontecimientos clínicos potencialmente mortales, que incluyen hemorragias graves, traumatismos o quemaduras extensos, infartos de miocardio grandes, embolia pulmonar masiva y sepsis microbiana. *El shock se caracteriza por una hipotensión sistémica debida a una reducción del gasto cardíaco o una disminución del volumen de sangre circulante eficaz.* Las consecuencias son una alteración de la perfusión tisular con hipoxia celular. Al principio, la lesión celular es reversible, pero un shock prolongado acaba produciendo una lesión tisular irreversible, que con frecuencia resulta mortal.

Las causas del shock se pueden clasificar dentro de tres categorías generales (tabla 4-3):

- El **shock cardiogénico** se debe a un bajo gasto cardíaco por fallo de la bomba miocárdica. Se puede deber a una lesión intrínseca del miocardio (infarto), arritmias ventriculares, compresión extrínseca (taponamiento cardíaco; v. capítulo 12) u obstrucción al flujo de salida (p. ej., embolia pulmonar).
- El **shock hipovolémico** se debe a un bajo gasto cardíaco debido a una pérdida de volumen de plasma o sangre, como se observa en la hemorragia masiva o en las pérdidas de líquido por quemaduras graves.
- El **shock séptico** se debe a una vasodilatación y estancamiento periférico de la sangre como parte de una reacción inmunitaria sistémica frente a las infecciones bacterianas o micóticas. Su compleja patogenia se comenta en detalle más adelante.

Con menos frecuencia se puede producir el shock en un accidente anestésico o traumatismo medular (**shock neurógeno**), como consecuencia de la pérdida de tono vascular y estancamiento periférico de la sangre. El **shock anafiláctico** indica una vasodilatación sistémica con aumento de la permeabilidad vascular en una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE (v. capítulo 6). En estos casos, la vasodilatación aguda diseminada determina hipoperfusión con hipoxia tisular.

PATOGENIA DEL SHOCK SÉPTICO

El shock séptico se asocia a una alteración hemodinámica y hemostática grave, por lo que se debe considerar en detalle. Con una mortalidad próxima al 20%, el shock séptico es una de las principales causas de muerte en las unidades de cuidados intensivos y ocasiona más de 200.000 fallecimientos anuales en EE. UU.⁵⁷ Su incidencia está aumentando, de forma irónica, por las mejoras en el soporte vital de los enfermos críticos y por el creciente número de pacientes inmunodeprimidos (por quimioterapia, inmunosupresión o infección por VIH). En este momento, el shock séptico se produce principalmente por las infecciones por bacterias grampositivas, seguidas de las gramnegativas y los hongos.⁵⁷ Por tanto, el antiguo sinónimo «shock endotóxico» no resulta adecuado.

En el shock séptico, la vasodilatación sistémica con acumulación periférica de sangre determina hipoperfusión del tejido, aunque el gasto cardíaco esté conservado o incluso aumentado en fases precoces. Esta alteración se puede asociar a una activación masiva de

TABLA 4-3 Tres tipos fundamentales de shock

Tipo de shock	Ejemplo clínico	Mecanismos principales
CARDÍOGENO	Infarto de miocardio Rotura ventricular Arritmias Taponamiento cardíaco Embolia pulmonar	{ Fracaso de la bomba cardíaca debido a una lesión intrínseca del miocardio, presión extrínseca u obstrucción al flujo de salida
HIPOVOLÉMICO	Pérdida de líquidos (p. ej., hemorragias, vómitos, diarrea, quemaduras o traumatismos)	Volumen de sangre o plasma inadecuado
SÉPTICO	Infecciones microbianas abrumadoras (bacterianas o fúngicas) Superantígenos (p. ej., síndrome del shock tóxico)	{ Vasodilatación periférica con acumulación de la sangre; activación/lesión endotelial; lesiones inducidas por leucocitos; coagulación intravascular diseminada; activación de las cascadas de citocinas

las células endoteliales, con daño de las mismas, que con frecuencia provoca una situación de hipercoagulabilidad, que se manifiesta con una CID. Además, el shock séptico se asocia a cambios metabólicos, que suprimen de forma directa la función celular. El efecto neto de estas alteraciones es una hipoperfusión con disfunción de múltiples órganos, lo que justifica la extraordinaria morbilidad y mortalidad asociadas a la sepsis.

La capacidad de diversos gérmenes de producir shock séptico (en ocasiones, aunque la infección esté localizada en una región corporal)⁵⁸ es compatible con la idea de que varios elementos microbianos pueden iniciar el proceso. Como se comentó en el capítulo 2, los macrófagos, los neutrófilos y otras células del sistema inmunitario innato expresan una serie de receptores que responden a diversas sustancias originadas en los microorganismos. Cuando se activan, estas células liberan mediadores inflamatorios y diversos factores inmunosupresores, que modifican la respuesta del huésped. Además, los elementos microbianos también activan los elementos humorales de la inmunidad innata, sobre todo las vías del complemento y la coagulación. Estos mediadores se combinan con los efectos directos de los elementos microbianos en el endotelio de un modo complejo y mal comprendido para causar el *shock* séptico (fig. 4-20).⁵⁹⁻⁶¹ Los principales factores que contribuyen a la fisiopatología incluyen:

- **Mediadores inflamatorios.** Diversos elementos de la pared de la célula microbiana se unen a receptores en los neutrófilos, células inflamatorias mononucleares y células endoteliales, y determinan la activación celular. Los receptores de tipo señuelo (TLR, v. capítulo 2) reconocen elementos microbianos y activan las respuestas que inician la sepsis. Sin embargo, los ratones con deficiencias genéticas de los TLR siguen falleciendo por sepsis^{59,60} y se cree que, posiblemente, otras vías también estén implicadas en el inicio de la sepsis en las personas (p. ej., los receptores acoplados a la proteína G que detectan los péptidos bacterianos y las proteínas del dominio de oligomerización de los nucleótidos 1 y 2 [NOD1, NOD2]).⁶² Cuando se activan, las células inflamatorias elaboran TNF, IL-1, IFN- γ , IL-12 e IL-18, además de otros mediadores inflamatorios, como la proteína de caja de grupo 1 de alta movilidad (HMGB1).⁶² También se producen especies reactivas del oxígeno y mediadores lipídicos, como prostaglandinas y factor activador de las plaquetas (PAF). Estas moléculas efectoras activan las células endoteliales (y otros tipos de células) y determinan la expresión de moléculas de adhesión, un fenotipo procoagulante y ondas

secundarias de producción de citocinas.⁶¹ También se activa la *cascada de complemento* por los componentes microbianos, tanto de forma directa como mediante la actividad proteolítica de la plasmina (v. capítulo 2), y esto determina la producción de anafitoxinas (C3a, C5a), fragmentos quimiotácticos (C5a) y opsoninas (C3b), que contribuyen a un estado proinflamatorio.⁶³ Además, algunos elementos bacterianos, como la endotoxina, pueden activar de forma directa la coagulación a través del factor XII y de forma indirecta mediante la alteración de la función endotelial (se comenta más adelante). La situación procoagulante sistémica inducida por la sepsis no sólo provoca trombosis, sino que potencia la inflamación por los efectos mediados por los receptores activados por las proteasas (PAR) existentes en las células inflamatorias.

- **Activación y lesión de las células endoteliales.** La activación de las células endoteliales por los elementos microbianos o por los mediadores inflamatorios elaborados por los leucocitos determina tres secuelas fundamentales: 1) trombosis; 2) aumento de la permeabilidad vascular, y 3) vasodilatación. *La alteración de la coagulación es suficiente para provocar la temida complicación de la CID hasta en la mitad de los pacientes con sepsis.*⁶⁰ La sepsis altera la expresión de muchos factores para favorecer la coagulación. Las citocinas proinflamatorias aumentan la producción de factor tisular en las células endoteliales (y también los monocitos), al tiempo que reducen la fibrinólisis mediante el aumento de la expresión de PAI-1 (v. figs. 4-6B y 4-8). Se reduce la producción de otros factores anticoagulantes endoteliales, como el inhibidor de la vía del factor tisular, la trombomodulina y la proteína C (v. figs. 4-6 y 4-8).^{60,61,64} La tendencia procoagulante se agrava más al reducirse el flujo de sangre en los vasos pequeños, lo que provoca estasis y disminuye el lavado de los factores de la coagulación activados. Estos efectos coordinados inducen el depósito de trombos ricos en fibrina en los vasos pequeños, con frecuencia de todo el organismo, lo que también contribuye a la hipoperfusión tisular.⁶⁰ En la CID florida, el consumo de plaquetas y factores de la coagulación es tan importante que da lugar a deficiencias de los factores, lo que ocasiona hemorragia (v. capítulo 14). El aumento de la permeabilidad vascular produce exudación de líquido al intersticio, lo que provoca edema y aumento de la presión intersticial, que dificultan aún más el flujo de la sangre hacia los tejidos, sobre todo tras la reanimación del paciente con líquidos intravenosos. El endotelio aumenta también la expresión de óxido nítrico sintetasa inducible y la producción de óxido nítrico (NO). Estas

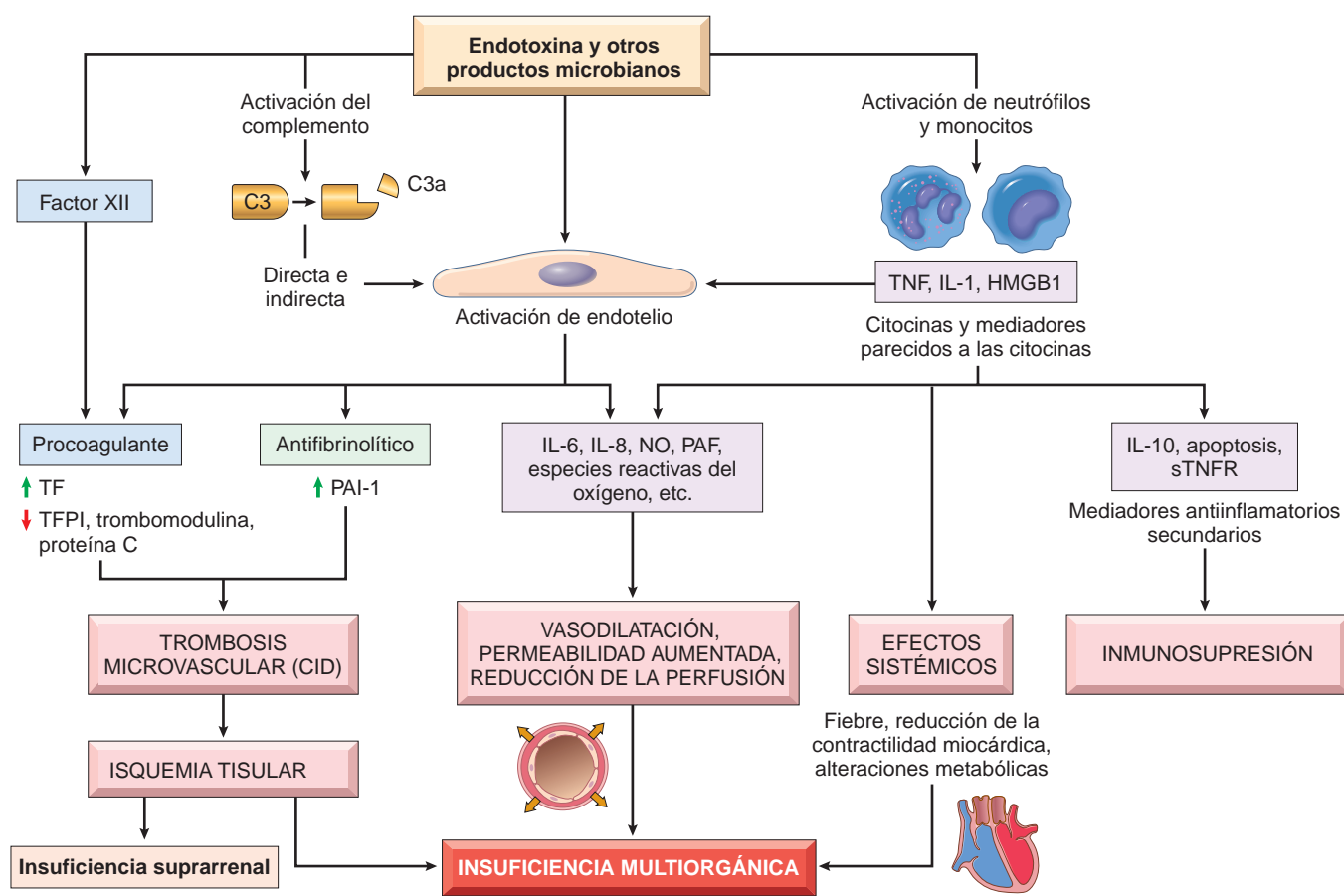


FIGURA 4-20 Principales vías patógenas en el shock séptico. Los productos microbianos activan a las células endoteliales y los elementos celulares y humores del sistema inmunitario innato, iniciando una cascada de acontecimientos que culminan en una insuficiencia multiorgánica final. El texto recoge información adicional. CID, coagulación intravascular diseminada; HMGB1, proteína de la caja 1 del grupo de alta movilidad; NO, óxido nítrico; PAF, factor activador de las plaquetas; PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno 1; sTNFR, receptor soluble para TNF; TF, factor tisular; TFPI, inhibidor de la vía del factor tisular.

alteraciones, junto con el aumento de los mediadores inflamatorios vasoactivos (p. ej., C3a, C5a y PAF), producen la relajación sistémica del músculo liso vascular, y provocan hipotensión y reducción de la perfusión tisular.

- **Alteraciones metabólicas.** Los pacientes sépticos muestran resistencia a la insulina con hiperglucemia. Las citocinas, como el TNF y la IL-1, las hormonas inducidas por el estrés (como glucagón, hormona de crecimiento y glucocorticoides) y las catecolaminas, inducen toda la gluconeogénesis. Al mismo tiempo, las citocinas proinflamatorias suprimen la liberación de insulina, al tiempo que inducen resistencia simultánea a la insulina en el hígado y otros tejidos, posiblemente mediante la alteración de la expresión de GLUT-4, un transportador de glucosa,⁶⁵ en la superficie. La hiperglucemia reduce la función de los neutrófilos, lo que suprime su actividad bactericida, y aumenta también la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales.⁶⁵ Aunque la sepsis se asocia a un pico agudo de producción de glucocorticoides inicialmente, tras esta fase se suele producir una insuficiencia suprarrenal y una deficiencia funcional de glucocorticoides. Este fenómeno se puede explicar por una depresión de la capacidad de síntesis de las glándulas suprarrenales intactas o por una necrosis franca de las mismas secundaria a la CID (*síndrome de Waterhouse-Friderichsen*; v. capítulo 24).

- **Inmunosupresión.** El estado hiperinflamatorio iniciado por la sepsis puede activar mecanismos inmunosupresores contrarreguladores, que pueden implicar a la inmunidad innata y adaptativa.⁵⁹⁻⁶¹ Los mecanismos propuestos para la supresión inmunitaria incluyen el cambio de citocinas proinflamatorias (T_H1) por antiinflamatorias (T_H2) (v. capítulo 6), la producción de mediadores antiinflamatorios (p. ej., receptor de TNF soluble, antagonista del receptor de IL-1 e IL-10), apoptosis de linfocitos, efectos inmunosupresores de las células apoptóticas e inducción de la anergia celular.⁵⁹⁻⁶¹ Todavía se discute si los mediadores inmunosupresores son perniciosos o protectores en la sepsis.⁵⁹
- **Disfunción orgánica.** La hipotensión sistémica, el edema intersticial y la trombosis de vasos pequeños reducen el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos, que son incapaces de utilizar los nutrientes que les llegan de forma adecuada por cambios en el metabolismo celular. Las concentraciones elevadas de citocinas y los mediadores secundarios pueden reducir la contractilidad del miocardio y el gasto cardíaco, y el aumento de la permeabilidad vascular y las lesiones endoteliales pueden ocasionar el *síndrome de dificultad respiratoria del adulto* (v. capítulo 15). En último término, estos factores acaban provocando la insuficiencia de múltiples órganos, como los riñones, hígado, pulmones y corazón, hasta producir la muerte.

La gravedad y la evolución del shock séptico dependen posiblemente de la extensión y virulencia de la infección, del estado inmunitario del huésped, de la existencia de otros procesos patológicos asociados y del patrón e intensidad de producción de mediadores. La multiplicidad de factores y la complejidad de las interacciones responsables de la sepsis explican por qué los intentos de intervenir terapéuticamente con antagonistas de mediadores específicos han conseguido beneficios modestos como mucho e incluso resultan perniciosos en algunos casos.⁵⁹ El tratamiento habitual sigue siendo la administración de antibióticos adecuados, el tratamiento intensivo con insulina por la hiperglucemia, la reanimación con líquidos para mantener las presiones sistémicas y las «dosis fisiológicas» de corticosteroides para corregir la insuficiencia suprarrenal relativa.⁵⁹ La administración de proteína C activada (para prevenir la generación de trombina y reducir de este modo la coagulación y la inflamación) pueden aportar algunos beneficios en casos de sepsis grave, pero se sigue discutiendo su utilidad. Sólo cabe recordar que el shock séptico sigue siendo un reto clínico difícil incluso en los mejor centros clínicos.⁵⁸

Merece la pena recordar ahora que un grupo adicional de proteínas secretadas por las bacterias y llamadas *superantígenos* también producen un síndrome parecido al shock séptico (el llamado *síndrome del shock tóxico*). Los superantígenos son activadores policlonales de los linfocitos T que inducen la liberación de gran cantidad de citocinas, que determinan diversas manifestaciones clínicas, que oscilan desde un exantema difuso a la vasodilatación, con hipotensión y muerte.⁶⁶

FASES DEL SHOCK

El shock es un trastorno progresivo que, si no se corrige, produce la muerte. Los mecanismos exactos de la muerte en la sepsis no están claros todavía; salvo el aumento de la apoptosis de linfocitos y eritrocitos, la muerte celular es sólo mínima, y es raro que los pacientes sufran una hipotensión refractaria.⁶¹ Sin embargo, en el shock hipovolémico y cardiogénico se comprenden bien los mecanismos de la muerte. Salvo que la agresión sea masiva y mortal de forma rápida (p. ej., hemorragia masiva tras la rotura de un aneurisma de aorta), el shock de estos tipos suele evolucionar en tres fases generales (algo artificiales):

- Una *fase inicial no progresiva*, durante la cual se activan mecanismos reflejos de compensación y se mantiene la perfusión de los órganos vitales.
- Una *fase progresiva*, caracterizada por hipoperfusión tisular y agravamiento de los trastornos circulatorios y metabólicos, incluida la acidosis.
- Una *fase irreversible*, que aparece cuando las lesiones tisulares y celulares del organismo son tan graves que no se podría sobrevivir, aunque se corrigieran los defectos hemodinámicos.

En la fase inicial no progresiva del shock diversos *mecanismos neurohumorales* ayudan a mantener el gasto cardíaco y la presión arterial. Entre ellos se incluyen los reflejos barorreceptores, la liberación de catecolaminas, la activación del eje renina-angiotensina, la liberación de ADH y la estimulación simpática generalizada. Los efectos netos incluyen *taquicardia*, *vasoconstricción periférica* y *conservación de líquidos en los riñones*. Por ejemplo, la vasoconstricción cutánea es responsable de la frialdad y palidez típicas de la

piel en el shock desarrollado (aunque el shock séptico puede causar *vasodilatación* cutánea y asociarse a una piel caliente y enrojecida). Los vasos coronarios y cerebrales resultan menos sensibles a la respuesta simpática y por esto mantienen un calibre relativamente normal, conservando el flujo y el aporte de oxígeno.

Si no se corrigen las causas de base, el shock entra de forma imperceptible en la fase progresiva durante la cual aparece una hipoxia tisular difusa. En presencia de una deficiencia mantenida de oxígeno, la respiración intracelular aerobia se sustituye por la glucólisis anaerobia con producción excesiva de ácido láctico. La *acidosis láctica* metabólica resultante *disminuye el pH de los tejidos y amortigua la respuesta vasomotora*; las arteriolas se dilatan y la sangre se empieza a acumular dentro de la microcirculación. Este estancamiento periférico no sólo empeora el gasto cardíaco, sino que también aumenta el riesgo de que las CE sufran lesiones anóxicas y la consiguiente CID. Cuando existe una hipoxia tisular masiva, se afectan los órganos vitales y empiezan a fallar.

Si no se interviene, el proceso acaba entrando en la fase irreversible. Las lesiones celulares masivas se traducen en la fuga de enzimas lisosómicas, que agravan el cuadro del shock. La función contráctil del miocardio empeora en parte por la síntesis de óxido nítrico. Si el intestino isquémico permite que la flora intestinal acceda a la circulación, podrá producirse un shock bacteriémico. En este momento, el paciente tendrá un fracaso renal completo por la necrosis tubular aguda (v. capítulo 20) y, a pesar de posibles medidas heroicas, el deterioro será inevitable hasta la muerte.

Morfología. Los cambios celulares y tisulares asociados al shock hipovolémico o cardiogénico se corresponden básicamente con las lesiones por hipoxia (v. capítulo 1); estos cambios se pueden manifestar en cualquier tejido, aunque resultan especialmente evidentes en el encéfalo, el corazón, los pulmones, los riñones, las suprarrenales y el aparato digestivo. Los cambios **suprarrenales** en el shock se corresponden con los observados en todos los tipos de estrés y, básicamente, se produce una depleción de lípidos en las células corticales. Esta depleción no indica agotamiento suprarrenal, sino más bien la conversión de las células vacuoladas relativamente inactivas a nivel metabólico en células activas que emplean los lípidos que almacenan para la síntesis de esteroides. Los **riñones** sufren una necrosis tubular aguda (v. capítulo 20). Los **pulmones** no se suelen afectar en el shock hipovolémico puro, porque son resistentes a las lesiones hipóxicas. Sin embargo, cuando la causa del shock es una sepsis bacteriana o un traumatismo, pueden aparecer lesiones de **daño alveolar difuso** (v. capítulo 15), en el llamado pulmón de shock. En el shock séptico, la aparición de una CID determina el depósito difuso de microtrombos de fibrina, sobre todo en el encéfalo, corazón, pulmones, riñones, glándulas suprarrenales y aparato digestivo. El consumo de plaquetas y factores de la coagulación suele determinar hemorragias petequiales en las superficies serosas y la piel.

Salvo la pérdida por isquemia de neuronas y miocitos, todos estos tejidos podrían normalizarse si el paciente sobreviviera. Por desgracia, la mayor parte de los pacientes con cambios irreversibles por shock grave fallecen antes de que sus tejidos se puedan recuperar.

Consecuencias clínicas. Las manifestaciones clínicas del shock dependen del daño precipitante. En el shock hipovolémico y cardiogénico, el paciente presenta hipotensión, pulso débil y rápido, taquipnea y una piel fría, húmeda y cianótica. En el shock séptico, la piel puede estar inicialmente caliente y enrojecida por la vasodilatación periférica. La amenaza inicial para la vida se debe a la catástrofe que precipitó el shock (p. ej., infarto de miocardio, hemorragia grave o sepsis). Sin embargo, rápidamente los cambios cerebrales, cardíacos y pulmonares secundarios al shock empeoran el problema. Al final, las alteraciones electrolíticas y la acidosis metabólica exacerban también la situación. Los individuos que sobreviven a las complicaciones iniciales pueden entrar en una segunda fase dominada por la insuficiencia renal y caracterizada por una reducción progresiva de la diuresis y alteraciones graves del equilibrio hidroelectrolítico.

El pronóstico depende de la causa del shock y su duración. Más del 90% de los pacientes jóvenes y sanos con shock hipovolémico sobreviven si se tratan bien; por el contrario, el shock séptico o cardiogénico asociado a un infarto de miocardio extenso tiene una mortalidad más elevada, incluso con tratamiento óptimo.

BIBLIOGRAFÍA

- Schrier R, Abraham W: Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med* 341:57, 1999.
- Chen H, Schrier R: Pathophysiology of volume overload in acute heart failure syndromes. *Am J Med* 119:S11, 2006.
- Arnout J, et al: Haemostasis. *Handb Exp Pharmacol* 176 (Pt 2):1, 2006.
- Hoffman M, Monroe D: Coagulation 2006 a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am* 21:1, 2007.
- Michiels C: Endothelial cell functions. *J Cell Physiol* 196:430, 2003.
- Galley H, Webster N: Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth* 93:105, 2004.
- Pries A, Kuebler W: Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol* 176 (Pt 1):1, 2006.
- Mackman N: Tissue-specific hemostasis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:2273, 2005.
- Esmon C: Inflammation and the activated protein C anticoagulant pathway. *Semin Thromb Hemost* 32 (Suppl 1):49, 2006.
- Crawley J, Lane D: The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007.
- Ruggeri Z: Von Willebrand factor: looking back and looking forward. *Thromb Haemost* 98:55, 2007.
- Monroe D, Key N: The tissue factor-factor VIIa complex: procoagulant activity, regulation, and multitasking. *J Thromb Haemost* 5:1097, 2007.
- Andrews R, Berndt M: Platelet physiology and thrombosis. *Thromb Res* 114:447, 2004.
- Briedé J, et al: von Willebrand factor stimulates thrombin-induced exposure of procoagulant phospholipids on the surface of fibrin-adherent platelets. *J Thromb Haemost* 1:559, 2003.
- Lentz B: Exposure of platelet membrane phosphatidylserine regulates blood coagulation. *Prog Lipid Res* 42:423, 2003.
- Salles I, et al: Inherited traits affecting platelet function. *Blood Rev*, 2008.
- Husmann M, Barton M: Therapeutic potential of direct thrombin inhibitors for atherosclerotic vascular disease. *Expert Opin Investig Drugs* 16:563, 2007.
- Schneider D, Aggarwal A: Development of glycoprotein IIb-IIIa antagonists: translation of pharmacodynamic effects into clinical benefit. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2:903, 2004.
- Mackman N, et al: Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:1687, 2007.
- Crawley J, et al: The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost* 5 (Suppl 1):95, 2007.
- Coughlin S: Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost* 3:1800, 2005.
- Landis R: Protease activated receptors: clinical relevance to hemostasis and inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am* 21:103, 2007.
- Cesarman-Maus G, Hajjar K: Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol* 129:307, 2005.
- Cale J, Lawrence D: Structure-function relationships of plasminogen activator inhibitor-1 and its potential as a therapeutic agent. *Curr Drug Targets* 8:971, 2007.
- Cushman M: Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol* 44:62, 2007.
- Nesbitt W, et al: The impact of blood rheology on the molecular and cellular events underlying arterial thrombosis. *J Mol Med* 84:989, 2006.
- Seligsohn U, Lubetsky A: Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 344:1222, 2001.
- Feero W: Genetic thrombophilia. *Prim Care* 31:685, 2004.
- Middeldorp S, Levi M: Thrombophilia: an update. *Semin Thromb Hemost* 33:563, 2007.
- Rosendorff A, Dorfman D: Activated protein C resistance and factor V Leiden. *Arch Pathol Lab Med* 131:866, 2007.
- Danckwardt S, et al: 3' end processing of the prothrombin mRNA in thrombophilia. *Acta Haematol* 115:192, 2006.
- Jakubowski H: The molecular basis of homocysteine thiolactone-mediated vascular disease. *Clin Chem Lab Med* 45:1704, 2007.
- Gatt A, Makris M: Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis. *Semin Hematol* 44:70, 2007.
- Kottke-Marchant K: Genetic polymorphisms associated with venous and arterial thrombosis: an overview. *Arch Pathol Lab Med* 126:295, 2002.
- Emmerich J, et al: Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism—pooled analysis of 8 case-control studies including 2310 cases and 3204 controls Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 86:809, 2001.
- Gallus A: Travel, venous thromboembolism, and thrombophilia. *Semin Thromb Hemost* 31:90, 2005.
- Kuipers S, et al: Travel and venous thrombosis: a systematic review. *J Intern Med* 262:615, 2007.
- Rosendaal F, et al: Estrogens, progestogens and thrombosis. *J Thromb Haemost* 1:1371, 2003.
- Zwicker J, et al: Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol* 62:126, 2007.
- Castelli R, et al: Heparin induced thrombocytopenia: pathogenetic, clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 7:153, 2007.
- Warkentin T: Heparin-induced thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 21:589, 2007.
- Warkentin T, et al: Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. *N Engl J Med* 356:2653, 2007.
- Pierangeli S, et al: Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: an update on treatment and pathogenic mechanisms. *Curr Opin Hematol* 13:366, 2006.
- Merrill J, Asherson R: Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:81, 2006.
- Hegde V, et al: Cardiovascular surgical outcomes in patients with the antiphospholipid syndrome—a case-series. *Heart Lung Circ* 16:4237, 2007.
- Varki A: Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 110:1723, 2007.
- Levi M: Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 35:21915, 2007.
- Stein P, et al: Trends in the incidence of pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized patients. *Am J Cardiol* 95:1525, 2005.
- Heit J: Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management. *Semin Thromb Hemost* 28 (Suppl 2):3, 2002.
- Goldhaber S: Pulmonary embolism. *Lancet* 363:1295, 2004.
- Rahimtoola A, Bergin J: Acute pulmonary embolism: an update on diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol* 30:61, 2005.
- Parisi D, et al: Fat embolism syndrome. *Am J Orthop* 31:507, 2002.
- Habashi N, et al: Therapeutic aspects of fat embolism syndrome. *Injury* 37 (Suppl 4):S68, 2006.
- Mirski M, et al: Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology* 106:164, 2007.
- Tetzlaff K, Thorsen E: Breathing at depth: physiologic and clinical aspects of diving while breathing compressed gas. *Clin Chest Med* 26:355, 2005.
- Moore J, Baldisseri M: Amniotic fluid embolism. *Crit Care Med* 33 (10 Suppl):S279, 2005.
- Martin G, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348:1546, 2003.
- Munford R: Severe sepsis and septic shock: the role of gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathol* 1:467, 2006.

59. Hotchkiss R, Karl I: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 348:138, 2003.
60. Remick D: Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol* 170:1435, 2007.
61. Cohen J: The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 420:885, 2002.
62. Fink M: Neuropeptide modulators of high mobility group box 1 secretion as potential therapeutic agents for severe sepsis. *Am J Pathol* 172:1171, 2008.
63. Albrecht E, Ward P: Complement-induced impairment of the innate immune system during sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 7:349, 2005.
64. vanAmersfoort E, et al: Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev* 16:379, 2003.
65. Marik P, Raghaven M: Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Int Care Med* 30:748, 2004.
66. Zamoyska R: Superantigens: supersignalers? *Sci STKE* 358:45, 2006.

Trastornos genéticos

Arquitectura genética humana

Genes y enfermedad humana

Mutaciones

Trastornos mendelianos

Patrones de transmisión de los trastornos monogénicos

Trastornos autosómicos dominantes

Trastornos autosómicos recesivos

Trastornos ligados a X

Bases moleculares y bioquímicas de los trastornos monogénicos (mendelianos)

Defectos enzimáticos y sus consecuencias

Defectos en los receptores y sistemas de transporte

Alteraciones de la estructura, función o cantidad

de proteínas no enzimáticas

Reacciones adversas frente a fármacos determinadas genéticamente

Trastornos asociados a defectos en las proteínas estructurales

Síndrome de Marfan

Síndromes de Ehlers-Danlos (SED)

Trastornos asociados a defectos en las proteínas receptoras

Hipercolesterolemia familiar

Trastornos asociados a defectos en las enzimas

Enfermedades por depósito lisosómico

Enfermedades por depósito de glucógeno (glucogenosis)

Alcaptonuria (ocronosis)

Trastornos asociados a defectos en las proteínas que regulan el crecimiento celular

Trastornos multigénicos complejos

Trastornos cromosómicos

Cariotipo normal

Alteraciones estructurales de los cromosomas

Trastornos citogenéticos que afectan a los autosomas

Trisomía 21 (síndrome de Down)

Otras trisomías

Síndrome por delección del cromosoma 22q11.2

Trastornos citogenéticos que afectan a los cromosomas sexuales

Síndrome de Klinefelter

Síndrome de Turner

Hermafroditismo y pseudohermafroditismo

Trastornos monogénicos de herencia no clásica

Enfermedades causadas por mutaciones en secuencias repetidas de trinucleótidos

Síndrome del X frágil

Mutaciones en genes mitocondriales: neuropatía óptica hereditaria de Leber

Impronta genética

Síndromes de Prader-Willi y Angelman

Mosaicismo gonadal

Diagnóstico molecular de las enfermedades genéticas*

Indicaciones del análisis de alteraciones genéticas en la línea germinal

Indicaciones del análisis de alteraciones genéticas adquiridas

PCR y detección de alteraciones en la secuencia del ADN

*Queremos agradecer de forma especial la ayuda del Dr. A. John Iafrate (Massachusetts General Hospital, Boston, MA) en la revisión de la sección sobre diagnóstico molecular.

Detección directa de las alteraciones de la secuencia de ADN mediante secuenciación

Detección de mutaciones en el ADN con métodos indirectos

Marcadores polimorfos y diagnóstico molecular

Polimorfismos y análisis de toda la longitud del genoma (GWAS)

Análisis molecular de las alteraciones genómicas

Inmunotransferencia de Southern

Hibridación fluorescente *in situ*

Hibridación genómica comparada basada en matrices (CGH de matrices)

Alteraciones epigenéticas

Análisis del ARN

Arquitectura genética humana

La secuencia del genoma humano está completa y se ha aprendido mucho acerca de la «arquitectura genética» de los seres humanos.¹ Parte de los hallazgos han sido bastante inesperados. Por ejemplo, ahora se sabe que menos del 2% del genoma humano codifica proteínas, mientras que más de la mitad representa bloques de secuencias de ADN repetidas, cuyas funciones son misteriosas. Un dato totalmente inesperado ha sido que en los seres humanos sólo existen 20.000-25.000 genes que codifican proteínas en lugar de los 100.000 que se esperaban. Es importante destacar que este número coincide aproximadamente con el encontrado en la mostaza, que tiene ¡26.000 genes! Sin embargo, también se ha aprendido que mediante un corte (*splicing*) alternativo estos 25.000 genes humanos pueden dar lugar a más de 100.000 proteínas. Después de todo, el ser humano no es tan pobre. Con la culminación del Proyecto Genoma Humano, se ha incorporado un nuevo término al vocabulario médico: *genómica*. Mientras que la genética es el estudio de unos pocos genes o de un gen único y de sus efectos fenotípicos, la genómica es el análisis de todos los genes del genoma y sus interacciones.² Los análisis mediante micromatrices de ADN de los tumores (v. capítulo 7) son un ejemplo excelente del uso clínico de la genómica en la actualidad.

Otra revelación sorprendente obtenida con los recientes progresos de la genómica es que, como media, dos individuos comparten más del 99,5% de sus secuencias de ADN.³ Por tanto, la notable diversidad humana se codifica en menos del 0,5% de nuestro ADN. Los secretos de la predisposición a sufrir enfermedades y la respuesta al entorno o los fármacos deben residir en estas variaciones. Aunque son pocas cuando se comparan con todas las secuencias de nucleótidos, este 0,5% representa unos 15 millones de pares de bases. Las dos formas más frecuentes de variación del ADN del genoma humano son los *polimorfismos de un solo nucleótido* (SNP) y las *variaciones en el número de copias* (CNV). Los SNP son variaciones de posiciones de nucleótidos aislados únicos y casi siempre son bialélicas (es decir, sólo existe una de las dos alternativas posibles para un sitio determinado dentro de la población, como A o T). Se ha dedicado un gran esfuerzo a elaborar mapas de SNP en el genoma humano. Estos esfuerzos han permitido identificar más de 6 millones de SNP en la población humana, muchos de los cuales muestran amplias variaciones de frecuencia en distintas poblaciones. Los SNP se pueden encontrar en cualquier posición del genoma, dentro de exones, intrones o regiones intergénicas, pero menos del 1% de ellos se localizan en las regiones que codifican. Estas variaciones de las secuencias de codificación tienen importancia, porque podrían modificar el producto génico y predisponer a diferencias fenotípicas o enfermedades. Sin embargo, lo más frecuente es que el SNP sea un marcador que se cohereda con un gen asociado a una enfermedad, como consecuencia de la cercanía física. Otra forma de expresar este

concepto es que el SNP y el factor genético responsable se encuentran en *desequilibrio de vinculación*. Existe cierto optimismo de que los grupos de SNP puedan ser empleados como marcadores fiables de riesgo para enfermedades multigénicas complejas, como la diabetes de tipo II y la hipertensión, y que la identificación de estas variantes permita desarrollar estrategias para la prevención de enfermedades (se comenta más adelante).

Las CNV son una forma recientemente identificada de variación genética que consiste en distintos números de grandes extensiones contiguas de ADN que oscilan entre 1.000 pares de bases y millones de ellas.^{4,5} En algunos casos, estos *loci* son, igual que los SNP, bialélicos y sencillamente duplicados o delecionados en un subgrupo de una población, pero en otros casos se trata de reordenamientos complejos de material genómico con múltiples alelos en la población humana. Actualmente, se estima que las CNV son responsables de unas diferencias de secuencias entre dos individuos, que oscilan entre 5 y 24 millones de pares de bases.⁶ Un 50% de las CNV afectan a secuencias que codifican genes; por eso, las CNV pueden ser la base de una gran parte de la diversidad fenotípica humana. Se describe una significativa sobrerrepresentación de determinadas familias de genes en las regiones afectadas por las CNV. En ellas se incluyen genes implicados en el sistema inmunitario y nervioso. Se asume que la diversidad de número de copias en estas familias de genes ha sido objeto de una importante selección evolutiva, dado que podría mejorar la adaptación humana ante factores ambientales cambiantes. En este momento, se conocen muchos menos datos sobre las CNV que sobre las SNP, de forma que está menos clara su influencia sobre la susceptibilidad a la enfermedad, aunque se predice que debe ser importante.

Hay que destacar que, a pesar de todos estos avances en el conocimiento sobre las variaciones humanas, está claro que las alteraciones de la secuencia de ADN no pueden explicar por sí solas la diversidad fenotípica de las poblaciones humanas. La genética clásica tampoco explica la variación de los fenotipos en gemelos monócigotos.⁷ La respuesta debe ser la *epigenética*, que se define como cambios hereditarios en la expresión génica que no se deben a alteraciones en la secuencia de ADN. Los cambios epigenéticos están implicados en la expresión específica en los tejidos de los genes y la impronta genómica. La base bioquímica de los cambios epigenéticos y su detección se comenta en la sección «diagnóstico molecular».

Igual que la genómica consiste en el estudio de todas las secuencias del ADN, la *proteómica* se encarga de la medida de todas las proteínas expresadas por una célula o tejido. Para poder analizar de forma simultánea la expresión de miles de genes y proteínas, ha sido necesario el desarrollo paralelo de técnicas basadas en la informática, que permiten manipular inmensos conjuntos de datos. En respuesta a esta necesidad, ha aparecido una nueva y excitante disciplina, llamada *bioinformática*.⁸

Hay que destacar que hasta hace poco tiempo el principal interés de la búsqueda de genes ha sido el descubrimiento de genes estructurales, cuyos productos codifican proteínas. Sin embargo, los estudios más recientes indican que un gran número de genes no codifican proteínas, sino que sus productos desempeñan un papel regulador importante. Dentro de esta clase de genes, uno de los más recientemente descubiertos son los que codifican moléculas de ARN pequeñas, los denominados micro-ARN (miARN). Los miARN, a diferencia de otros ARN, no codifican proteínas, sino que inhiben la expresión de genes. El silenciamiento de la expresión génica por el miARN se conserva en todas las formas de vida, desde las plantas a las personas, por lo que debe ser un mecanismo fundamental para la regulación génica. Los miARN están adquiriendo una importancia central en la comprensión de las vías de desarrollo normales y también para algunos procesos patológicos, como el cáncer.⁹ La importancia del silenciamiento de genes por el miARN es tal que su descubrimiento ha hecho a Andrew Fire y Graig Mello merecedores del premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2006, sólo 8 años después de la publicación de su trabajo inicial.

Las estimaciones actuales indican que existen unos 1.000 genes en los seres humanos que codifican miARN y que constituyen un 5% del genoma humano. La transcripción de los genes del miARN produce transcritos de miARN primario, que son procesados dentro del núcleo para dar lugar a otra estructura, el llamado pre-miARN (fig. 5-1). Con ayuda de unas proteínas transportadoras específicas, el pre-miARN es exportado hacia el citoplasma. El «corte» adicional por otra enzima, que se llama Dicer, genera miARN maduros, que miden unos 21-30 nucleótidos de longitud (por lo que se llaman *micro*). En este estadio, el miARN sigue teniendo dos cadenas. A continuación se produce el estiramiento del miARN y una sola cadena de esta cadena doble se incorpora a un complejo multiproteico llamado complejo silenciador, inducido por el ARN (RISC). El apareamiento de bases entre esta cadena de miARN y su ARN mensajero diana (ARNm) dirige al RISC para que medie la rotura del ARNm o reprime su traducción. De este modo, el gen a partir del cual deriva el ARNm diana queda silenciado (después de la transcripción).¹⁰ Dado que el número de genes para miARN es muy inferior al que codifica proteínas, cabe suponer que un miARN determinado es capaz de silenciar muchos genes diana. Todavía falta por determinar por completo el mecanismo exacto mediante el cual se determina la especificidad por la diana de los miARN.

Otra clase de ARN silenciador de genes, el llamado *ARN de interferencia pequeño* (siARN), funciona de una forma bastante parecida a los miARN. Sin embargo, a diferencia de los miARN, los precursores del siARN son introducidos por investigadores dentro de la célula. Su procesamiento mediante Dicer y su actuación a través de RISC son básicamente idénticos a los descritos para el miARN. El siARN se está convirtiendo en una poderosa herramienta para el estudio de la función de los genes y en un futuro podría llegar a emplearse como herramienta terapéutica para silenciar genes específicos, como los oncogenes, cuyos productos están implicados en la transformación neoplásica.

Genes y enfermedad humana

Los trastornos genéticos son mucho más frecuentes de lo que se piensa. La frecuencia a lo largo de la vida de enfermedades genéticas se estima en 670 por 1.000.¹¹ Además, las enfermedades genéticas que se encuentran en la práctica médica sólo representan la punta del iceberg, es decir, se trata de los errores genotípicos menos graves que

permiten un desarrollo embrionario completo y el nacimiento con vida. Se estima que un 50% de los abortos espontáneos durante los primeros meses de la gestación se asocian a una alteración cromosómica demostrable; sin embargo, además, existen numerosos errores más pequeños detectables y muchos otros que no se pueden detectar. Un 1% aproximadamente de todos los recién nacidos presentan una alteración cromosómica evidente y 5% de los individuos menores de

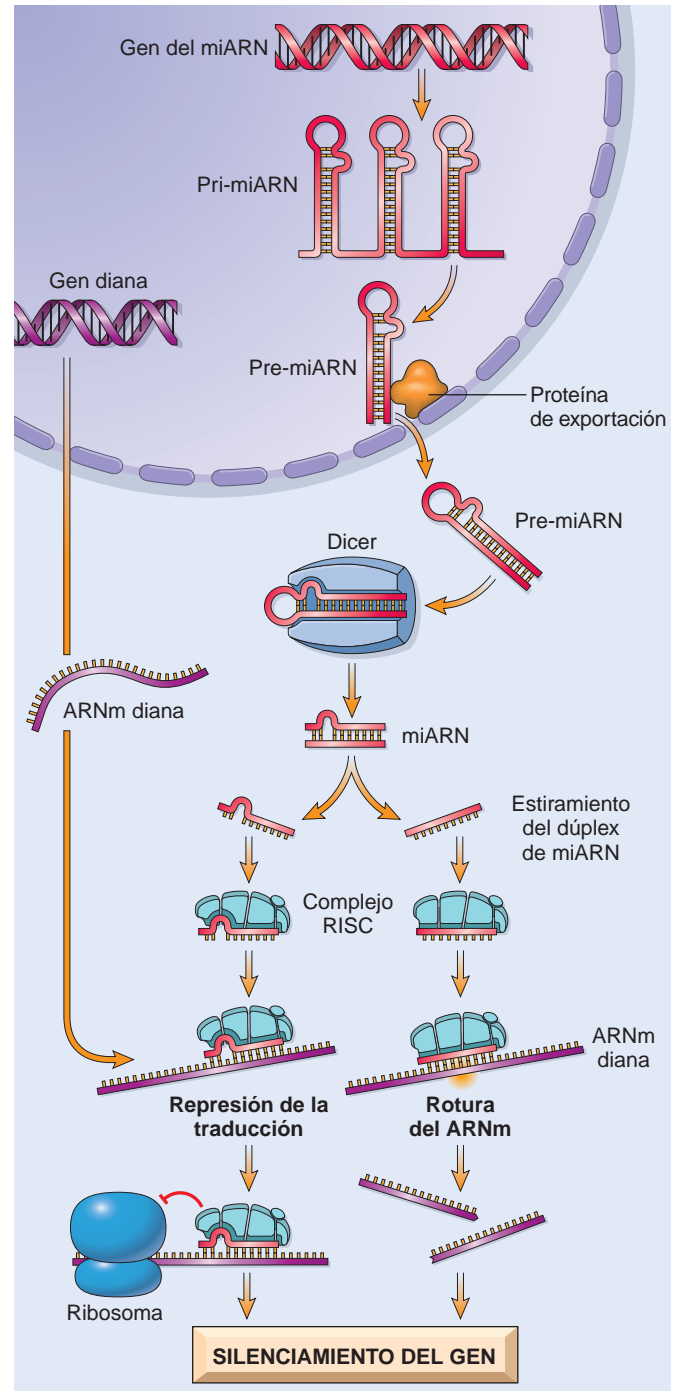


FIGURA 5-1 Generación de microARN y su modo de acción en la regulación de la función de los genes. Pre-miARN, precursor del microARN; pri-miARN, transcrito de microARN primario; RISC, complejo silenciador inducido por ARN.

25 años desarrollan una enfermedad grave con un componente genético importante. ¿Cuántas mutaciones más siguen ocultas?

Antes de comentar las alteraciones específicas que pueden ocasionar enfermedades genéticas, resultaría útil resumir la contribución de la genética a la enfermedad humana. Los trastornos genéticos humanos se pueden clasificar de forma general en tres categorías:

- **Trastornos relacionados con mutaciones de un gen único con efectos amplios.** Estas mutaciones producen la enfermedad o predisponen a sufrirla, y no existen en la población normal. Estas mutaciones y sus trastornos asociados son muy penetrantes, de modo que la presencia de la mutación se asocia a la enfermedad en un elevado porcentaje de los pacientes. Dado que estos cuadros se deben a mutaciones de un solo gen, en general siguen el clásico patrón de herencia mendeliana y se llaman también trastornos mendelianos. Unas pocas excepciones a esta regla se analizarán más adelante.
- **El estudio de genes únicos y mutaciones con efectos amplios ha resultado extremadamente informativo para la medicina,** ya que gran parte de nuestros conocimientos sobre varias vías fisiológicas (como el transporte de colesterol, la secreción de cloruro) se han obtenido a partir del análisis de trastornos monogénicos. Aunque informativos, estos procesos suelen ser infrecuentes, salvo que sean mantenidos en una población por potentes fuerzas selectivas (p. ej., la drepanocitosis en regiones donde el paludismo es endémico, v. capítulo 14).
- **Trastornos cromosómicos.** Se deben a alteraciones estructurales o numéricas de los autosomas y cromosomas sexuales. Igual que las enfermedades monogénicas, son infrecuentes, pero muestran una elevada penetrancia.
- **Trastornos multigénicos complejos.** Son mucho más frecuentes que los dos grupos previos. Se deben a interacciones entre múltiples formas variantes de los genes y factores ambientales. Estas variaciones de los genes son frecuentes en la población y se llaman *polimorfismos*. Cada uno de estos genes variantes confiere un pequeño incremento del riesgo de enfermedad y ningún gen de susceptibilidad es necesario o suficiente para producir la enfermedad. Sólo cuando existen varios de estos polimorfismos en un individuo se produce la enfermedad, y por eso se habla de *multigénico* o *poligénico*. Por tanto, a diferencia de los genes mutantes de efectos amplios, que son muy penetrantes y dan lugar a trastornos mendelianos, cada uno de estos polimorfismos tiene un efecto pequeño y tiene una baja penetrancia. Dado que las interacciones ambientales resultan importantes para la patogenia de estos trastornos, se llaman también enfermedades multifactoriales. Dentro de este grupo se incluyen algunos de los procesos más frecuentes en patología humana, como aterosclerosis, diabetes mellitus, hipertensión y enfermedades autoinmunitarias. Incluso los rasgos normales, como la talla o el peso, vienen controlados por polimorfismos de varios genes.

Dado que los rasgos complejos no se ajustan a un patrón de herencia mendeliana, ha resultado muy difícil determinar los genes y polimorfismos que contribuyen a estas enfermedades. Sin embargo, los recientes avances en la genómica y la tecnología de alto rendimiento en secuenciación han permitido realizar estudios de asociación en toda la longitud del genoma (GAWs), un método sistemático de identificación de los polimorfismos asociados a enfermedad que está empezando a revelar la base molecular de los trastornos complejos. Se comentará el principio del GAWs más adelante en este capítulo.

Empezaremos el comentario describiendo las mutaciones monogénicas, dado que son la base de los trastornos mendelianos. A

continuación, abordaremos los patrones de transmisión y algunos ejemplos seleccionados de trastornos monogénicos.

MUTACIONES

La *mutación* se define como un cambio permanente del ADN. Las mutaciones que afectan a las células germinales se transmiten a la descendencia y dan lugar a trastornos hereditarios. Las mutaciones que se originan en las células somáticas no son causa de enfermedades hereditarias, pero sí tienen importancia en la aparición de cánceres y algunas malformaciones congénitas.

Las mutaciones pueden ocasionar una delección parcial o completa de un gen o, con más frecuencia, afectar a una base única. Por ejemplo, una base única de un nucleótido se puede *cambiar* por otra base distinta, lo que se traduce en una *mutación puntual*. Con menos frecuencia, uno o dos pares de base se *insertan* o *delecionan* del ADN y provocan alteraciones en la pauta de lectura de la cadena del ADN; por eso se llaman *mutaciones de la pauta de lectura* (figs. 5-2 y 5-3). A continuación, revisaremos de forma breve algunos principios generales relacionados con los efectos de las mutaciones genéticas.

- **Mutaciones puntuales dentro de secuencias codificantes.** Una mutación puntual puede modificar el código de un triplete de bases y condicionar la sustitución de un aminoácido por otro en el producto génico. Dado que estas mutaciones modifican el significado de la secuencia de la proteína codificada, es frecuente llamarlas *mutaciones de sentido erróneo*. Cuando el aminoácido sustituido da lugar a pocos cambios en la función de la proteína, la mutación se llama mutación de sentido erróneo «conservadora». Por otro lado, una mutación de sentido erróneo «no conservadora» sustituye el aminoácido normal por otro muy distinto. Un ejemplo excelente de este grupo es la mutación drepanocítica que afecta a la cadena de la β -globina de la hemoglobina (v. capítulo 14). En este caso, el triplete de nucleótidos CTC (o GAG en el ARNm), que codifica el ácido glutámico, es sustituido por CAC (o GUG en el ARNm), que codifica la valina. Esta sustitución de un aminoácido único modifica las propiedades fisicoquímicas de la hemoglobina y esto causa la anemia drepanocítica. Además de ocasionar un cambio de aminoácido, una mutación puntual podría cambiar un codón de un aminoácido por otro que termina una cadena o *codón de terminación* (*mutación sin sentido*). Si se elige de nuevo el ejemplo de la β -globina, una mutación puntual que afecte al codón de la glutamina (CAG) da lugar a un codón de terminación (UAG) cuando se cambia la C por un U (fig. 5-4). Este cambio condiciona la terminación prematura de la traducción

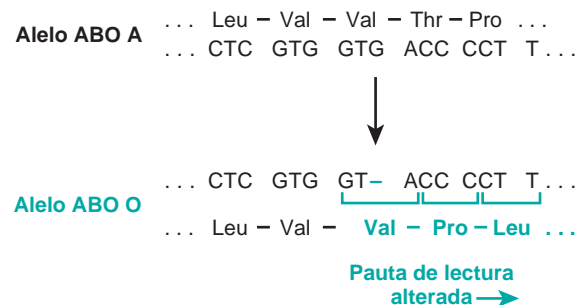


FIGURA 5-2 Delección de una sola base en el *locus* ABO (glucosiltransferasa), que determina una mutación de la pauta de lectura responsable del alelo O. (Tomado de Thompson MW et al.: Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 134.)

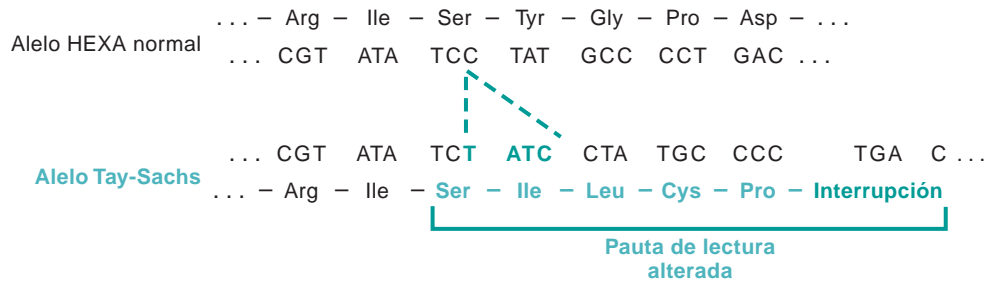


FIGURA 5-3 Inserción de cuatro bases en el gen de la hexosaminidasa A, que determina una mutación de la pauta de lectura. Esta mutación es la principal causa de la enfermedad de Tay-Sachs entre los judíos askenazíes. (Tomado de Nussbaum RL et al.: Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 212.)

del gen de la β -globina y el péptido corto que se genera se degrada con rapidez. La consiguiente deficiencia de cadenas de la β -globina puede dar lugar a una forma grave de enfermedad llamada β^0 -talasemia (v. capítulo 14).

- **Mutaciones dentro de secuencias no codificantes.** Los efectos deletéreos también se pueden asociar a mutaciones que no afectan a los exones. Recuerde que la transcripción del ADN se inicia y regula mediante unas secuencias promotoras y potenciadoras. Las mutaciones o deleciones puntuales que afectan a estas secuencias reguladoras pueden interferir con la unión de los factores de transcripción y condicionar así una reducción muy importante o incluso la ausencia completa de la transcripción. Esto sucede en algunas formas de anemias hereditarias. Además, las mutaciones puntuales dentro de intrones pueden ocasionar una separación defectuosa de las secuencias intermedias. Esto interfiere a su vez con el procesamiento normal de los transcritos de ARNm iniciales y condiciona un fracaso en la formación del ARNm maduro. Por tanto, no tiene lugar la traducción y no se sintetiza el producto génico.
- **Deleciones e inserciones.** Las pequeñas deleciones e inserciones que afectan a la secuencia de codificación provocan alteraciones en la pauta de lectura de la cadena de ADN; por eso se llaman *mutaciones de la pauta de lectura* (v. figs. 5-2 y 5-3). Si el número de pares de bases afectado es tres o múltiplo de este número, no se mantiene la pauta de lectura (fig. 5-5); en este caso se sintetiza una proteína anormal que carece de uno o más aminoácidos o que contiene alguno en exceso.
- **Mutaciones de repeticiones de trinucleótidos.** Las mutaciones de repeticiones de trinucleótidos se incluyen dentro de un tipo especial de alteración genética. Estas mutaciones se caracterizan

por la amplificación de una secuencia de tres nucleótidos. Aunque la secuencia específica de nucleótidos que se amplifica es distinta en diversas enfermedades, casi todas las secuencias afectadas comparten los nucleótidos guanina (G) y citosina (C). Por ejemplo, el síndrome de X frágil, que es el prototipo de este grupo de procesos, muestra entre 250 y 4.000 repeticiones en tándem de la secuencia CGG dentro de un gen llamado retraso mental familiar 1 (*FMRI*). En las poblaciones normales, el número de repeticiones es pequeño, con un promedio de 29. Estas expansiones de las secuencias de trinucleótidos impiden la expresión normal del gen *FMRI*, lo que ocasiona retraso mental. Otra característica distintiva de las mutaciones por repetición de trinucleótidos es su carácter dinámico (es decir, el grado de amplificación aumenta durante la gametogénia). Estas características, que se analizan con mayor detalle a continuación, condicionan el patrón de herencia y las manifestaciones fenotípicas de las enfermedades asociadas a este tipo de mutaciones.

En resumen, las mutaciones pueden interferir con la síntesis de proteínas a distintos niveles. La transcripción se puede suprimir con las deleciones génicas y las mutaciones puntuales que afectan a las secuencias promotoras. El procesamiento anormal del ARNm se puede deber a mutaciones que afectan a los intrones, a las uniones de separación o a ambos. La traducción se afecta cuando se crea un codón de terminación (mutación de interrupción de la cadena) dentro de un exón. Por último, algunas mutaciones puntuales pueden condicionar la aparición de una proteína anormal sin alterar ninguno de los pasos de la síntesis de proteínas.

Para terminar, se debe recordar que, en pocos casos, las mutaciones resultan beneficiosas. Como se analizará en el capítulo 6, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) emplea un receptor para las quimiocinas, CCR5, para entrar en las células; por tanto, la deleción del gen CCR5 protege frente a la infección por VIH.

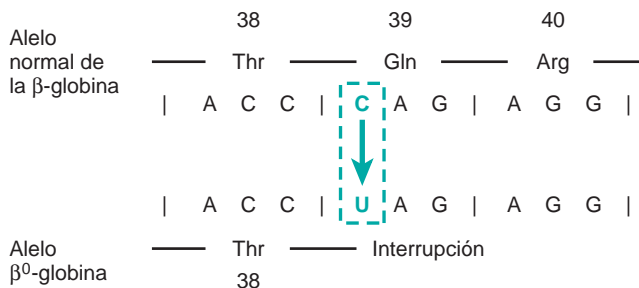


FIGURA 5-4 Mutaciones puntuales que determinan una interrupción prematura de la cadena. Secuencia parcial del ARNm de la cadena de la β -globina de la hemoglobina que muestra los codones para los aminoácidos 38 a 40. Una mutación puntual (C \rightarrow U) del codón 39 cambia el codón que codifica la glutamina (Gln) por otro de finalización, y esto detiene la síntesis de proteína en el aminoácido 38.

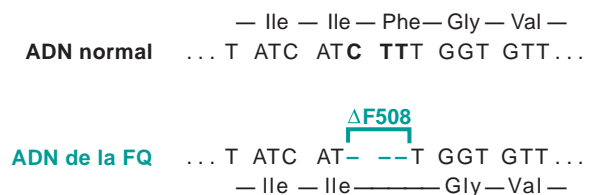


FIGURA 5-5 Deleción de tres bases en el alelo común de la fibrosis quística (FQ) que determina la síntesis de una proteína que carece del aminoácido 508 (fenilalanina). Dado que la deleción es un múltiplo de tres, no se comporta como una mutación de la pauta de lectura. (Tomado de Thompson MW et al.: Thompson and Thompson Genetics in Medicine, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991, p 135.)

Con esta base, ahora nos vamos a ocupar de tres grupos fundamentales de trastornos genéticos: 1) trastornos relacionados con genes mutantes de efecto amplio; 2) enfermedades de herencia multifactorial, y 3) trastornos cromosómicos. Además de estas tres categorías tan conocidas, se debe añadir un grupo heterogéneo de *trastornos monogénicos de herencia no clásica*. Dentro de este último grupo se incluyen los procesos secundarios a mutaciones con repetición de tripletes, las secundarias a mutaciones del ADN mitocondrial (mADN) y los cuadros cuya transmisión viene condicionada por la impronta genética o el mosaicismo gonadal. Los cuadros que se incluyen dentro de este grupo se deben a mutaciones en un solo gen, pero no siguen un patrón mendeliano de herencia. Se analizarán posteriormente en este capítulo.

Queda fuera del ámbito de esta obra revisar la genética humana normal. Sin embargo, es importante explicar términos que se emplean con frecuencia, como *hereditario*, *familiar* y *congénito*. Los trastornos hereditarios, por definición, se originan en los padres de una persona y se transmiten por la línea germinal a través de las generaciones, por lo que son familiares. El término *congénito* sólo indica «que se nace con». Algunas enfermedades congénitas no son genéticas, como la sífilis congénita. Además, no todas las enfermedades genéticas son congénitas; por ejemplo, los pacientes con enfermedad de Huntington empiezan a presentar manifestaciones de este cuadro a partir de la tercera o cuarta década.

Trastornos mendelianos

Todos los trastornos mendelianos son consecuencia de mutaciones de genes únicos con efectos extensos. No es preciso recordar ahora las leyes de Mendel, dado que todos los estudiantes de biología (y posiblemente todos los guisantes comunes) las conocen desde sus primeros años. Sólo se harán algunos comentarios con importancia médica.

Se estima que todos los individuos portan entre cinco y ocho genes deletéreos. La mayor parte son recesivos y no determinan por ello efectos fenotípicos graves. Un 80%-85% de estas mutaciones son familiares y el resto son mutaciones de nueva aparición, adquiridas *de novo* por el individuo afectado.

Algunas mutaciones autosómicas determinan una expresión parcial en el heterocigoto y expresión completa en el homocigoto. La drepanocitosis se debe a una sustitución de la hemoglobina normal (HbA) por la hemoglobina S (HbS). Cuando un individuo es homocigoto para el gen mutante, toda la hemoglobina será del tipo S anormal e incluso con una saturación de oxígeno normal, el trastorno se expresa por completo (es decir, presencia de drepanocitosis en todos los eritrocitos con anemia hemolítica). En los heterocigotos sólo un porcentaje de la hemoglobina es de tipo HbS (el resto es HbA) y sólo se forman drepanocitos cuando el paciente se expone a concentraciones de oxígeno bajas. Este cuadro se llama *rasgo drepanocítico* para distinguirlo de la anemia drepanocítica florida.

Aunque la expresión génica y los rasgos mendelianos suelen describirse como dominantes o recesivos, en algunos casos los dos alelos de un par de genes contribuyen al fenotipo, proceso llamado *codominancia*. La histocompatibilidad y los antígenos de los grupos sanguíneos son buenos ejemplos de herencia codominante.

Un solo gen mutante puede ocasionar muchos efectos finales, lo que se llama *pleiotropismo*; por el contrario, las mutaciones en diversos *loci* genéticos pueden dar lugar al mismo rasgo (*heterogeneidad genética*). La anemia drepanocítica es un ejemplo de pleiotropismo. En este cuadro hereditario, la mutación puntual del gen

no sólo da lugar a una HbS, que predispone a los eritrocitos a la hemólisis, sino que los eritrocitos patológicos suelen producir una obstrucción en los vasos pequeños y dan lugar, por ejemplo, a fibrosis esplénica, infartos orgánicos o cambios óseos. Las numerosas alteraciones distintas en órganos terminales se relacionan todas con el defecto principal en la síntesis de hemoglobina. Por otro lado, la sordera infantil grave, una entidad que clínicamente parece homogénea, se debe a muchos tipos distintos de mutaciones autosómicas recesivas. El reconocimiento de la heterogeneidad genética no sólo es importante para el asesoramiento genético, sino también para comprender la patogenia de algunos cuadros frecuentes, como la diabetes mellitus.

PATRONES DE TRANSMISIÓN DE LOS TRASTORNOS MONOGENÉTICOS

Las mutaciones que afectan a genes aislados se heredan por uno de tres mecanismos de herencia: autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado a X. Las reglas generales que gobiernan la transmisión de los trastornos monogénicos son bien conocidas y sólo se comentan unas pocas importantes.¹² Los trastornos monogénicos que siguen patrones de herencia no clásicos se comentan más adelante.

Trastornos autosómicos dominantes

Los trastornos autosómicos dominantes se manifiestan en estado heterocigoto, de forma que al menos un progenitor del caso índice suele estar afectado; se afectan tanto varones como mujeres y ambos pueden transmitir el cuadro. Cuando una persona afectada se casa con una no afectada, todos los hijos tienen una probabilidad del 50% de sufrir la enfermedad. Además de estas reglas básicas, todos los cuadros autosómicos dominantes se caracterizan por:

- En todos los trastornos autosómicos dominantes, algún porcentaje de los pacientes no tienen padres afectados. Estos pacientes deben su enfermedad a mutaciones nuevas en el óvulo o el espermatozoide del que derivan. Sus hermanos no estarán afectados ni tendrán un riesgo aumentado de sufrir la enfermedad. El porcentaje de pacientes que desarrollan la enfermedad por una mutación *de novo* se relaciona con el efecto de la enfermedad sobre la capacidad reproductora. Si una enfermedad reduce de forma importante la capacidad reproductiva, la mayor parte de los casos se relacionarán con mutaciones *de novo*. Parece que se producen muchas mutaciones *de novo* en células germinales de padres relativamente mayores.
- Las características clínicas se pueden modificar mediante variaciones de la penetrancia y expresividad. Algunos individuos heredan el gen mutante, pero su fenotipo es normal. Esto se llama *penetrancia incompleta*. La penetrancia se expresa en términos matemáticos. Por tanto, una penetrancia del 50% indica que un 50% de los portadores de un gen expresan el rasgo. A diferencia de la penetrancia, si un rasgo se encuentra en todos los individuos que son portadores del gen mutante, pero la expresión es distinta en los individuos, se habla de *expresividad variable*. Por ejemplo, las manifestaciones de la neurofibromatosis de tipo 1 varían desde máculas pardas en la piel a múltiples tumoraciones cutáneas con deformidades esqueléticas. Los mecanismos que explican la penetrancia incompleta y la expresividad variable no se comprenden del todo, pero posiblemente guarden relación con los efectos de otros genes o de factores ambientales que modifican la expresión fenotípica del alelo mutante. Por ejemplo, el fenotipo de un paciente con drepanocitosis (secundaria a una mutación del *locus*

de la β -globina) viene condicionado por el genotipo del *locus* de la α -globina, dado que este último condiciona la cantidad total de hemoglobina sintetizada (v. capítulo 14). La influencia de los factores ambientales resulta evidente en la hipercolesterolemia familiar. La expresión de esta enfermedad como aterosclerosis viene determinada por la ingesta de lípidos en la dieta.

- En muchos cuadros, la edad de aparición se retrasa; los síntomas y signos pueden no aparecer hasta la edad adulta (como en la enfermedad de Huntington).

Los mecanismos bioquímicos de los trastornos autosómicos dominantes se pueden valorar mejor en el contexto de la naturaleza de la mutación y el tipo de proteína afectada. La mayoría de las mutaciones determinan una menor producción del producto del gen o dan lugar a una proteína inactiva. El efecto de estas *mutaciones con pérdida de función* depende de la naturaleza de la proteína afectada. Si la mutación afecta a una enzima, los heterocigotos serán en general normales. Dado que es posible compensar una pérdida de actividad enzimática hasta de un 50%, las mutaciones de los genes que codifican enzimas no muestran una herencia de patrón autosómico dominante. Por el contrario, en las enfermedades autosómicas dominantes se afectan dos grandes grupos de proteínas no enzimáticas:

- Las implicadas en la regulación de las vías metabólicas complejas sometidas a inhibición mediante retroalimentación: los receptores de membrana, como los receptores de la lipoproteína de baja densidad (LDL), son un ejemplo de este grupo; en la hipercolesterolemia familiar, que se analiza en detalle más adelante, una pérdida del 50% de los receptores para LDL determina un incremento secundario del colesterol, que predispone a los heterocigotos afectados a la aterosclerosis.
- Proteínas estructurales esenciales, como el colágeno y los elementos del citoesqueleto de la membrana del hematíe (p. ej., espectrina). Los mecanismos bioquímicos mediante los cuales una reducción del 50% de la cantidad de estas proteínas determina un fenotipo anormal no se comprenden por completo. En algunos casos, sobre todo cuando el gen codifica una subunidad de una proteína multimérica, el producto de un alelo mutante puede interferir con el ensamblado de un multímero funcional normal. Por ejemplo, la molécula de colágeno es un trímero en el que las tres cadenas de colágeno se disponen en una configuración helicoidal. Cada una de las tres cadenas de colágeno de la hélice debe ser normal para que se pueda ensamblar la molécula de colágeno y resultar estable. Basta con que una cadena de colágeno aislada esté mutada para que no se puedan formar trímeros de colágeno normales, y esto determina una deficiencia importante de colágeno. En este caso, el alelo mutante se llama *dominante negativo*, porque altera la función de un alelo normal. Este efecto se pone de manifiesto en algunas formas de osteogenia imperfecta, que se caracterizan por una importante deficiencia de colágeno con graves alteraciones esqueléticas (v. capítulo 26).

Unas mutaciones menos frecuentes que las asociadas a pérdida de función son las que condicionan una *ganancia de función*. Como su propio nombre indica, la proteína generada por el alelo mutante adquiere nuevas propiedades que no se asocian en condiciones normales a la proteína de tipo salvaje. La transmisión de los trastornos generados por las mutaciones con ganancia de función casi siempre es autosómica dominante, como se demuestra en la enfermedad de Huntington (v. capítulo 28). En este proceso, la mutación con repetición de trinucleótidos que afecta al gen de Huntington

TABLA 5-1 Trastornos autosómicos dominantes

Sistema	Trastorno
Nervioso	Enfermedad de Huntington Neurofibromatosis Distrofia miotónica Esclerosis tuberosa
Urinario	Poliquistosis renal
Digestivo	Poliposis familiar del colon
Hematopoyético	Esferocitosis hereditaria Enfermedad de von Willebrand
Esquelético	Síndrome de Marfan* Síndrome de Ehlers-Danlos (algunas variantes)* Osteogenia imperfecta Acondroplasia
Metabólico	Hipercolesterolemia familiar* Porfiria intermitente aguda

*Se comentan en este capítulo. Otros trastornos se analizan en los correspondientes capítulos de esta obra.

(v. más adelante) da lugar a una proteína anormal, llamada huntingtina, que resulta tóxica para las neuronas y por eso incluso los heterocigotos desarrollan una deficiencia neurológica.

Para resumir, en la patogenia de las enfermedades autosómicas dominantes intervienen dos tipos de mutaciones y dos tipos de proteínas. Las mutaciones más frecuentes con pérdida de función afectan a las proteínas reguladoras y a subunidades de proteínas multiméricas, que actúan a través de un efecto dominante negativo. Las mutaciones con ganancia de función son menos frecuentes y a menudo dan lugar a proteínas normales con propiedades tóxicas o, en menos casos, aumentan una actividad normal (p. ej., una mutación activadora del receptor de la eritropoyetina asociado a un aumento patológico de la producción de eritrocitos).

La tabla 5-1 resume algunos trastornos autosómicos dominantes frecuentes. Muchos se comentan en otros capítulos. En este mismo capítulo se comentan unos pocos que no se analizan en otros lugares de la obra para ilustrar algunos principios fundamentales.

Trastornos autosómicos recesivos

Los rasgos autosómicos recesivos representan el grupo más amplio de trastornos mendelianos. Como los trastornos autosómicos recesivos sólo se producen cuando mutan los dos alelos de un *locus* genético determinado, estos procesos se caracterizan por: 1) el rasgo no suele afectar a los padres del individuo afectado, aunque los hermanos pueden sufrir la enfermedad; 2) los descendientes tienen una probabilidad del 25% de presentar el rasgo (es decir, el riesgo de reaparición es del 25% en cada embarazo), y 3) si el gen mutante aparece con baja frecuencia en la población, existe una elevada probabilidad de que el individuo afectado (probanda) sea procedente de un matrimonio consanguíneo. Las siguientes características se suelen aplicar a la mayor parte de los trastornos autosómicos recesivos y los distinguen de los autosómicos dominantes:

- La expresión del defecto suele ser más uniforme que en los dominantes.
- Es frecuente la penetrancia completa.
- La enfermedad comienza en fases precoces de la vida.

TABLA 5-2 Trastornos autosómicos recesivos

Sistema	Trastorno
Metabólico	Fibrosis quística Fenilcetonuria Galactosemia Homocistinuria Enfermedades por depósito lisosómico* Deficiencia de α_1 -antitripsina Enfermedad de Wilson Hemocromatosis Glucogenosis*
Hematopoyético	Drepanocitosis (anemia drepanocítica) Talasemias
Endocrino	Hiperplasia suprarrenal congénita
Esquelético	Síndrome de Ehlers-Danlos (algunas variantes)* Alcaptonuria*
Nervioso	Atrofias musculares neurogénicas Ataxia de Friedreich Atrofia muscular espinal

*Se comentan en este capítulo. Muchos otros trastornos se analizan en otros lugares de esta obra.

- Aunque existen mutaciones *de novo* asociadas a trastornos recesivos, es raro detectarlas clínicamente. Dado que el individuo con una mutación *de novo* es un heterocigoto asintomático, pasarán varias generaciones antes de que los descendientes de esta persona formen pareja con otro heterocigoto y tengan descendientes afectados.
- Muchos de los genes mutados codifican enzimas. En los heterocigotos se producen cantidades similares de enzimas normales y defectuosas. En general, el «margen de seguridad» natural asegura que las células que tienen la mitad de la dotación normal de la enzima puedan funcionar con normalidad.

Los trastornos autosómicos recesivos incluyen casi todos los errores congénitos del metabolismo. Las distintas consecuencias de las deficiencias enzimáticas se analizan más tarde. La tabla 5-2 resume los trastornos más frecuentes de este tipo. La mayoría se comentan en otros lugares de la obra y en este capítulo sólo se comentan unos pocos prototípicos.

Trastornos ligados a X

Todos los trastornos ligados al sexo se relacionan con el cromosoma X y casi todos son recesivos. Existen varios genes en la «región masculina específica del cromosoma Y», todos ellos relacionados con la espermatogénia.¹³ Los varones con mutaciones de los genes ligados a Y suelen ser infértiles y por eso no existe ninguna herencia ligada a Y. Como se comenta más adelante, unos pocos genes adicionales con homólogos en el cromosoma X se han localizado en el cromosoma Y, pero no se ha descrito ningún trastorno relacionado con mutaciones en estos genes.

La herencia recesiva ligada a X es responsable de un pequeño número de trastornos clínicos bien definidos. El cromosoma Y no es homólogo en su mayor parte del X, por lo que los genes mutantes de X no tienen alelos correspondientes en Y. Por eso, se dice que los varones son *hemicigóticos* para los genes mutantes ligados al X y estos trastornos se expresan en los varones. Otras características de estos trastornos son:

- Un varón afectado no transmite el trastorno a sus descendientes varones, pero todas sus hijas son portadoras. Los hijos varones de mujeres heterocigóticas tienen una probabilidad del 50% de recibir el gen mutante.
- La mujer heterocigótica no suele expresar las alteraciones fenotípicas francas, porque existe un alelo par normal. Dada la inactivación al azar de uno de los dos cromosomas X en las mujeres, estas tienen un porcentaje variable de células con un cromosoma X mutante activo. Por tanto, existe una posibilidad remota de que el alelo normal esté inactivado en la mayor parte de las células, permitiendo la expresión plena de los trastornos heterocigotos ligados a X en mujeres. Sin embargo, lo más frecuente es que el alelo normal esté inactivado sólo en algunas de las células y que la mujer heterocigota exprese el trastorno de forma parcial. Un trastorno ilustrativo es la *deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)*. Transmitida en el cromosoma X, la deficiencia de esta enzima, que predispone a la hemólisis de los eritrocitos en pacientes tratados con algunos tipos de fármacos (v. capítulo 14), se expresa fundamentalmente en los varones. En la mujer, un porcentaje de los eritrocitos puede proceder de células medulares con inactivación del alelo normal. Estos eritrocitos muestran el mismo riesgo de sufrir hemólisis que los eritrocitos del varón hemicigoto. Por tanto, la mujer no es sólo una portadora del rasgo, sino que puede sufrir también reacciones hemolíticas asociadas a fármacos. Dado que el porcentaje de eritrocitos defectuosos en las mujeres heterocigotas depende de la inactivación al azar de uno de los cromosomas X, la gravedad de la reacción hemolítica casi siempre será menor en las mujeres heterocigotas que en los varones hemicigóticos. La mayor parte de los trastornos ligados a X de la tabla 5-3 se analizan en otros capítulos de la obra.

Son pocos los trastornos *ligados a X dominantes*. Se deben a alelos dominantes asociados a enfermedad en el cromosoma X y se transmiten por la mujer heterocigótica afectada a la mitad de sus hijos varones y la mitad de sus hijas, y por un padre afectado a todas sus hijas y ninguno de sus descendientes varones, siempre que la madre no esté afectada. El raquitismo resistente a la vitamina D es un ejemplo de este tipo de herencia.

BASES MOLECULARES Y BIOQUÍMICAS DE LOS TRASTORNOS MONOGENÉTICOS (MENDELIANOS)

Los trastornos mendelianos se deben a alteraciones de un solo gen. El defecto genético puede condicionar la formación de una proteína

TABLA 5-3 Trastornos recesivos ligados al X

Sistema	Trastorno
Musculoesquelético	Distrofia muscular de Duchenne
Sangre	Hemofilias A y B Enfermedad granulomatosa crónica Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
Inmunitario	Agammaglobulinemia Síndrome de Wiskott-Aldrich
Metabólico	Diabetes insípida Síndrome de Lesch-Nyhan
Nervioso	Síndrome X frágil*

*Se comentan en este capítulo. Otros trastornos se analizan en los correspondientes capítulos de esta obra.

TABLA 5-4 Bases bioquímicas y moleculares de algunos trastornos mendelianos

Tipo de proteína/función	Ejemplo	Lesión molecular	Enfermedad
ENZIMA	Fenilalanina hidroxilasa	Mutación en el lugar de separación: reducción de la cantidad	Fenilcetonuria
	Hexosaminidasa	Mutación en el lugar de separación o mutación de la pauta de lectura con codón de interrupción: reducción de la cantidad	Enfermedad de Tay-Sachs
	Adenosina desaminasa	Mutaciones puntuales: proteína anormal con actividad reducida	Inmunodeficiencia combinada grave
INHIBIDOR DE ENZIMAS	α_1 -antitripsina	Mutaciones de sentido erróneo: alteraciones de la secreción del hígado al suero	Enfisema y hepatopatía
RECEPTOR	Receptor de la lipoproteína de baja densidad	Deleciones, mutaciones puntuales, reducción de la síntesis, transporte a la superficie celular o unión a la lipoproteína de baja densidad	Hipercolesterolemia familiar
	Receptor de la vitamina D	Mutaciones puntuales: fallo de la transmisión normal de señales	Raquitismo resistente a la vitamina D
TRANSPORTE			
Oxígeno	Hemoglobina	Deleciones: reducción de la cantidad Procesamiento inadecuado del ARNm: reducción de la cantidad Mutaciones puntuales: estructura anormal	α -talasemia β -talasemia Drepanocitosis
Iones	Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística	Deleciones y otras mutaciones: proteínas no funcionales o mal plegadas	Fibrosis quística
ESTRUCTURAL			
Extracelular	Colágeno	Deleciones o mutaciones puntuales que reducen la cantidad de colágeno normal o provocan cantidades normales de colágeno defectuoso	Osteogenia imperfecta Síndrome de Ehlers-Danlos
	Fibrilina	Mutaciones de sentido erróneo	Síndrome de Marfan
Membrana celular	Distrofina	Delección con reducción de la síntesis	Distrofia muscular de Duchenne/Becker
	Anquirina, espectrina o proteína 4.1	Heterogéneo	Esferocitosis hereditaria
HEMOSTASIA	Factor VIII	Deleciones, inserciones, mutaciones sin sentido y otras: reducción de la síntesis o factor VIII anormal	Hemofilia A
REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO	Proteína Rb Neurofibromina	Deleciones Heterogéneo	Retinoblastoma hereditario Neurofibromatosis de tipo 1

anormal o una reducción en la fabricación del producto del gen. Virtualmente, cualquier tipo de proteína se puede afectar en un trastorno monogénico y por diversos mecanismos (tabla 5-4). En cierta medida, el patrón de herencia de la enfermedad se relaciona con el tipo de proteína implicada por la mutación, como se ha comentado antes y se repite a continuación. Para este comentario, los mecanismos implicados en los trastornos monogénicos se clasifican en cuatro grupos: 1) *defectos enzimáticos y sus consecuencias*; 2) *defectos de los receptores de la membrana y los sistemas de transporte*; 3) *alteraciones de la estructura, función o cantidad de las proteínas no enzimáticas*, y 4) *mutaciones que determinan reacciones infrecuentes frente a fármacos*.

Defectos enzimáticos y sus consecuencias

Las mutaciones pueden determinar la síntesis de una enzima defectuosa con una menor actividad o una cantidad reducida de una enzima normal. En ambos casos se produce un bloqueo metabólico. La figura 5-6 muestra un ejemplo de una reacción enzimática en la

que el sustrato se convierte por enzimas intracelulares, que se marcan como 1, 2 y 3, en un producto final, generando las sustancias intermedias 1 y 2. En este modelo, el producto final ejerce un control de retroalimentación sobre la enzima 1. Existe una vía menor que da lugar a cantidades más pequeñas de M1 y M2. Las consecuencias bioquímicas de un defecto enzimático en este tipo de reacción pueden ser fundamentalmente tres:

1. *Acumulación del sustrato*, según el lugar del bloqueo, que se puede asociar a la acumulación de uno o ambos productos intermedios. Además, un aumento de la concentración del producto intermedio 2 puede estimular la vía menor y condicionar un exceso de M1 y M2. En estas condiciones, puede aparecer un daño tisular cuando el precursor, los productos intermedios o los productos de las vías alternativas menores resultan tóxicos en concentraciones altas. Por ejemplo, en la galactosemia, la deficiencia de galactosa-1-fosfato uridiltransferasa (v. capítulo 10) condiciona la acumulación de galactosa, con la consiguiente lesión tisular.

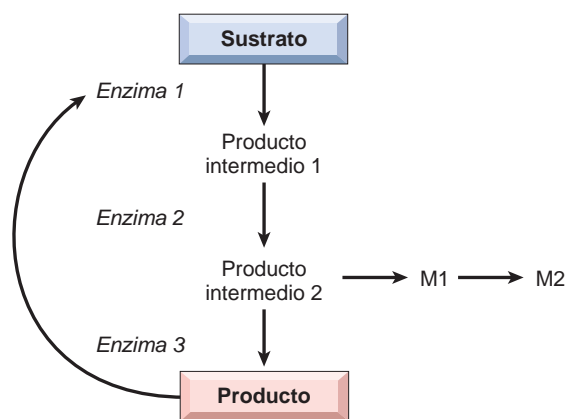


FIGURA 5-6 Una posible vía metabólica en la que un sustrato se convierte en un producto final mediante una serie de reacciones enzimáticas. M1, M2, productos de una vía menor.

Una acumulación excesiva de sustratos complejos dentro de los lisosomas como consecuencia de la deficiencia de enzimas responsables de su degradación es responsable de un grupo de trastornos que se suelen denominar *enfermedades por depósito lisosómico*.

2. *Un defecto enzimático puede ocasionar un bloqueo metabólico con reducción del producto final*, que puede resultar necesario para una función normal. Por ejemplo, una deficiencia de melanina se puede deber a una ausencia de tirosinasa, que es necesaria para la síntesis de melanina a partir de su precursor, la tirosina. Esta alteración determina el trastorno clínico llamado *albinismo*. Si el producto final es un inhibidor mediante retroalimentación de las enzimas implicadas en las reacciones iniciales (en la fig. 5-6 se ve que el producto inhibe a la enzima 1), la deficiencia del producto final permite la sobreproducción de productos intermedios y de sus productos catabólicos, algunos de los cuales pueden resultar dañinos en concentraciones altas. Un ejemplo importante de una enfermedad con este mecanismo es el síndrome de Lesch-Nyhan (v. capítulo 26).
3. *Incapacidad de inactivar un sustrato lesivo para los tejidos*, cuyo mejor ejemplo es la deficiencia de α_1 -antitripsina sérica. Los pacientes con este cuadro hereditario no consiguen inactivar la elastasa de los neutrófilos en los pulmones. La actividad no controlada de esta proteasa destruye la elastina de las paredes de los alvéolos pulmonares, lo que culmina en un enfisema pulmonar (v. capítulo 15).

Defectos en los receptores y sistemas de transporte

Muchas sustancias con actividad biológica tienen que ser transportadas de forma activa a través de la membrana celular. Este transporte se suele realizar por uno de dos mecanismos: endocitosis mediada por receptor o una proteína de transporte. Un defecto genético del sistema de transporte mediado por receptor es la hipercolesterolemia familiar, en la que la reducción de la síntesis o la función de los receptores de LDL alteran el transporte de LDL al interior de las células y provoca de forma secundaria un aumento de la síntesis de colesterol por mecanismos intermedios complejos. En la fibrosis quística, se produce un defecto en el sistema de transporte de los iones cloruro de las glándulas exocrinas, sudoríparas, pulmones y páncreas. Esta alteración del transporte del cloruro determina, por mecanismos no bien comprendidos, lesiones graves en los pulmones y el páncreas (v. capítulo 10).

Alteraciones de la estructura, función o cantidad de proteínas no enzimáticas

Los defectos genéticos que determinan alteraciones de las proteínas no enzimáticas suelen tener amplios efectos secundarios, como se puede ver en la drepanocitosis. Las hemoglobinopatías, entre las cuales se incluye la drepanocitosis, se caracterizan todas por defectos en la estructura de la molécula de globina y son los mejores ejemplos dentro de este grupo. A diferencia de las hemoglobinopatías, las talasemias se producen por mutaciones en los genes de la globina que alteran la cantidad de cadenas de la globina que se sintetizan. Las talasemias se asocian a una cantidad reducida de cadenas de α -globina o β -globina de estructura normal (v. capítulo 14). Otros ejemplos de proteínas estructurales con alteraciones de origen genético son el colágeno, la espectrina y la distrofina, que son responsables de la osteogenia imperfecta (v. capítulo 26), la esferocitosis hereditaria (v. capítulo 14) y las distrofias musculares (v. capítulo 27), respectivamente.

Reacciones adversas frente a fármacos determinadas genéticamente

Algunas deficiencias enzimáticas de origen genético sólo se ponen de manifiesto cuando el individuo afectado se expone a ciertos fármacos. Este campo especial de la genética, llamado *farmacogenética*, tiene una notable importancia clínica.¹⁴ El ejemplo clásico de lesión secundaria a fármacos en pacientes con una susceptibilidad genética es la deficiencia de la enzima G6PD. En condiciones normales, la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) no determina enfermedad, pero cuando se administra, por ejemplo, el antipalúdico primaquina, se desarrolla una anemia hemolítica grave (v. capítulo 14). En estos últimos años se han descrito cada vez más polimorfismos de los genes que codifican enzimas, transportadores y receptores implicados en el metabolismo de los fármacos. En algunos casos, estos hallazgos genéticos influyen mucho sobre la sensibilidad ante el fármaco y los efectos secundarios. Se espera que los avances en farmacogenética consigan desarrollar tratamientos ajustados al paciente o «medicina personalizada».

Tras esta introducción a la base bioquímica de los trastornos monogénicos, vamos a plantear algunos ejemplos elegidos de este grupo según el defecto de base.

TRASTORNOS ASOCIADOS A DEFECTOS EN LAS PROTEÍNAS ESTRUCTURALES

La tabla 5-4 recoge una serie de enfermedades secundarias a mutaciones de los genes que codifican proteínas estructurales. Muchas se comentan en otros lugares de esta obra y aquí sólo se analizarán los síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos (SED), porque afectan al tejido conjuntivo, implicando, por ello, a múltiples sistemas orgánicos.

Síndrome de Marfan

El síndrome de Marfan es un trastorno de los tejidos conjuntivos, que cursa con cambios en el esqueleto, los ojos y el aparato cardiovascular.¹⁵ La prevalencia estimada es 1 de cada 5.000 personas. Un 70-85% de los casos son familiares y se heredan de forma autosómica dominante, mientras que el resto son esporádicos y se producen por mutaciones de novo.

Patogenia. El síndrome de Marfan se debe a un defecto hereditario de la glucoproteína extracelular llamada *fibrilina 1*. Como se comentó

en el capítulo 3, la fibrilina es el principal componente de las microfibrillas de la matriz extracelular. Estas fibrillas aportan un andamiaje sobre el cual se deposita tropoelastina para formar las fibras elásticas. Aunque las microfibrillas se distribuyen de forma amplia por el cuerpo, son especialmente abundantes en la aorta, ligamentos y zónulas ciliares que dan soporte al cristalino; estos tejidos son los más afectados en esta enfermedad.

La fibrilina existe en dos formas homólogas, la fibrilina 1 y la fibrilina 2, que se codifican en genes separados, *FBN1* y *FBN2*, localizados en los cromosomas 15q21.1 y 5q23.31, respectivamente. Las mutaciones de *FBN1* son la base del síndrome de Marfan, mientras que las mutaciones del gen *FBN2* relacionado son menos frecuentes y originan la *aracnodactilia contractual congénita*, un trastorno autosómico dominante caracterizado por malformaciones esqueléticas. El análisis mutacional ha demostrado más de 600 mutaciones diferentes del gen *FBN1* en individuos con síndrome de Marfan. La mayor parte son mutaciones de sentido erróneo que determinan la producción de una fibrilina 1 anormal. Aunque muchas de las manifestaciones del síndrome de Marfan se pueden explicar por cambios en las propiedades mecánicas de la matriz extracelular secundarias a estas alteraciones en la fibrilina, muchas otras, como el sobrecrecimiento óseo, no se pueden explicar por cambios en la elasticidad tisular. Estudios recientes indican que la pérdida de microfibrillas puede dar lugar a una activación anormal y excesiva del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), dado que las microfibrillas normales secuestran TGF- β , controlando, de este modo, la biodisponibilidad de esta citocina. El exceso de transmisión de señales mediante TGF- β tiene efectos negativos sobre el desarrollo del músculo liso vascular y la integridad de la matriz extracelular. Esta hipótesis viene apoyada por dos conjuntos de observaciones. En primer lugar, en un pequeño número de individuos con características clínicas de síndrome de Marfan (MFS2), no se identifican mutaciones en *FBN1*, pero sí en los genes que codifican los receptores para TGF- β . En segundo lugar, en los modelos murinos de síndrome de Marfan generado por mutaciones de *Fbn1*, la administración de anticuerpos frente a TGF- β evita las alteraciones de la aorta y las válvulas mitrales.¹⁶ Parece que los ensayos parecidos en humano son prometedores.

Morfología. Las **alteraciones esqueléticas** son la característica más llamativa del síndrome de Marfan. Es típico que el paciente sea inusualmente alto, con extremidades extremadamente largas y dedos afilados y largos en manos y pies. Los ligamentos articulares de las manos y pies son laxos, lo que sugiere que el paciente tiene una articulación doble. Es típico que el pulgar se puede hiperextender hasta la muñeca. La cabeza característica es dolicocefala (larga), con abombamiento de las eminencias frontales y rebordes supraorbitarios prominentes. Pueden aparecer distintas malformaciones vertebrales, como cifosis, escoliosis o rotación o deslizamiento de las vértebras torácicas o lumbares. El tórax muestra clásicamente un aspecto deformado, que puede corresponder a un *pectus excavatum* (esternón deprimido en profundidad) o una deformidad en tórax de paloma.

Los **cambios oculares** son muy diversos. La alteración más característica es una subluxación bilateral o luxación (en general hacia arriba y afuera) del cristalino, que se llama *ectopia lentis*. Esta alteración es tan infrecuente en pacientes

sin este trastorno genético que la identificación de una ectopia del cristalino bilateral debería hacer sospechar un síndrome de Marfan.

Las **lesiones cardiovasculares** son las que pueden amenazar la vida de estos pacientes. Las dos lesiones más frecuentes son el prolapso de la válvula mitral y, con mayor importancia, la dilatación de la aorta ascendente por necrosis quística de la media. A nivel histológico, estos cambios de la media son virtualmente idénticos a los descritos en la necrosis quística de la media no relacionada con el síndrome de Marfan (v. capítulo 12). La pérdida de soporte de la media determina una dilatación progresiva del anillo valvular aórtico y la raíz de la aorta, que da lugar a una insuficiencia aórtica grave. Además, el exceso de transmisión de señales mediante TGF- β en la adventicia contribuye posiblemente también a la dilatación de la aorta. El debilitamiento de la media predispone a los desgarros intinales, que pueden iniciar un hematoma intramural que separa las capas de la media y da origen a la disección de la aorta. Tras separar las capas de la aorta en una distancia notable, que en ocasiones puede llegar a la raíz de la aorta e incluso hasta las arterias ilíacas, la hemorragia suele romper la pared aórtica. Este desastre es la causa de muerte en el 30-45% de los pacientes con este trastorno.

Características clínicas. Aunque las lesiones valvulares mitrales son más frecuentes, tienen menos repercusión clínica que las lesiones aórticas. La pérdida del soporte de tejido conjuntivo de las valvas de la válvula mitral las hace blandas y maleables, determinando las llamadas válvulas fofas (v. capítulo 12). Las lesiones valvulares, junto con la elongación de las cuerdas tendinosas, suele provocar una insuficiencia mitral. Pueden describirse cambios parecidos en la válvula tricúspide y, en menos casos, en la válvula aórtica. La ecocardiografía aumenta de forma importante la capacidad de detección de estas alteraciones cardiovasculares, por lo que tiene una gran utilidad para el diagnóstico de síndrome de Marfan. La inmensa mayoría de las muertes se deben a la rotura de las disecciones aórticas, seguidas en importancia de la insuficiencia cardíaca.

Aunque las lesiones que se acaban de describir son típicas del síndrome de Marfan, se debe recordar la gran variabilidad de la expresión clínica de este trastorno genético. Los pacientes con notables cambios oculares o cardiovasculares pueden presentar escasas alteraciones esqueléticas, mientras que otros desarrollan notables alteraciones del hábito corporal sin trastornos oculares. Aunque puede existir variabilidad clínica dentro de una familia, la variabilidad resulta mucho más frecuente y amplia de una familia a otra. Dadas estas variaciones, el diagnóstico clínico de síndrome de Marfan se basa en la afectación mayor de dos de los cuatro sistemas orgánicos (esquelético, cardiovascular, ocular y piel) y la afectación menor de otro órgano.

Para explicar esta variabilidad en la expresión del defecto del Marfan, se ha postulado que es un síndrome heterogéneo a nivel genético. Sin embargo, todos los estudios, salvo uno, indican hasta ahora que existen mutaciones del gen *FBN1*, en el cromosoma 15q21.1, como causa de esta enfermedad.¹⁵ Por tanto, la expresividad variable se puede explicar mejor por mutaciones alélicas dentro del mismo locus. Como el gen *FBN1* es extenso y se han descrito muchas mutaciones distintas, en este momento no se puede establecer el

TABLA 5-5 Clasificación de los síndromes de Ehlers-Danlos

Tipo de SED*	Hallazgos clínicos	Herencia	Defectos genéticos
Clásico (I/II)	Hipermovilidad articular y de la piel, cicatrices atróficas, hematomas de aparición rápida	Autosómica dominante	COL5A1, COL5A2
Hipermovilidad (III)	Hipermovilidad articular, dolor, luxaciones	Autosómica dominante	Desconocido
Vascular (IV)	Piel delgada, rotura arterial o uterina, hematomas, hiperextensibilidad de las articulaciones pequeñas	Autosómica dominante	COL3A1
Cifoescoliosis (VI)	Hipotonía, laxitud articular, escoliosis, fragilidad ocular	Autosómica recesiva	Lisil hidroxilasa
Artrocalasia (VIIa, b)	Hipermovilidad articular importante, cambios cutáneos (leves), escoliosis, hematomas	Autosómica dominante	COL1A1, COL1A2
Dermatosparaxis (VIIc)	Fragilidad grave de la piel, piel laxa, hematomas	Autosómica recesiva	N-peptidasa del procolágeno

*Los tipos de SED se clasificaban antes con números romanos. Entre paréntesis se muestran los equivalentes numéricos previos.

diagnóstico mediante secuenciación directa del ADN, aunque esto puede cambiar en un futuro próximo por el desarrollo de nuevas tecnologías.

Síndromes de Ehlers-Danlos (SED)

Los SED comprenden un grupo de trastornos heterogéneos a nivel clínico y genético que se deben a defectos en la síntesis o la estructura del colágeno fibrilar. Otros trastornos secundarios a mutaciones que alteran la síntesis de colágeno incluyen la osteogenia imperfecta (v. capítulo 26), el síndrome de Alport (v. capítulo 20) y la epidermolisis ampollosa (v. capítulo 25).

La síntesis de colágeno es un proceso complejo que se puede alterar por errores genéticos que afectan a uno de los numerosos genes del colágeno estructural o de las enzimas necesarias para la modificación del colágeno tras la traducción. Por tanto, el tipo de herencia del SED incluye los tres patrones mendelianos. Según las características clínicas y moleculares, se describen seis variantes de SED,¹⁷ que se recogen en la tabla 5-5. Queda fuera del alcance de esta obra comentar cada variante de forma individualizada; en primer lugar se resumen los rasgos clínicos importantes comunes a la mayor parte de las variantes y después se correlacionan algunas de estas manifestaciones clínicas con los defectos moleculares de base en la síntesis o la estructura del colágeno.

Como cabría esperar, los tejidos ricos en colágeno, como la piel, los ligamentos o las articulaciones, se afectan con frecuencia en la mayor parte de las variantes de SED. Dado que las fibras de colágeno anormales no tienen una fuerza tensil adecuada, *la piel es hiperextensible y las articulaciones son hipermóviles*. Estos rasgos permiten al paciente realizar contorsiones grotescas, como empujar el pulgar hacia atrás hasta alcanzarse el antebrazo o doblar la rodilla hacia delante hasta casi crear un ángulo recto. Se cree que la mayor parte de los contorsionistas sufren algún tipo de SED. Sin embargo, uno de los precios que deben pagar por esta capacidad es la tendencia a sufrir luxaciones articulares. *La piel es extremadamente distensible, frágil y vulnerable a los traumatismos*. Las lesiones menores producen soluciones de continuidad y la reparación o intervención quirúrgica resulta difícil por la falta de fuerza tensil normal. *El defecto básico del tejido conjuntivo puede ocasionar graves complicaciones internas*, entre otras rotura del colon y de las arterias de gran calibre (SED vascular), fragilidad ocular con rotura de la córnea y desprendimiento de la retina (SED con cifoescoliosis) y hernia diafragmática (SED clásico).

La base molecular y bioquímica de estas alteraciones se conoce para diversos tipos de SED. Se describen de forma breve, porque aportan algunas explicaciones sobre la sorprendente heterogeneidad clínica de este síndrome. Quizá el síndrome mejor caracterizado es el de *tipo cifoescoliosis, la forma autosómica recesiva de SED más frecuente*. Se debe a mutaciones de un gen que codifica la lisil hidroxilasa, una enzima necesaria para la hidroxilación de los residuos de lisina durante la síntesis del colágeno.¹⁸ Los pacientes afectados muestran una notable reducción de las concentraciones de esta enzima. Dado que la hidroxilisina resulta fundamental para la formación de enlaces cruzados en las fibras de colágeno, la deficiencia de lisil hidroxilasa se traduce en la síntesis de un colágeno sin la estabilidad estructural normal.

*El SED de tipo vascular se debe a alteraciones del colágeno de tipo III.*¹⁹ Esta variante muestra heterogeneidad genética, porque se han descrito al menos tres mutaciones distintas que afectan al gen COL3A1 que codifica el colágeno de tipo III como responsables de esta variante. Algunas mutaciones afectan a la velocidad de síntesis de cadenas pro α 1 (III), otras a la secreción de procolágeno de tipo III y otras determinan la síntesis de un colágeno de tipo III con alteraciones estructurales. Algunos alelos mutantes se comportan como dominantes negativos (v. comentario en «trastornos autosómicos dominantes») y dan lugar a efectos fenotípicos importantes. Estos estudios moleculares son una base fundada para el patrón de transmisión y las características clínicas propias de esta variante. En primer lugar, dado que el SED de tipo vascular se debe a mutaciones que afectan a una proteína estructural (en lugar de una enzima), cabría esperar un patrón de herencia autosómico dominante. En segundo lugar, dado que se sabe que los vasos y el intestino son ricos en colágeno de tipo III, una alteración en este tipo de colágeno se asocia a trastornos graves (p. ej., rotura espontánea) de estos órganos.

En dos formas de SED, la artrocalasia y la dermatosparaxis, el defecto fundamental se localiza en la conversión del procolágeno de tipo I en colágeno. Este paso de la síntesis de colágeno consiste en la rotura de los péptidos no colágenos en los extremos N y C terminales de la molécula de procolágeno, proceso que se realiza mediante peptidasas específicas para cada uno de los extremos. *El defecto en la conversión de procolágeno a colágeno en la variante de tipo artrocalasia se ha localizado en mutaciones que afectan a los dos genes del colágeno de tipo I, COL1A1 y COL1A2*. En consecuencia, se forman cadenas pro α 1 (I) y pro α 2 (II) que resisten a la separación de los

péptidos N terminales. En los pacientes con un solo alelo mutante, un 50% de las cadenas de colágeno de tipo I son anormales, pero como estas cadenas interfieren con la formación de las hélices de colágeno normales, los heterocigotos manifiestan la enfermedad. Por el contrario, la variante relacionada de tipo dermatosparaxis se debe a mutaciones en los genes de la colágeno-N-peptidasa, esencial para la separación de los colágenos. En este caso, la deficiencia enzimática se asocia a una herencia de tipo recesivo.

Por último, el *tipo clásico de SED* merece una breve mención, dado que el análisis molecular de esta variante sugiere que pueden estar implicados genes distintos de los que codifican el colágeno en su patogenia. En un 30-50% de los pacientes con esta variante clásica se detectan mutaciones en los genes del colágeno de tipo V (*COL5A1* y *COL5A2*).²⁰ Es sorprendente que, a pesar de tener un fenotipo clásico del SED, no se describan alteraciones del gen del colágeno en los demás casos.

En resumen, el hilo conector en el SED es alguna alteración del colágeno. Sin embargo, estos trastornos resultan extremadamente heterogéneos. A nivel molecular se describen diversos defectos, que van desde mutaciones en los genes estructurales del colágeno a mutaciones en enzimas responsables de las modificaciones del ARNm tras la transcripción. Esta heterogeneidad molecular se traduce en la expresión del SED como un cuadro clínico variable con distintos modos de herencia.

TRASTORNOS ASOCIADOS A DEFECTOS EN LAS PROTEÍNAS RECEPTORAS

Hipercolesterolemia familiar

La hipercolesterolemia familiar es una «enfermedad de receptor», porque es consecuencia de una *mutación del gen que codifica el receptor para LDL*, que está implicada en el transporte y metabolismo del colesterol. Como consecuencia de las alteraciones en el receptor, se pierde el control mediante retroalimentación y aumentan las concentraciones de colesterol, lo que determina aterosclerosis prematura, con un riesgo muy aumentado de infarto de miocardio.²¹

La hipercolesterolemia familiar es uno de los trastornos mendelianos más frecuentes. Los heterocigotos con un gen mutante representan 1 de cada 500 individuos y presentan desde el nacimiento un incremento al doble o el triple de las concentraciones de colesterol plasmático, lo que se traduce en la formación de xantomas tendinosos y aterosclerosis prematura en la edad adulta (v. capítulo 11). Los homocigotos, que tienen una dosis doble del gen mutante, se afectan de forma mucho más grave y presentan un aumento en 5-6 veces del colesterol plasmático. Estos pacientes desarrollan xantomas cutáneos y aterosclerosis coronaria, cerebral y vascular periférica en edades tempranas. Pueden sufrir infartos de miocardio antes de los 20 años. Los estudios a gran escala han demostrado que un 3-6% de los pacientes que sobreviven a un infarto de miocardio presentan una hipercolesterolemia familiar.

Para comprender este trastorno, es preciso revisar de forma breve el proceso normal de metabolismo y transporte del colesterol. Un 7% aproximadamente del colesterol circula en el plasma, sobre todo en forma de LDL. Como cabría esperar, la cantidad de colesterol plasmático depende de la síntesis y el catabolismo, y el hígado desempeña un papel esencial en ambos procesos (fig. 5-7). El primer paso de esta secuencia compleja es la secreción de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) del hígado al torrente circulatorio. Las partículas de VLDL son ricas en triglicéridos, pero contienen menos cantidad de ésteres de colesterol. Cuando una partícula de

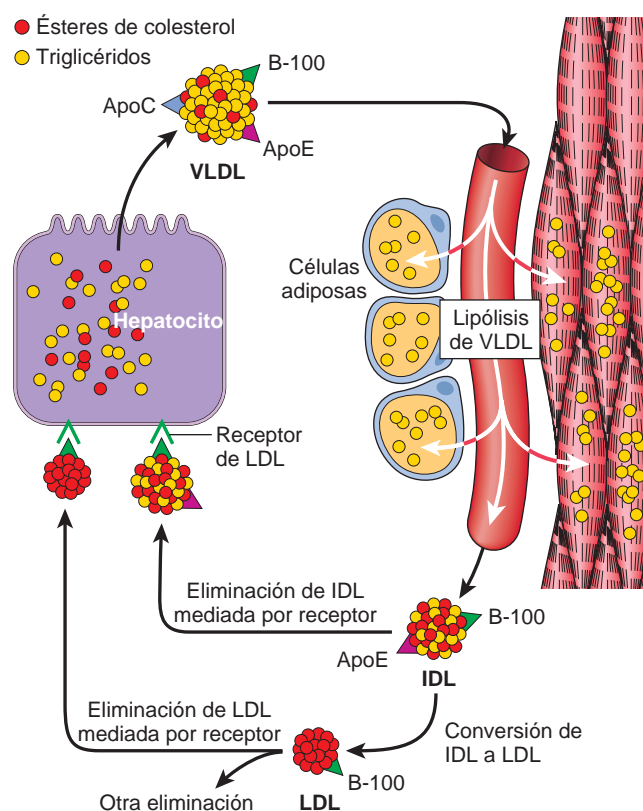
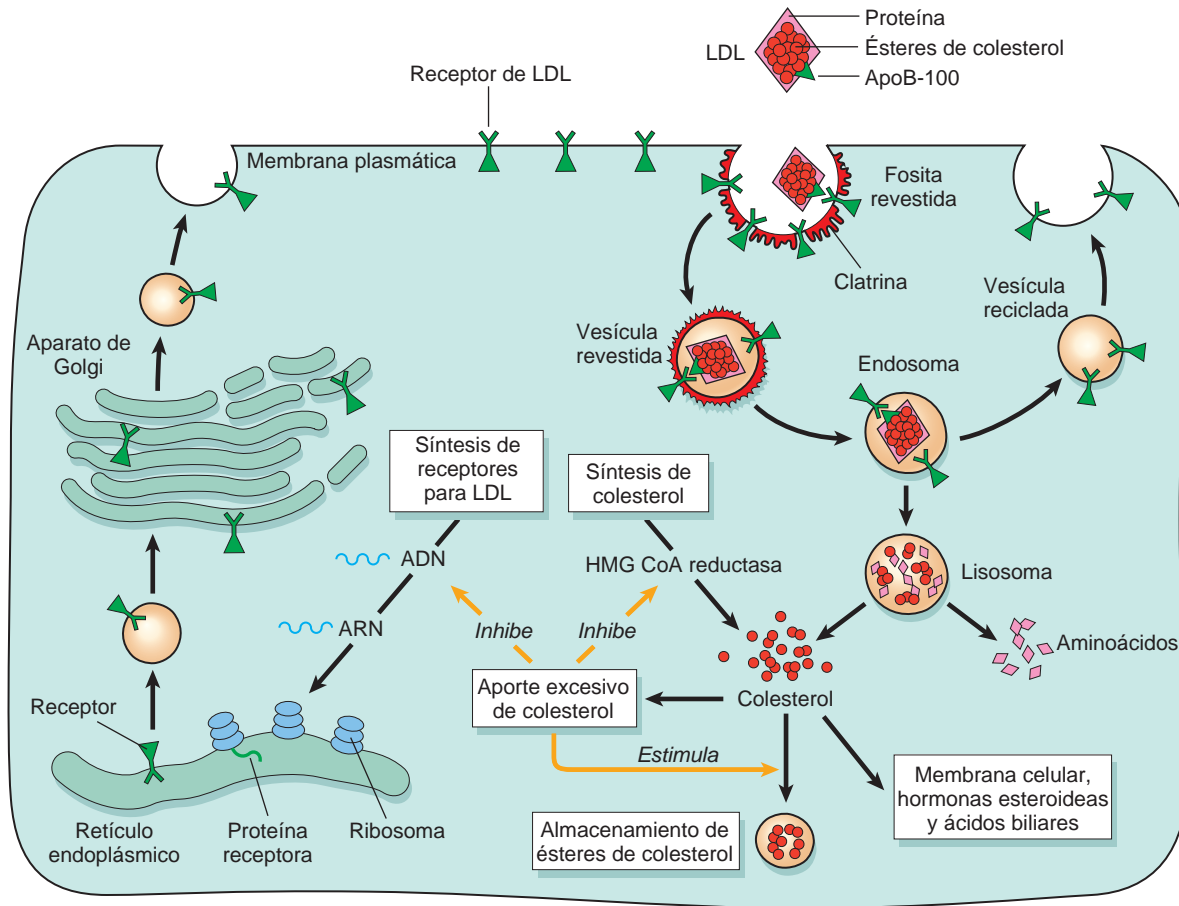


FIGURA 5-7 Metabolismo de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y papel del hígado en su síntesis y eliminación. La lipólisis de la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) por la lipoproteína lipasa en los capilares libera triglicéridos, que se depositan posteriormente en las células adiposas y se utilizan como fuente energética para los músculos esqueléticos. Véanse explicaciones de las siglas empleadas en el texto.

VLDL alcanza los capilares del tejido adiposo o muscular, es rota por la lipoproteína lipasa, un proceso que extrae gran parte de los triglicéridos. La molécula que queda, llamada *lipoproteína de densidad intermedia (IDL)*, tiene menos contenido en triglicéridos y está enriquecida en ésteres de colesterol, pero conserva dos de las tres apoproteínas (B-100 y E) presentes en las partículas de VLDL de las que deriva (v. fig. 5-7). Tras liberarse del endotelio capilar, las partículas de IDL pueden tener dos destinos distintos. Un 50% de la IDL recién formada es captada por el hígado mediante un transporte mediado por receptor. El receptor responsable de la unión de IDL a la membrana del hepatocito reconoce tanto la apoproteína B-100 como la E, y se llama *receptor de LDL*, porque participa también en la eliminación de LDL por parte del hígado, como se comenta más adelante. En los hepatocitos, la IDL se recicla para generar VLDL. Las partículas de IDL no captadas por el hígado son sometidas a un procesamiento metabólico adicional que elimina la mayor parte de los triglicéridos que quedan y la apoproteína E, dando lugar a las partículas de LDL ricas en colesterol. *Hay que destacar que IDL es la fuente inmediata y principal de LDL plasmático.* Parece que existen dos mecanismos para la extracción de LDL del plasma, uno mediado por el receptor para LDL y el otro por un receptor para LDL oxidada (receptor barrador), que se describe más adelante. Aunque muchos tipos de células, incluidos fibroblastos, linfocitos, células musculares lisas, hepatocitos y células corticosuprarrenales, presentan receptores de LDL de alta afinidad, parece que un 70% del LDL plasmático se elimina en el hígado, mediante un proceso



f0045 FIGURA 5-8 La vía del receptor para LDL y regulación del metabolismo del colesterol.

de transporte bastante sofisticado (fig. 5-8). El primer paso consiste en la unión de LDL a los receptores de superficie celular, que se acumulan en regiones especializadas de la membrana plasmática llamadas *fositas revestidas*. Tras la unión, estas fositas revestidas que contienen la LDL ligada al receptor se internalizan mediante invaginación y dan lugar a las vesículas revestidas, tras lo cual emigran dentro de la célula y se fusionan con los lisosomas. En ellos, la LDL se separa de su receptor, que se recicla hacia la superficie. En los lisosomas, la molécula de LDL sufre una degradación enzimática; la parte apoproteína se hidroliza a aminoácidos, mientras que los ésteres de colesterol se degradan a colesterol libre. Este colesterol libre atraviesa a su vez la membrana lisosómica y entra en el citoplasma, donde se emplea para la síntesis de membrana y como regulador de la homeostasia del colesterol. La salida del colesterol del lisosoma necesita de la acción de dos proteínas, llamadas NPC1 y NPC2 (v. «enfermedad de Niemann-Pick, tipo C»). Tres procesos distintos se afectan por el colesterol liberado a nivel intracelular, a saber:

- El colesterol *suprime* la síntesis de colesterol dentro de la célula por inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reductasa, que es la enzima limitante de la velocidad en la vía de síntesis.
- El colesterol *activa* la enzima acil coenzima A: colesterol acil-transferasa, que favorece la esterificación y el depósito del exceso de colesterol.
- El colesterol *suprime* la síntesis de receptores de LDL, lo que protege a las células de una acumulación excesiva del mismo.

Como se comentó antes, la hipercolesterolemia familiar se debe a mutaciones en el gen que codifica el receptor para LDL. Los heterocigotos con hipercolesterolemia familiar sólo tienen un 50% del número normal de receptores de alta afinidad para LDL, porque sólo tienen un gen normal. Como consecuencia de este defecto del transporte, se producen alteraciones del catabolismo de LDL por vías dependientes del receptor y se produce un incremento aproximadamente al doble de las concentraciones plasmáticas de LDL. Los homocigotos casi no presentan receptores normales para LDL en sus células y tienen unas concentraciones de LDL circulantes muy superiores. Además del defecto en la eliminación de LDL, tanto los homocigotos como los heterocigotos sintetizan más LDL. El mecanismo de aumento de la síntesis que contribuye a la hipercolesterolemia se debe también a la falta de receptores para LDL (v. fig. 5-7). Recuerde que IDL, el precursor inmediato de la LDL plasmática, también emplea los receptores para LDL hepáticos (receptores para la apoproteína B-100 y E) para ser transportado dentro del hígado. Las alteraciones del transporte de IDL hacia el interior del hígado en la hipercolesterolemia familiar derivan de forma secundaria una mayor cantidad porcentual de IDL plasmática hacia el depósito de precursores para la LDL plasmática.

El transporte de LDL a través del receptor barredor parece producirse al menos en parte en las células del sistema mononuclear fagocítico. Los monocitos y los macrófagos tienen receptores para el LDL con alteraciones químicas (p. ej., acetilado u oxidado). Normalmente, la cantidad de LDL que se transporta por esta vía del receptor barredor es menor que la que se transporta por mecanismos

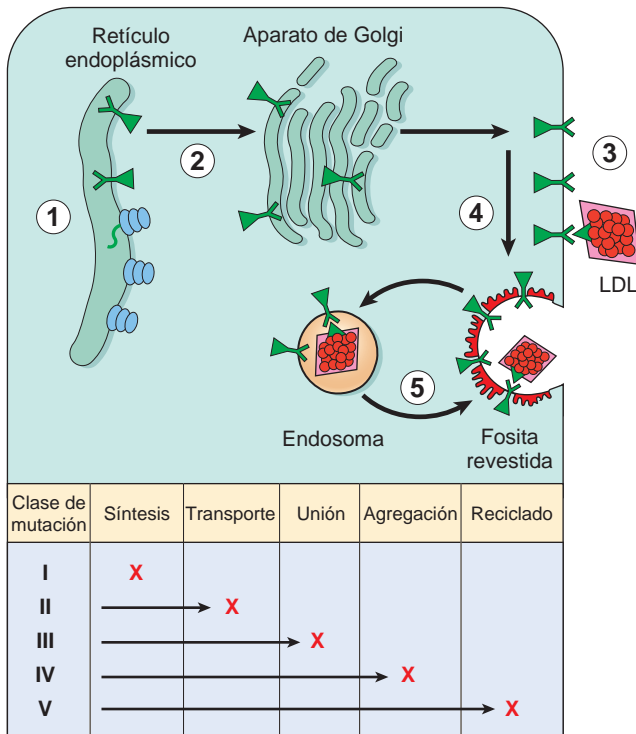


FIGURA 5-9 Clasificación de las mutaciones del receptor para LDL según la función anormal de la proteína mutante. Estas mutaciones alteran la síntesis del receptor en el retículo endoplásmico, su transporte al complejo de Golgi, la unión de los ligandos de apoproteína, la agregación en las fositas revestidas y el reciclado en los endosomas. Cada clase es heterogénea en el ADN. (Modificado con autorización de Hobbs HH et al.: The LDL receptor locus in familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. Annu Rev Genet 24:133-170, 1990. © 1990 by Annual Reviews.)

dependientes del receptor de LDL. Sin embargo, cuando existe una hipercolesterolemia, se produce un aumento importante del desplazamiento de colesterol LDL mediado por receptores barredores al interior de las células del sistema mononuclear fagocítico y posiblemente también en las paredes vasculares (v. capítulo 11). Este aumento es responsable de la aparición de xantomas y también participa en la patogenia de la aterosclerosis prematura.

La genética molecular de la hipercolesterolemia familiar es muy compleja. Se han descrito más de 900 mutaciones, incluidas inserciones, deleciones y mutaciones sin sentido o de sentido erróneo en el gen del receptor para LDL. Estas se pueden clasificar en cinco grupos (fig. 5-9): las mutaciones de clase I son relativamente frecuentes y determinan una falta completa de síntesis de la proteína receptora (alelo nulo). Las mutaciones de clase II son bastante frecuentes y codifican proteínas receptoras que se acumulan dentro del retículo endoplasmático, porque los defectos de plegamiento que sufren impiden que se transporten al complejo de Golgi. Las mutaciones de clase III afectan al dominio de unión al LDL del receptor; las proteínas que codifican llegan a la superficie celular, pero no consiguen unirse con LDL o lo hacen mal. Las mutaciones de clase IV codifican proteínas que se sintetizan y transportan hacia la membrana celular de forma eficiente. Se unen a LDL con normalidad, pero no se localizan dentro de las fositas revestidas y por esto no se consigue internalizar el LDL unido. Las mutaciones de clase V codifican proteínas que se expresan en la superficie celular, que se pueden ligar al LDL y que se pueden internalizar; sin embargo, la disociación dependiente de pH del receptor y la LDL ligada no se produce. Estos receptores

quedan atrapados dentro del endosoma, donde se degradan, y por eso no se reciclan hacia la superficie celular.

El descubrimiento del importante papel de los receptores de LDL en la homeostasia del colesterol ha permitido diseñar de forma racional fármacos que reducen las concentraciones plasmáticas de colesterol, aumentando el número de receptores para LDL. Una estrategia se basa en la capacidad de algunos fármacos (estatinas) de suprimir la síntesis de colesterol intracelular mediante la inhibición de la enzima HMG CoA reductasa, lo que a su vez permite una mayor síntesis de receptores para LDL (v. fig. 5-8).

TRASTORNOS ASOCIADOS A DEFECTOS EN LAS ENZIMAS

Enfermedades por depósito lisosómico

Los lisosomas son componentes claves del «aparato digestivo intracelular». Contienen una batería de enzimas hidrolíticas con dos propiedades especiales. En primer lugar, funcionan en el entorno ácido del lisosoma. En segundo lugar, estas enzimas son una categoría especial de proteínas secretoras destinadas no para los líquidos extracelulares, sino para los orgánulos intracelulares. Esta última característica necesita un procesamiento especial dentro del aparato de Golgi, que se revisa de forma breve. Igual que todas las proteínas secretoras, las enzimas lisosómicas (o hidrolasas ácidas, como se las llama a veces) se sintetizan en el retículo endoplásmico y se transportan al aparato de Golgi. Dentro de este sufren una serie de modificaciones tras la traducción, entre las cuales merece la pena destacar una. Esta modificación es la unión de grupos manosa-6-fosfato terminales a algunas de las cadenas laterales de oligosacáridos. Los residuos de manosa fosforilados sirven como «etiqueta de dirección» reconocida por receptores específicos de la superficie interna de la membrana del Golgi. Las enzimas lisosómicas se ligan a restos receptores y de este modo se separan de las numerosas proteínas secretoras adicionales existentes en el Golgi. En consecuencia, se produce la separación de pequeñas vesículas de transporte que contienen las enzimas ligadas al receptor del Golgi y se fusionan con los lisosomas. Por tanto, las enzimas están marcadas para llegar a su destino intracelular y las vesículas se recuperan de nuevo hacia el Golgi (fig. 5-10). Como se comentó antes, los errores de origen genético de este interesante mecanismo de selección dan lugar a un tipo de enfermedad de depósito lisosómico.²²

Las hidrolasas ácidas lisosómicas catalizan la degradación de diversas macromoléculas complejas. Estas grandes moléculas pueden proceder del recambio metabólico de los orgánulos intracelulares (autofagia) o se pueden adquirir del exterior celular mediante fagocitosis (heterofagia). Cuando existe una deficiencia hereditaria de una enzima lisosómica funcional, el catabolismo de su sustrato es incompleto y se produce la acumulación de un metabolito insoluble parcialmente degradado dentro de los lisosomas. Estos orgánulos repletos de macromoléculas digeridas de forma incompleta se hacen grandes y aparecen en cantidad suficiente para interferir con las funciones celulares normales, lo que genera los llamados trastornos por depósito lisosómico (fig. 5-11). Además de por «falta de enzimas», las enfermedades por depósito lisosómico se pueden deber a la falta de una proteína esencial para la función normal del lisosoma. Ejemplos son:

- Ausencia de un activador de enzimas o proteína protectora.
- Ausencia de una proteína activadora de sustrato. En algunos casos, las proteínas que reaccionan con el sustrato para facilitar su hidrólisis pueden faltar o ser defectuosas.

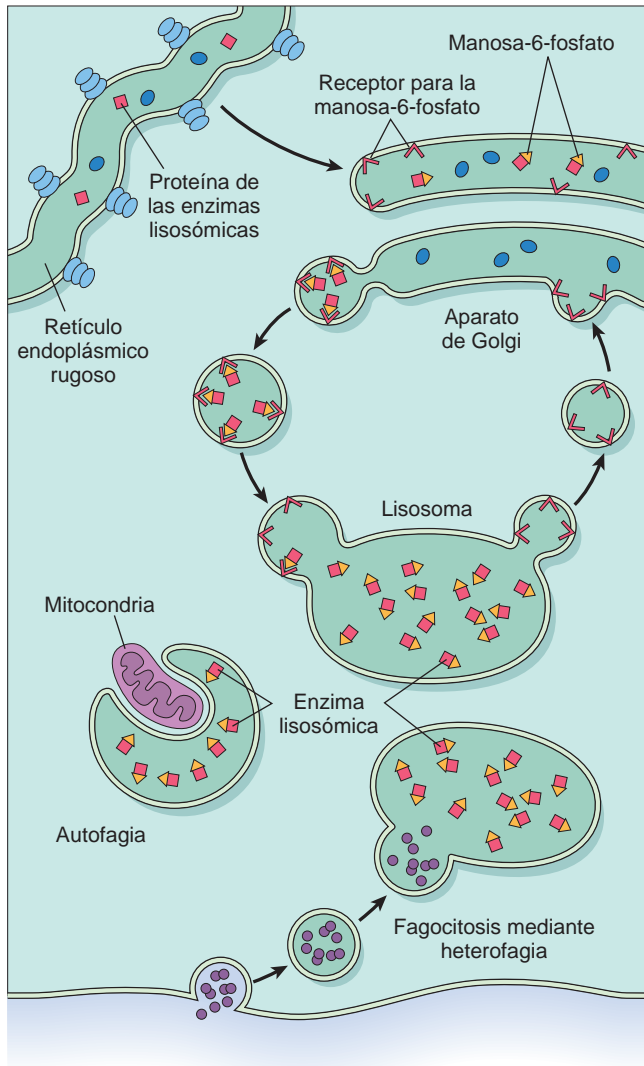


FIGURA 5-10 Síntesis y transporte intracelular de las enzimas lisosómicas.

- Ausencia de una proteína de transporte necesaria para la eliminación del material digerido de los lisosomas.

El tratamiento de las enfermedades por depósito lisosómico se puede hacer mediante tres abordajes generales. El más evidente es la sustitución de las enzimas, que actualmente se aplica en varios cuadros de depósito lisosómico. Otra opción es «reducir el sustrato», y esta aproximación se basa en la idea de que, si se puede reducir la cantidad de sustrato que se tiene que degradar por la enzima lisosómica, la actividad residual de la enzima podría ser suficiente para catabolizarlo y evitar la acumulación. Una estrategia más reciente se basa en el conocimiento de la base molecular de la deficiencia enzimática. En muchos trastornos, como, por ejemplo, la enfermedad de Gaucher, la actividad enzimática es baja, porque las proteínas mutantes son inestables y muestran tendencia a plegarse mal, de forma que se degradan dentro del retículo endoplásmico. En estos procesos, un inhibidor competitivo exógeno de la enzima podría, de forma paradójica, ligarse a la enzima mutante y actuar como un «modelo para el plegamiento», que ayude a conseguir un plegamiento adecuado de la enzima, evitando así su degradación. Este *tratamiento con chaperonas moleculares* se está investigando de forma activa.²³

Dentro de las enfermedades por depósito lisosómico se incluyen varios procesos distintos separados (tabla 5-6). En general, la distribución del material depositado y los órganos que se afectan viene determinada por dos factores interrelacionados: 1) el tejido en el que se encuentra la mayor parte del material degradado, y 2) la localización en la que suele tener lugar la mayor parte de la degradación. Por ejemplo, el *encéfalo* es rico en gangliósidos y por eso una hidrólisis defectuosa de gangliósidos, como se produce en las gangliosidosis G_{M1} y G_{M2} , determina la acumulación principalmente dentro de las neuronas, lo que condiciona los síntomas neurológicos correspondientes. Los defectos en la degradación de los mucopolisacáridos afectan prácticamente a todos los órganos, dada la amplia distribución de estas sustancias por el organismo. Como las células del sistema mononuclear fagocítico son especialmente ricas en lisosomas y están implicadas en la degradación de diversos sustratos, los órganos ricos en células fagocíticas, como el bazo o el hígado, suelen estar aumentados de tamaño en distintos tipos de enfermedades por depósito lisosómico. El número cada vez mayor de enfermedades por depósito lisosómico se puede clasificar en grupos racionales según la naturaleza bioquímica del metabolito acumulado, de forma que se pueden establecer subgrupos de glucogenosis, esfingolipidosis (lipidosis), mucopolisacaridosis (MPS) y mucolipidosis (v. tabla 5-6). En este capítulo sólo se comentarán los trastornos más frecuentes dentro de los demás grupos.

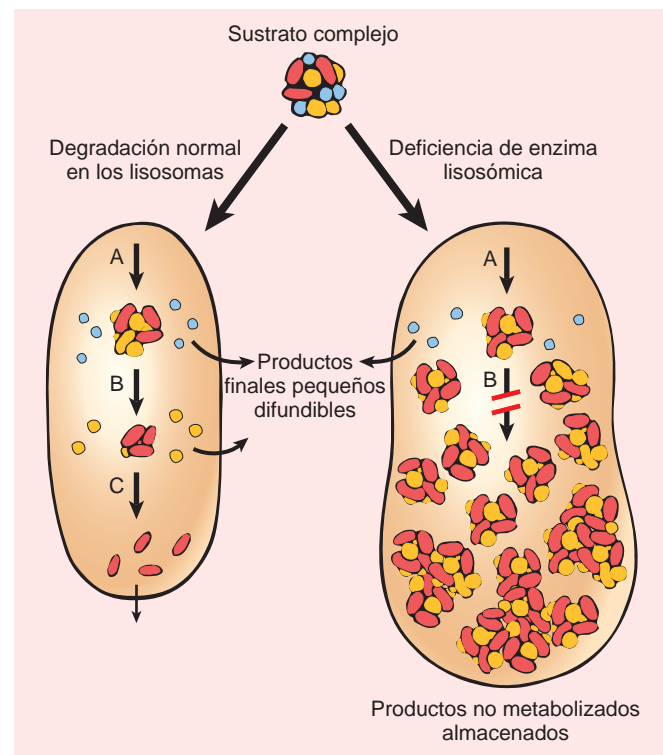


FIGURA 5-11 Patogenia de las enfermedades por depósito lisosómico. En el ejemplo que se recoge arriba, se muestra un sustrato complejo que se degrada en condiciones normales mediante una serie de enzimas lisosómicas (A, B y C) hasta llegar a unos productos finales solubles. Si se produce una deficiencia o mala función de alguna de las enzimas (p. ej., B), el catabolismo es incompleto y se produce la acumulación de productos intermedios insolubles en los lisosomas.

TABLA 5-6 Enfermedades por depósito lisosómico

Enfermedad	Deficiencia enzimática	Principales metabolitos que se acumulan
GLUCOGENOSIS		
Enfermedad de Pompe: tipo 2	α -1,4-glucosidasa (glucosidasa lisosómica)	Glucógeno
ESFINGOLIPIDOSIS		
Gangliosidosis G_{M1}	G_{M1} gangliósido β -galactosidasa	Oligosacáridos que contienen galactosa, gangliósido G_{M1}
Tipo 1: lactantes, generalizada		
Tipo 2: juvenil		
Gangliosidosis G_{M2}		
Enfermedad de Tay-Sachs	Hexosaminidasa, subunidad α	Gangliósido G_{M2}
Enfermedad de Sandhoff	Hexosaminidasa, subunidad β	Gangliósido G_{M2} , globósido
Gangliosidosis G_{M2} variante AB	Proteína activadora del gangliósido	Gangliósido G_{M2}
SULFATIDOSIS		
Leucodistrofia metacromática	Arilsulfatasa A	Sulfátido
Deficiencia de múltiples sulfatasas	Arilsulfatasas A, B y C; sulfatasa de esteroides; iduronato sulfatasa; heparán <i>N</i> -sulfatasa	Sulfátido, esteroide sulfato, heparán sulfato, dermatán sulfato
Enfermedad de Krabbe	Galactosilceramidasa	Galactocerebrósido
Enfermedad de Fabry	α -galactosidasa A	Ceramida trihexósido
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa	Glucocerebrósido
Enfermedad de Niemann-Pick: tipos A y B	Esfingomielinasa	Esfingomielina
MUCOPOLISACARIDOSIS (MPS)		
MPS tipo I H (Hurler)	α -L-iduronidasa	Dermatán sulfato, heparán sulfato
MPS tipo II (Hunter)	L-iduronosulfato sulfatasa	
MUCOLIPIDOSIS (ML)		
Enfermedad de células I (ML II) y polidistrofia pseudo-Hurler	Deficiencia de enzimas fosforilantes esenciales para la formación del marcador de reconocimiento de la manosa-6-fosfato; las hidrolasas ácidas que carecen del marcador de reconocimiento no se pueden dirigir hacia los lisosomas y se secretan a nivel extracelular	Mucopolisacáridos, glucolípidos
OTRAS ENFERMEDADES DE LOS HIDRATOS DE CARBONO COMPLEJOS		
Fucosidosis	α -fucosidasa	Esfingolípidos que contienen fucosa y fragmentos de glucoproteínas
Manosidosis	α -manosidasa	Oligosacáridos que contienen manosa
Aspartilglucosaminuria	Aspartilglucosamina amida hidrolasa	Aspartil-2-desoxi-2-acetamido glucosilamina
OTRAS ENFERMEDADES POR DEPÓSITO LISOSÓMICO		
Enfermedad de Wolman	Lipasa ácida	Ésteres de colesterol, triglicéridos
Deficiencia de fosfato ácido	Fosfatasa ácida lisosómica	Ésteres de fosfato

Enfermedad de Tay-Sachs (gangliosidosis G_{M2} : deficiencia de la subunidad α de la hexosaminidasa)

Las gangliosidosis G_{M2} son un grupo de tres trastornos por depósito lisosómico causadas por la incapacidad de catabolizar los gangliósidos G_{M2} . La degradación de los gangliósidos G_{M2} necesita tres polipéptidos, codificados en tres genes distintos. Los efectos fenotípicos de las mutaciones que afectan a estos genes son bastante parecidos, porque se deben a la acumulación de los gangliósidos G_{M2} .²⁴ Sin embargo, el defecto enzimático de base es distinto en cada caso. La enfermedad de Tay-Sachs, que es la forma más frecuente de gangliosidosis G_{M2} , se debe a mutaciones en el *locus* de la subunidad α en el cromosoma 15 y produce una deficiencia grave de hexosaminidasa A. Esta enfermedad resulta especialmente prevalente entre los judíos, sobre todo los procedentes de Europa del este

(askenazíes), en los que se describe una frecuencia de portadores de 1 de cada 30.

Morfología. La hexosaminidasa A falta de todos los tejidos, de forma que se acumula gangliósido G_{M2} en muchos de ellos (p. ej., corazón, hígado, bazo), pero **la afectación neuronal en los sistemas nerviosos central y autónomo y en la retina marca el cuadro clínico.** El estudio histológico muestra neuronas balizadas con vacuolas citoplasmáticas, cada una de las cuales corresponde a un lisosoma muy distendido repleto de gangliósidos (fig. 5-12A). Las tinciones para grasa, como el aceite rojo O y el Sudán negro B, son positivas. El estudio con microscopía electrónica permite visualizar varios

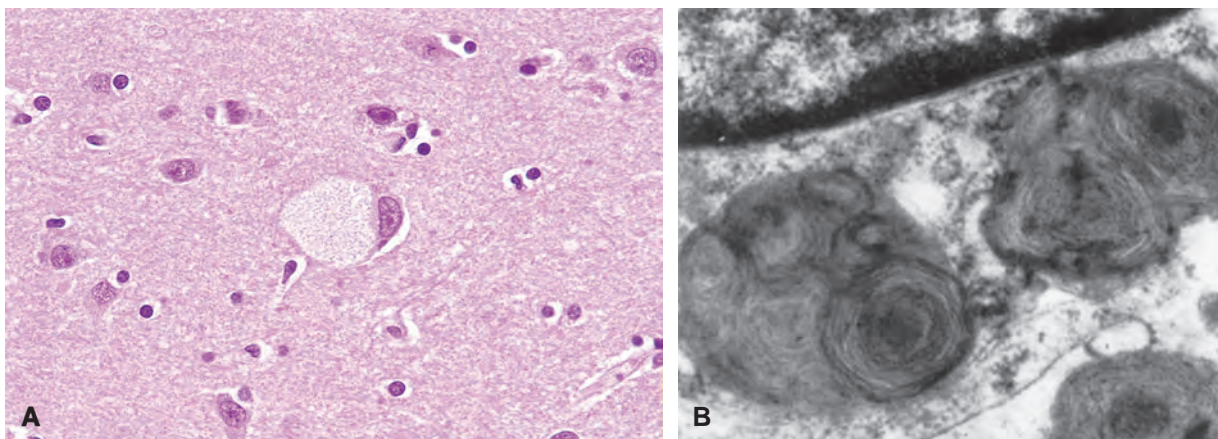


FIGURA 5-12 Células ganglionares en la enfermedad de Tay-Sachs. **A.** Con el microscopio óptico, una neurona grande muestra una evidente vacuolización grasa. **B.** Una parte de la neurona vista con microscopio electrónico muestra prominentes lisosomas de formas arremolinadas. Parte del núcleo se muestra arriba. (**A**, por cortesía del Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX; **B**, microfotografía electrónica por cortesía del Dr. Joe Rutledge, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

tipos de inclusiones citoplasmáticas, de las que las más llamativas son arremolinadas, dentro de los lisosomas, y corresponden a capas a modo de hojas de cebolla de membrana (fig. 5-12B). Con el tiempo se produce una destrucción progresiva de las neuronas, proliferación de la microglía y acumulación de lípidos complejos en los fagocitos de la sustancia cerebral. Se produce un proceso parecido en el cerebelo y también en las neuronas de los ganglios basales, el tronco del encéfalo, la médula espinal y los ganglios de la raíz dorsal, así como en las neuronas del sistema nervioso autónomo. Las células ganglionares de la retina también aparecen tumefactas por la acumulación de gangliósido G_{M2} , especialmente en los márgenes de la mácula. Esto determina la aparición de una **mancha rojo cereza** en la mácula, que se debe a la acentuación del color normal de la coroides macular, que contrasta con la palidez provocada por las células ganglionares tumefactas en el resto de la retina (v. capítulo 29). Este hallazgo es típico de la enfermedad de Tay-Sachs y de otras enfermedades de depósito que afectan a las neuronas.

Características clínicas. Los lactantes afectados pueden parecer normales al nacer, pero hacia los 6 meses de edad manifiestan ya síntomas y signos de la enfermedad. Se produce un deterioro motor y mental imparable, que comienza como incoordinación motora, retraso mental que culmina en flacidez muscular, ceguera y demencia progresiva. En algún momento de la evolución de la enfermedad, casi todos los pacientes presentan la mancha rojo cereza característica, aunque no patognomónica de la misma a nivel ocular. En 1-2 años, estos pacientes quedan en estado vegetativo completo y fallecen a los 2-3 años de edad. Se han descrito más de 100 mutaciones en el gen de la subunidad α , la mayor parte de las cuales afectan al plegamiento de las proteínas. Estas proteínas mal plegadas activan la respuesta frente a la «proteína no plegada» (v. capítulo 1), que culmina en la apoptosis. Estos hallazgos han planteado la posibilidad de emplear tratamientos con chaperones en la enfermedad de Tay-Sachs.

Es posible establecer el diagnóstico prenatal y detectar portadores mediante estudios enzimáticos y análisis del ADN. Las características clínicas de los otros dos tipos de gangliosidosis G_{M2} , la enfermedad de Sandhoff, que se asocia a una deficiencia de la subunidad β , y la deficiencia del activador de G_{M2} , se parecen a las descritas en la enfermedad de Tay-Sachs.

Enfermedad de Niemann-Pick, tipos A y B

La enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B alude a dos trastornos relacionados, que se caracterizan por la acumulación en los lisosomas de esfingomielina por una deficiencia hereditaria de esfingomielinasa.²⁵ La enfermedad de tipo A es una forma grave de lactantes, con extensa afectación neurológica, importantes acumulaciones viscerales de esfingomielina y atrofia progresiva con muerte precoz en los 3 primeros años de vida. Por el contrario, la enfermedad de tipo B se asocia a organomegalia, pero en general no se afecta el sistema nervioso central y estos enfermos llegan a adultos. Igual que sucede con la enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad de Niemann-Pick de tipos A y B es frecuente en los judíos askenazi. El gen de la esfingomielinasa ácida se localiza en el cromosoma 11p15.4 y es uno de los genes que se improntan y que se expresan de forma preferente en el cromosoma materno por el silenciamiento epigenético del gen paterno (se comenta más adelante). Se han descrito más de 100 mutaciones del gen de la esfingomielina ácida, y parece existir una correlación entre el tipo de mutación, la gravedad de la deficiencia enzimática y el fenotipo.

Morfología. En la variante clásica de lactantes de tipo A, una mutación de sentido erróneo produce una deficiencia casi completa de esfingomielina. La esfingomielina es un componente ubicuo de las membranas celulares (incluidos los orgánulos) y la deficiencia de enzima bloquea la degradación de este lípido y ocasiona su acumulación progresiva dentro de los lisosomas, sobre todo en células del sistema mononuclear fagocítico. Las células afectadas aumentan de tamaño y llegan a alcanzar 90 μ m de diámetro, por la distensión de los lisosomas por esfingomielina y colesterol. Se crean innumerables vacuolas pequeñas de tamaño relativamente uniforme, lo que da un aspecto espumoso al citoplasma (fig. 5-13). En los cortes congelados de tejidos frescos, las vacuolas se tiñen con grasa. La microscopía electrónica confirma que las vacuolas son lisosomas secundarios ingurgitados que, con frecuencia, contienen cuerpos citoplasmáticos membranosos, que recuerdan a las figuras de mielina con láminas concéntricas, llamadas en ocasiones cuerpos de «cebra».

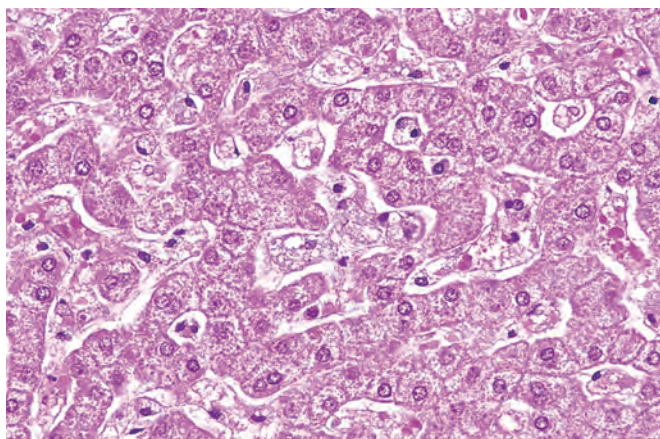


FIGURA 5-13 Enfermedad de Niemann-Pick hepática. Los hepatocitos y las células de Kupffer muestran un aspecto espumoso vacuolado por depósito de lípidos. (Por cortesía del Dr. Arthur Weinberg, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

Las células espumosas fagocitarias repletas de lípidos se distribuyen de forma amplia por el bazo, el hígado, los ganglios linfáticos, la médula ósea, las amígdalas, el aparato digestivo y los pulmones. **La afectación esplénica suele producir una esplenomegalia masiva**, de forma que el bazo alcanza hasta diez veces su peso normal, pero la hepatomegalia no suele resultar tan llamativa. Los ganglios linfáticos muestran, en general, un aumento de tamaño moderado o importante en todo el cuerpo.

La afectación encefálica y ocular merece un comentario especial. Las circunvoluciones encefálicas están hundidas y se observa un ensanchamiento de los surcos. La afectación neuronal es difusa e implica a todas las regiones del sistema nervioso. El principal cambio histológico es la vacuolización con balonización de las neuronas, que con el tiempo provoca la muerte celular con pérdida de la sustancia cerebral. Se reconoce una mancha rojo cereza en la retina parecida a la descrita en la enfermedad de Tay-Sachs en un tercio a la mitad de estos enfermos.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de tipo A pueden aparecer desde el nacimiento y casi siempre son evidentes a los seis meses de vida. Los lactantes presentan un abdomen protuberante, porque tienen hepatoesplenomegalia. Cuando aparecen manifestaciones, el proceso evoluciona con retraso del crecimiento progresivo, fiebre, vómitos y adenopatías generalizadas, además de deterioro progresivo de la función psicomotora. La muerte se produce en general al año o dos años de vida.

El diagnóstico se establece con estudios bioquímicos que miden la actividad de la esfingomielinasa en la biopsia hepática y de médula ósea. Los individuos con la enfermedad de tipos A y B y los portadores se pueden detectar con análisis del ADN.

Enfermedad de Niemann-Pick, tipo C (NPC)

Aunque antes se consideraba relacionada con las enfermedades de tipos A y B, actualmente se cree que la enfermedad de Niemann-Pick de tipo C (NPC) es bastante distinta a nivel molecular y bioquímico y es más frecuente que las otras dos juntas. Las mutaciones de dos

genes relacionados, *NPC1* y *NPC2*, son responsables de este cuadro, pero *NPC1* es la causa del 95% de los casos. A diferencia de la mayor parte de las demás enfermedades por depósito lisosómico, la NPC se debe a un defecto primario del transporte de los lípidos. Las células afectadas acumulan colesterol además de los gangliósidos G_{M1} y G_{M2} . Tanto *NPC1* como *NPC2* participan en el transporte del colesterol libre desde los lisosomas al citoplasma.²⁶ NPC es heterogénea a nivel clínico. Puede comenzar con una hidropesía fetal o con muerte neonatal, pero también es causa de hepatitis neonatal o puede adoptar un curso crónico caracterizado por lesiones neurológicas progresivas. La forma de presentación más frecuente comienza en la infancia con ataxia, parálisis de la mirada vertical supranuclear, distonía, disartria y regresión psicomotora.

Enfermedad de Gaucher

La *enfermedad de Gaucher* son un conjunto de trastornos autosómicos recesivos secundarios a mutaciones en los genes que codifican la glucocerebrosidasa.²⁷ La enfermedad es la forma más frecuente de trastorno por depósito lisosómico. El gen afectado codifica la glucocerebrosidasa, una enzima que normalmente separa el residuo de glucosa de la ceramida. Como consecuencia del defecto enzimático, se acumula glucocerebrósido, principalmente en los fagocitos, pero en algunos subtipos también en el sistema nervioso central. Los glucocerebrósidos se forman de manera continua por catabolismo de los glucolípidos, derivados principalmente de las membranas celulares de los leucocitos y eritrocitos envejecidos. Ahora está claro que los cambios patológicos de la enfermedad de Gaucher no se deben sólo a la carga que genera el material de depósito, sino también a la activación de los macrófagos y la secreción de citocinas, como IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF). Se distinguen tres subtipos clínicos de enfermedad de Gaucher. El más frecuente, que supone el 99% de los casos, se llama *tipo I* o forma crónica no neuronopática. En este tipo, *la acumulación de glucocerebrósidos se limita a los fagocitos mononucleares de todo el cuerpo, pero no se afecta el encéfalo. La afectación esplénica y esquelética es la predominante en este tipo de enfermedad.* Afecta sobre todo a judíos de origen europeo. Los pacientes con este cuadro muestran un grado reducido, aunque detectable, de actividad de glucocerebrosidasa. La longevidad se acorta, pero no mucho. La *enfermedad de tipo II*, o enfermedad de Gaucher aguda neuronopática, *es la forma cerebral aguda del lactante. Esta forma no muestra predilección por los judíos. En estos pacientes no se detecta nada de actividad glucocerebrosidasa en los tejidos.* En esta forma de la enfermedad, también se reconoce hepatoesplenomegalia, pero la clínica viene dominada por una afectación progresiva del sistema nervioso central, que culmina con la muerte a temprana edad. Se describe un tercer patrón, la enfermedad de tipo III, intermedio entre los tipos I y II. Estos pacientes muestran una afectación sistémica propia del tipo I, pero también sufren una afectación progresiva del sistema nervioso central, aunque comienza en la adolescencia o primeros años adultos.

Morfología. Los glucocerebrósidos se acumulan en cantidades masivas dentro de las células fagocíticas de todo el cuerpo en las tres formas de enfermedad de Gaucher. Las células fagocitarias distendidas, que se llaman **células de Gaucher**, se reconocen en el hígado, bazo, médula ósea, ganglios linfáticos, amígdalas, timo y placas de Peyer. Se pueden encontrar células parecidas en los tabiques alveolares y los

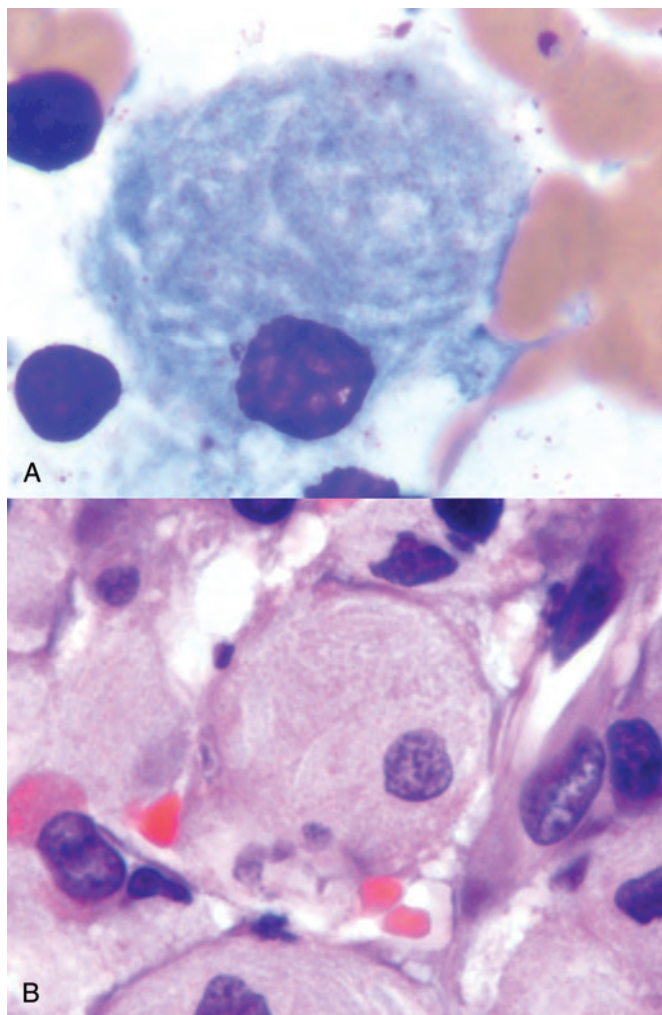


FIGURA 5-14 Enfermedad de Gaucher que afecta la médula ósea. Las células de Gaucher (**A**, H y E; **B**, tinción de Wright) corresponden a macrófagos rechonchos que muestran un aspecto típico del citoplasma que recuerda al papel arrugado (**B**) por la acumulación de glucocerebroside. (Por cortesía del Dr. John Anastasi, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL.)

espacios aéreos pulmonares. A diferencia de otras enfermedades por depósito de lípidos, las células de Gaucher no suelen aparecer vacuoladas, porque tienen un tipo de citoplasma fibrilar, que se parece a un papel arrugado (fig. 5-14). Las células de Gaucher suele ser grandes, con diámetros que llegan a las 100 mm, y muestran uno o más núcleos oscuros excéntricos. La tinción con ácido peryódico de Schiff suele ser intensamente positiva. El microscopio electrónico permite ver que el citoplasma fibrilar se debe a lisosomas distendidos elongados, que contienen los lípidos almacenados en pilas de bicapas.

En la enfermedad de tipo I, el bazo está aumentado de tamaño, llegando a pesar 10 kg en algunos casos. Las adenopatías son leves a moderadas y se distribuyen por todo el cuerpo. La acumulación de células de Gaucher a nivel medular se describe en el 70-100% de los enfermos de tipo I. Provoca áreas de erosión ósea, que en ocasiones son pequeñas, pero otras veces adquieren una extensión suficiente

para ocasionar fracturas patológicas. La destrucción ósea se produce por la secreción de citocinas en los macrófagos activados. En pacientes con afectación cerebral se reconocen células de Gaucher en los espacios de Virchow-Robin, y las arteriolas se rodean de células de la adventicia edematosas. No se produce almacenamiento de lípidos en las neuronas, pero estas aparecen alteradas y se destruyen de forma progresiva. Se sospecha que los lípidos que se acumulan en las células fagocíticas que rodean los vasos determinan la secreción de citocinas, que lesionan a las neuronas cercanas.

Características clínicas. La evolución clínica de la enfermedad de Gaucher depende del tipo clínico. En el tipo I, los síntomas y signos aparecen en la edad adulta y se relacionan con la esplenomegalia o la afectación ósea. Es frecuente encontrar una pancitopenia o trombocitopenia por el hipersplenismo. Se describe dolor óseo y fracturas patológicas cuando se expande de forma masiva el espacio medular. Aunque la enfermedad es progresiva en el adulto, es compatible con una vida larga. En las variantes de tipos II y III, predomina la disfunción del sistema nervioso central, convulsiones y un deterioro mental progresivo, aunque también se afectan el hígado, el bazo y los ganglios.

Es posible diagnosticar a los homocigotos mediante la determinación de la actividad glucocerebrosidasa en los leucocitos de sangre periférica o en los extractos de fibroblastos de la piel en cultivo. En principio, los heterocigotos se identifican mediante la detección de mutaciones. Sin embargo, dado que más de 150 mutaciones del gen de la glucocerebrosidasa pueden causar esta enfermedad, no es posible aplicar una sola prueba genética.

El tratamiento de sustitución con enzimas recombinantes es la base del tratamiento de la enfermedad de Gaucher; es eficaz y los pacientes de tipo I con este tratamiento tienen una esperanza de vida normal. Sin embargo, se trata de un tratamiento extremadamente caro. Dado que el defecto fundamental se localiza en las células mononucleares fagocíticas originadas a partir de células madre medulares, se ha planteado el trasplante de médula ósea. Otros trabajos tratan de corregir el déficit enzimático, transfiriendo el gen de la glucocerebrosidasa normal en las células medulares del paciente. También se está valorando el tratamiento de reducción de sustrato mediante inhibidores de la glucosilceramida sintetasa.

Mucopolisacaridosis

Las MPS son un grupo de síndromes muy relacionados que se deben a deficiencias de origen genético en las enzimas lisosómicas implicadas en la degradación de los mucopolisacáridos (glucosaminoglucanos). A nivel químico, estos mucopolisacáridos son hidratos de carbono complejos de cadena larga, que se unen a las proteínas para formar proteoglucanos. Son abundantes en la sustancia fundamental del tejido conjuntivo. Los glucosaminoglucanos que se acumulan en las MPS incluyen dermatán sulfato, heparán sulfato, queratán sulfato y condroitín sulfato. Las enzimas implicadas en la degradación de estas moléculas separan los azúcares terminales de las cadenas de polisacáridos dispuestas a lo largo de una proteína central o polipéptido. Cuando no existen estas enzimas, estas cadenas se acumulan dentro de los lisosomas de distintos tejidos y órganos del organismo.

Se describen varias variantes clínicas de MPS, que se clasifican numéricamente de MPS I a VII, y cada una de ellas se debe a una deficiencia de una enzima específica. Todas las MPS, salvo una, se

heredan de forma autosómica recesiva; la excepción es el *síndrome de Hunter*, que es un rasgo ligado a X. Dentro de un grupo determinado (p. ej., MPS I, caracterizada por una deficiencia de α -1-iduronidasa), existen subgrupos debidos a alelos mutantes en el mismo locus genético. Por tanto, la gravedad de la deficiencia enzimática y de la clínica suelen ser distintas, incluso dentro de los subgrupos.

En general, las MPS son procesos progresivos, caracterizados por rasgos faciales toscos, opacidad corneal, rigidez articular y retraso mental. La excreción urinaria de los mucopolisacáridos acumulados suele estar aumentada.

Morfología. Los mucopolisacáridos acumulados se suelen localizar dentro de las células mononucleares fagocíticas, las células endoteliales, las células del músculo liso intimal y los fibroblastos de todo el cuerpo. Los lugares de afectación más frecuentes son el bazo, el hígado, la médula ósea, los ganglios linfáticos, los vasos y el corazón.

Microscópicamente, las células afectadas aparecen distendidas y presentan un aparente aclaramiento del citoplasma, que determina el denominado aspecto balonizado. Con el microscopio electrónico se puede ver que el citoplasma claro se corresponde con múltiples vacuolas diminutas, que son lisosomas edematosos que contienen un material finamente granular positivo con el ácido peryódico de Schiff, y que a nivel bioquímico se identifica como mucopolisacáridos. Se encuentran cambios similares en los lisosomas de las neuronas de los síndromes caracterizados por afectación del sistema nervioso central. Sin embargo, además, algunos de los lisosomas de las neuronas se sustituyen por cuerpos laminados en cebra parecidos a los descritos en la enfermedad de Niemann-Pick. **Todas las MPS se caracterizan por hepatoesplenomegalia, deformidades esqueléticas, lesiones valvulares y depósitos a nivel subendotelial arterial, especialmente en las arterias coronarias, además de por lesiones cerebrales.** En muchos de los síndromes de evolución más prolongada, las lesiones subendoteliales miocárdicas acaban provocando isquemia miocárdica y por eso el infarto de miocardio y la descompensación cardíaca son importantes causas de muerte.

Características clínicas. De las siete variantes reconocidas, sólo se describen de forma breve dos síndromes bien definidos. El *síndrome de Hurler*, llamado también MPS I-H, se debe a una deficiencia de α -1-iduronidasa.²⁸ Es una de las variantes más graves de las MPS. Los niños afectados parecen normales al nacer, pero sufren hepatoesplenomegalia a los 6-24 meses. El crecimiento se retrasa y, como sucede en otros tipos de MPS, adquieren rasgos faciales toscos y desarrollan deformidades esqueléticas. Los pacientes mueren hacia los 6-10 años de edad por complicaciones cardiovasculares. El *síndrome de Hunter*, que se llama MPS II, se distingue del síndrome de Hurler en el tipo de herencia (ligada a X), la ausencia de opacificación corneal y por una evolución clínica más leve.²⁹

Enfermedades por depósito de glucógeno (glucogenosis)

Las enfermedades por depósito de glucógeno se deben a una deficiencia hereditaria de una de las enzimas implicadas en la síntesis o

degradación secuencial del glucógeno. Según la distribución tisular u orgánica de la enzima específica en las personas normales, el depósito de glucógeno en estos trastornos puede limitarse a unos pocos tejidos, ser difuso, aunque no afectar a todos los tejidos, o tener una distribución sistémica.³⁰

La importancia de una deficiencia enzimática concreta se puede comprender mejor si se conoce el metabolismo normal del glucógeno (fig. 5-15). El glucógeno es la forma de depósito de la glucosa. La síntesis de glucógeno comienza con la conversión de glucosa a glucosa-6-fosfato por acción de una hexocinasa (glucocinasa). Posteriormente, una fosfoglucomutasa transforma la glucosa-6-fosfato en glucosa-1-fosfato, que se convierte en uridina difosfoglucosa. Después, se elabora un polímero extenso y muy ramificado (que llega a 100 millones de peso molecular), que contiene hasta 10.000 moléculas de glucosa unidas mediante enlaces α -1,4-glucósido. La cadena de glucógeno y sus ramas se siguen elongando por adición de moléculas de glucosa, gracias a las glucógeno sintetasas. Durante la degradación, distintas fosforilasas hepáticas y musculares separan la glucosa-1-fosfato del glucógeno hasta que sólo quedan unos cuatro residuos de glucosa en cada rama, lo que genera un oligosacárido ramificado llamado *dextrina límite*. Este sólo se puede degradar más mediante la enzima desramificante. Además de estas vías fundamentales, el glucógeno se puede degradar en los lisosomas por la maltasa ácida. Si los lisosomas no tienen esta enzima, el glucógeno que contienen no resulta accesible a la degradación por las enzimas citoplasmáticas de tipo fosforilasa.

Según la deficiencia de enzima específica y la clínica consiguiente, las glucogenosis se han clasificado clásicamente en una docena de síndromes que reciben un número romano, y la lista sigue creciendo.³¹ Según la fisiopatología, es posible clasificar las glucogenosis en tres grandes subgrupos (tabla 5-7).

- **Formas hepáticas:** el hígado es parte clave del metabolismo del glucógeno. Contiene enzimas que sintetizan glucógeno para almacenamiento y que al final lo degradan para generar glucosa libre, que se libera hacia la sangre. Una deficiencia hereditaria de las enzimas hepáticas implicadas en la degradación del glucógeno no sólo determina un almacenamiento de glucógeno a nivel hepático, sino también una reducción de las concentraciones de glucosa en sangre (hipoglucemia) (fig. 5-16). La deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfatasa (enfermedad de von Gierke o glucogenosis de tipo I) es un ejemplo clásico de la forma hepática-hipoglucémica de glucogenosis (v. tabla 5-7). Otros ejemplos son las deficiencias de fosforilasa hepática y enzima desramificante, implicadas ambas en la degradación del glucógeno (v. fig. 5-15). En todos estos procesos se produce acumulación de glucógeno en muchos órganos, pero la clínica viene dominada por la hepatomegalia y la hipoglucemia.³²
- **Formas miopáticas:** en los músculos esqueléticos, a diferencia de lo que sucede en el hígado, el glucógeno se utiliza principalmente como fuente de energía para la actividad física. El ATP se genera mediante glucólisis, lo que culmina en la formación de lactato (v. fig. 5-16). Si las enzimas que alimentan la vía glucolítica son defectuosas, se produce depósito de glucógeno en los músculos, lo que se asocia a debilidad muscular por alteraciones en la producción de energía. Dentro de este grupo se incluyen deficiencias de la fosforilasa muscular (enfermedad de McArdle o glucogenosis de tipo V), de la fosfofructocinasa muscular (glucogenosis de tipo VII) y muchos otros. Es típico que los pacientes con formas miopáticas de la enfermedad presenten calambres musculares tras el ejercicio y que no se produzca el aumento de las concentraciones de lactato en sangre tras el ejercicio por el bloqueo de la glucólisis.³³

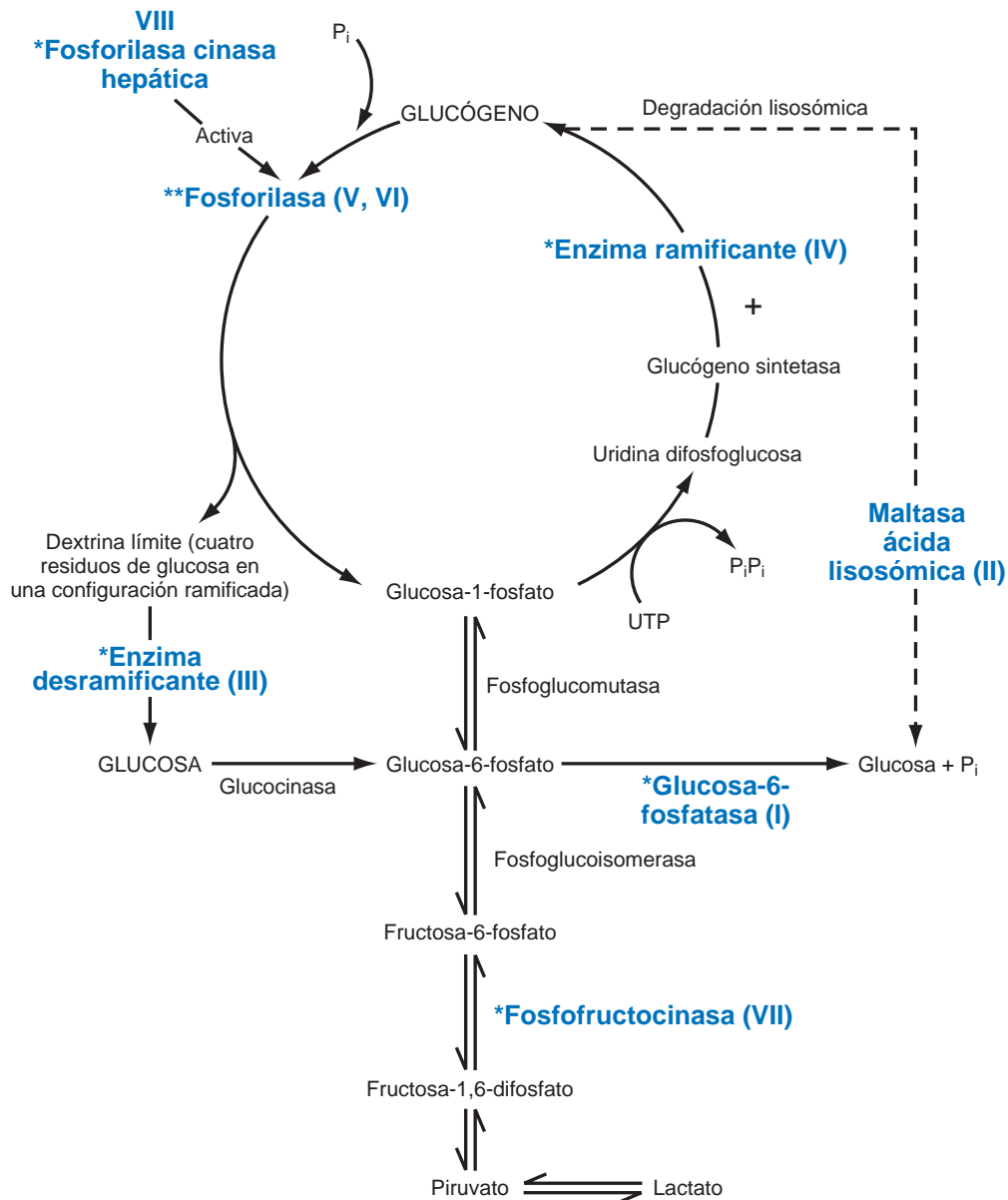


FIGURA 5-15 Vías de metabolismo del glucógeno. Los asteriscos marcan las deficiencias enzimáticas asociadas a las enfermedades por depósito de glucógeno. Los números romanos indican el tipo de enfermedad del glucógeno asociado a cada deficiencia enzimática concreta. Los tipos V y VI se deben a deficiencias en las fosforilasas muscular y hepática, respectivamente. (Modificado de Hers H et al.: Glycogen storage diseases. In Scriver CR et al. [eds]: The Metabolic Basis of Inherited Disease, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1989, p 425.)

- Las glucogenosis asociadas a: 1) deficiencia de α -glucosidasa (maltasa ácida), y 2) ausencia de la enzima ramificante no se incluyen dentro de las formas miopáticas o hepáticas. Se asocian a depósitos de glucógeno en muchos órganos y muerte precoz. La maltasa ácida es una enzima lisosómica y su deficiencia condiciona el depósito de glucógeno en los lisosomas de todos los órganos (glucogenosis de tipo II o enfermedad de Pompe), pero la característica más llamativa es la cardiomegalia³⁴ (fig. 5-17).

Alcaptonuria (ocronosis)

La alcaptonuria, el primer error congénito del metabolismo descubierto, es un trastorno autosómico recesivo en el cual *falta la oxidasa del homogentísico, una enzima que convierte el ácido homogentísico en ácido metilacetoacético en la vía de degradación de la tirosina.*³⁵

Por eso se acumula ácido homogentísico en el cuerpo. Se excreta una gran cantidad, lo que determina un color negro de la orina que se deja sedimentar y oxidarse.

Morfología. El ácido homogentísico retenido se liga al colágeno en los tejidos conjuntivos, tendones y cartílago, y determina una pigmentación negro-azulada de estos tejidos (**ocronosis**), que resulta más evidente en las orejas, la nariz y las mejillas. **Las consecuencias más graves de la ocronosis se deben a los depósitos del pigmento en los cartílagos articulares de las articulaciones.** La acumulación de pigmento condiciona que el cartílago pierda su resistencia normal y se vuelva frágil y fibrilar. La erosión por desgaste de este cartílago

TABLA 5-7 Principales subgrupos de glucogenosis

Categoría clínico-patológica	Tipo específico	Deficiencia enzimática	Cambios morfológicos	Características clínicas
<i>Tipo hepático</i>	Hepatorrenal: enfermedad de von Gierke (tipo I)	Glucosa-6-fosfatasa	Hepatomegalia: acumulación intracitoplasmática de glucógeno y pequeñas cantidades de lípidos: glucógeno intranuclear Renomegalia: acumulación intracitoplasmática de glucógeno en las células epiteliales corticales tubulares	<i>En los pacientes no tratados:</i> retraso del crecimiento, poca talla, hepatomegalia y renomegalia Hipoglucemia por fallo en la movilización de la glucosa, que con frecuencia produce convulsiones Hiperlipidemia e hiperuricemia secundarias a las alteraciones del metabolismo de la glucosa; muchos pacientes desarrollan gota y xantomas cutáneos Tendencia al sangrado por disfunción plaquetaria <i>Con tratamiento:</i> la mayoría sobreviven y sufren complicaciones (adenomas hepáticos)
<i>Tipo miopático</i>	Síndrome de McArdle (tipo V)	Fosforilasa muscular	Exclusivamente musculoesquelético: acumulaciones de glucógeno de predominio subsarcolémicas	Calambres dolorosos con el ejercicio agotador; se produce mioglobinuria en el 50% de los casos; aparición en adultos (>20 años); el ejercicio muscular no consigue aumentar las concentraciones de lactato en sangre venosa; la creatina cinasa sérica siempre está elevada; compatible con longevidad normal
<i>Otros tipos</i>	Glucogenosis generalizada: enfermedad de Pompe (tipo II)	Glucosidasa lisosómica (maltasa ácida)	Hepatomegalia leve: balonización de los lisosomas con glucógeno, que genera un patrón en enrejado en el citoplasma Cardiomegalia: glucógeno dentro del sarcoplasma y también rodeado de membrana Músculo esquelético: parecidos a los cambios cardíacos	Cardiomegalia masiva, hipotonía muscular y fracaso cardiorrespiratorio en 2 años; una forma más leve de adultos comienza con afectación exclusiva del músculo esquelético, que cursa con una miopatía crónica

anormal condiciona la denudación del hueso subcondral y es frecuente que pequeños fragmentos de este cartílago fibrilado se introduzcan en el hueso subyacente, agravando las lesiones. La columna vertebral, sobre todo el disco intervertebral, es el lugar de afectación inicial, pero más tarde se pueden afectar las caderas, hombros y rodillas. Las articulaciones pequeñas de manos y pies suelen estar respetadas.

Características clínicas. El defecto metabólico aparece desde el nacimiento, pero la artropatía degenerativa se desarrolla lentamente y no se suele manifestar clínicamente hasta la cuarta década de la vida. Aunque no pone en riesgo la vida, puede causar una grave discapacidad. La artropatía puede ser tan grave como la asociada a las artrosis graves (v. capítulo 26) de los ancianos, pero aparece en edades mucho más jóvenes.

TRASTORNOS ASOCIADOS A DEFECTOS EN LAS PROTEÍNAS QUE REGULAN EL CRECIMIENTO CELULAR

El crecimiento y la diferenciación normal de las células se regulan por dos clases de genes: protooncogenes y genes supresores de tumores, cuyos productos limitan o inducen el crecimiento celular

(v. capítulo 7). Ahora se sabe bien que las mutaciones de estas dos clases de genes son importantes para la patogenia de los tumores. En la inmensa mayoría de los casos, las mutaciones causantes de tumores afectan a las células somáticas y no se transmiten en la línea germinal. Sin embargo, en aproximadamente un 5% de los cánceres, las mutaciones transmitidas por la línea germinal contribuyen al desarrollo de los tumores. La mayor parte de los cánceres familiares se heredan de un modo autosómico dominante, pero se han descrito unos pocos trastornos autosómicos recesivos. Este tema se comenta en el capítulo 7. En varios capítulos se describen formas específicas de tumores familiares.

Trastornos multigénicos complejos

Como se ha comentado antes, estos trastornos se deben a interacciones entre las variantes de genes y los factores ambientales. Una variante genética que tiene al menos dos alelos y se reconoce en al menos un 1% de la población se llama polimorfismo. Según la hipótesis variante frecuente/enfermedad frecuente, los trastornos genéticos complejos se producen cuando se heredan muchos polimorfismos, cada uno de ellos con un efecto modesto y de baja penetrancia.³⁶ A partir de estudios sobre trastornos complejos frecuentes, como la diabetes de tipo I, se han obtenido dos datos adicionales:

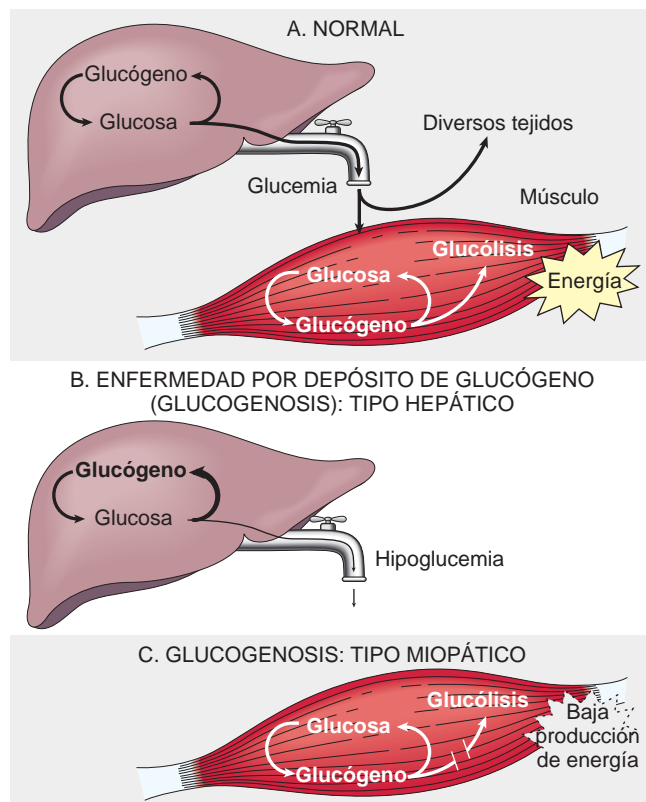


FIGURA 5-16 A. Metabolismo normal del glucógeno en el hígado y los músculos esqueléticos. B. Efectos de la deficiencia hereditaria de enzimas hepáticas implicadas en el metabolismo del glucógeno. C. Consecuencias de una deficiencia genética de las enzimas implicadas en el metabolismo del glucógeno en los músculos esqueléticos.

- Aunque los trastornos complejos se deben a la herencia colectiva de muchos polimorfismos, el significado de los distintos polimorfismos es diferente. Por ejemplo, de los 20-30 genes implicados en la diabetes de tipo I, 6-7 son los más importantes y unos pocos alelos HLA aportan más del 50% del riesgo (v. capítulo 24).

- Algunos polimorfismos son comunes a múltiples enfermedades del mismo tipo, mientras que otros son específicos. Esto se ilustra mejor a través de las enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunitario (v. capítulo 6).

Varias características normales del fenotipo dependen de la herencia multifactorial, como el color del cabello, los ojos o la piel, la talla o la inteligencia. Estas características muestran una variación continua en los grupos de población y dan lugar a una curva de distribución en forma de campana convencional. Sin embargo, las influencias ambientales modifican de forma significativa la expresión fenotípica de los rasgos complejos. Por ejemplo, la diabetes mellitus de tipo II muestra muchas de las características de un trastorno multifactorial. A nivel clínico, se sabe que los individuos suelen presentar por primera vez esta enfermedad cuando aumentan de peso. Por tanto, la obesidad, además de otros factores ambientales, desenmascara el rasgo genético de la diabetes. Las influencias nutricionales pueden incluso condicionar que los gemelos monocigotos tengan estaturas distintas. Los niños privados de formación cultural no consiguen desarrollar toda su capacidad intelectual.

La asignación de una enfermedad a este tipo de herencia se debe realizar con precaución. Depende de muchos factores, pero, en primer lugar, se debe confirmar la agregación familiar y descartar una herencia de tipo mendeliano o cromosómico. La existencia de grados variables de gravedad de la enfermedad sugiere un trastorno multigénico complejo, pero, como se ha comentado antes, los genes de expresividad variable y la penetrancia reducida de genes mutantes aislados pueden explicar también este fenómeno. Dados estos problemas, a veces resulta difícil distinguir las enfermedades mendelianas y multifactoriales.

Trastornos cromosómicos

CARIOTIPO NORMAL

Como se sabe bien, las células somáticas humanas contienen 46 cromosomas, que corresponden a 22 pares de autosomas homólogos y dos cromosomas sexuales, que son XX en las mujeres y XY en los

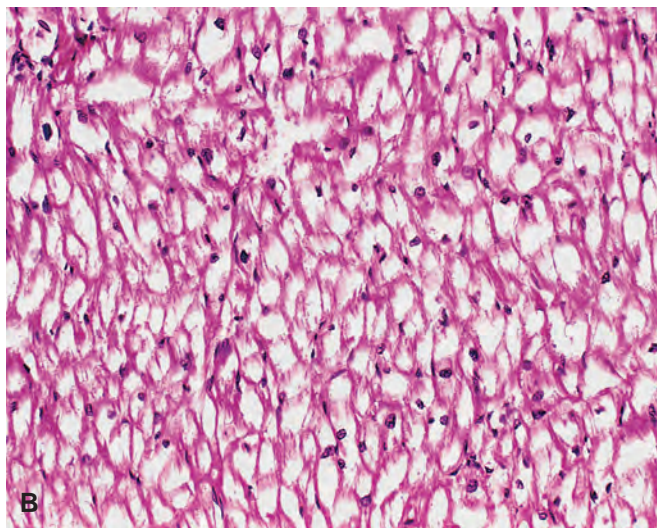
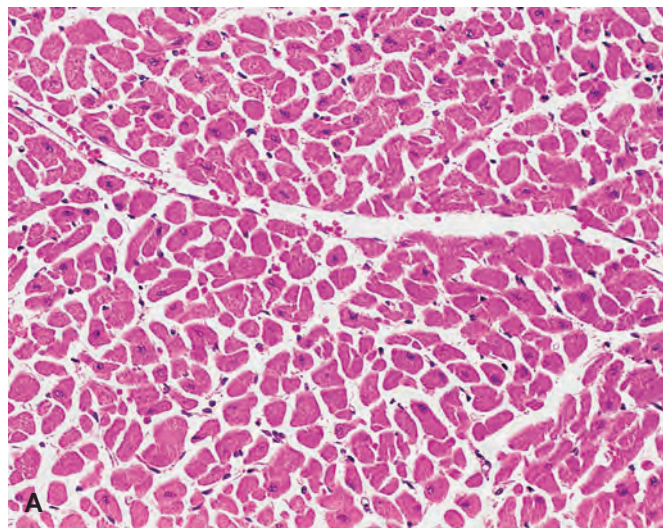


FIGURA 5-17 Enfermedad de Pompe (glucogenosis de tipo II). A. Miocardio normal con abundante citoplasma eosinófilo. B. Paciente con enfermedad de Pompe (mismo aumento), en el que se observan las fibras miocárdicas llenas de glucógeno que determinan espacios claros. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

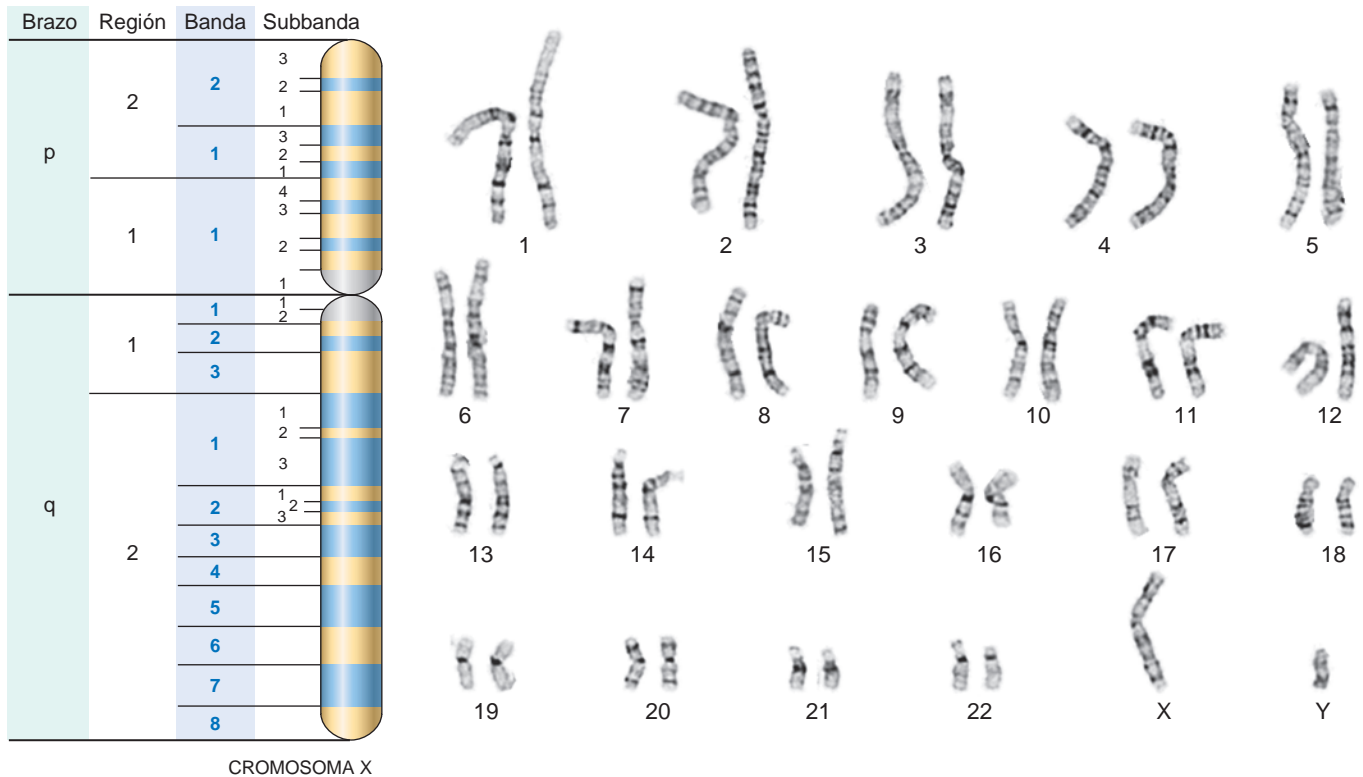


FIGURA 5-18 Cariotipo de bandas G de un varón normal (46,XY). (Por cortesía del Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL.) Se muestra también el patrón de bandas del cromosoma X con los nombres para los brazos, las regiones, las bandas y las subbandas.

varones. El estudio de los cromosomas (*cariotipado*) es la herramienta básica del citogenetista. La técnica habitual para analizar los cromosomas consiste en parar a las células en división en la metafase con inhibidores del huso mitótico (p. ej., *N*-deacetil-*N*-metilcolchicina) y posteriormente teñir los cromosomas. En una extensión de metafases, el cromosoma individual adopta la forma de dos cromátidas conectadas a nivel del centrómero. Se obtiene el cariotipo organizando cada par de autosomas según su longitud, para después ordenar los cromosomas sexuales.

Se han desarrollado diversos métodos de tinción que permiten la identificación de los cromosomas individuales según un patrón definido y fiable de bandas claras y oscuras alternantes. La técnica más empleada es la tinción de Giemsa, y por eso se habla de *bandas G*. La figura 5-18 muestra un cariotipo de varón normal con bandas G. Con el bandeo G convencional se pueden detectar unas 400-800 bandas por conjunto haploide. La resolución obtenida mediante este bandeo se puede mejorar de forma notable obteniendo células en profase. Los cromosomas individuales aparecen muy elongados y permiten reconocer hasta 1.500 bandas por cariotipo. El uso de estas técnicas de bandeo permite la identificación certera de cada cromosoma y define de forma grosera los puntos de rotura y otras alteraciones macroscópicas, según se comentará más adelante.

Antes de completar este comentario sobre el cariotipo normal, se debe resumir la terminología que se suele emplear en citogenética. Los cariotipos se suelen describir con un sistema de notaciones. Se suele emplear el siguiente orden: en primer lugar se describe el número total de cromosomas, seguido del tipo de cromosomas sexuales, y por último se describen las alteraciones en orden numérico creciente. Por ejemplo, un varón con una trisomía 21 se designa 47,XY,+21. En una sección posterior se describen algunas de las notaciones utilizadas para describir alteraciones estructurales de los

cromosomas, además de las correspondientes alteraciones. Aquí debemos recordar que el brazo corto de un cromosoma se llama *p* (de *petit*) y el brazo largo se llama *q* (que es la siguiente letra del alfabeto). En un cariotipo de bandas, cada brazo del cromosoma se divide en dos o más regiones limitadas por bandas prominentes. Las regiones se numeran (p. ej., 1, 2, 3) desde el centrómero hacia fuera. Cada región se subdivide en bandas y subbandas, y estas también se ordenan de forma numérica (v. fig. 5-18). Por tanto, la notación *Xp21.2* alude a un segmento cromosómico localizado en el brazo corto del cromosoma X, en la región 2, banda 1 y subbanda 2.

ALTERACIONES ESTRUCTURALES DE LOS CROMOSOMAS

Las aberraciones asociadas a los trastornos citogenéticos pueden adoptar la forma de una alteración en el número de cromosomas o alteraciones en la estructura de uno o más cromosomas. El complemento cromosómico normal se expresa como 46,XX para una mujer y 46,XY para un varón. Cualquier múltiplo exacto del número haploide se llama *euploide*. Si se produce un fallo en la meiosis o la mitosis y la célula adquiere un complemento cromosómico que no sea múltiplo exacto de 23, se hablará de *aneuploidía*. Las causas habituales de aneuploidía son la *falta de separación* y el *retraso de la anafase*. Cuando se produce una falta de separación durante la gametogénesis, los gametos que se forman tendrán un cromosoma extra ($n + 1$) o un cromosoma menos ($n - 1$). La fecundación de estos gametos por un gameto normal dará lugar a dos tipos de cigotos: trisómicos ($2n + 1$) o monosómicos ($2n - 1$). En el retraso de la anafase, un cromosoma homólogo en meiosis o una cromátida en la mitosis se retrasan y quedan fuera del núcleo celular. El resultado es una célula normal y otra con monosomía.

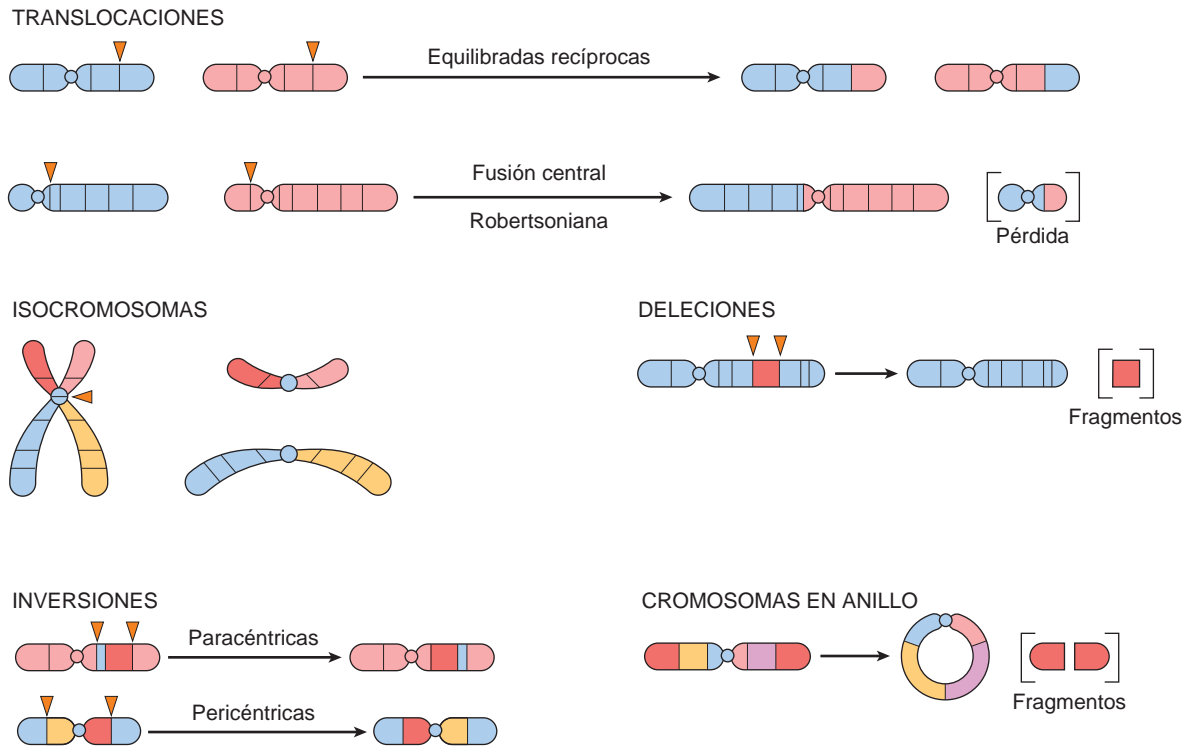


FIGURA 5-19 Tipos de reordenamientos cromosómicos.

Como se comenta más adelante, las monosomías o trisomías que afectan a los cromosomas sexuales e incluso aberraciones más extrañas aún son compatibles con la vida y se pueden asociar a grados variables de alteración fenotípica. *La monosomía que afecta a un autosoma suele provocar la pérdida de una cantidad demasiado importante de información genética para permitir el nacimiento con vida e incluso la embriogénesis, pero varias trisomías autosómicas permiten la supervivencia.* Salvo la trisomía 21, todas ellas generan niños con graves discapacidades, que casi siempre mueren a edades tempranas.

En ocasiones, los errores mitóticos en las fases precoces del desarrollo dan lugar a dos o más poblaciones de células con distintos complementos cromosómicos dentro del mismo individuo, situación que se llama mosaicismo. El mosaicismo se puede deber a errores mitóticos durante la separación del óvulo fecundado o en las células somáticas. El mosaicismo que afecta a los cromosomas sexuales es relativamente frecuente. Durante la división del óvulo fecundado, un error puede condicionar que una de las células hijas reciba tres cromosomas sexuales y la otra sólo una, lo que podría generar, por ejemplo, un mosaico 45,X/47,XXX. Todas las células descendientes derivadas de cada uno de estos precursores tendría, por lo tanto, una dotación de 47,XXX o 45,X. Este paciente es un mosaico de síndrome de Turner y la gravedad de la expresión fenotípica dependerá del número y la distribución de las células 45,X.

Los mosaicismos autosómicos parecen mucho menos frecuentes que los que afectan a los cromosomas sexuales. Un error en una división mitótica precoz que afecte a los autosomas suele generar un mosaico no viable por una monosomía en un autosoma. En raras ocasiones, la población de células no viables se pierde durante la embriogénesis, permitiendo un mosaico viable (p.ej., 46,XY/47,XY,+21). Este paciente sería un mosaico para la trisomía 21 con una expresión variable del síndrome de Down, en función del porcentaje de células que contengan la trisomía.

Un segundo grupo de aberraciones cromosómicas se asocian a cambios en la estructura de los cromosomas. Para poder visualizarlos con las técnicas de bandeo convencionales, se debe afectar una cantidad bastante importante de ADN (aproximadamente 2-4 millones de pares de bases), que contengan muchos genes. La resolución es muy superior con la técnica de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), que permite la detección de cambios de sólo kilobases. Los cambios estructurales de los cromosomas suelen deberse a roturas de cromosomas seguidas de una pérdida o reordenamiento del material. Estas alteraciones suceden de forma espontánea con una frecuencia baja, que aumenta con la exposición a mutágenos ambientales, como sustancias químicas o radiación ionizante. En el siguiente apartado se revisan de forma breve las formas más frecuentes de alteración de la estructura de los cromosomas y la notación que se emplea para representarlas.

Deleción es la pérdida de una parte de un cromosoma (fig. 5-19). La mayor parte de las deleciones son intersticiales, pero en raras ocasiones son terminales. Las deleciones intersticiales se producen cuando aparecen dos roturas en un brazo de un cromosoma seguidas de la pérdida del material cromosómico situado entre ambas con fusión de los extremos rotos. Se puede especificar en qué regiones y a nivel de qué bandas se han producido las roturas. Por ejemplo, *46,X,Y,del(16)(p11.2p13.1)* describe puntos de rotura en el brazo corto del cromosoma 16 a nivel de 16p11.2 y 16p13.1, con pérdida del material entre las roturas. Las deleciones terminales se deben a una rotura única en el brazo de un cromosoma, lo que produce un fragmento sin centrómero, que se pierde en la siguiente división celular, y un cromosoma con la deleción. El extremo de los cromosomas se protege mediante la adquisición de secuencias teloméricas.

Un **cromosoma en anillo** es una forma especial de deleción. Se produce en presencia de una rotura en los dos extremos del cromosoma con fusión de los extremos dañados (v. fig. 5-19). Cuando se pierde una cantidad significativa de material, se producen alteraciones

fenotípicas. Esta alteración se puede expresar como $46,XY,r(14)$. Los cromosomas en anillo no tienen un comportamiento normal durante la meiosis o la mitosis, y suelen tener consecuencias graves.

La *inversión* es un reordenamiento que implica dos roturas dentro de un solo cromosoma, con reincorporación del segmento intermedio invertido (v. fig. 5-19). La inversión que afecta sólo a un brazo del cromosoma se llama *paracéntrica*. Cuando las roturas se sitúan en extremos opuestos del centrómero, se habla de *pericéntrica*. Las inversiones suelen ser compatibles con un desarrollo totalmente normal.

Se forma *isocromosoma* cuando un brazo de un cromosoma se pierde y el otro se duplica, lo que genera un cromosoma constituido sólo por dos brazos cortos o por dos brazos largos (v. fig. 5-19). Un isocromosoma tiene una información genética idéntica en los dos brazos. El isocromosoma más frecuente en nacidos vivos afecta al brazo largo del cromosoma X y se llama $i(X)(q10)$. El isocromosoma Xq se asocia a monosomía de los genes en el brazo corto de X y trisomía de los genes del brazo largo.

En la *translocación*, un segmento de un cromosoma se transfiere a otro (v. fig. 5-19). En uno de los tipos, llamado *translocación equilibrada recíproca*, se producen roturas aisladas en cada uno de los dos cromosomas y se intercambia el material. Una translocación equilibrada recíproca entre el brazo largo del cromosoma 2 y el brazo corto del cromosoma 5 se describiría $46,XX,t(2;5)(q31;p14)$. Este individuo tiene 46 cromosomas con morfología alterada de uno de los cromosomas 2 y otro de los cromosomas 5. Dado que no se pierde material genético, es probable que este individuo tenga un fenotipo normal. Sin embargo, el portador de una translocación equilibrada tiene riesgo aumentado de producir gametos anormales. Por ejemplo, en el caso anterior, se puede formar un gameto que contenga un cromosoma 2 normal y uno 5 translocado. Este gameto ya no estaría equilibrado, dado que no contendría el complemento normal de material genético. La posterior fecundación por un gameto normal determinaría la formación de un cigoto anormal (no equilibrado), lo que podría condicionar un aborto o el nacimiento de un niño malformado. El otro patrón importante de translocación es la llamada *translocación robertsoniana* (o fusión céntrica), que es una translocación entre dos cromosomas acrocéntricos. Es típico que las roturas se produzcan cerca de los centrómeros de cada cromosoma. La transferencia de estos segmentos determina un cromosoma muy grande y otro extremadamente pequeño. En general, el producto pequeño se pierde (v. fig. 5-19); sin embargo, dado que sólo comprende genes muy redundantes (p. ej., genes del ARN ribosómico), esta pérdida es compatible con un fenotipo normal. Se encuentran translocaciones robertsonianas entre dos cromosomas aproximadamente en 1 de cada 1.000 individuos con apariencia normal. El significado de este tipo de translocación también es el riesgo de tener una descendencia anormal, como se comenta más adelante en el síndrome de Down.

En textos especializados se describen muchas más aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales, y cada vez se describen más cariotipos anormales relacionados con enfermedades. Como se ha dicho antes, las alteraciones cromosómicas diagnosticadas clínicamente representan sólo la «punta del iceberg». Se estima que un 7,5% de todas las concepciones presentan una alteración cromosómica, la mayor parte de las cuales no son compatibles con la supervivencia. Incluso entre los recién nacidos vivos la frecuencia aproximada es del 0,5-1%. Queda fuera del ámbito de esta obra comentar la mayor parte de las alteraciones cromosómicas con repercusión clínica. Nos vamos a centrar en las pocas más frecuentes.

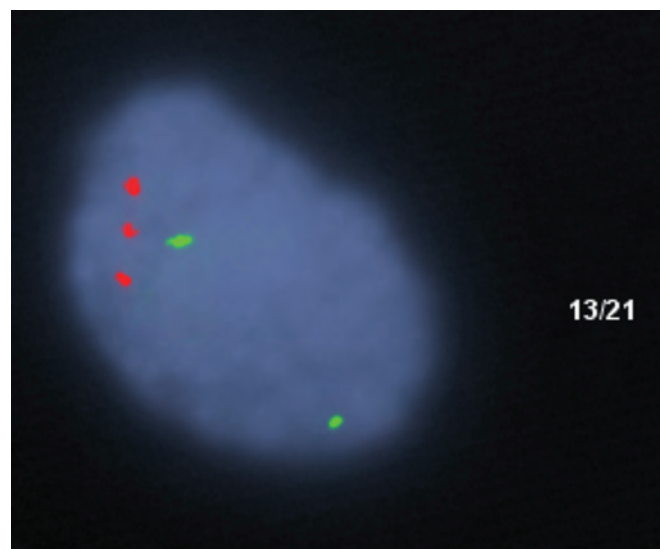


FIGURA 5-20 Análisis con técnica de FISH de un núcleo en interfase, empleando sondas específicas para *locus* frente al cromosoma 13 (verde) y el cromosoma 21 (rojo) y en el que se muestran tres señales rojas compatibles con una trisomía 21. (Por cortesía del Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL.)

TRASTORNOS CITOGENÉTICOS QUE AFECTAN A LOS AUTOSOMAS

Trisomía 21 (síndrome de Down)

El síndrome de Down es la alteración cromosómica más frecuente y una de las principales causas de retraso mental. La incidencia en recién nacidos es 1 de cada 700 en EE. UU. Un 95% de los individuos afectados presentan una trisomía 21, de forma que el recuento de cromosomas es 47. La FISH con sondas específicas para el cromosoma 21 muestra la copia adicional del cromosoma 21 en estos casos (fig. 5-20). La mayoría de los demás casos tienen un número normal de cromosomas, pero existe material cromosómico extra, como una translocación. Como se ha comentado antes, la causa más frecuente de trisomía y, por tanto, del síndrome de Down es la falta de separación meiótica. Los padres de estos niños tienen un cariotipo normal y son absolutamente normales en todos sus aspectos.

La edad materna influye mucho sobre la incidencia de trisomía 21. Este proceso aparece en 1 de cada 1.550 nacidos vivos en mujeres menores de 20 años frente a 1 de cada 25 en mayores de 45 años. La correlación con la edad materna sugiere que en la mayor parte de los casos la falta de separación meiótica en el cromosoma 21 afecta al óvulo. Se han realizado estudios que emplearon los polimorfismos del ADN para determinar el origen parental del cromosoma 21, observando que en el 95% de los casos de trisomía del mismo el cromosoma extra era de origen materno. Aunque se han planteado muchas hipótesis, no se conoce todavía el motivo de este aumento de la susceptibilidad del óvulo a la falta de separación.

En un 4% aproximadamente de los casos de síndrome de Down, el material cromosómico extra se debe a la existencia de una translocación robertsoniana del brazo largo del cromosoma 21 en otro cromosoma acrocéntrico (p. ej., 22 o 14). Dado que el óvulo fecundado muestra dos autosomas 21 normales, el material translocado aporta la misma triple dosis de genes que la trisomía 21. Estos casos son con frecuencia (aunque no siempre) familiares, y el cromosoma translocado se hereda de uno de los padres (en general la madre),

que es portador de una translocación robertsoniana, por ejemplo una madre con un cariotipo 45,XX,der(14;21)(q10;q10).

Un 1% aproximadamente de los síndromes de Down son mosaicos, que tienen en general una mezcla de cromosomas 46 y 47. Este mosaicismo se debe a la falta de separación mitótica del cromosoma 21 durante una fase precoz de la embriogénesis. Los síntomas en estos casos son más leves y variables, en función del porcentaje de células anormales. Es evidente *que la edad materna no influye en absoluto en los casos de síndrome de Down por translocación o mosaico*.

Las características clínicas diagnósticas de este cuadro (perfil aplanado de la cara, fisuras palpebrales oblicuas y pliegues epicánticos; fig. 5-21) se reconocen en general con facilidad, incluso desde el nacimiento.³⁷ El síndrome de Down es una causa importante de retraso mental grave y un 80% de los afectados tienen un CI de 25-50. Resulta irónico que estos niños tan discapacitados muestren unos modales tímidos y suaves, de forma que resulta más sencillo controlarlos que a sus hermanos menos desafortunados normales. Se debe destacar que algunos mosaicos con síndrome de Down sufren alteraciones fenotípicas leves y, con frecuencia, tienen una inteligencia normal o casi normal. Además de las alteraciones del fenotipo y el retraso mental ya comentados, estos pacientes presentan otras características destacadas:

- Un 40% de los pacientes sufren malformaciones congénitas cardíacas, sobre todo defectos del cojinete endocárdico, que incluye *ostium primum*, comunicación interauricular, malformaciones de las válvulas auriculoventriculares y comunicación interventricular. Los problemas cardíacos son responsables de la mayor parte de las muertes durante la lactancia y primera infancia. Son frecuentes también varias malformaciones congénitas más, como atresias esofágicas y del intestino delgado.
- Los niños con trisomía 21 muestran un riesgo 10-20 veces mayor de sufrir una leucemia aguda. Se describen tanto leucemias linfoblásticas agudas como leucemias mieloides agudas. Estas últimas suelen ser leucemias megacarioblásticas agudas.³⁸
- Todos los pacientes con trisomía 21 mayores de 40 años sufren cambios neuropatológicos característicos de enfermedad de Alzheimer, un trastorno degenerativo cerebral.
- Los pacientes con síndrome de Down presentan respuestas inmunitarias anormales que les predisponen a sufrir infecciones graves, sobre todo pulmonares, y también al desarrollo de procesos autoinmunitarios tiroideos. Aunque se han descrito diversas alteraciones que afectan sobre todo a la función de los linfocitos T, la base de estos trastornos inmunológicos no está clara.

A pesar de todos estos problemas, las mejoras de la asistencia médica han prolongado la supervivencia de los pacientes con trisomía 21. En este momento, la muerte se produce a una edad mediana de 47 años (no superaba 25 años en 1983).

Aunque el cariotipo y las características clínicas de la trisomía 21 se conocen desde hace décadas, se sabe poco sobre la base molecular del síndrome de Down. El cromosoma 21 contiene unos 430 genes. Es interesante recordar que existen varios agregados de genes, cada uno de los cuales parece participar en la misma vía biológica. Por ejemplo, existen 16 genes implicados en la vía energética mitocondrial, varios que parecen influir en el desarrollo del sistema nervioso central y un grupo implicado en el metabolismo del folato. No se sabe cómo se relaciona cada uno de estos grupos de genes con el síndrome de Down. La hipótesis de la dosis de genes asume que las características fenotípicas de la trisomía 21 se relacionan con la sobreexpresión de genes. En realidad, sólo un 37% de los genes del cromosoma 21 se

sobreexpresan un 150%, mientras que otros muestran grados variables de expresión. La complejidad para conseguir definir los genes concretos implicados en la patogenia del síndrome de Down aumenta por la existencia de varios genes para el miARN en el cromosoma 21, que podrían interrumpir la traducción de genes localizados a otros niveles del genoma.³⁹ Por tanto, a pesar de la disponibilidad del mapa de genes del cromosoma 21, los avances en la comprensión de la base molecular del síndrome de Down siguen siendo lentos.⁴⁰

Otras trisomías

Se han descrito varias trisomías más, como las que afectan a los cromosomas 8, 9, 13, 18 y 22. Sólo las trisomías 18 (síndrome de Edwards) y 13 (síndrome de Patau) se producen con suficiente frecuencia para mencionarlas aquí. Como se muestra en la figura 5-21, estos dos procesos comparten varias características cariotípicas y clínicas con la trisomía 21. Por tanto, la mayor parte de los casos se producen por una falta de separación en meiosis y se asocian a una copia extra completa del cromosoma 18 o 13. Igual que en el síndrome de Down, se describe una asociación con la mayor edad materna, pero a diferencia de lo que sucede en la trisomía 21, las malformaciones son mucho más graves y diversas. En consecuencia, es muy raro que estos lactantes sobrevivan hasta llegar al año de vida. La mayor parte fallecen en pocas semanas a meses.

Síndrome por delección del cromosoma 22q11.2

El síndrome por delección del cromosoma 22q11.2 incluye un espectro de trastornos secundarios a una pequeña delección de la banda q11.2 en el brazo largo del cromosoma 22.⁴¹ Este síndrome es bastante frecuente, y afecta a 1 de cada 4.000 nacimientos, pero con frecuencia no se diagnostica porque sus efectos clínicos son variables. Entre ellos destacan malformaciones cardíacas congénitas, alteraciones del paladar, dismorfias faciales, retraso del desarrollo y diversos grados de inmunodeficiencia de linfocitos T e hipocalcemia. Previamente se pensaba que estas características clínicas se correspondían con dos trastornos distintos: *síndrome DiGeorge* y *síndrome velocardiofacial*. Los pacientes con síndrome DiGeorge muestran una hipoplasia del timo, con la consiguiente inmunodeficiencia de linfocitos T (v. capítulo 6), una hipoplasia de paratiroides que produce hipocalcemia, diversas malformaciones cardíacas que afectan al tracto de salida y malformaciones faciales leves. Las características clínicas del llamado síndrome velocardiofacial incluyen dismorfia facial (nariz prominente, retrognatia), paladar hendido, malformaciones cardiovascular y discapacidad para el aprendizaje. Es menos frecuente que estos pacientes presenten también una inmunodeficiencia. Hasta hace poco no se han apreciado las características clínicas solapadas de estos dos cuadros (p. ej., malformaciones cardíacas y dismorfia facial), ya que esto ocurrió sólo cuando se vio que estos dos síndromes en apariencia no relacionados se asociaban a una alteración citogenética parecida. Estudios recientes indican que, además de numerosas malformaciones estructurales, los individuos con el síndrome de delección 22q11.2 tienen un riesgo especialmente elevado de enfermedades psiquiátricas, como esquizofrenia y trastorno bipolar.⁴² De hecho, se estima que un 25% de los pacientes adultos con este síndrome desarrollan una esquizofrenia. Por el contrario, se detectan delecciones de esta región en un 2-3% de los individuos con esquizofrenia de inicio adulto. Además, un 30-35% de los niños afectados presentan un trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

El diagnóstico de este proceso se puede sospechar por la clínica, pero sólo se puede confirmar mediante la identificación de la

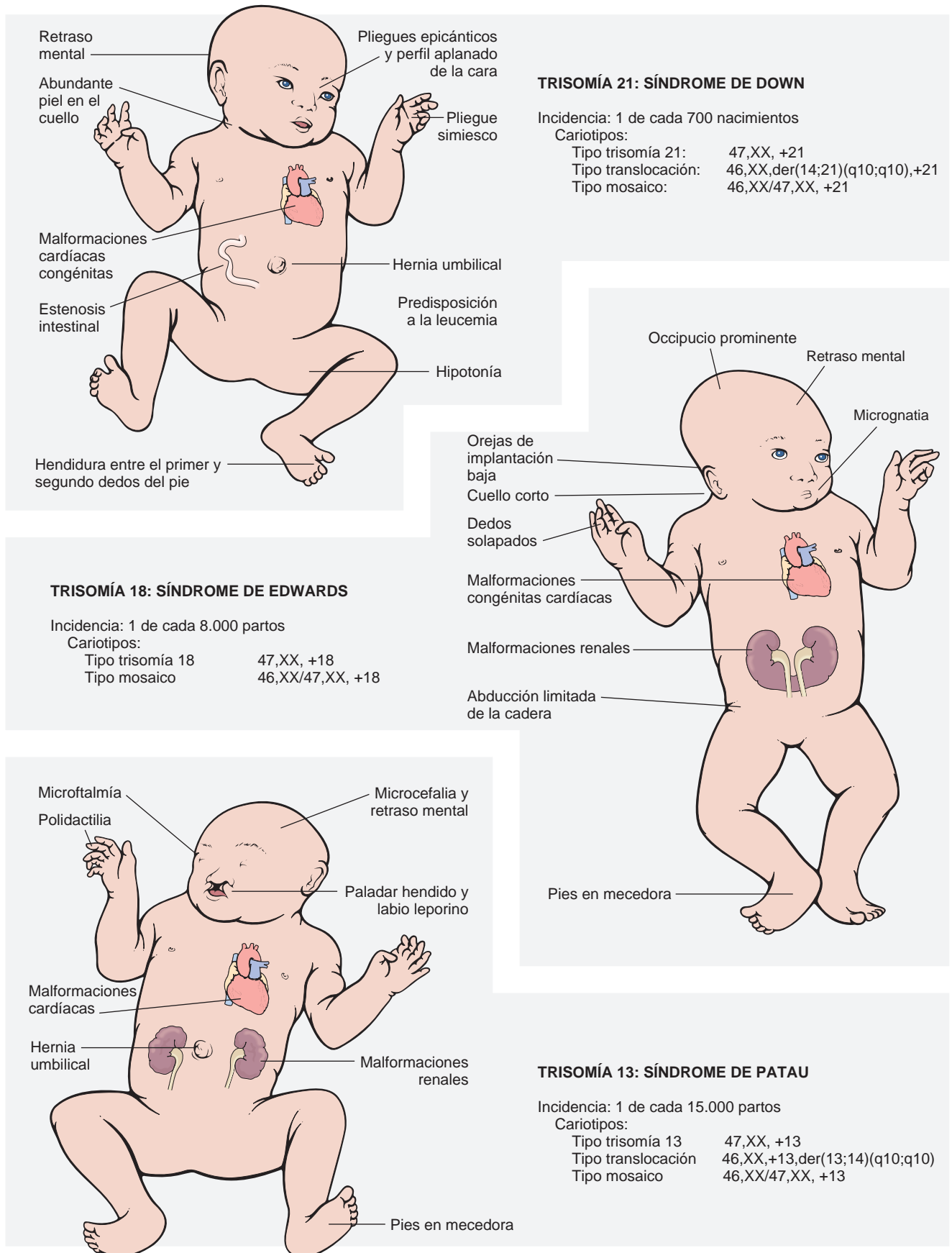


FIGURA 5-21 Características clínicas y cariotipos de algunas trisomías autosómicas seleccionadas.

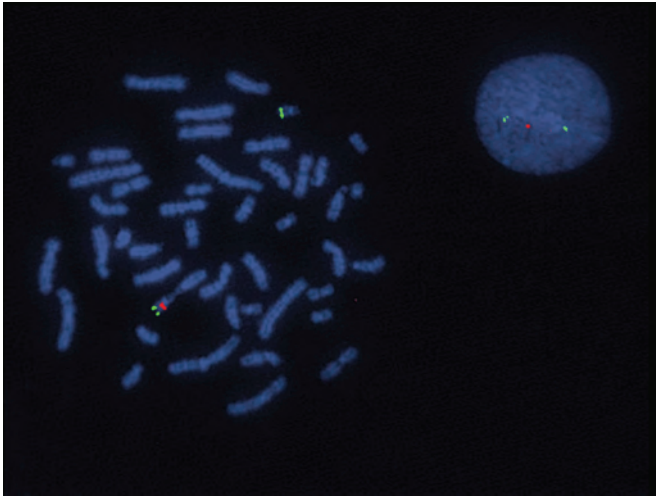


FIGURA 5-22 FISH en cromosomas en metafase y en una célula en interfase de un paciente con síndrome de DiGeorge, que muestra la delección de la sonda *TUPLE1* (nombre oficial *HIRA*) localizada en el cromosoma 22q11.2. La sonda *TUPLE1* se visualiza en rojo y la sonda control, que se localiza en 22q, en verde. La extensión de metafases muestra un cromosoma 22 con una señal verde (sonda control) y otra roja (de la sonda *TUPLE1*). El otro cromosoma 22 muestra sólo hibridación con la sonda control (verde), pero no señal roja, porque existe una delección de este cromosoma. La célula en interfase muestra dos áreas de hibridación con la sonda control (en verde), pero sólo una zona de hibridación con la sonda *TUPLE1* (rojo), lo que indica una delección del cromosoma 22q11.2. (Por cortesía del Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL.)

delección con FISH (fig. 5-22). Un 90% de los casos diagnosticados de síndrome de DiGeorge y un 80% de los que tienen un síndrome velocardiofacial presentan esta delección de 22q11.2 cuando se realiza este estudio. Un 30% de los pacientes con malformaciones cardíacas a nivel del tronco-cono tienen delecciones de esta misma región cromosómica, aunque no presenten las demás características de este síndrome.

La base molecular de este síndrome no se comprende del todo. La región delecionada es amplia (unas 1,5 megabases) e incluye muchos genes. La heterogeneidad clínica con predominio en algunos casos de la inmunodeficiencia (síndrome de DiGeorge) y en otros de la dismorfia y las malformaciones cardíacas posiblemente refleje la posición variable y el tamaño del segmento delecionado en esta región genética. En esta región delecionada se han localizado unos 30 genes candidatos. De ellos, *TBX1*, un factor de transcripción de la caja T, es el que se asocia de forma más estrecha a las características fenotípicas de este síndrome.⁴¹ Este gen se expresa en el mesénquima faríngeo y el fondo de saco endodérmico de los cuales derivan las estructuras faciales, el timo y las paratiroides. Las dianas de *TBX1* incluyen *PAX9*, un gen que controla el desarrollo del paladar, las paratiroides y el timo. Es evidente que existen otros genes que contribuyen a los trastornos conductuales y psiquiátricos que todavía se tienen que identificar.

TRASTORNOS CITOGENÉTICOS QUE AFECTAN A LOS CROMOSOMAS SEXUALES

Las enfermedades genéticas asociadas a cambios de los cromosomas sexuales son mucho más frecuentes que las relacionadas con aberraciones de autosomas. Además, los desequilibrios (exceso o pérdida) de los cromosomas sexuales se toleran mucho mejor que

desequilibrios parecidos en los autosomas. En gran medida, esta diferencia se relaciona con dos factores propios de los cromosomas sexuales: 1) la lionización o inactivación de todos los cromosomas X, salvo uno, y 2) la modesta cantidad de material genético que comprende el cromosoma Y.⁴³ Comentaremos estas características de forma breve para mejorar nuestra comprensión de los trastornos ligados a los cromosomas sexuales.

En 1961, Lyon⁴⁴ planteó la hipótesis de la inactivación de un cromosoma X, que ahora se suele conocer como hipótesis de Lyon. Se afirma en ella que: 1) sólo uno de los cromosomas X está activo a nivel genético; 2) el otro cromosoma X de origen paterno o materno sufre una heteropnosis y se vuelve inactivo; 3) la inactivación del cromosoma X materno o paterno se produce de forma aleatoria entre todas las células del blastocisto el día 16 de vida embrionaria, aproximadamente, y 4) la inactivación del mismo cromosoma X persiste en todas las células derivadas de cada célula precursora. Por tanto, la inmensa mayoría de mujeres normales son en realidad mosaicos y tienen dos poblaciones de células, una con un cromosoma X materno inactivado y la otra con un cromosoma Y paterno inactivado. Este fenómeno explica por qué las mujeres tienen la misma dosis de genes activos ligados a X que los varones. El X inactivo se puede ver en el núcleo en interfase como una pequeña masa de coloración oscura en contacto con la membrana nuclear y que se llama corpúsculo de Barr o cromatina X. La base molecular de la inactivación del X depende de un gen único, llamado *XIST*, cuyo producto es un ARN no codificante que se conserva en el núcleo donde «recubre» al cromosoma X a partir del cual se transcribe y que inicia un proceso de silenciamiento de genes mediante la modificación de la cromatina y la metilación del ADN. El alelo *XIST* está apagado en el X activo.⁴⁵

Aunque inicialmente se pensaba que todos los genes del X inactivo estaban «apagados», estudios más recientes demuestran que muchos genes escapan a esta inactivación del X. Los estudios moleculares indican que un 21% de los genes de Xp y un número menor (3%) en Xq escapan de la inactivación del X. Al menos algunos de los genes que se expresan de ambos cromosomas X son importantes para el crecimiento y desarrollo normales.⁴⁶ Este concepto viene confirmado por el hecho de que los pacientes con una monosomía del cromosoma X (síndrome de Turner, cromosoma 45,X) presentan alteraciones somáticas y gonadales graves. Si fuera suficiente con una sola dosis de los genes ligados a X, no cabría esperar efecto pernicioso alguno en estos casos. Además, aunque un cromosoma X se inactiva en todas las células durante la embriogénesis, se reactiva de forma selectiva en las ovogonias antes de la primera división meiótica. Por tanto, parece que la ovogénesis normal necesita ambos cromosomas X.

En relación con el cromosoma Y, se sabe que este cromosoma es suficiente y necesario para el desarrollo de un varón. *Independientemente del número de cromosomas X, la existencia de un solo Y condiciona el sexo masculino.* El gen que condiciona el desarrollo testicular (*SRY*, región determinante del sexo de Y) se ha localizado en el brazo corto distal. Durante mucho tiempo se pensaba que este era el único gen importante del cromosoma Y. Sin embargo, estudios recientes de este cromosoma han demostrado un rico contenido de familias de genes en la denominada región «Y específica del varón» o «MSY».⁴⁷ Se cree que todos estos genes son específicos para el testículo e implicados en la espermatogénesis. A partir de estos datos, vamos a revisar algunos rasgos comunes a todos los trastornos de los cromosomas sexuales.

- En general, producen problemas crónicos sutiles relacionados con el desarrollo sexual y la fertilidad.

- Son a menudo de difícil diagnóstico al nacer y muchos se diagnostican en el momento de la pubertad.
- En general, cuantos más cromosomas X haya, tanto en varones como en mujeres, mayor riesgo de retraso mental.

A continuación se resumen los trastornos más importantes por aberraciones de los cromosomas sexuales.

Síndrome de Klinefelter

*El síndrome de Klinefelter se define como un hipogonadismo masculino que se produce cuando existen dos cromosomas X o más y un cromosoma Y o más.*⁴⁸ Se trata de uno de los tipos más frecuentes de enfermedad genética que afectan a los cromosomas sexuales y es una de las causas más habituales de hipogonadismo en varones. La incidencia aproximada de este trastorno es de 1 por cada 660 varones nacidos vivos.⁴⁹ Es raro diagnosticarlo antes de la pubertad, sobre todo porque la alteración testicular no se desarrolla hasta los primeros años de la pubertad. La mayor parte de los pacientes muestran un hábito corporal típico que se caracteriza por aumento de la longitud entre las plantas y el hueso púbico, que condiciona un aspecto elongado del cuerpo. Otro rasgo típico es el aspecto eunucoide, con piernas anormalmente largas; testículos pequeños atrofícos asociados a menudo a un pene pequeño; y ausencia de características sexuales masculinas secundarias, como voz ronca, barba o distribución masculina del vello púbico. Puede aparecer ginecomastia. El CI medio es algo inferior al normal, pero el retraso mental es infrecuente. Se observa una mayor incidencia de diabetes de tipo 2 y síndrome metabólico y, curiosamente, se encuentra prolapsos de la válvula mitral en un 50% de los adultos con síndrome de Klinefelter. Debería ser evidente que los rasgos clínicos de este cuadro son variables y el único rasgo constante es el hipogonadismo. Las concentraciones plasmáticas de gonadotropinas, sobre todo de la hormona estimuladora de los folículos, están elevadas de forma constante, mientras que las de testosterona muestran una disminución de gravedad variable. Las concentraciones medias de estradiol plasmático están elevadas por un mecanismo todavía desconocido. La relación entre estrógenos y testosterona determina el grado de feminización en cada caso concreto.

El síndrome de Klinefelter es una causa genética importante de reducción de la espermatogénia e infertilidad masculina.⁵⁰ En algunos pacientes se observa una atrofia completa de los túbulos seminíferos, que se sustituyen por sombras colágenas hialinas rosadas. En otros casos se observan túbulos normales mezclados con otros atrofícos. En algunos pacientes, todos los túbulos son primitivos y muestran un aspecto embrionario, porque están constituidos por cordones de células que nunca desarrollan una luz central ni consiguen una espermatogénia madura. Las células de Leydig aparecen muy prominentes, por la atrofia y apilamiento de los túbulos y el aumento de las concentraciones de gonadotropinas.

Los pacientes con síndrome de Klinefelter muestran un riesgo aumentado de cáncer de mama (20 veces más frecuente que en varones normales), tumores de células germinales extragonadales y enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso sistémico.

Este patrón clásico de síndrome de Klinefelter se asocia a un cariotipo 47,XXY (el 90% de los casos). El complemento de cromosomas se debe a la falta de separación durante las divisiones meióticas en uno de los progenitores. La falta de separación materna y paterna en la primera división meiótica se ven implicadas de forma similar. No se encuentran diferencias fenotípicas entre los pacientes que reciben el cromosoma X extra del padre o de la madre. La edad

materna está aumentada en los casos asociados a fallos en la ovogénia. Además de este cariotipo clásico, aproximadamente un 15% de los pacientes con síndrome de Klinefelter muestran diversos patrones de mosaico, de los que la mayor parte son 46,XY/47,XXY. Otros patrones incluyen 47,XXY/48,XXXXY y variaciones de estas combinaciones. Igual que sucede en las mujeres normales, todos los cromosomas X menos uno se inactivan en los pacientes con síndrome de Klinefelter. Si esto es así, ¿por qué tienen los pacientes con este trastorno hipogonadismo y las alteraciones asociadas? La explicación es el patrón de inactivación del X. El gen que codifica el receptor de andrógenos, a través del cual actúa la testosterona, se localiza en el cromosoma X. El gen del receptor de andrógenos contiene repeticiones CAG (trinucleótidos) muy polimórficas. La respuesta funcional ante los andrógenos depende, en parte, del número de repeticiones de CAG. Cuando este número es corto, el efecto de los andrógenos será más pronunciado. En los pacientes con síndrome de Klinefelter se produce una inactivación preferencial del cromosoma X que incluye el receptor de andrógenos con la repetición CAG más corta. Esta inactivación no aleatoria de X determina que sea el alelo con la repetición CAG más larga el que esté activo, lo que justifica el hipogonadismo.

Síndrome de Turner

*El síndrome de Turner se debe a una monosomía completa o parcial del cromosoma X y se caracteriza principalmente por el hipogonadismo en pacientes con fenotipo femenino.*⁵¹ Es la alteración de los cromosomas sexuales más frecuente en las mujeres y afecta aproximadamente a una de cada 2.000 recién nacidas vivas.

Con los métodos citogenéticos convencionales, se describen tres tipos de alteraciones del cariotipo en individuos con síndrome de Turner. Aproximadamente un 57% muestran la ausencia de todo el cromosoma X, lo que genera un cariotipo 45,X. Del 43% restante, un tercio (aproximadamente 14%) presentan alteraciones estructurales de los cromosomas X y dos tercios (29%) son mosaicos. La característica común de las alteraciones estructurales es que producen una monosomía parcial del cromosoma X. En orden de frecuencia, las alteraciones estructurales del cromosoma X incluyen: 1) un isocromosoma del brazo largo 46,x,i(X)(q10), que determina la pérdida del brazo corto; 2) delección de porciones de los dos brazos, el corto y el largo, que determina la formación de un cromosoma en anillo, 46,X,r(X), y 3) delección de porciones del brazo corto o largo, 46X,del(Xq) o 46,X,del(Xp). Los pacientes con mosaicos muestran una población de células 45,X junto con uno o dos tipos más de células de cariotipo normal o anormal. Ejemplos de cariotipos de las mujeres con un Turner de tipo mosaico son los siguientes: 1) 45,X/46,XX; 2) 45,X/46,XY; 3) 45,X/47,XXX, o 4) 45,X/46,X,i(X)(q10). Los estudios indican que la prevalencia de mosaicismos en el síndrome de Turner puede ser muy superior al 30% detectado con estudios citogenéticos convencionales. El uso de técnicas más sensibles, como FISH (se comenta más adelante) y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y el análisis de más de un tipo celular (p. ej., sangre periférica y fibroblastos), hace que la prevalencia de síndrome de Turner por mosaico aumente hasta un 75%. Dado que el 99% de los fetos 45,X no son viables, muchos autores consideran que realmente no existen síndromes de Turner no mosaicos. Aunque este tema se discute, es importante darse cuenta de la heterogeneidad cariotípica ligada al síndrome de Turner, porque es responsable de notables variaciones en el fenotipo. En los pacientes que son realmente 45,X o en los que existe una elevada proporción de células 45,X, los cambios fenotípicos son más graves que en los pacientes

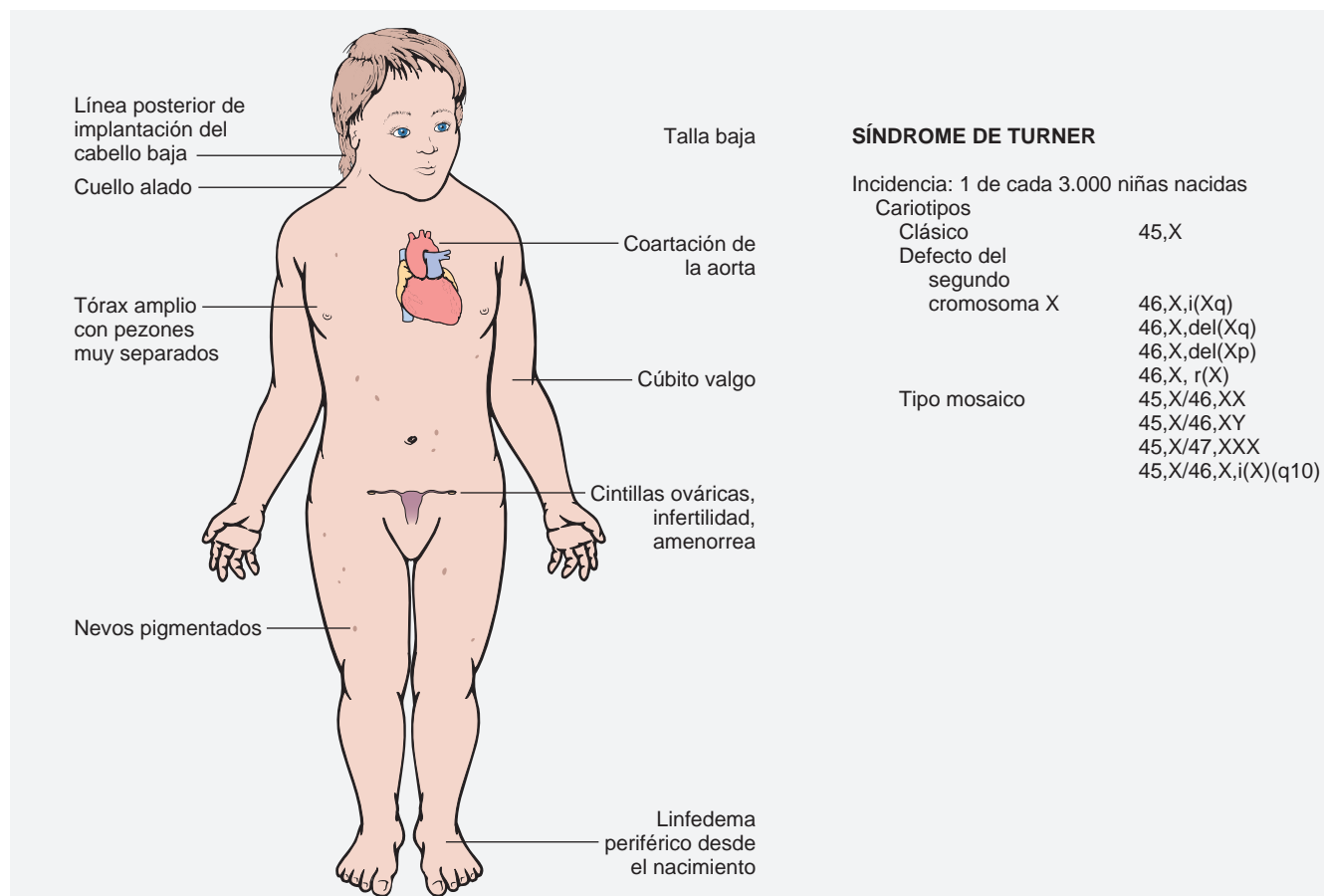


FIGURA 5-23 Características clínicas y cariotipos del síndrome de Turner.

que tienen un mosaicismo detectable. Estos últimos pueden mostrar un fenotipo caso normal y cursar sólo con amenorrea primaria. Del mismo modo, los pacientes que contienen un cromosoma Y (p. ej., cariotipo 45,X/46,XY) pueden tener riesgo de sufrir un tumor gonadal (gonadoblastoma).

Los pacientes afectados de forma más grave suelen consultar durante la lactancia por edema del dorso de las manos y pies secundario a estasis venosa y en ocasiones por *edema de la nuca*. Este último se explica por la existencia de linfáticos muy distendidos, que dan lugar al denominado higroma quístico (v. capítulo 10). Conforme estos lactantes se van desarrollando, el edema desaparece, pero suele determinar un *cuello alado* bilateral con laxitud persistente de la piel de la nuca. También son frecuentes las *malformaciones cardíacas congénitas*, que se describen en un 25-50% de los casos. Las malformaciones cardiovasculares izquierdas, sobre todo coartación preductal de la aorta y válvula aórtica bicúspide, son las alteraciones más frecuentes. Las malformaciones cardiovasculares son la causa más frecuente de mortalidad aumentada en los niños con síndrome de Turner.⁵²

Las características clínicas más importantes en el adolescente y adulto se muestran en la figura 5-23. En la pubertad *no se desarrollan las características sexuales secundarias normales*. Los genitales externos siguen siendo infantiles, el desarrollo mamario resulta inadecuado y el paciente tiene poco vello púbico. La situación mental de estos pacientes suele ser normal, pero se han descrito defectos sutiles del procesamiento de información no verbal de tipo visual y espacial. Para establecer el diagnóstico en adultos, resulta especialmente

importante la talla baja (no suele superar 150 cm de altura) y la amenorrea. *El síndrome de Turner es la causa más importante de amenorrea primaria*, siendo responsable de un tercio de todos los casos. Por motivos todavía no aclarados, un 50% de los pacientes desarrollan autoanticuerpos que reaccionan frente al tiroides, y hasta la mitad sufren un hipotiroidismo clínico. También resulta misteriosa la existencia de intolerancia a la glucosa, obesidad y resistencia a la insulina en una minoría de los pacientes. La última tiene importancia, porque la resistencia a la insulina empeora con la hormona del crecimiento, usada con frecuencia dentro del tratamiento de estos enfermos.

La patogenia molecular del síndrome de Turner no se comprende del todo, pero los estudios han empezado a aclararla.⁵³ Como se comentó antes, los dos cromosomas X se encuentran activos durante la ovogénia y resultan esenciales para el desarrollo ovárico normal. Durante el desarrollo fetal normal, los ovarios llegan a contener hasta 7 millones de ovocitos. Los ovocitos desaparecen de forma gradual y en el momento de la menarquía sólo quedan unos 400.000, y en la menopausia menos de 10.000. En el síndrome de Turner, los ovarios fetales se desarrollan con normalidad al principio de la embriogénia, pero la ausencia del segundo cromosoma X condiciona una pérdida acelerada de ovocitos, que llega a ser completa a los 2 años de edad. En cierto sentido, «la menopausia se produce antes de la menarquía», y los ovarios quedan convertidos en unas hebras fibrosas atroficas sin óvulos ni folículos (*cintillas ováricas*). Como los pacientes con síndrome de Turner también sufren otras alteraciones (no gonadales), se supone que algunos genes implicados en el desarrollo

y crecimiento normales de los tejidos somáticos se deben localizar también en el cromosoma X. Entre los genes implicados en el fenotipo Turner se encuentra el gen de la homeocaja de la talla baja (*SHOX*) situado en Xp22.33. Este es uno de los genes que sigue activo en ambos cromosomas X y tiene un homólogo activo en el brazo corto del cromosoma Y. Por tanto, los varones y mujeres normales tienen dos copias de este gen. La haploinsuficiencia de *SHOX* da lugar a talla baja. De hecho, las deleciones del gen *SHOX* se describen en un 2-5% de los niños normales de talla baja. De acuerdo con su papel como regulador crítico del crecimiento, el gen *SHOX* se expresa durante la vida fetal en las placas de crecimiento de varios huesos largos, como el radio, el cúbito, la tibia y el peroné. También se expresa en el primer y segundo arcos faríngeos. Igual que la pérdida de *SHOX* se asocia siempre a talla baja, el exceso de copias de este gen se asocia a talla alta. Aunque la haploinsuficiencia de *SHOX* puede explicar la falta de crecimiento en el síndrome de Turner, no puede explicar otras características clínicas importantes, como las malformaciones cardíacas y los trastornos endocrinos. Es evidente que también deben estar implicados otros genes localizados en el cromosoma X.

Hermafroditismo y pseudohermafroditismo

El problema de la ambigüedad sexual resulta extremadamente complejo y sólo es posible realizar aquí algunas observaciones limitadas; si se desean más detalles, consulten fuentes especializadas.⁵⁴ El estudiante de medicina no se sorprenderá de la afirmación de que el sexo de un individuo se puede definir a varios niveles. El *sexo genético* viene determinado por la presencia o ausencia del cromosoma Y. Independientemente del número de cromosomas X de un individuo, un cromosoma Y único determina el desarrollo testicular y el sexo genético masculino. Las gónadas inicialmente indiferentes de los embriones femeninos y masculinos tienen una tendencia inherente a la feminización, salvo que se vean influidas por factores masculinizantes dependientes del cromosoma Y. El *sexo gonadal* depende de las características histológicas de las gónadas. El *sexo ductal* depende de la existencia de derivados de los conductos de Müller o Wolff. El *sexo genital* o *fenotípico* se basa en el aspecto de los genitales externos. Se dice que existe ambigüedad sexual cuando existe discrepancia entre estos distintos criterios de determinación del sexo.

El término *hermafrodita verdadero* alude a la existencia de tejido testicular y ovárico. Por el contrario, el *pseudohermafrodita* es un acuerdo entre el *sexo fenotípico* y *gonadal* (es decir, un pseudohermafrodita femenino tiene ovarios y genitales externos masculinos y uno masculino tiene tejido testicular con genitales de tipo femenino).

El *hermafroditismo verdadero*, que indica presencia de tejido ovárico y testicular, es un trastorno muy poco frecuente. En algunos casos se reconoce ovario en un lado y testículo en el otro, mientras que en otros pacientes puede existir una combinación de tejido testicular y ovárico, que se llama ovotestis. El cariotipo es 46,XX en un 50% de los casos y la mayor parte de los restantes son mosaicos de cariotipo 46,XX/46,XY. Es rara la constitución cromosómica 46,XY. La existencia de testículos implica que los pacientes con un cariotipo 46,XX deben tener material del cromosoma Y, en concreto, el gen *SRY*, que condiciona la diferenciación testicular. De hecho, el análisis molecular ha identificado expresión del gen *SRY* en los ovotestis de hermafroditas verdaderos 46,XX, lo que indica una quimera críptica localizada en las gónadas o posiblemente una translocación entre Y y un autósoma.⁵⁵

El *pseudohermafroditismo femenino* es mucho menos complejo. El sexo genético en todos los casos corresponde a XX y el desarrollo de las gónadas (ovarios) y los genitales internos es normal. Sólo los genitales externos son ambiguos o virilizados. La base de este trastorno es una exposición excesiva e inadecuada a los esteroides androgénicos durante la primera fase de la gestación. Estos esteroides suelen derivar de la suprarrenal fetal afectada por una hiperplasia suprarrenal congénita, que se transmite como un rasgo autosómico recesivo. Estos pacientes presentan defectos en la vía de síntesis del cortisol, que condicionan de forma secundaria un incremento de la síntesis de esteroides androgénicos en la corteza suprarrenal fetal (v. capítulo 24).

El *pseudohermafroditismo masculino* es el más complejo de todos los trastornos de la diferenciación sexual. Estos individuos tienen un cromosoma Y, de forma que sus gónadas son exclusivamente testículos, pero los conductos genitales y los genitales externos muestran una diferenciación de tipo masculino incompleta. Los genitales externos pueden ser ambiguos o totalmente femeninos. El pseudohermafroditismo masculino es extremadamente heterogéneo y se asocia a múltiples causas. Todas ellas comparten una virilización defectuosa del embrión masculino, que se suele deber a defectos de origen genético en la síntesis o la acción de andrógenos o en ambos procesos. La forma más frecuente, que se llama *síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos (feminización testicular)*, se debe a mutaciones del gen que codifica el receptor para los andrógenos.⁵⁶ Este gen se encuentra en Xq12 y este trastorno se hereda como un cuadro recesivo ligado a X.

Trastornos monogénicos de herencia no clásica

Cada vez resulta más evidente que la transmisión de algunos trastornos monogénicos no sigue los principios mendelianos clásicos. Este grupo de cuadros se pueden clasificar en cuatro tipos:

- Enfermedades causadas por mutaciones en repeticiones de trinucleótidos.
- Trastornos causados por mutaciones en los genes mitocondriales.
- Trastornos asociados a la impronta genética.
- Trastornos asociados a mosaicismo gonadal.

A continuación, se describen las características clínicas y moleculares de los trastornos monogénicos, que representan ejemplos de estos patrones de herencia no clásicos.

ENFERMEDADES CAUSADAS POR MUTACIONES EN SECUENCIAS REPETIDAS DE TRINUCLEÓTIDOS

El descubrimiento en 1991 de las repeticiones de trinucleótidos en expansión como causa del síndrome del X frágil marcó un hito en la genética humana. Desde aquel momento, se ha conseguido determinar que el origen de unas 40 enfermedades humanas (tabla 5-8) se relaciona con repeticiones de nucleótidos inestables⁵⁷, y este número sigue aumentando. Algunos principios generales que se aplican a este tipo de enfermedades son:

- Las mutaciones causantes se asocian a la expansión de una serie de trinucleótidos que suelen compartir los nucleótidos G y C. En todos los casos, el ADN es inestable y la expansión de estas repeticiones por encima de un determinado umbral altera la

TABLA 5-8 Ejemplos de enfermedades por repetición de tripletes de nucleótidos

					Número de repeticiones	
Enfermedad	Gen	Locus	Proteína	Repetición	Normal	Enfermedad
EXPANSIONES QUE AFECTAN A REGIONES QUE NO CODIFICAN						
Síndrome X frágil	FMRI (FRAXA)	Xq27.3	Proteína FMR-1 (FMRP)	CGG	6-53	60-200 (pre); >230 (completa)
Ataxia de Friedreich	FXN	9q21.1	Frataxina	GAA	7-34	34-80 (pre); >100 (completa)
Distrofia miotónica	DMPK	19q13.3	Cinasa de la proteína de la distrofia miotónica	CTG	5-37	34-80 (pre); >100 (completa)
EXPANSIONES QUE AFECTAN A LAS REGIONES CODIFICANTES						
Atrofia espinobulbar muscular (enfermedad de Kennedy)	AR	Xq12	Receptor de andrógenos (AR)	CAG	9-36	38-62
Enfermedad de Huntington	HTT	4p16.3	Huntingtina	CAG	6-35	36-121
Atrofia dentadorrubral palidoluisina (síndrome Haw River)	ATNL	12p13.31	Atrofina 1	CAG	6-35	49-88
Ataxia espinocerebelosa tipo 1	ATXN1	6p23	Ataxina 1	CAG	6-44	39-82
Ataxia espinocerebelosa tipo 2	ATXN2	12q24.1	Ataxina 2	CAG	15-31	36-63
Ataxia espinocerebelosa tipo 3 (enfermedad de Machado-Joseph)	ATXN3	14q21	Ataxina 3	CAG	12-40	55-84
Ataxia espinocerebelosa de tipo 6	CACNA2A	19p13.3	Subunidad α _{1A} de los canales de calcio dependientes de voltaje	CAG	4-18	21-33
Ataxia espinocerebelosa tipo 7	ATXN7	3p14.1	Ataxina 7	CAG	4-35	37-306

función del gen en distintos aspectos, según se comenta a continuación.

- La tendencia a expandirse depende en gran medida del sexo del padre transmisor. En el síndrome del X frágil, las expansiones se producen durante la ovogenia, mientras que en la enfermedad de Huntington la enfermedad se produce en la espermatogenia.
- Desde un punto de vista mecánico, estas mutaciones se dividen en dos grupos. En el primer grupo de trastornos, representado por el síndrome del X frágil y la distrofia miotónica, las expansiones de repeticiones se localizan en regiones no codificantes, mientras que en otros procesos, como la enfermedad de Huntington, las expansiones se encuentran situadas en regiones codificantes (fig. 5-24).

Los mecanismos patogénicos de los trastornos causados por mutaciones que afectan a las regiones codificantes parecen distintos de los asociados a las expansiones de regiones no codificantes.⁵⁸ En las primeras se suelen implicar tripletes CAG repetidos que codifican trectos de poliglutamina en las proteínas correspondientes. Estas «enfermedades de poliglutaminas» se caracterizan por una degeneración

neurológica progresiva, que aparece de forma sorprendente en edades medias de la vida. Las expansiones de poliglutamina determinan una ganancia de función tóxica, de forma que la proteína anormal interfiere con la función de la proteína normal.⁵⁹ No se comprende del todo el mecanismo mediante el cual las proteínas con expansión de poliglutamina producen la enfermedad. Sin embargo, se conocen algunos rasgos generales. En la mayor parte de los casos, las proteínas están mal plegadas y tienden a agregarse; los agregados pueden suprimir la transcripción de otros genes, provocando disfunción mitocondrial o activar la respuesta de estrés ante proteínas no plegadas, con la consiguiente apoptosis (v. capítulo 1). Una característica morfológica de estas enfermedades es la acumulación de proteínas mutantes agregadas en grandes inclusiones intranucleares. Por el contrario, cuando las expansiones afectan a regiones no codificantes, las mutaciones resultantes serán de tipo pérdida de función, dado que suprimen la síntesis de proteínas (p. ej., FMRP). Es típico que estas enfermedades afecten a muchos sistemas. Por último, muchos trastornos por repetición de secuencias no codificantes se caracterizan por expansiones de tamaño intermedio o premutaciones, que se expanden a mutaciones completas en las células germinales.

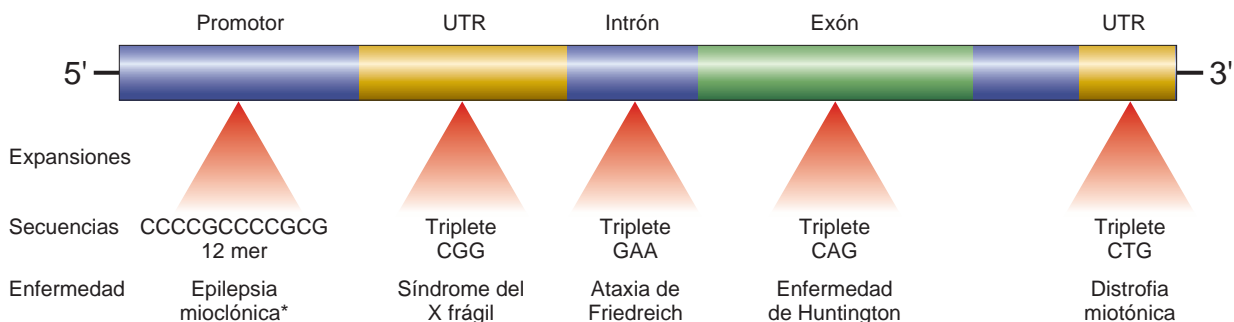


FIGURA 5-24 Lugares de expansión y secuencia afectada en algunas enfermedades seleccionadas debidas a mutaciones por repetición de nucleótidos. UTR, región no traducida.

*Aunque en sentido estricto no se trata de una enfermedad por repetición de trinucleótido, la epilepsia mioclónica progresiva se debe, igual que otras de este grupo, a una expansión hereditaria del ADN. El segmento expandido se localiza en la región promotora del gen.

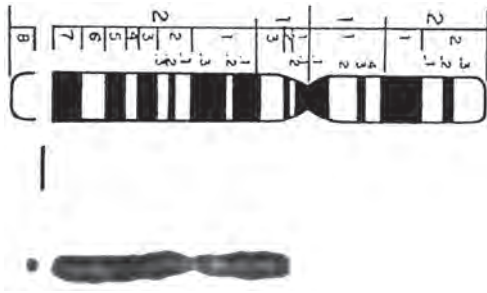


FIGURA 5-25 X frágil, que se reconoce como una solución de continuidad en la tinción. (Por cortesía de la Dra. Patricia Howard-Peebles, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

Síndrome del X frágil

El síndrome del X frágil es el prototipo de enfermedades en las que la mutación se caracteriza por una secuencia repetida larga de tres nucleótidos. Aunque la secuencia de nucleótidos específica que sufre la amplificación es distinta en los 20 trastornos que se incluyen dentro de este grupo, en la mayor parte de los casos las secuencias afectadas comparten los nucleótidos guanina (G) y citosina (C). En el comentario que sigue se analizan las características clínicas y el patrón de herencia del síndrome X frágil, para después analizar la lesión molecular responsable. Los demás trastornos de este grupo se comentan a continuación en este mismo capítulo o en otros lugares de este libro.

El síndrome del X frágil es la segunda causa genética más frecuente de retraso mental tras el síndrome de Down, con una frecuencia de 1 por cada 1.550 varones afectados y 1 por cada 8.000 mujeres. Se

trata de un trastorno ligado a X que se caracteriza por una alteración citogenética inducible del cromosoma X y una mutación infrecuente dentro del gen del retraso mental familiar 1 (*FMRI*). La alteración citogenética se reconoce como una discontinuidad de la tinción o una constricción en el brazo largo del cromosoma X cuando se cultivan las células en un medio con deficiencia de folato. Dado que parece que el cromosoma estuviera «roto» en este punto, se le llama *sitio frágil* (fig. 5-25). Se debe destacar que se han identificado más de 100 «sitios frágiles» en el genoma humano.⁶⁰ Muchos de ellos, igual que el observado en el síndrome X frágil, son sensibles a la falta de folato en el medio de cultivo, mientras que otros necesitan unas condiciones de cultivo distintas. Se desconoce el significado de la mayor parte de los sitios frágiles, dado que muchos se reconocen en individuos normales.

En el síndrome del X frágil, los varones afectados muestran *retraso mental* con un CI entre 20 y 60. Expresan un fenotipo característico que incluye *cara larga con mandíbula grande, orejas grandes evertidas y testículos grandes (macroorquidia)*. Las articulaciones hiperextensibles, el paladar alto ojival y el prolapso de la válvula mitral descrito en algunos pacientes se parece a los trastornos del tejido conjuntivo. Sin embargo, estas alteraciones físicas y otras descritas en este cuadro no se reconocen siempre, y en algunos casos son muy sutiles. La característica más distintiva es la *macroorquidia*, que se observa al menos en un 90% de los varones pospuberales.

Igual que sucede en todos los trastornos ligados a X, el síndrome del X frágil afecta a los varones. Sin embargo, el análisis de varias familias muestra algunos patrones de transmisión que no se asocian típicamente a otros trastornos recesivos ligados a X (fig. 5-26). Entre ellos se incluyen:⁶¹

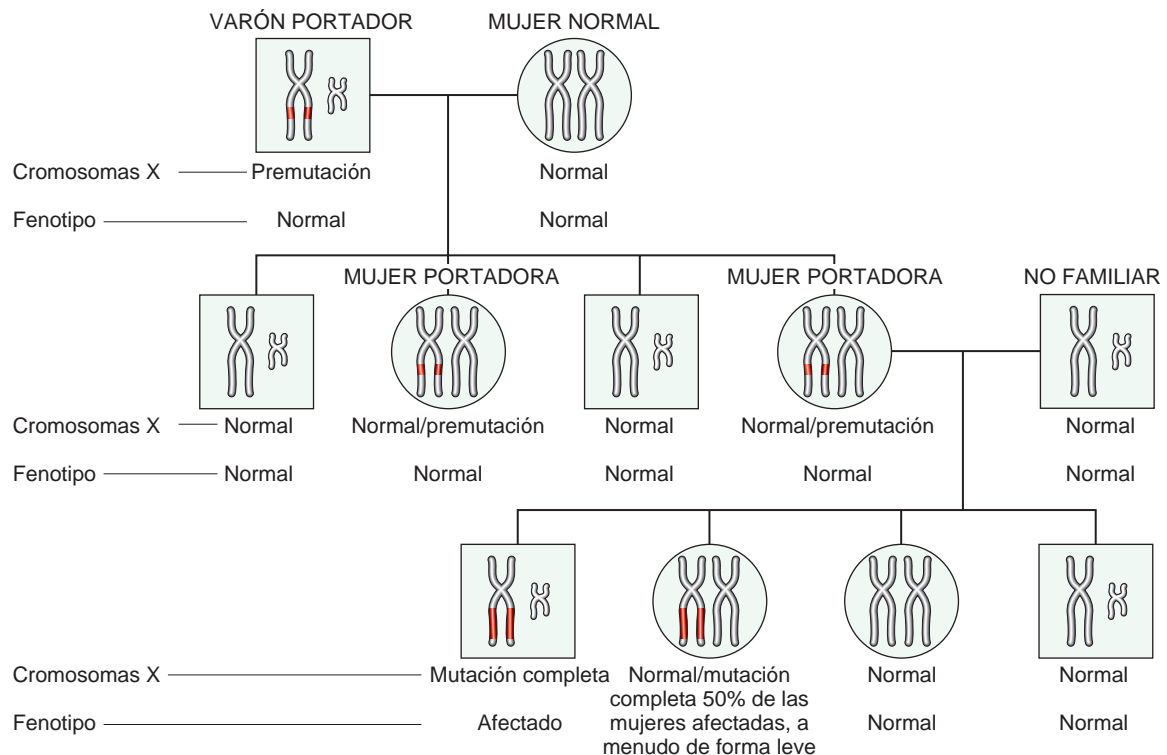


FIGURA 5-26 Árbol genealógico de un X frágil. Obsérvese que en la primera generación todos los hijos varones son normales y todas las mujeres son portadoras. Durante la ovogenia, en la mujer portadora se produce una expansión de la premutación a una mutación completa; por tanto, en la generación siguiente todos los varones que heredan el X con la mutación completa se afectan. Sin embargo, sólo el 50% de las mujeres que heredan la mutación completa se afectan y de forma leve. (Por cortesía de la Dra. Nancy Schneider, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

- **Varones portadores:** un 20% de los varones que son portadores conocidos mediante el análisis del árbol genealógico y las pruebas moleculares de la mutación del X frágil son normales a nivel clínico y citogenético. Dado que los varones portadores transmiten este rasgo a través de todas sus hijas (que tienen un fenotipo normal) a los nietos afectados, se llaman *varones normales transmisores*.
- **Mujeres afectadas:** un 30-50% de las mujeres portadoras se afectan (es decir, tienen retraso mental), un número muy superior al que se encuentra en los demás trastornos recesivos ligados al X.
- **Riesgo de efectos fenotípicos:** el riesgo depende de la posición del individuo dentro del árbol genealógico. Por ejemplo, los hermanos varones de un varón transmisor tienen un riesgo de sufrir retraso mental del 9%, mientras que los nietos de los varones transmisores tienen un riesgo del 40%.
- **Anticipación:** este fenómeno consiste en que las características clínicas del síndrome del X frágil empeoran con cada generación sucesiva, como si la mutación fuera cada vez más grave cuando se transmite de un varón a sus nietos y bisnietos varones.

Estos patrones poco frecuentes han tenido sorprendidos a los genetistas durante años, pero los estudios moleculares han empezado a desvelar las complejidades de este proceso.^{62,63} El primer avance fueron los estudios de vinculación, que localizaron la mutación responsable de esta enfermedad en el Xq27.3, dentro de una región alterada a nivel citogenético. En esta región se encuentra el gen *FMR1*, caracterizado por múltiples secuencias CGG repetidas en la región 5', que no se traduce. En la población normal, el número de repeticiones CGG es pequeño, entre 6 y 55 (media, 29). La existencia de síntomas clínicos y un sitio frágil identificable con técnicas citogenéticas se debe a la amplificación de estas repeticiones CGG. Por tanto, los valores transmisores normales y las mujeres portadoras tienen entre 55 y 200 repeticiones CGG. Las expansiones de este tamaño se llaman *premutaciones*. Por el contrario, los individuos afectados muestran una expansión muy grande de esta región (200-4.000 repeticiones, o *mutaciones completas*). Se cree que las mutaciones completas se deben a una mayor amplificación de las repeticiones CGG observadas en la premutación. El desarrollo de este proceso es bastante peculiar. Los varones portadores transmiten estas repeticiones a sus descendientes con pequeños cambios en el número de las mismas. Cuando se transmite la premutación por una mujer portadora, se produce una gran probabilidad de una amplificación espectacular de las repeticiones CGG, que es responsable del retraso mental en la mayor parte de los descendientes varones y un 50% de las mujeres. Por tanto, *parece que durante el proceso de la ovogénia, pero no durante la espermatogénia, las premutaciones pueden convertirse en mutaciones por amplificación de las repeticiones de tripletes*. Esto explicaría el patrón extraño de herencia, de forma que existe un riesgo mucho mayor de retraso mental en los nietos de los varones transmisores que en sus hermanos, porque los nietos tienen riesgo de heredar una premutación de su abuelo que se amplifica a una «mutación completa» en los óvulos de sus madres. En comparación, los hermanos de los varones transmisores, que ocupan estratos más altos en el árbol genealógico, tienen un riesgo menor de sufrir una mutación completa. Estos detalles moleculares también explican de forma satisfactoria la anticipación, un fenómeno observado por los genetistas clínicos, pero que los genetistas moleculares no se creyeron hasta que descubrieron las mutaciones de repeticiones de tripletes. No está claro por qué sólo un 50% de las mujeres con la mutación completa sufren la enfermedad clínica. Parece posible que en las afectadas se observe una lionización desfavorable

(es decir, una frecuencia de células con actividad del cromosoma X portador de la mutación más alta). Estudios recientes indican que las premutaciones no son tan benignas. *Aproximadamente un 30% de las mujeres portadoras de la premutación muestran una insuficiencia ovárica prematura (antes de los 40 años de edad), y un tercio de los varones portadores de la premutación desarrollan un síndrome neurodegenerativo progresivo a partir de la sexta década de la vida.* Este síndrome, que se llama ataxia/temblor asociado al X frágil, se caracteriza por temblores intencionales y ataxia cerebelosa, y puede culminar en parkinsonismo. Sin embargo, está claro que las alteraciones de los portadores de la premutación son más leves y se desarrollan en épocas posteriores de la vida.

La base molecular del retraso mental y otros cambios somáticos se relaciona con la pérdida de función de la proteína del retraso mental familiar (FMRP). Como se ha comentado antes, el gen *FMR1* normal contiene hasta 46 repeticiones CGG en su extremo 5' no traducido. Cuando las repeticiones de trinucleótidos en el gen *FMR1* superan 230, el ADN de toda la región del gen se metila de forma anormal. La metilación se extiende en sentido proximal hasta afectar a la región promotora del gen, y esto se traduce en una supresión de la transcripción de *FMR1*. La ausencia consiguiente de FMRP se considera responsable de los cambios fenotípicos.

FMRP es una proteína citoplasmática expresada de forma amplia, sobre todo en el encéfalo y el testículo, que son los dos órganos más afectados por este cuadro. La función encefálica de FMRP se está empezando a comprender.⁶⁴ FMRP es una proteína que se une al ARN asociada a los polisomas. A diferencia de lo que sucede en otras células, en las neuronas la síntesis de proteínas tiene lugar en el citoplasma perinuclear y en las espinas dendríticas. Según los conocimientos actuales, FMRP se transporta en primer lugar desde el citoplasma al núcleo, donde se incorpora a un complejo que contiene transcritos específicos de ARNm. Este complejo ya ensamblado se exporta al citoplasma y desde allí el complejo FMRP-ARNm se transporta a las dendritas próximas a la sinapsis (fig. 5-27). No todas

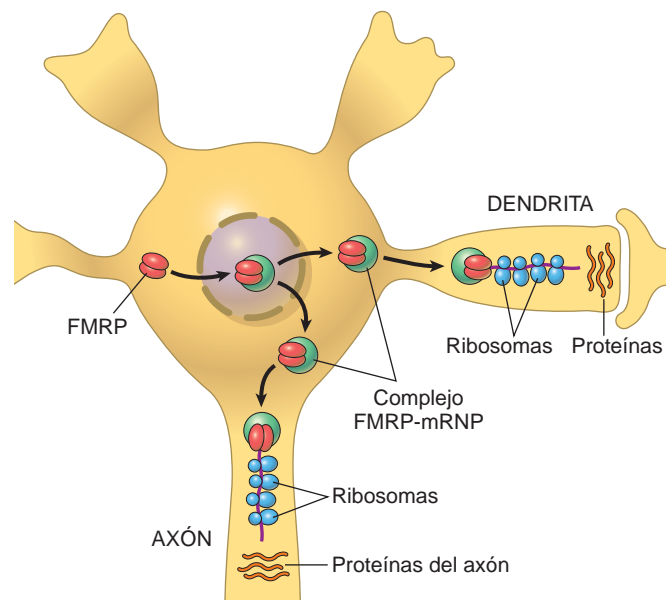


FIGURA 5-27 Modelo para la acción de la proteína de retraso mental familiar (FMRP) en las neuronas. mRNP, ribonucleoproteína mensajera. (Adaptado de Hin P, Warren ST: New insights into fragile X syndrome: from molecules to neurobehavior. Trends Biochem Sci 28:152, 2003.)

las especies de ARNm se transportan mediante la FMRP a las dendritas, sino sólo aquellas que codifican proteínas reguladoras de la función sináptica. En las uniones sinápticas, FMRP suprime la síntesis de proteínas a partir de los ARNm ligados en respuesta a la transmisión de señales a través de los receptores del glutamato metabotrópicos de tipo I (mGlu-R). En el síndrome del X frágil, la reducción de FMRP condiciona un aumento de la traducción de los ARNm unidos a nivel de las uniones sinápticas. Este desequilibrio produce un cambio permanente de la actividad sináptica y, en último término, retraso mental.

Aunque la demostración de un cariotipo anormal permitió identificar este trastorno, la detección mediante PCR de las repeticiones es actualmente el método de elección para el diagnóstico. El análisis de inmunotransferencia de Southern permite distinguir las premutaciones de las mutaciones antes y después del nacimiento. Por tanto, esta técnica resulta útil no sólo para establecer el diagnóstico, sino también para orientar el asesoramiento genético. Estas técnicas se describen a continuación.

MUTACIONES EN GENES MITOCONDRIALES: NEUROPATÍA ÓPTICA HEREDITARIA DE LEBER

La inmensa mayoría de los genes se localizan dentro de los cromosomas en el núcleo celular y se heredan siguiendo el patrón mendeliano clásico. Sin embargo, existen varios genes mitocondriales, que se heredan mediante un mecanismo bastante distinto. *Un rasgo propio del ADNmt es la herencia materna*. Este rasgo se explica porque los óvulos contienen numerosas mitocondrias dentro de su abundante citoplasma, mientras que los espermatozoides contienen pocas o ninguna. Por eso, el complemento de ADNmt del cigoto deriva por completo del óvulo. Las madres transmiten el ADNmt a todos sus descendientes, tanto varones como mujeres; sin embargo, sólo las hijas, y no los varones, lo transmiten a su propia descendencia (fig. 5-28). La herencia mitocondrial tiene otras características,^{65,66} entre ellas:

- El ADNmt humano contienen 37 genes, de los que 22 se transcriben en ARN de transferencia y dos en ARN ribosómico. Los otros 13 genes codifican subunidades de enzimas de la cadena respiratoria. Como el ADNmt codifica enzimas implicadas en la fosforilación oxidativa, las mutaciones que afectan a estos genes tienen un efecto negativo, sobre todo en órganos muy dependientes de la fosforilación oxidativa, como el sistema nervioso central, el músculo esquelético, el músculo cardíaco, el hígado y los riñones.

- Cada mitocondria dispone de miles de copias de ADNmt y, de forma típica, las mutaciones perniciosas de ADNmt afectan a algunas de estas copias, pero no a todas. Por tanto, los tejidos y los individuos en su conjunto pueden ser portadores de un ADNmt mutante y de tipo salvaje, una situación llamada *heteroplasmia*. Se debe recordar que debe existir una cantidad mínima de ADNmt mutante en una célula o tejido antes de que la disfunción oxidativa determine una enfermedad. Esto se llama «efecto umbral». No es sorprendente que este umbral se alcance más fácilmente en los tejidos con actividad metabólica mencionados antes.⁶⁷
- Durante la división celular, las mitocondrias y el ADN que contiene se distribuyen de forma aleatoria a las células hijas. Por tanto, cuando una célula que contiene ADNmt normal y mutante se divide, el porcentaje de ADNmt mutante y normal en estas células hijas será muy variable. Por tanto, la expresión de los trastornos asociados a mutaciones del ADNmt es muy variable.

Las enfermedades asociadas a herencia mitocondrial son infrecuentes y, como se ha comentado antes, muchas de ellas afectan al sistema neuromuscular. La *neuropatía óptica hereditaria de Leber* es un prototipo de este tipo de procesos. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta con una pérdida bilateral y progresiva de la visión central. La alteración visual se percibe por vez primera entre los 15 y 35 años y al final produce ceguera. En algunas familias se identifican también defectos de la conducción cardíaca y alteraciones neurológicas menores.⁶⁸

IMPRONTA GENÉTICA

Todos heredamos dos copias de cada gen autosómico, que se transportan en los cromosomas paternos y maternos homólogos. Antes se asumía que existían pocas diferencias funcionales entre los alelos de origen materno y paterno, pero los estudios realizados en las dos últimas décadas han aportado pruebas definitivas de que, al menos en algunos genes, existen diferencias funcionales importantes entre el alelo materno y paterno. Estas diferencias se deben a procesos epigenéticos (v. más adelante), que se llaman *impronta*. En la mayor parte de los casos, *la impronta inactiva de forma selectiva el alelo paterno o materno*. Por tanto, se llama *impronta materna* al silenciamiento transcripcional del alelo materno e *impronta paterna* a la inactivación del alelo paterno. La impronta tiene lugar en el óvulo o el espermatozoide antes de la fecundación, y se transmite de forma estable a todas las células somáticas durante la mitosis.⁶⁹ Como sucede con

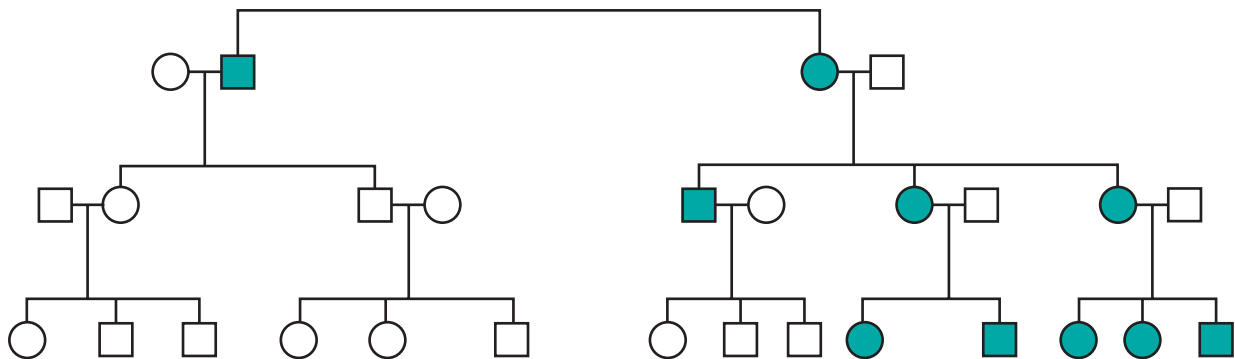


FIGURA 5-28 Árbol genealógico de la neuropatía hereditaria óptica de Leber, que es un trastorno asociado a una mutación del ADN mitocondrial. Obsérvese que todos los descendientes del varón afectado (cuadrados sombreados) son normales, mientras que todos los hijos (varones y mujeres) de la mujer afectada (círculos sombreados) sufren la enfermedad.

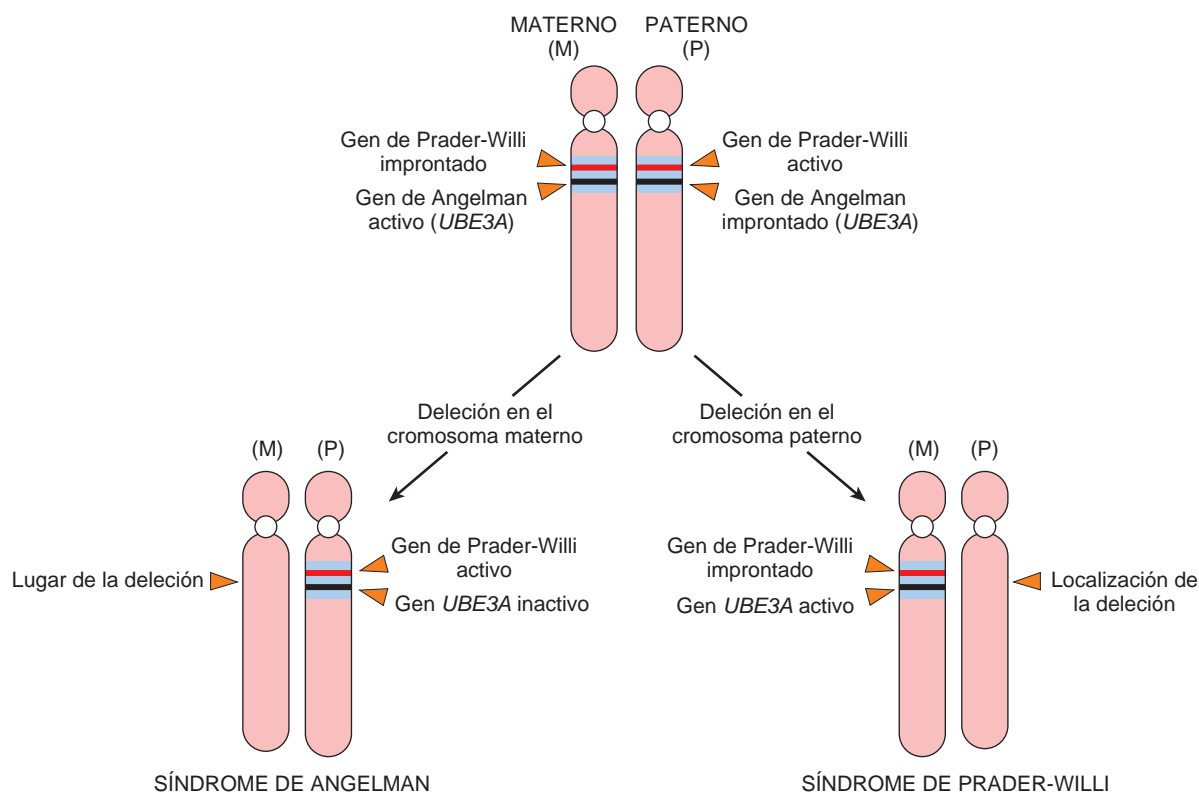


FIGURA 5-29 Representación esquemática de los síndromes de Prader-Willi y Angelman.

otros casos de regulación epigenética, la impronta se asocia a patrones diferenciales de metilación del ADN a nivel de nucleótidos CG. Otros mecanismos incluyen la desacetilación y metilación de la histona H4. Independientemente del mecanismo, se cree que este marcado de los cromosomas paternos y maternos tiene lugar durante la gametogenia, y parece que desde el momento de la concepción, algunos cromosomas recuerdan de dónde proceden. Se ignora el número exacto de genes improntados, pero se estima que existen entre 200 y 600. Aunque los genes improntados pueden aparecer aislados, es más frecuente que aparezcan en grupos que se regulan por elementos comunes que actúan en *cis* y que se llaman regiones de control de la impronta. Como suele suceder en medicina, la impronta genética se puede comprender mejor analizando dos trastornos genéticos poco frecuentes, los síndromes de Prader-Willi y Angelman.

Síndromes de Prader-Willi y Angelman

El *síndrome de Prader-Willi* se caracteriza por retraso mental, talla baja, hipotonía, profunda hiperfagia, obesidad, manos y pies pequeños e hipogonadismo.⁷⁰ En un 65-70% de los casos, se reconoce una deleción intersticial de la banda q12 en el brazo largo del cromosoma 15, del(15)(q11.2q13). En la mayor parte de casos, la rotura se produce en el mismo lugar y da origen a una deleción de 5 Mb. *Resulta sorprendente que en todos los casos la deleción afecte al cromosoma 15 de origen paterno.* A diferencia de lo que sucede en el síndrome de Prader-Willi, los pacientes que presentan el fenotipo del síndrome de Angelman nacen con una deleción de la misma región cromosómica, pero de origen materno. Los pacientes con síndrome de Angelman sufren también retraso mental, pero, además, desarrollan ataxia, convulsiones y risa inapropiada. Dadas sus risas y su ataxia, se les suele llamar «payasos felices».⁷¹ La comparación de estos dos síndromes confirma de forma clara los efectos del progenitor de origen sobre la función de los genes.

La base molecular de estos dos síndromes es la impronta genómica (fig. 5-29). Se sabe que un gen o conjunto de genes del cromosoma materno 15q12 se improntan (y, por tanto, se silencian), de forma que el único alelo funcional viene aportado por el cromosoma paterno. Cuando estos se pierden como consecuencia de una deleción, la persona desarrolla el síndrome de Prader-Willi. Por el contrario, un gen distinto que también se localiza en la misma región del cromosoma 15 se impronta en el cromosoma paterno. Sólo el alelo de origen materno de este gen está activo en condiciones normales. La deleción de este gen materno del cromosoma 15 da lugar al síndrome de Angelman. Los estudios moleculares sobre pacientes normales a nivel citogenético con síndrome de Prader-Willi (es decir, los que no tienen una deleción) han demostrado que tienen dos copias del cromosoma 15 de origen materno. La herencia de los dos cromosomas de una pareja de un solo progenitor se llama *disomía uniparental*. El efecto neto es el mismo (es decir, el paciente no tiene un conjunto funcional de genes de los cromosomas 15 paternos no improntados). El síndrome de Angelman, como cabía esperar, se puede producir también por una disomía uniparental del cromosoma 15 paterno.

La base genética de estos dos trastornos de la impronta se está empezando a identificar. En el síndrome de Angelman, el gen afectado es una ubiquitina ligasa, que participa en el control de la transferencia de una ubiquitina activada a las proteínas diana. El gen, llamado *UBE3A*, se localiza dentro de la región 15q12, se impronta en el cromosoma paterno y se expresa a partir del alelo materno principalmente en regiones específicas del encéfalo.⁷² La impronta es específica de cada tejido, de forma que *UBE3A* se expresa a partir de los dos alelos en la mayor parte de los tejidos. En un 10% de los casos, el síndrome de Angelman se produce no como consecuencia de la impronta, sino de una mutación puntual en el alelo materno, lo que establece una estrecha conexión entre el gen *UBE3A* y el

síndrome de Angelman. A diferencia de lo que sucede en el síndrome de Angelman, en el síndrome de Prader-Willi no ha resultado posible implicar un gen concreto. Se cree que participan un conjunto de genes localizados en el intervalo 15q11.2-q13 (improntados en el cromosoma materno y expresados a partir del cromosoma paterno). En esta región existe un gen que codifica una pequeña riboproteína nuclear N, que controla la separación de los genes y que se expresa en gran cantidad en el encéfalo y el corazón. La pérdida de la función de la riboproteína nuclear N pequeña parece contribuir al síndrome de Prader-Willi. El diagnóstico molecular de estos síndromes se basa en el estado de metilación de los genes marcadores y en la FISH.

La importancia de la impronta no queda limitada a estos infrecuentes trastornos cromosómicos. Los efectos del progenitor de origen se han descrito en diversos procesos hereditarios, como la enfermedad de Huntington o la distrofia miotónica y en la tumorigenesis.

MOSAICISMO GONADAL

Antes se ha comentado que algunos pacientes con trastornos autosómicos dominantes tienen padres no afectados. En estos pacientes, la enfermedad se debe a una mutación *de novo* en el óvulo o espermatozoide del cual derivan; como tal, los hermanos no están afectados ni tienen un riesgo mayor de sufrir la enfermedad. Sin embargo, esto no siempre sucede así. En algunos trastornos autosómicos dominantes, como la osteogenia imperfecta, unos padres de fenotipo normal tienen más de un hijo afectado. Esto violaría de forma clara las leyes de la herencia de Mendel. Los estudios indican que el mosaicismo gonadal es la base de estos árboles genealógicos peculiares.⁷³ El mosaicismo gonadal se debe a una mutación que tiene lugar durante el desarrollo embrionario precoz, superada la fase del cigoto. Si la mutación afecta sólo a las células destinadas a formar las gónadas, los gametos portan la mutación, pero las células somáticas del individuo serán totalmente normales. Se dice que estos individuos son *mosaicos gonadales* o *de la línea germinal*. Un padre de fenotipo normal que muestra un mosaicismo en la línea germinal puede transmitir la mutación responsable de una enfermedad a su descendencia a través del gameto mutante. Como las células progenitoras de los gametos son portadoras de la mutación, existe un riesgo evidente de que más de un descendiente de este progenitor resulte afectado. Es evidente que el riesgo de que esto suceda dependerá del porcentaje de células germinales que portan la mutación.

Diagnóstico molecular de las enfermedades genéticas

Las aplicaciones médicas de la tecnología del ADN recombinante están de moda. Tras completarse el Proyecto Genoma Humano, el análisis basado en el ADN se ha convertido en una poderosa herramienta para el diagnóstico de la enfermedad humana, tanto genética como adquirida. Las técnicas de diagnóstico molecular han encontrado aplicación en prácticamente todos los ámbitos de la medicina. En una época que devora la fácil disponibilidad de técnicas de diagnóstico molecular, las pruebas para los trastornos monogénicos («mendelianos») dependen de la identificación de un producto anormal del gen (p. ej., hemoglobina mutante o metabolitos anormales) o de sus secuelas clínicas, como el retraso mental (p. ej., en la fenilcetonuria). Ahora resulta posible identificar las mutaciones a nivel del ADN y ofrecer pruebas diagnósticas para un número cada vez mayor de enfermedades genéticas. Además, las herramientas moleculares han llegado a tener una importancia extrema para

descubrir la base genética de trastornos complejos frecuentes, como la diabetes mellitus, la aterosclerosis o el cáncer. El diagnóstico molecular de los trastornos hereditarios a nivel de los ácidos nucleicos aporta evidentes ventajas sobre otras técnicas secundarias:

- Los estudios moleculares muestran una importante sensibilidad. Por ejemplo, la PCR permite amplificar varios millones de veces el ADN o el ARN, lo que permite emplear sólo 1 a 100 células para el análisis. Puede resultar suficiente con 0,1 µl de sangre o de células del raspado de la mucosa oral para amplificar el ADN en la PCR.
- Las pruebas basadas en el ADN no dependen del producto génico que se puede producir sólo en determinadas células especializadas (p. ej., encéfalo) o de la expresión de un gen que puede tener lugar en fases posteriores de la vida. Dado que el gen defectuoso responsable de un trastorno genético hereditario aparece en las muestras de línea germinal, todas las células poscigóticas son portadoras de la mutación.

INDICACIONES DEL ANÁLISIS DE ALTERACIONES GENÉTICAS EN LA LÍNEA GERMINAL

Aunque actualmente se dispone de muchas técnicas para diagnosticar los trastornos genéticos, es importante emplear estos métodos con buen criterio para decidir qué individuos necesitan estudios genéticos. En general, las pruebas que detectan alteraciones heredadas en la línea germinal se pueden dividir en análisis prenatal y posnatal. Puede ser una citogenética convencional, la hibridación *in situ* fluorescente (FISH), otras pruebas de diagnóstico molecular o una combinación de estas técnicas.

Se debería ofrecer el *análisis genético prenatal* a todos los pacientes con riesgo de tener una descendencia con alteraciones citogenéticas. Se puede realizar sobre las células obtenidas en la amniocentesis, en el material de la biopsia de vellosidad coriónica o en la sangre del cordón umbilical. Algunas indicaciones importantes son las siguientes:⁷⁴

- Madre de edad avanzada (35 años), por el riesgo aumentado de trisomías.
- Padre portador de una translocación recíproca equilibrada, translocación robertsoniana o inversión (en estos casos los gametos pueden estar desequilibrados y los descendientes podrían tener riesgo de trastornos cromosómicos).
- Padre con un hijo anterior afectado por un trastorno cromosómico.
- Feto con malformaciones identificadas en la ecografía.
- Padre portador de un trastorno genético ligado al X (para determinar el sexo fetal).
- Concentraciones anormales de AFP, βHCG y estriol en la triple prueba.

Los *análisis genéticos posnatales* se suelen realizar en linfocitos de sangre periférica, y entre sus indicaciones se pueden citar:

- Malformaciones congénitas múltiples.
- Retraso mental y/o del desarrollo no explicados.
- Sospecha de aneuploidía (es decir, rasgos de síndrome de Down).
- Sospecha de autosoma desequilibrado (p. ej., síndrome de Prader-Willi).
- Sospecha de trastorno de los cromosomas sexuales (p. ej., síndrome de Turner).
- Sospecha de síndrome del X frágil.

- Infertilidad (para descartar una alteración de los cromosomas sexuales).
- Múltiples abortos espontáneos (para descartar que los progenitores sean portadores de una translocación equilibrada, se deberían realizar pruebas a los dos).

INDICACIONES DEL ANÁLISIS DE ALTERACIONES GENÉTICAS ADQUIRIDAS

En estos tiempos de tratamientos dirigidos de forma molecular, cada vez resulta más importante identificar determinadas firmas genéticas moleculares específicas en trastornos adquiridos (p. ej., cáncer o enfermedad infecciosa), que antes eran diagnosticados y tratados a partir de datos clínico-patológicos no moleculares. El abordaje técnico es similar al empleado en los trastornos mendelianos en línea germinal, y las indicaciones más frecuentes son:

Diagnóstico y tratamiento del cáncer (v. también capítulo 7)

- Detección de mutaciones específicas adquiridas en el tumor y de alteraciones citogenéticas específicas de algunos tumores (p. ej., *BCR-ABL1* en la leucemia mieloide crónica o LMC).
- Determinación de la clonalidad como indicador de origen neoplásico de una lesión (es decir, no reactivo).
- Identificación de alteraciones genéticas específicas que pueden orientar las decisiones terapéuticas directas (p. ej., *HER2/Neu* [nombre oficial *ERBB2*] en el cáncer de mama o mutaciones de *EGFR* en el carcinoma pulmonar).
- Determinación de la eficacia del tratamiento (p. ej., aplicación de la PCR para detectar una enfermedad mínima residual en casos de LMC con *BCR-ABL1*).
- Detección de las formas resistentes a Gleevec de leucemia mieloide crónica o tumores del estroma digestivo.

Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades infecciosas (v. también capítulo 8):

- Detección de material genético específico de un microorganismo para el diagnóstico definitivo (p. ej., VIH, micobacterias, virus del papiloma humano, virus herpes en el sistema nervioso central).
- Identificación de alteraciones genéticas específicas en el genoma de los microbios asociadas a resistencias farmacológicas.
- Determinación de la eficacia del tratamiento (p. ej., medida de la carga vírica en la infección por VIH y virus de la hepatitis C).

PCRY DETECCIÓN DE ALTERACIONES EN LA SECUENCIA DEL ADN

El análisis mediante PCR, que implica una amplificación exponencial del ADN, ha revolucionado la biología molecular y actualmente se aplica de forma generalizada para el diagnóstico molecular de la enfermedad humana. Usando unas polimerasas del ADN adecuadas y un ciclado térmico, se puede amplificar mucho el ADN diana, dando lugar a millones de copias de la secuencia de ADN situada entre dos cebadores. La posterior identificación de una secuencia anormal se puede conseguir con un número cada vez más amplio de pruebas. El análisis directo de la secuencia mediante PCR es actualmente el método más sencillo.

Detección directa de las alteraciones de la secuencia de ADN mediante secuenciación

Es posible secuenciar el ADN para obtener una lectura del orden de los nucleótidos e identificar mutaciones, mediante la comparación

con una secuencia normal (de tipo salvaje). La disponibilidad de secuenciadores de di-desoxinucleótidos Sanger y la electroforesis capilar automatizada permiten secuenciar miles de pares de bases del ADN genómico de forma rutinaria en pocas horas.⁷⁵ Se han identificado los genes mutados de cientos de enfermedades mendelianas, y es posible establecer un diagnóstico definitivo mediante secuenciación directa en la mayor parte de ellos. Algunos cuadros, sobre todo autosómicos recesivos, se asocian a un número limitado de mutaciones repetidas, como sucede en la fibrosis quística. Muchos otros, sobre todo los dominantes, pueden tener mutaciones en toda la región codificante del gen. Los restos de emplear exclusivamente la secuenciación para diagnosticar estos trastornos incluyen la dificultad y el elevado coste de analizar genes grandes. Por ejemplo, el gen asociado a la distrofia muscular de Duchenne tiene 79 exones, y el gen *FBN1* mutado en el síndrome de Marfan tiene 65, de forma que la secuenciación completa de estos genes puede resultar demasiado cara con las tecnologías actuales. Otras dificultades que se plantean es que no resulta raro detectar alteraciones de la secuencia de significado incierto, que no se pueden considerar patógenas de forma definitiva sin disponer de datos funcionales.

Sin embargo, esta situación está sufriendo cambios muy rápidos. Los rápidos avances tecnológicos posibilitarán la realización de secuenciación a gran escala en la línea germinal, y en un futuro no muy lejano podrán incluso llegar a permitir la secuenciación rutinaria de todo el genoma de un individuo. La tecnología de gran rendimiento emplea micromatrices (chips) para secuenciar genes o porciones de ellos.⁷⁶ Se colocan secuencias cortas de ADN (oligonucleótidos) que son complementarias de una secuencia de tipo salvaje y de mutaciones «conocidas» adyacentes unas a otras en el chip génico, y se hibrida la muestra de ADN que se quiere analizar con la matriz (fig. 5-30). Antes de la hibridación, la muestra se marca con colorantes fluorescentes. La hibridación (y posteriormente la señal fluorescente emitida) será más potente en el oligonucleótido complementario de la secuencia de tipo salvaje cuando no existen mutaciones, mientras que la existencia de una mutación condicionará que la hibridación tenga lugar en el oligonucleótido mutante complementario. Después, los algoritmos informatizados permiten «decodificar» con rapidez la secuencia de ADN en cientos de miles de pares de base de la secuencia a partir del patrón de fluorescencia del chip para reconocer las posibles mutaciones. El avance más excitante dentro de los últimos realizados en esta tecnología es la llamada secuenciación de «siguiente generación», que consiste en realizar una PCR sobre una emulsión oleosa que permite que tengan lugar más de un millón de reacciones de PCR individuales al tiempo.⁷⁷ Aunque actualmente resulta muy costosa, esta técnica permite secuenciar más de mil millones de nucleótidos (¡un tercio del genoma humano!) en cada ciclo. En este momento se plantean importantes retos para la bioinformática derivados del manejo e interpretación de estas masivas cantidades de datos y se está realizando un gran esfuerzo en este análisis.

Detección de mutaciones en el ADN con métodos indirectos

Existen un gran número de técnicas moleculares que detectan mutaciones del ADN sin realizar una secuenciación directa. Su desarrollo viene marcado por el alto rendimiento y el bajo coste:

- Una opción sencilla se aprovecha de la digestión del ADN con enzimas llamadas enzimas de restricción, que reconocen y cortan el ADN en una secuencia específica. Si se sabe que una mutación afecta a un sitio de restricción, se podrá digerir el ADN amplificado.

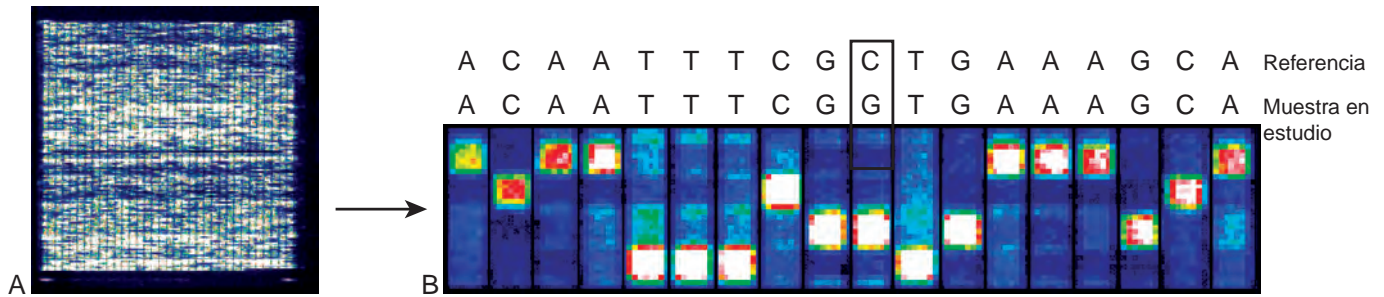


FIGURA 5-30 Secuenciación del ADN basada en micromatrices. **A.** Barrido digitalizado a pequeño aumento de un «chip génico», que no supera el tamaño de una moneda de céntimo, pero que permite secuenciar miles de pares de bases del ADN. Las micromatrices de alto rendimiento se han empleado para la secuenciación de organismos completos (como virus), de órganos (como las mitocondrias) y de cromosomas humanos enteros. **B.** Imagen de alta resolución del chip génico que muestra los patrones de hibridación correspondientes a una secuencia de ADN. Típicamente existe un algoritmo informatizado que puede convertir los patrones de hibridación individuales de todo el chip en datos de una secuencia real en pocos minutos (las tecnologías «convencionales» de secuenciación tardarían días a semanas en realizar este análisis). En este caso, la secuencia superior es la referencia (tipo salvaje), mientras que la inferior es la muestra en estudio. Como se puede ver, el algoritmo informatizado ha identificado una mutación C → G en la muestra en estudio. (Adaptado de Maitra A et al.: The Human MitoChip: a high-throughput sequencing microarray for the mitochondrial mutation detection. *Genome Res* 14:812, 2004.)

Como la mutación afecta al sitio de restricción, los alelos mutantes y normales generan productos de PCR de tamaños distintos y que se situarían en bandas distintas en la electroforesis en gel de agar. No es preciso explicar que este abordaje resulta menos exhaustivo que la secuenciación directa, pero sigue siendo útil para el diagnóstico molecular cuando la mutación responsable se localiza siempre en un nucleótido fijo.

- Otra opción para identificar mutaciones en un nucleótido específico (p. ej., una mutación del codón 12 del oncogén *KRAS*, que convierte una glicina [GGT] en un ácido aspártico [GAT]) sería añadir nucleótidos C y T marcados con fluoresceína a la mezcla de PCR, que sea complementaria para la secuencia de tipo salvaje (G) o mutante (A), respectivamente. Dado que estos dos nucleótidos se marcan con distintos fluoróforos, la fluorescencia generada por el producto generado en la PCR podrá tener uno u otro color, según se incorpore una «C» o una «T» en el proceso de extensión de los cebadores (fig. 5-31). La ventaja de esta estrategia de «extensión específica de alelos» es que permite detectar la existencia de ADN mutante incluso en mezclas heterogéneas de células normales y anormales (p. ej., en muestras clínicas procedentes de individuos con sospecha de tumor maligno).
- Diversas técnicas de PCR que emplean fluoróforos permiten detectar la presencia o ausencia de mutaciones en «tiempo real» (es decir, durante la fase exponencial de amplificación del ADN). Esto ha reducido de forma importante el tiempo necesario para la detección de las mutaciones, ya que elimina la digestión por restricción y la electroforesis empleadas en las pruebas de PCR convencionales.
- Las mutaciones que afectan a la longitud del ADN (es decir, deleciones o expansiones) se pueden detectar también con PCR. Como se comentó antes, diversos trastornos, como el síndrome del X frágil, se asocian a repeticiones de trinucleótidos. La figura 5-32 muestra cómo el análisis de PCR se puede utilizar para detectar esta mutación. Se utilizan dos cebadores que flanquean la región afectada por las repeticiones de trinucleótidos en el extremo 5' del gen *FMRI* para amplificar las secuencias interpuestas. Dado que existen grandes diferencias en el número de repeticiones, el tamaño de los productos obtenidos mediante PCR a partir del ADN de individuos normales o con premutaciones será bastante distinto. Estas diferencias de tamaño se identifican mediante una migración diferencial de los productos del ADN amplificados en un gel. En este momento no es posible detectar

la mutación completa mediante PCR, porque el segmento de ADN afectado resulta demasiado grande para una PCR convencional. En estos casos se debe realizar un análisis de inmunotransferencia de Southern del ADN genómico (v. «Inmunotransferencia de Southern»).

MARCADORES POLIMORFOS Y DIAGNÓSTICO MOLECULAR

La detección de mutaciones mediante los métodos comentados antes sólo es posible cuando se conoce el gen responsable de un trastorno genético y se tiene identificada su secuencia. En algunos procesos

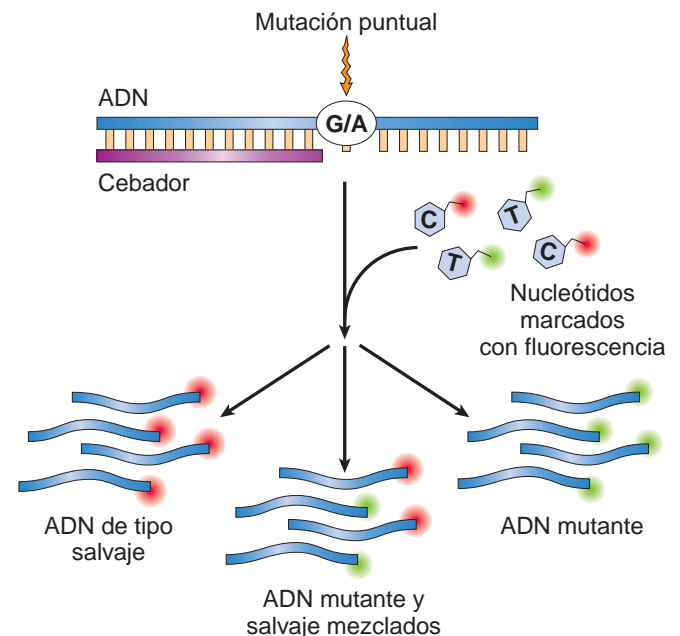


FIGURA 5-31 PCR específica para un alelo para la detección de una mutación en una muestra heterogénea que contiene una mezcla de ADN mutante y normal. Los nucleótidos complementarios frente a los nucleótidos mutantes y de tipo salvaje en la posición de la base estudiada se marcan con distintos fluoróforos, de forma que la incorporación en el producto generado por PCR genera señales fluorescentes de intensidad variable según la relación entre el ADN de tipo mutante y salvaje existente.

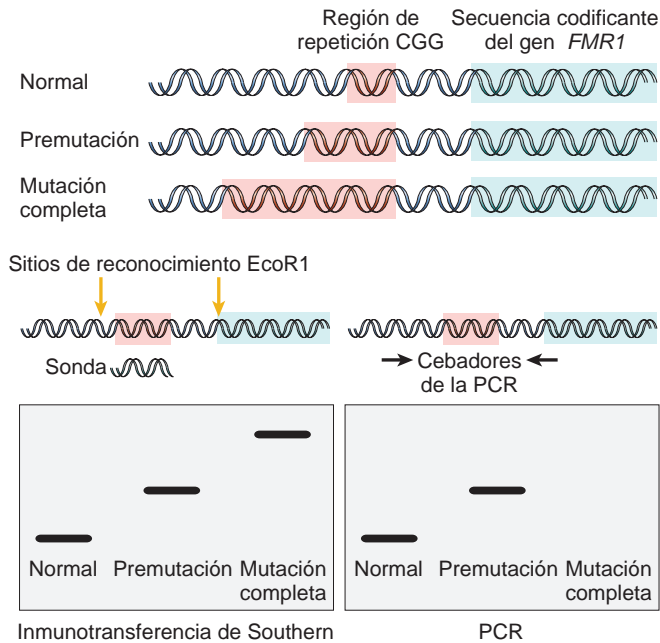


FIGURA 5-32 Aplicación diagnóstica de los análisis mediante PCR e inmunotransferencia de Southern para el diagnóstico del síndrome de X frágil. Con la PCR, las diferencias en el tamaño de las repeticiones de CGG entre la normalidad y la premutación originan productos de distintos tamaños y movilidades. Cuando existe una mutación completa, la región entre los cebadores es demasiado amplia para amplificarla con una PCR convencional. En el análisis de inmunotransferencia de Southern, el ADN se corta mediante enzimas que flanquean la región de la repetición CGG y posteriormente se une a una sonda de ADN complementario, que se liga con la parte del gen afectada. En los varones normales, se reconoce una sola banda pequeña, en los varones con una premutación se observa una banda de peso molecular más elevado y en los que tienen la mutación completa se suele ver una banda muy grande (en general difusa).

de base genética, este tipo de abordaje no resulta posible, bien porque se desconoce el gen causal o porque se trata de una enfermedad multifactorial y no participa un gen único. En estos casos, se pueden emplear marcadores secundarios del genoma, que se llaman también *loci* marcadores, para localizar las regiones de interés en el cromosoma, porque están vinculados con uno o más posibles genes responsables de enfermedad. El *análisis de vinculación* consiste en valorar los *loci* marcadores en miembros de la familia que padecen la enfermedad o tienen el rasgo de interés, asumiendo que los *loci* marcadores próximos al alelo responsable de la enfermedad se transmiten a través del árbol genealógico (desequilibrio de vinculación). Con el tiempo, es posible definir un «haplotipo de enfermedad» basándose en un panel de *loci* marcadores, todos los cuales se cosegregan con el alelo posible responsable de la enfermedad. Al final, el análisis de vinculación permite la localización y el clonaje del alelo de la enfermedad. Los *loci* marcadores empleados en los estudios de vinculación son variaciones que aparecen de forma natural en las secuencias del ADN y que se llaman *polimorfismos*. Dos tipos de polimorfismos genéticos son útiles en el análisis de vinculación. Se trata de los SNP (incluidos los polimorfismos pequeños por inserción-delección) y los polimorfismos de longitud repetida conocidos como repeticiones de minisatélite y microsatélite. A continuación, se describen los dos.

Los SNP aparecen con una frecuencia aproximada de un nucleótido por cada 1.000 pares de bases y se identifican por todo el genoma (es decir, en exones e intrones y en secuencias reguladoras). Sirven

como punto de referencia físico dentro del genoma y como marcador genético cuya transmisión de padre a hijo se puede seguir. Dada la prevalencia por todo el genoma y su relativa estabilidad, es posible utilizar los SNP para el análisis de vinculación en la identificación de haplotipos asociados a la enfermedad.

El ADN humano contiene secuencias repetitivas cortas de ADN que generan los llamados *polimorfismos de longitud repetida*. Estos polimorfismos se suelen subdividir en función de su longitud en repeticiones microsatélites y minisatélites. Los microsatélites suelen medir menos de una kilobase y se caracterizan por un tamaño del segmento repetido de 2-6 pares de bases. Las repeticiones de tipo minisatélites son en comparación más grandes (1-3 kilobases) y el motivo repetido suele ser de 15-70 pares de bases. Es importante destacar que el número de repeticiones es muy variable tanto en los microsatélites como en los minisatélites dentro de una población determinada, y por esto estas tiras de ADN se pueden emplear con bastante eficacia para el análisis de vinculación genética. Los microsatélites y los minisatélites de menor tamaño se distinguen con facilidad empleando cebadores de PCR que flanquean la región repetida (fig. 5-33A). Observe en el ejemplo de la figura 5-33 que tres alelos distintos dan lugar a productos de PCR de distinta longitud (por eso se llaman «polimorfismos de longitud»).

El análisis de vinculación puede resultar útil para el diagnóstico prenatal o presintomático de trastornos como la enfermedad de Huntington o la poliquistosis renal autosómica dominante, aunque en ambos casos se conoce el gen asociado a la enfermedad. En general, cuando se conoce el gen asociado a una enfermedad, el método de elección será la detección de la mutación mediante secuenciación directa. Sin embargo, cuando la enfermedad se produce por distintas mutaciones en un gen determinado (p. ej., *fibrilina 1*, v. antes) y la secuenciación del gen no resulta práctica o es negativa, pero existe una elevada sospecha clínica, puede resultar útil el análisis de vinculación. La figura 5-33B ilustra el uso posible de los polimorfismos de microsatélites para la detección de la herencia de la poliquistosis renal autosómica dominante. En este caso, el alelo C, que da lugar a un producto más grande en la PCR que el alelo A o B, es el portador del gen relacionado con la enfermedad. Por tanto, todos los individuos portadores del alelo C estarán afectados.

Las pruebas para detección de polimorfismos genéticos también resultan importantes en muchos otros ámbitos de la medicina, incluida la determinación de la familiaridad y la identidad en el trasplante, la genética del cáncer, las pruebas de paternidad y los estudios forenses. Dado que los marcadores microsatélites aparecen dispersos por todo el genoma humano y muestran un alto grado de polimorfismo, resultan ideales para distinguir a dos individuos y para seguir la transmisión de un marcador de un progenitor a un hijo. Se han validado muchos paneles de estudios de PCR con marcadores de microsatélites, que actualmente se emplean de forma rutinaria en las pruebas de paternidad o los estudios criminalísticos. Dado que la PCR se puede realizar incluso sobre muestras biológicas muy degradadas, la tecnología del ADN resulta fundamental para las identificaciones forenses. Se han aplicado las mismas pruebas para la detección y cuantificación de quimerismos del trasplante en los trasplantes medulares alogénicos.

Polimorfismos y análisis de toda la longitud del genoma (GWAS)

Como se comentó antes, los análisis de vinculación que emplean ADN de la familia afectada han sido empleados para detectar la existencia de genes con efectos importantes y elevada penetrancia,

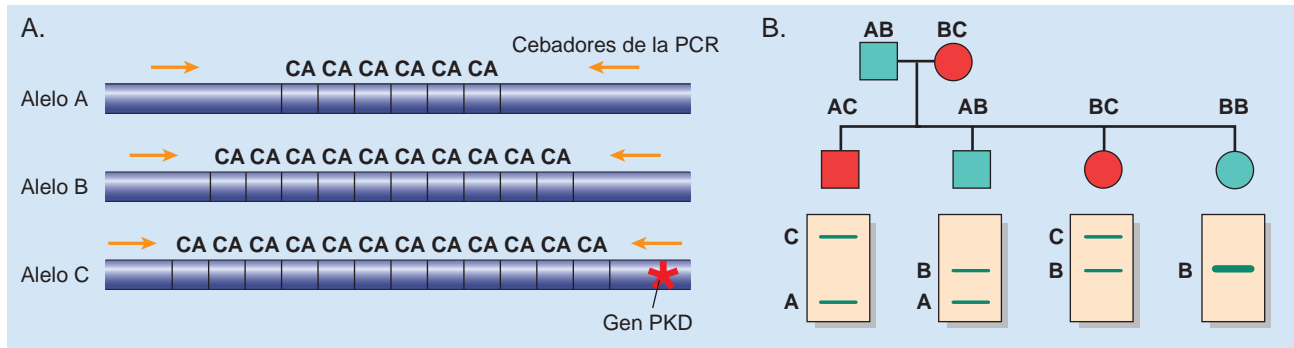


FIGURA 5-33 Polimorfismos del ADN secundarios a un número variable de repeticiones CA. Los tres alelos producen productos de distintos tamaños en la PCR, lo que permite identificar los orígenes a partir de cromosomas específicos. En el ejemplo que se muestra, el alelo C está relacionado con una mutación responsable de la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD). Se muestra la teórica aplicación de esta para detectar qué descendientes son portadores del gen relacionado con la enfermedad (símbolos rojos) en un árbol genealógico simulado. Varones (cuadrados), mujeres (círculos).

que son los que dan origen a las enfermedades de tipo mendeliano. Sin embargo, los análisis parecidos sobre trastornos complejos (multifactoriales) no han tenido éxito, dado que los estudios de vinculación convencionales carecen de potencia estadística suficiente para detectar variantes de poco efecto y baja penetrancia, que son características de los genes que participan en las enfermedades complejas.

Parece que estas limitaciones se han superado mediante los estudios de asociación en toda la longitud del genoma (GWAS), un potente método para identificar variantes genéticas asociadas a un aumento del riesgo de desarrollo de una enfermedad concreta.⁷⁸ Estas variantes pueden ser causales o pueden estar en *desequilibrio de vinculación* con otras variantes genéticas que sean las responsables reales del mayor riesgo. En los estudios GWAS, se analiza todo el genoma de cohortes amplias de personas normales y pacientes afectados por una enfermedad (en lugar de estudiar familias) para detectar variantes o polimorfismos genéticos, que estén sobrerrepresentados en los enfermos. Esta técnica permite identificar regiones del genoma que contienen un gen o genes variantes, que confieren susceptibilidad a la enfermedad. La variante causal dentro de esta región se identifica de forma provisional con el abordaje del «gen candidato», en el que se seleccionan genes en función del grado de asociación con la enfermedad y de si su supuesta función biológica se relaciona o no con la enfermedad en estudio. Por ejemplo, una variante de un gen cuyo producto regule el tono del músculo liso vascular (p. ej., angiotensinógeno) es un potente candidato como factor que condiciona el riesgo de hipertensión. Sin embargo, resulta evidente que en algunos casos no se esperaba que un gen se relacionara con una enfermedad determinada a partir de los conocimientos previos, y estas sorpresas son uno de los beneficios que aporta la naturaleza sistemática y exenta de sesgos del GWAS.

El GWAS se ha convertido en realidad por dos grandes logros tecnológicos. En primer lugar, la culminación del llamado proyecto «HapMap», que ha aportado unos patrones de desequilibrio en vinculación más completos para los tres grupos étnico-raciales más importantes a partir del mapeo de los polimorfismos de un solo nucleótido en toda la longitud del genoma (SNP). Ahora es posible dividir todo el genoma humano en bloques llamados «haplotipos», que contienen números variables de SNP contiguos en el mismo cromosoma y que están en desequilibrio de vinculación y se heredan juntos de forma agregada. En consecuencia, en lugar de buscar un solo SNP en el genoma humano, es posible obtener una información comparable sobre el ADN compartido buscando haplotipos

compartidos, mediante el uso de un pequeño número de SNP que «marcan» o identifican un haplotipo específico. En segundo lugar, ahora se puede genotipar de forma simultánea cientos de miles o millones de SNP de una sola vez y de una forma rentable usando la tecnología de chips de SNP de alta densidad. La figura 5-34 muestra cómo se emplea la información publicada del «HapMap» para fabricar chips de SNP que permiten analizar haplotipos en toda la longitud del genoma de una forma no sesgada. Para ello, se analiza el ADN de una cohorte de individuos con un rasgo definido (p. ej., hipertensión) usando chips de SNP para los haplotipos que están sobrerrepresentados en comparación con los individuos sin este rasgo (es decir, controles). A continuación, se realiza un estudio de «genes candidatos» como el descrito antes para localizar el gen causal (y en algunos casos el polimorfismo funcional dentro del gen) asociado al rasgo.

Además de arrojar luz sobre alguno de los trastornos más frecuentes en las personas, como diabetes, hipertensión, coronariopatía, esquizofrenia y otros trastornos mentales y el asma, el GWAS también ha permitido identificar *loci* genéticos que modulan algunos rasgos cuantitativos frecuentes en humanos, como la talla, la masa corporal, el color del cabello o los ojos y la densidad ósea. El National Human Genome Research Institute (www.genome.gov) mantiene un catálogo de GWAS actualizado, en el que actualmente se recogen más de 200 estudios, aunque cada vez el número es mayor. La potencia del GWAS se pone claramente de manifiesto por el hecho de que en muy poco tiempo ha conseguido identificar casi una docena de genes que suponen un riesgo de diabetes de tipo 2, de los cuales uno en concreto, *TCF7L2*, se ha considerado un importante gen candidato (v. un comentario más detallado en capítulo 24).

El coste cada vez menor del genotipado de un paciente concreto para detectar los SNP que pudieran suponer un riesgo de enfermedades multifactoriales diversas a lo largo de su vida está generando preocupación entre la comunidad biomédica, porque dicha información podría ser empleada para discriminar a estas personas a la hora de seleccionar un trabajo o contratar un seguro médico. En EE. UU., se elaboró en 2008 una ley que prohíbe de forma explícita discriminar a una persona según su constitución genética.

ANÁLISIS MOLECULAR DE LAS ALTERACIONES GENÓMICAS

Un número importante de alteraciones genéticas se deben a deleciones extensas, duplicaciones o reordenamientos más complejos,

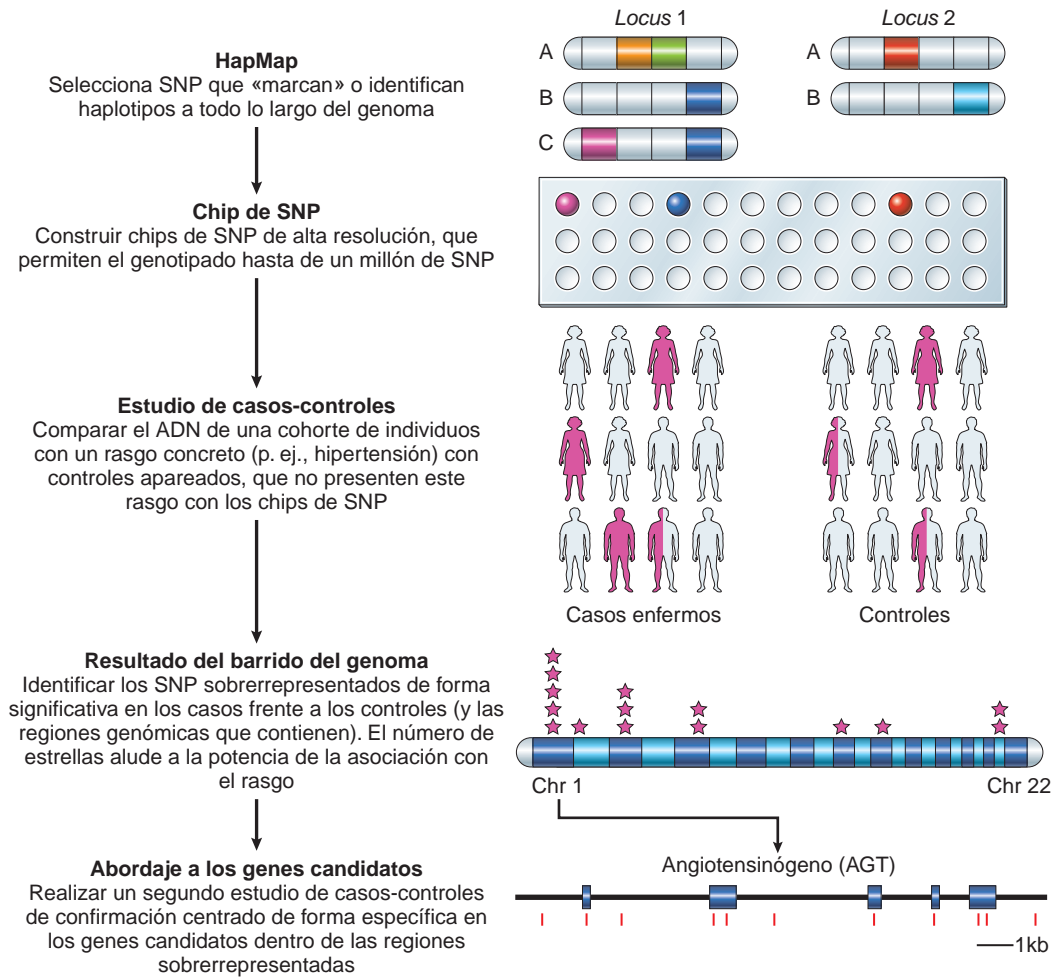


FIGURA 5-34 Esquema general para la realización de estudios de asociación en todo el genoma (GWAS). Usando los datos «HapMap» disponibles para el público, el genoma humano se divide en «haplotipos» o regiones de ADN contiguas que se heredan en bloque, cada una de las cuales se identifican gracias a uno o unos pocos SNP «marcadores», que identifican el haplotipo. En el ejemplo que se muestra, el *locus 1* contiene tres haplotipos definidos por distintas combinaciones de SNP, de forma que el blanco representa la secuencia más frecuente «normal» y cada color alude a un SNP distinto; por tanto, estos haplotipos se pueden distinguir estudiando de forma exclusiva los SNP «marcadores» azules y morados. Posteriormente, se construyen SNP de alta densidad que contienen estos SNP «marcadores» para permitir una valoración no sesgada en toda la amplitud del genoma de los haplotipos compartidos entre las poblaciones enferma y control. Es importante recordar que «enfermedad» alude a cualquier fenotipo definido y que podría ser una enfermedad real, como la hipertensión, o sencillamente un rasgo cuantitativo, como el color del cabello o los ojos. A continuación, se obtiene ADN de las dos cohortes y se analiza para detectar sobre-representación de SNP en la población de enfermos («casos») frente a las muestras control: este proceso se denomina estudio de casos-controles. Las regiones de interés más frecuentes que se comparten en el genoma se examinan luego para encontrar genes candidatos de interés; un ejemplo que se muestra es la búsqueda de *loci* asociados a la hipertensión, entre los que destaca el *angiotensinógeno*, un gen del cromosoma 1 cuyo producto regula el tono muscular liso vascular. El paso final es realizar un segundo estudio de casos-controles, pero esta vez usando los SNP localizados dentro del gen de interés para confirmar o descartar la asociación con el rasgo; este estudio se suele realizar en una población independiente de la primera en la que se hizo el GWAS inicial. En este ejemplo, los SNP concretos dentro del gen del angiotensinógeno se representan como barras rojas verticales, y estos SNP se analizan en la segunda ronda de estudio de casos-controles. (Modificado de Mathew CG: New links to the pathogenesis of Crohn disease provided by genome-wide association scans. *Nat Rev Genet* 9(1):9–14, 2008.)

que no resultan fáciles de estudiar mediante métodos de PCR o análisis de secuencias. Estas alteraciones «genómicas» se pueden analizar con distintas técnicas basadas en la hibridación.

Inmunotransferencia de Southern

Es posible detectar cambios en la estructura de *loci* específicos mediante inmunotransferencia de Southern, que consiste en la hibridación de sondas radiomarcadas específicas para una secuencia con el ADN genómico que se digiere previamente con enzimas de restricción y se separa mediante electroforesis en gel. La sonda suele detectar una banda de línea germinal en individuos sanos. Es importante recordar que se necesita una muestra de ADN normal para

comparar el patrón del ADN problema. Con la introducción de la FISH y la tecnología de micromatrices, actualmente la inmunotransferencia de Southern se utiliza menos, aunque sigue siendo útil para la detección de enfermedades por expansión de trinucleótidos amplios, incluido el síndrome del X frágil (v. fig. 5-32) y también para la detección de reordenamientos clonales del gen de las inmunoglobulinas en el diagnóstico de los linfomas. Esta última indicación se está sustituyendo por métodos de PCR.

Hibridación fluorescente *in situ*

La FISH emplea sondas de ADN que reconocen secuencias específicas frente a regiones particulares del cromosoma. Como parte del

Proyecto Genoma Humano, se crearon grandes bibliotecas de cromosomas bacterianos artificiales, que incluyen todo el genoma humano. El ADN humano inserto en estos clones mide un orden de 100.000-200.000 pares de bases, lo que define el límite de resolución de la FISH para la identificación de cambios cromosómicos. Estos clones del ADN se marcan con colorantes fluorescentes y se aplican sobre extensiones de metafases o núcleos en interfaz. La sonda se hibrida con su secuencia genómica homóloga y de este modo marca una región cromosómica específica, que se puede visualizar con el microscopio de fluorescencia. La capacidad de la FISH de evitar la necesidad de dividir las células resulta de extremo valor cuando se necesita un diagnóstico rápido (p. ej., para decidir si se trata a un paciente con leucemia mieloide aguda con ácido retinoico, que sólo resulta eficaz en un subtipo específico de esta leucemia, que tiene una translocación cromosómica que implica al gen del receptor del ácido retinoico [v. capítulo 14]). La FISH se puede realizar sobre muestras prenatales (p. ej., células obtenidas mediante amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales o sangre de cordón umbilical), en linfocitos de sangre periférica, en improntas de biopsias de cáncer e incluso en tejidos de archivo. La FISH se ha empleado para detectar alteraciones numéricas en los cromosomas (aneuploidía) (v. fig. 5-20) y también para demostrar microdeleciones sutiles (v. fig. 5-22) o translocaciones complejas que no se detectan en un cariotipado convencional; también se aplica para el análisis de amplificación génica (p. ej., *HER2/NEU* en cáncer de mama o amplificación de *N-MYC* en neuroblastomas) y para el mapeo de nuevos genes de interés aislados en sus *loci* cromosómicos. La pintura de cromosomas

es una ampliación de la FISH, en la que se preparan sondas para cromosomas completos. El número de cromosomas que se pueden detectar de forma simultánea en esta pintura de cromosomas viene limitado por la disponibilidad de colorantes fluorescentes que emiten longitudes de onda de luz visibles distintas. Esta limitación se ha superado mediante la introducción del cariotipado espectral (llamado también FISH multicolor). En esta técnica se emplea una combinación de cinco fluorocromos y unas señales generadas por el ordenador adecuadas para elaborar una imagen de todo el genoma (fig. 5-35). El cariotipado espectral es tan potente que se puede llamar con todo criterio «cariotipado espectacular».

Hibridación genómica comparada basada en matrices (CGH de matrices)

El comentario previo hace evidente que la FISH exige del conocimiento previo de una o unas pocas regiones cromosómicas específicas que se sospechen alteradas en la muestra de prueba. Sin embargo, también es posible detectar alteraciones genómicas sin conocer previamente cuáles pueden ser, empleando para ello una estrategia global, como el CGH de matrices. En esta prueba se marcan el ADN de estudio y el de referencia (normal) con dos colorantes fluorescentes distintos (con frecuencia Cy5 y Cy3, que emiten fluorescencia roja y verde, respectivamente) (fig. 5-36). A continuación se hibridan las muestras marcadas de forma distinta en un portaobjetos que contiene las sondas de ADN que cubren todo el genoma humano a intervalos regulares y que suele cubrir los 22 autosomas y el cromosoma X. Si las

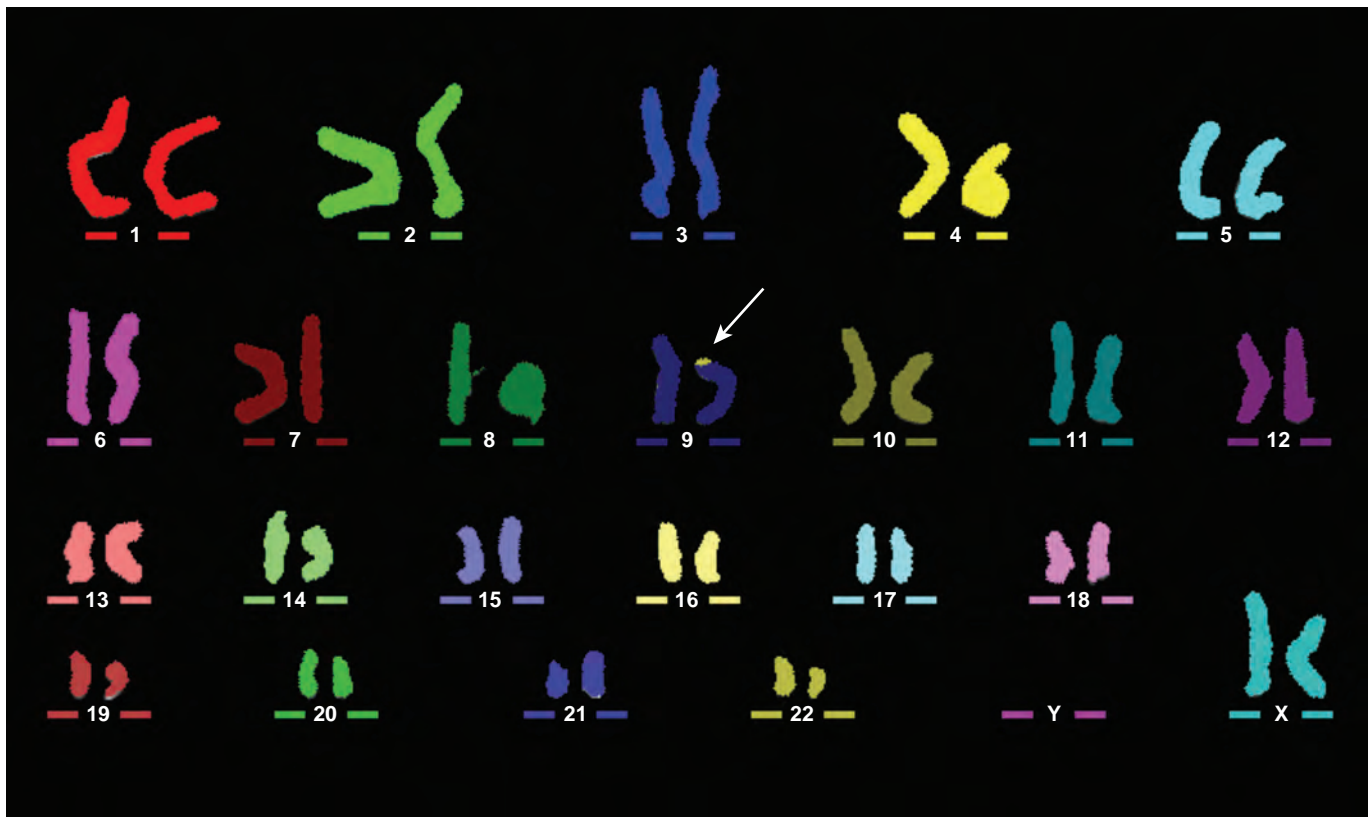


FIGURA 5-35 Estudios de FISH usando FISH multicolor en un niño con una alteración no determinada. Esta técnica utiliza sondas marcadas de forma proporcional con 23 mezclas distintas de 5 fluoróforos de forma que se crea un «color» único para cada cromosoma. Este análisis mostró un cromosoma 9 derivado, en el que 9p contenía material adicional de 22q. (Por cortesía del Dr. Stuart Schwartz, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL.)

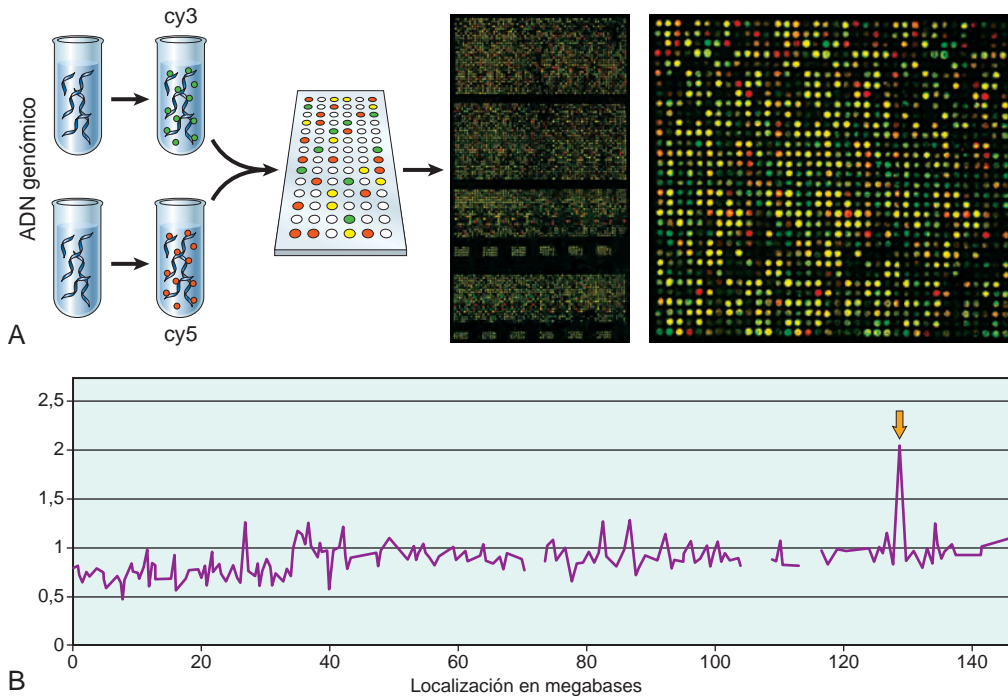


FIGURA 5-36 **A.** CGH en matriz que se realiza mediante la hibridación de ADN «de prueba» marcado de forma fluorescente y ADN «control» en un portal que contiene miles de sondas que se corresponden con regiones definidas del cromosoma en el genoma humano. La resolución de las pruebas de CGH en matriz más frecuentes oscila entre 200 y 500 kilobases. Una imagen a mayor aumento de la matriz muestra las alteraciones en el número de copias de la muestra de «prueba» (Cy5, rojo), que incluyen regiones de amplificación (puntos con un exceso de señales rojas) y delección (puntos con un exceso de señales verdes); los puntos amarillos se corresponden con regiones que contienen el número de copias diploide normal. **B.** Las señales de hibridación se digitalizan, lo que da lugar a un cariotipo virtual de la muestra de «prueba». En el ejemplo que se ilustra, la CGH en matriz de una línea de células tumorales identifica una amplificación del brazo largo distal del cromosoma 8, que se corresponde con un aumento del oncogén *MYC*. (**A**, tomado de Snijders AM et al.: Assembly of microarrays for genome-wide measurement of DNA copy number. Nat Genet 29:263, 2001. Web Figure A, Copyright 2001. Reproducido con autorización de Macmillan Publishers Ltd.)

contribuciones de las dos muestras para una región cromosómica determinada son iguales (es decir, la muestra de estudio es diploide), todos los puntos de la matriz mostrarán una fluorescencia amarilla (que es resultado de una mezcla igual de colorante verde y rojo). Por el contrario, cuando la muestra en estudio presenta un exceso de ADN en una región determinada de un cromosoma (p. ej., por una amplificación), se observará el correspondiente exceso de señal del colorante con el cual estuviera marcada la muestra. Si se produjera una delección, sucedería justo lo contrario y se marcaría un exceso del colorante con el que estuviera marcada la muestra de referencia. Las amplificaciones y delecciones en la muestra de prueba se pueden localizar ahora mucho mejor, a menudo hasta unos pocos miles de pares de bases. Las matrices más recientes consiguen incluso mejores resoluciones, porque cuentan con más de 100.000 sondas en cada matriz, y en este momento se están utilizando para descubrir alteraciones en el número de copias en distintos procesos patológicos, que van desde el cáncer al autismo. El CGH mediante matrices se emplea de forma habitual en casos de retraso mental o del desarrollo de origen desconocido o en niños con rasgos dismórficos, cuyos cariotipos son negativos.

Como se ha comentado antes en este capítulo, las CNV son una fuente recientemente descrita de polimorfismos genéticos, que se descubrieron con la tecnología de CGH de matrices. Aunque resulta intrigante para comprender las notables diferencias que existen entre los genomas individuales, la interpretación clínica de los datos obtenidos con CGH de matrices puede resultar problemática.⁷⁹ En general, existen muchas CNV cuando se comparan dos genomas

que comprenden millones de bases de ADN. Decidir cuál de los cambios específicos corresponde a un polimorfismo benigno o a una duplicación o delección esenciales para el desarrollo de una enfermedad puede resultar difícil. Actualmente se dispone de bases de datos sobre CNV que resultan muy útiles para decidir la importancia de una CNV dudosa. Otra limitación de las actuales plataformas de CGH es que no permiten la detección de translocaciones equilibradas, porque existe un reordenamiento, pero no se produce pérdida ni ganancia de material genético. A pesar de todo, la sensibilidad inmensamente mayor de los abordajes moleculares debería convertir a pruebas como la CGH de matrices en estudios diagnósticos genómicos de primera línea con capacidad de sustituir al cariotipado convencional.

ALTERACIONES EPIGENÉTICAS

La epigenética se define como el estudio de las modificaciones *hereditarias del ADN o de la cromatina, que no modifican la secuencia del ADN en sí misma*. Ejemplos de este tipo de modificaciones son la metilación del ADN y la metilación y acetilación de las histonas. Nuestros conocimientos acerca de estos tipos de alteraciones moleculares están aumentando con rapidez, y resulta evidente que las modificaciones epigenéticas son fundamentales para el desarrollo humano normal, incluidas la regulación de la expresión de genes específicos de tejidos, la inactivación del cromosoma X y la impronta, y también para comprender las alteraciones celulares implicadas en el proceso de envejecimiento y el cáncer.^{80,81}

La expresión genética se suele correlacionar con el nivel de metilación del ADN, sobre todo de las citosinas situadas de forma específica en las regiones promotoras ricas en dinucleótidos CG conocidas como islotes CpG. Como se comentó antes en la sección sobre impronta genómica, el aumento de la metilación de estos *loci* se asocia a unos patrones específicos simultáneos de metilación y acetilación de las histonas. Un número cada vez mayor de enfermedades debe ser sometido al análisis de la metilación de promotores; por ejemplo, para el diagnóstico del síndrome del X frágil, en el que la hipermetilación determina el silenciamiento de *FMR1*. El análisis de metilación resulta esencial también en el diagnóstico de los síndromes de Prader-Willi y Angelman.

Dado que la secuenciación tradicional de Sanger no permite detectar por sí sola la metilación del ADN, se han desarrollado otras técnicas para descubrir estas modificaciones químicas. Un abordaje frecuente es tratar el ADN genómico con bisulfito sódico, una sustancia química que convierte las citosinas no metiladas en uracilo, al tiempo que las citosinas metiladas quedan protegidas frente a la modificación. Un ensayo denominado PCR específico para la metilación utiliza dos conjuntos de cebadores de PCR para analizar *loci* de ADN únicos: uno detecta una secuencia de ADN con citosinas no metiladas (que se convierten en uracilos tras el tratamiento con bisulfito) y la otra para detectar secuencias de ADN con secuencias metiladas (que siguen siendo citosinas tras el tratamiento con bisulfitos).⁸² Se están desarrollando técnicas adicionales que permiten obtener una imagen a lo largo de todo el genoma del ADN alterado por mecanismos epigenéticos. Estas técnicas se basan en la capacidad de detectar las modificaciones de las histonas, como la metilación y la acetilación (que, igual que la metilación del ADN, son reguladores importantes de la expresión génica), mediante el uso de anticuerpos frente a histonas modificadas de forma específica. Estos anticuerpos se pueden emplear para atraer secuencias de ADN ligadas, un método que se llama inmunoprecipitación de la cromatina (ChIP). Es posible amplificar y analizar estas secuencias atraídas mediante hibridación con micromatrices («ChIP sobre chip») o mediante secuenciación («ChIP-Seq») para mapear genes modificados por mecanismos epigenéticos en todo el genoma.^{83,84}

ANÁLISIS DEL ARN

Los cambios del ADN determinan alteraciones de la expresión del ARNm; por tanto, en principio debería ser posible emplear el análisis de la expresión del ARNm para el diagnóstico de enfermedades genéticas. Sin embargo, desde una perspectiva práctica se prefiere el diagnóstico basado en el ADN, ya que este es mucho más estable. A pesar de todo, el análisis del ARN resulta esencial en varios campos del diagnóstico molecular. La aplicación más importante es la detección y cuantificación de virus ARN, como VIH y virus de la hepatitis C. Además, el perfil de expresión del ARNm (descrito en los capítulos 7 y 23) se está convirtiendo con rapidez en una herramienta importante para la estratificación molecular de los tumores. En algunos casos, las células tumorales que son portadoras de translocaciones cromosómicas concretas se detectan con una mayor sensibilidad mediante el análisis del ARNm (p. ej., la fusión de *BCR-ABL* en la LMC). El motivo fundamental es que la mayor parte de las translocaciones se producen en localizaciones dispersas dentro de intrones particulares, que pueden alcanzar gran tamaño, superando la capacidad de la amplificación mediante PCR convencional.

Dado que los intrones se eliminan durante la separación para la formación del ARNm, el análisis mediante PCR sería posible si primero se convirtiera en ADNc mediante una transcriptasa inversa. La PCR realizada sobre ADNc es el método de elección para detectar enfermedad mínima residual en pacientes con leucemia mieloide crónica (v. capítulo 13).

Para terminar, se debe recordar que los progresos en la identificación de la base genética de las enfermedades humanas prometen ser rompedores en años venideros. Un campo totalmente nuevo de medicina personalizada y genómica espera su desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

1. International Human Genome Sequencing Consortium: Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* 431:931, 2004.
2. Plomin R, Schalkwyk LC: Microarrays. *Dev Sci* 10:19, 2007.
3. Gresham D, et al: Comparing whole genomes using DNA microarrays. *Nat Rev Genet* 9:291, 2008.
4. Iafrate AJ, et al: Detection of large-scale variation in the human genome. *Nat Genet* 36:949, 2004.
5. Sebat J, et al: Large-scale copy number polymorphism in the human genome. *Science* 305:525, 2004.
6. Redon R, et al: Global variation in copy number in the human genome. *Nature* 444:444, 2006.
7. Esteller M: Epigenetics and cancer. *N Engl J Med* 358:1148, 2008.
8. Bayat A: Science, medicine, and the future: bioinformatics. *BMJ* 324:1018, 2002.
9. Jay C, et al: miRNA profiling for diagnosis and prognosis of human cancer. *DNA Cell Biol* 26:293, 2007.
10. Eulalio A, et al: Getting to the root of miRNA-mediated gene silencing. *Cell* 132:9, 2008.
11. Rimoin DL, et al: Nature and frequency of genetic disease. In Rimoin DL, editor: *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1997, p. 32.
12. Ensenauer RE, et al: Primer on medical genomics. Part VIII: essentials of medical genetics for the practicing physician. *Mayo Clin Proc* 78:846, 2003.
13. Willard HF: Tales of the Y chromosome. *Nature* 423:810, 2003.
14. Gomase VS, et al: Pharmacogenomics. *Curr Drug Metab* 9:207, 2008.
15. Ramirez F, Dietz HC: Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 17:252, 2007.
16. Judge DP, Dietz HC: Therapy of Marfan syndrome. *Ann Rev Med* 59:43, 2008.
17. Mao JR, Bristow J: The Ehlers-Danlos syndrome: on beyond collagens. *J Clin Invest* 107:1063, 2001.
18. Yeowell HN, Walker LC: Mutations in the lysyl hydroxylase 1 gene that result in enzyme deficiency and the clinical phenotype of Ehlers-Danlos syndrome type VI. *Mol Genet Metab* 71:212, 2000.
19. Pepin MG, Byers PH: Ehler-Danlos syndrome, vascular type. *Gene Rev*. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=eds4> (2006).
20. Wenstrup R, De Paepe A: Ehler-Danlos syndrome, classic type. *Gene Rev*. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=edsv> (2007).
21. Soutar AK, Naoumova RP: Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 4:214, 2007.
22. Vellodi A: Lysosomal storage disorders. *Br J Hematol* 128:413, 2004.
23. Fan JQ: A counterintuitive approach to treat enzyme deficiencies: use of enzyme inhibitors for restoring mutant enzyme activity. *Biol Chem* 389:1, 2008.
24. Kaback MM: Hexosaminidase A deficiency. *Gene Rev*. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=tay-sachs> (2006).
25. Schuchman EH: The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inher Metab Dis* 30:654, 2007.
26. Liu B, et al: Receptor-mediated and bulk-phase endocytosis cause macrophage and cholesterol accumulation in Niemann-Pick C disease. *J Lipid Res* 48:1710, 2007.
27. Pastores GM, Hughes DA: Gaucher disease. *Gene Rev*. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=gaucher> (2008).
28. Clarke LA: Mucopolysaccharidosis type I. *Gene Rev*. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=mps1> (2007).
29. Martin RA: Mucopolysaccharidosis type II. *Gene Rev*. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=hunter> (2007).
30. Ozen H: Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol* 13:2541, 2007.

31. Shin YS: Glycogen storage disease: clinical, biochemical, and molecular heterogeneity. *Semin Pediatr Neurol* 13:115, 2006.
32. Bali DS, Chen YT: Glycogen storage disease type I. *Gene Rev*. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=gsd1> (2006).
33. Arenas J et al: Glycogen storage disease type V. *Gene Rev*. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=gsd5> (2007).
34. Tinkle BT, Leslie N: Glycogen storage disease type II (Pompe disease). *Gene Rev*. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=gsd2> (2007).
35. Introne WJ et al: Alkaptonuria. *Gene Rev*. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=alkap> (2007).
36. Lango H, Weedon MN: What will whole genome searches for susceptibility genes for common complex disease offer to clinical practice? *J Internal Med* 263:16, 2007.
37. Roizen NJ, Patterson D: Down's syndrome. *Lancet* 361:1281, 2003.
38. Izraeli S, et al: Trisomy of chromosome 21 in leukemogenesis. *Blood Cells Mol Dis* 39:156, 2007.
39. Patterson D: Genetic mechanisms involved in the phenotype of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 13:199, 2007.
40. Antonarakis SE, et al: Chromosome 21 and Down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet* 5:725, 2004.
41. Sullivan KE: Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome. *Immunol Allergy Clin N Am* 28:353, 2008.
42. Arinami T: Analyses of the associations between the genes of 22q11 deletion syndrome and schizophrenia. *J Hum Genet* 51:1037, 2006.
43. Ross MT, et al: The sequences of the human sex chromosomes. *Curr Opin Genet Dev* 16:213, 2006.
44. Lyon MF: X-chromosome inactivation and human genetic disease. *Acta Paediatr* 91 (Suppl):107, 2002.
45. Salstrom JL: X-inactivation and the dynamic maintenance of gene silencing. *Mol Genet Metab* 92:56, 2007.
46. Heard E, Disteché M: Dosage compensation in mammals: fine-tuning the expression of the X chromosome. *Genes Dev* 20:1848, 2006.
47. Hawley RS: The human Y chromosome: rumors of its death have been greatly exaggerated. *Cell* 113:825, 2003.
48. Visootsak J, Graham JM, Jr: Klinefelter syndrome and other sex chromosomal aneuploidies. *Orphanet J Rare Dis* 1:42, 2006.
49. Bojesen A, Gravholt CH: Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol* 4:192, 2007.
50. Ferlin A, et al: Genetic causes of male infertility. *Reprod Toxicol* 22:133, 2006.
51. Hjerrild BE, et al: Turner syndrome and clinical treatment. *Br Med Bull* 86:77, 2008.
52. Bondy CA: Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. *Congenit Heart Dis* 3:2, 2008.
53. Marchini A, et al: SHOX at a glance: from gene to protein. *Arch Physiol Biochem* 113:116, 2007.
54. McLaughlin DT, Donahoe PK: Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 350:367, 2004.
55. Ortenberg J, et al: SRY gene expression in the ovotestes of XX true hermaphrodites. *J Urol* 167:1828, 2002.
56. Brinkmann AO: Molecular basis of androgen insensitivity. *Mol Cell Endocrinol* 179:105, 2001.
57. Lutz RE: Trinucleotide repeat disorders. *Semin Pediatr Neurol* 14:26, 2007.
58. Orr HT, Zoghbi HY: Trinucleotide repeat disorders. *Annu Rev Neurosci* 30:575, 2007.
59. Shao J, Diamond MI: Polyglutamine diseases: emerging concepts in pathogenesis and therapy. *Hum Mol Genet* 16:R115, 2007.
60. Debacker K, Kooy RF: Fragile sites and human disease. *Hum Mol Genet* 16:R150, 2007.
61. Penagarikano O, et al: The pathophysiology of fragile X syndrome. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 8:109, 2007.
62. Venkitaramani DV, Lombroso PJ: Molecular basis of genetic neuropsychiatric disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 16:541, 2007.
63. Bear MF, Fragile X, et al: translation in action. *Neuropsychopharmacology* 33:84, 2008.
64. Garber KB, et al: Fragile X syndrome. *Eur J Hum Genet* 16:666, 2008.
65. Haas RH, et al: Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians. *Pediatrics* 120:1326, 2007.
66. Schapira AH: Mitochondrial disease. *Lancet* 368:70, 2006.
67. Mancuso M, et al: Mitochondrial DNA-related disorders. *Biosci Rep* 27:31, 2007.
68. Man PY, Turnbull DM, et al: Leber hereditary optic neuropathy. *J Med Genet* 39:162, 2002.
69. Wood AJ, Oakey RJ: Genomic imprinting in mammals: emerging themes and established theories. *PLoS Genet* 2:e147, 2006.
70. Chen C, et al: Prader-Willi syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 46:580, 2007.
71. Williams CA: Neurological aspects of the Angelman syndrome. *Brain Dev* 27:88, 2005.
72. Lalande M, Calciano MA: Molecular epigenetics of Angelman syndrome. *Cell Mol Life Sci* 64:947, 2007.
73. Bernards A, Gusella JF: The importance of genetic mosaicism in human disease. *N Engl J Med* 331:1447, 1994.
74. American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 88 December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 110:1459, 2007.
75. Metzker ML: Emerging technologies in DNA sequencing. *Genome Res* 15:1767, 2005.
76. Gresham D, Dunham MJ, et al: Comparing whole genomes using DNA microarrays. *Nat Rev Genet* 9:291, 2008.
77. Shendure J, et al: Accurate multiplex polony sequencing of an evolved bacterial genome. *Science* 309:1728, 2005.
78. Altshuler D, Daly MJ, Lander ES: Genetic mapping of human disease. *Science* 322:881, 2008.
79. Beaudet AL, Belmont JW: Array-based DNA diagnostics: let the revolution begin. *Ann Rev Med* 59:113, 2008.
80. Esteller M: Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 358:1148, 2008.
81. Gosden RG, Feinberg AP: Genetics and epigenetics—nature's pen-and-pencil set. *N Engl J Med* 356:731, 2007.
82. Herman JG, et al: Methylation-specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG islands. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:9821, 1996.
83. Wu J, et al: ChIP—chip comes of age for genome-wide functional analysis. *Cancer Res* 66:6899, 2006.
84. Barski A, et al: High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. *Cell* 129:823, 2007.

Enfermedades del sistema inmunitario

Respuesta inmunitaria normal

Inmunidad innata

Inmunidad adaptativa

Componentes del sistema inmunitario: células, tejidos y moléculas seleccionadas

Células del sistema inmunitario

Tejidos del sistema inmunitario

Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH): sistema de presentación de péptidos de la inmunidad adaptativa

Citocinas: moléculas mensajeras del sistema inmunitario

Visión de conjunto de la activación linfocítica y de las respuestas inmunitarias

Presentación y reconocimiento de los antígenos

Inmunidad celular: activación de los linfocitos T y eliminación de microorganismos intracelulares

Inmunidad humoral: activación de los linfocitos B y eliminación de microorganismos extracelulares

Deterioro de las respuestas inmunitarias y memoria inmunitaria

Hipersensibilidad y trastornos autoinmunitarios

Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad

Hipersensibilidad inmediata (tipo I)

Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II)

Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III)

Hipersensibilidad mediada por linfocitos T (tipo IV)

Enfermedades autoinmunitarias

Tolerancia inmunitaria

Mecanismos de la autoinmunidad: principios generales

Características generales de las enfermedades autoinmunitarias

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Espectro de autoanticuerpos en el LES

Etiología y patogenia del LES

Lupus eritematoso inducido por fármacos

Artritis reumatoide

Síndrome de Sjögren

Etiología y patogenia

Esclerosis sistémica (esclerodermia)

Etiología y patogenia

Miopatías inflamatorias

Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

Poliarteritis nudosa y otras vasculitis

Rechazo de los trasplantes de órganos

Mecanismos del reconocimiento y el rechazo de los aloinjertos

Rechazo de los injertos renales

Trasplante de otros órganos sólidos

Trasplante de células hematopoyéticas

Síndromes de inmunodeficiencia

Inmunodeficiencias primarias

Agammaglobulinemia ligada a X (agammaglobulinemia de Bruton)

Inmunodeficiencia variable común

Deficiencia aislada de IgA

Síndrome de hiper-IgM

Síndrome de DiGeorge (hipoplasia tímica)

Inmunodeficiencia combinada grave

Inmunodeficiencia con trombocitopenia y eccema (síndrome de Wiskott-Aldrich)

Deficiencias genéticas del sistema del complemento

Inmunodeficiencias secundarias

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)

*Epidemiología**Etiología: propiedades del VIH**Patogenia de la infección por VIH en el sida**Evolución natural de la infección por VIH**Características clínicas del sida*

Amiloidosis

*Propiedades de las proteínas del amiloide**Patogenia de la amiloidosis**Clasificación de la amiloidosis*

El sistema inmunitario es vital para la supervivencia, porque en nuestro entorno abundan los microorganismos potencialmente letales y el sistema inmunitario nos protege de los patógenos infecciosos. Probablemente, las inmunodeficiencias hacen que los individuos sean presas fáciles para las infecciones. Sin embargo, el sistema inmunitario es similar a la proverbial espada de doble filo. Aunque normalmente nos defiende de las infecciones, un sistema inmunitario hiperactivo puede producir enfermedades que, en ocasiones, pueden ser mortales. Los ejemplos de trastornos producidos por las respuestas inmunitarias incluyen las reacciones alérgicas y las reacciones frente a los propios tejidos y células de un individuo (*autoinmunidad*).

Este capítulo aborda las enfermedades producidas por una inmunidad demasiado débil o por una reactividad inmunitaria excesiva. También se estudia la amiloidosis, una enfermedad en la que una proteína anormal, procedente en algunos casos de fragmentos de inmunoglobulinas, se deposita en los tejidos. Primero se revisan algunos aspectos importantes de las respuestas inmunitarias normales, para tener una base para comprender las alteraciones que dan lugar a las enfermedades inmunitarias.

Respuesta inmunitaria normal

La respuesta inmunitaria normal se comprende mejor en el contexto de la defensa frente a los patógenos infecciosos, la definición clásica de la inmunidad. Los mecanismos de protección frente a las infecciones se encuadran en dos categorías generales. La *inmunidad innata* (también denominada inmunidad natural o nativa) se refiere a los mecanismos de defensa que están presentes incluso antes de la infección y que han evolucionado para reconocer específicamente los microorganismos y proteger a los individuos frente a las infecciones. La *inmunidad adaptativa* (también llamada inmunidad adquirida o específica) está formada por mecanismos que son estimulados («se adaptan») a los microorganismos y permiten reconocer sustancias microbianas y no microbianas. La inmunidad adaptativa es la primera línea de defensa, porque siempre está dispuesta para prevenir y erradicar las infecciones. La inmunidad adaptativa aparece posteriormente, después de la exposición a los microorganismos, y es incluso más potente que la inmunidad innata en el combate contra las infecciones. Por convención, el término «respuesta inmunitaria» se refiere a la inmunidad adaptativa.

INMUNIDAD INNATA

Las principales componentes de la inmunidad innata son las barreras epiteliales que bloquean la entrada de microorganismos, las células fagocíticas (principalmente neutrófilos y macrófagos), las células dendríticas, los linfocitos citolíticos naturales (NK, natural killer) y varias proteínas plasmáticas, como las proteínas del sistema del complemento. Las dos reacciones celulares más importantes de la inmunidad innata son: *inflamación*, proceso mediante el cual los leucocitos fagocíticos

son atraídos y activados para destruir los microorganismos; y *defensa antiviral*, mediada por células dendríticas y linfocitos NK. Los leucocitos y las células epiteliales que participan en la inmunidad innata son capaces de reconocer componentes de microorganismos que son compartidos por microorganismos relacionados y con frecuencia son esenciales para la infecciosidad de estos patógenos (y que, por lo tanto, no se pueden mutar para permitir que los microorganismos escapen a los mecanismos de defensa). Estas estructuras microbianas se denominan *patrones moleculares asociados al patógeno*. Los leucocitos también reconocen moléculas liberadas por células lesionadas y necróticas, que a veces se denominan *patrones moleculares asociados al peligro*. Los receptores celulares que reconocen estas moléculas con frecuencia se denominan *receptores para el reconocimiento de patrones*. Los receptores para el reconocimiento de patrones mejor definidos son una familia de proteínas llamadas *receptores de tipo señuelo* (*o toll*; TLR),¹ que son homólogos a la proteína Toll de *Drosophila*. Diferentes TLR son específicos de componentes de diferentes bacterias y virus. Los TLR están situados en la superficie celular y en endosomas, por lo que pueden reconocer e iniciar respuestas celulares frente a microorganismos extracelulares e ingeridos. Otros sensores microbianos están localizados en el citoplasma, donde reconocen bacterias y virus que pueden haber colonizado las células. Después del reconocimiento de los microorganismos, los TLR y otros sensores transducen señales a través de una vía común que lleva a la activación de factores de transcripción, fundamentalmente NF-κB (factor nuclear κB). NF-κB activa la producción de citocinas y proteínas que estimulan las actividades microbicidas de diversas células, sobre todo los fagocitos. Otros receptores celulares se unen a los microorganismos para iniciar la fagocitosis; estos incluyen receptores para residuos de manosa, que son típicos de las glucoproteínas de los microbios, pero no del anfitrión, y receptores para opsoninas, como anticuerpos y proteínas del complemento que recubren los microorganismos.

Los *epitelios* de la piel y de los aparatos digestivo y respiratorio constituyen barreras mecánicas a la entrada de microorganismos desde el medio externo. Las células epiteliales también producen moléculas antimicrobianas, como las defensinas, y linfocitos localizados en los epitelios combaten a los microorganismos en estas localizaciones. Si los microorganismos llegan a atravesar las barreras epiteliales, entran en acción otros mecanismos de defensa.

Los *monocitos* y *neutrófilos* son fagocitos de la sangre que pueden ser atraídos rápidamente hacia cualquier foco de infección; los monocitos que entran en los tejidos y maduran se llaman *macrófagos* (v. capítulo 2). Las *células dendríticas* producen interferones de tipo I, citocinas antivíricas que inhiben la infección por el virus y la replicación vírica; estas células se describen más adelante, en el contexto de la presentación antigénica los linfocitos. Los *linfocitos citolíticos* o *asesinos naturales* ofrecen protección temprana frente a muchos virus y bacterias intracelulares; sus propiedades y funciones también se describen más adelante.

Las proteínas del *sistema del complemento*, que se han descrito en el capítulo 2, son algunas de las proteínas plasmáticas más importantes

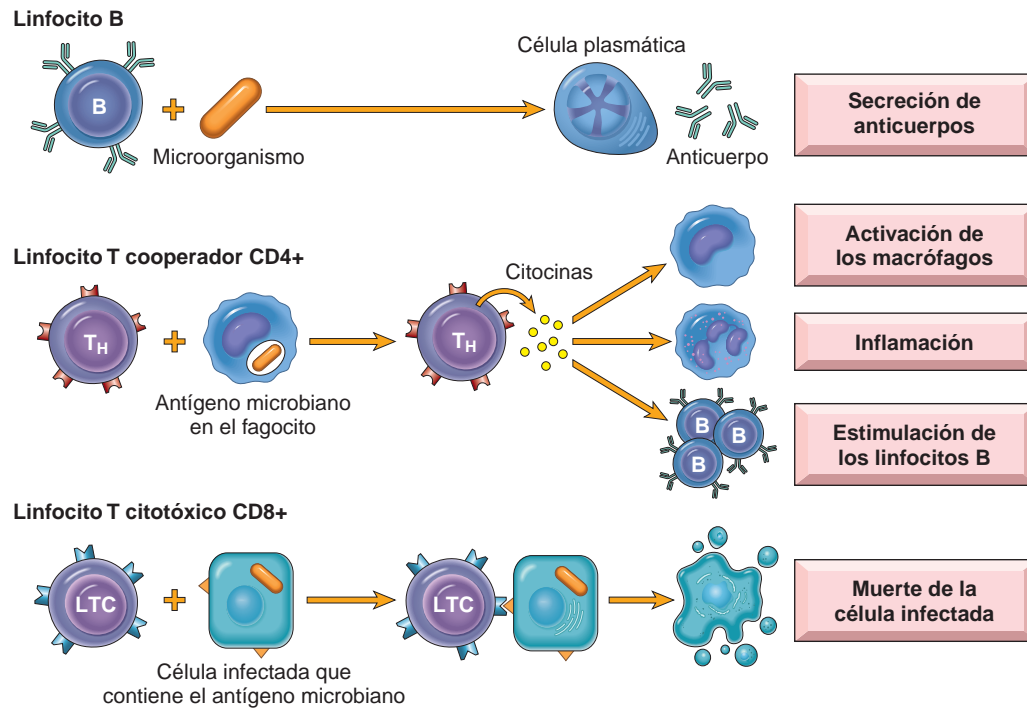


FIGURA 6-1 Principales clases de linfocitos y sus funciones en la inmunidad adaptativa.

del sistema inmunitario innato. Recuerdese que en la inmunidad innata el sistema del complemento es activado por microorganismos que utilizan las vías alternativa y de la lectina; en la inmunidad adaptativa, es activado por anticuerpos que utilizan la vía clásica. Otras proteínas circulantes de la inmunidad innata son la lectina fijadora de manosa y la proteína C reactiva, moléculas ambas que recubren microorganismos para su fagocitosis. El surfactante pulmonar también es un componente de la inmunidad innata, y ofrece protección frente a los microorganismos inhalados.

La respuesta inmunitaria innata temprana no sólo constituye la defensa inicial frente a las infecciones, sino que también participa en la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa posterior, que es más potente.

INMUNIDAD ADAPTATIVA

El sistema inmunitario adaptativo está formado por los linfocitos y sus productos, como los anticuerpos. Los receptores de los linfocitos son mucho más variados que los del sistema inmunitario innato, aunque los linfocitos no son específicos de los microorganismos de forma inherente, y son capaces de reconocer un gran conjunto de sustancias extrañas. En el resto de esta sección de introducción vamos a centrarnos en los linfocitos y las reacciones del sistema inmunitario adaptativo.

Hay dos tipos de inmunidad adaptativa: *inmunidad humoral, que protege frente a los microorganismos extracelulares y sus toxinas, e inmunidad celular, que es responsable de la defensa frente a los microorganismos intracelulares*. La inmunidad humoral está mediada por linfocitos B (derivados de la médula ósea) y sus productos secretados, los anticuerpos (también llamados inmunoglobulinas, Ig), y la inmunidad celular está mediada por linfocitos T (derivados del timo). Ambas clases de linfocitos expresan receptores muy específicos para una amplia variedad de sustancias, llamadas *antígenos*.

COMPONENTES DEL SISTEMA INMUNITARIO: CÉLULAS, TEJIDOS Y MOLÉCULAS SELECCIONADAS

Antes de describir las respuestas inmunitarias normales y patológicas, es importante resumir las principales características de algunos de los principales participantes en estas respuestas.

Células del sistema inmunitario

Aunque morfológicamente los linfocitos son poco llamativos y parecen similares entre sí, realmente son notablemente heterogéneos y están especializados en cuanto a propiedades moleculares y funciones. Las principales clases de linfocitos y sus funciones en la inmunidad adaptativa se ilustran en la figura 6-1. Los linfocitos y otras células que participan en las respuestas inmunitarias no están fijos en tejidos particulares (como ocurre con las células de la mayoría de los órganos del cuerpo), sino que son capaces de migrar entre los tejidos linfáticos y otros tejidos y entre las circulaciones vascular y linfática. Esta característica permite que los linfocitos migren hacia cualquier foco de infección. En los órganos linfáticos, diferentes clases de linfocitos están separadas anatómicamente, de tal modo que interactúan entre sí sólo cuando son estimulados para hacerlo por su contacto con antígenos y con otros estímulos. Se dice que los linfocitos maduros que no han entrado en contacto con el antígeno para el que son específicos son *vírgenes* (sin experiencia inmunitaria). Después de su activación por el reconocimiento de antígenos y de otras señales que se describen más adelante, los linfocitos se diferencian en *linfocitos efectores*, que realizan la función de eliminar los microorganismos, y *linfocitos de memoria*, que viven en un estado de alerta estimulada y tienen mejor capacidad de combatir al microorganismo en el caso de que vuelva. A continuación se resume el proceso de diferenciación de los linfocitos en linfocitos efectores y de memoria.

Linfocitos T

Los linfocitos T se forman a partir de precursores en el timo. Las células maduras se encuentran en la sangre, donde constituyen del 60 al 70% de los linfocitos, y en las zonas de linfocitos T de los órganos linfáticos periféricos (que se describen más adelante). Cada linfocito T reconoce un antígeno específico unido a la célula por medio de un receptor de los linfocitos T (RLT) específico de antígeno.² Aproximadamente en el 95% de los linfocitos T el RLT está formado por un heterodímero unido por enlaces disulfuro y formado por una cadena polipeptídica α y una β (fig. 6-2), cada una de las cuales tiene una región variable (de unión al antígeno) y una región constante. *El RLT $\alpha\beta$ reconoce antígenos peptídicos que son presentados por las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) sobre las superficies de las células presentadoras de antígenos (CPA).* (La función de las proteínas del CPH se describe más adelante.) Al limitar la especificidad de los linfocitos T a los péptidos que presentan las moléculas del CPH de la membrana celular, fenómeno llamado *restricción* por el CPH, el sistema inmunitario se asegura de que los linfocitos T reconozcan únicamente antígenos asociados a células (p. ej., antígenos derivados de microorganismos en el interior de las células).

La diversidad de los RLT está generada por reordenamientos somáticos de los genes que codifican las cadenas α y β de los RLT.³ Todas las células del cuerpo, incluyendo los progenitores de los linfocitos, contienen genes del RLT en la configuración de la línea germinal, que no se puede expresar como proteínas del RLT. Durante el desarrollo de los linfocitos T en el timo, los genes del RLT se reorganizan para

formar muchas combinaciones diferentes que se pueden transcribir y traducir en receptores antigénicos funcionales. La enzima de los linfocitos en desarrollo que media el reordenamiento de los genes de los receptores antigénicos es el producto de *RAG-1* y *RAG-2* (genes de activación de la recombinación); los defectos hereditarios de las proteínas RAG dan lugar a la imposibilidad de generar linfocitos maduros. Aunque cada linfocito T expresa moléculas del RLT de una especificidad, en conjunto la dotación completa de linfocitos T de una persona es capaz de reconocer un número muy grande de antígenos. Es importante señalar que los genes del RLT no reordenados (de la línea germinal) están presentes en todas las células del cuerpo diferentes a los linfocitos T, pero que sólo los linfocitos T contienen los genes del RLT reorganizados. Por lo tanto, la *presencia de genes del RLT reorganizados, que se puede demostrar mediante análisis molecular, es un marcador de los linfocitos de la línea T.* Además, como cada linfocito T y su progenie clonal tienen un reordenamiento único del ADN (y, por lo tanto, un RLT único), es posible distinguir las proliferaciones policlonales (no neoplásicas) de los linfocitos T de las proliferaciones monoclonales (neoplásicas) de los linfocitos T. Así, *el análisis del reordenamiento de los genes del receptor antigénico es un análisis útil para detectar tumores linfocíticos* (v. capítulo 13).

Cada RLT está unido no covalentemente a cinco cadenas polipeptídicas, que forman el complejo CD3 y el dímero de cadenas ζ (v. fig. 6-2).⁴ La molécula CD3 y las proteínas ζ son invariantes (es decir, idénticas) en todos los linfocitos T. Participan en la transducción de señales hacia el linfocito T después de la unión del RLT al antígeno. Junto al RLT, estas proteínas forman el «complejo del RLT».

Una pequeña población de linfocitos T maduros expresa otro tipo de RLT formado por cadenas polipeptídicas γ y δ .⁵ El RLT $\gamma\delta$ reconoce péptidos, lípidos y moléculas pequeñas sin necesidad de su presentación por las moléculas del CPH. Los linfocitos T $\gamma\delta$ tienden a agregarse en las superficies epiteliales, como la piel y la mucosa de los aparatos digestivo y urogenital, lo que indica que estas células son centinelas que protegen frente los microorganismos que intentan entrar a través de los epitelios. Sin embargo, se desconocen las funciones de los linfocitos T $\gamma\delta$. Otra pequeña subpoblación de linfocitos T expresa marcadores que se encuentran en los linfocitos NK; estos linfocitos se llama linfocitos T-NK.⁶ Los linfocitos T-NK expresan una diversidad muy escasa de RLT y reconocen glucolípidos que son presentados por la molécula CD1, similar al CPH. Las funciones de los linfocitos T-NK tampoco están bien definidas.

Además de CD3 y de las proteínas ζ , los linfocitos T expresan otras diversas proteínas que colaboran con el RLT en las respuestas funcionales. Estas incluyen CD4, CD8, CD2, integrinas y CD28.⁷ CD4 y CD8 se expresan en dos subpoblaciones de linfocitos T $\alpha\beta$ mutuamente excluyentes. CD4 se expresa aproximadamente en el 60% de los linfocitos T CD3+ maduros, que actúan como linfocitos cooperadores secretores de citocinas que ayudan a los macrófagos y los linfocitos B a combatir contra las infecciones, mientras que CD8 se expresa aproximadamente en el 30% de los linfocitos, que actúan como linfocitos T citotóxicos (líticos) (LTC) para destruir las células del anfitrión que albergan microorganismos. CD4 y CD8 actúan como «correceptores» en la activación de los linfocitos T, así denominados porque colaboran con el receptor antigénico en las respuestas contra el antígeno. Durante la presentación antigénica, las moléculas CD4 se unen a las moléculas del CPH de clase II que están presentando un antígeno (v. fig. 6-2), y las moléculas CD8 se unen a las moléculas del CPH de clase I. Cuando el receptor antigénico de un linfocito T reconoce el antígeno, el correceptor CD4 o CD8 inicia vías de transducción de señales que son necesarias para la activación de los linfocitos T. Debido a esta necesidad de correceptores, los linfocitos T cooperadores CD4+ pueden reconocer

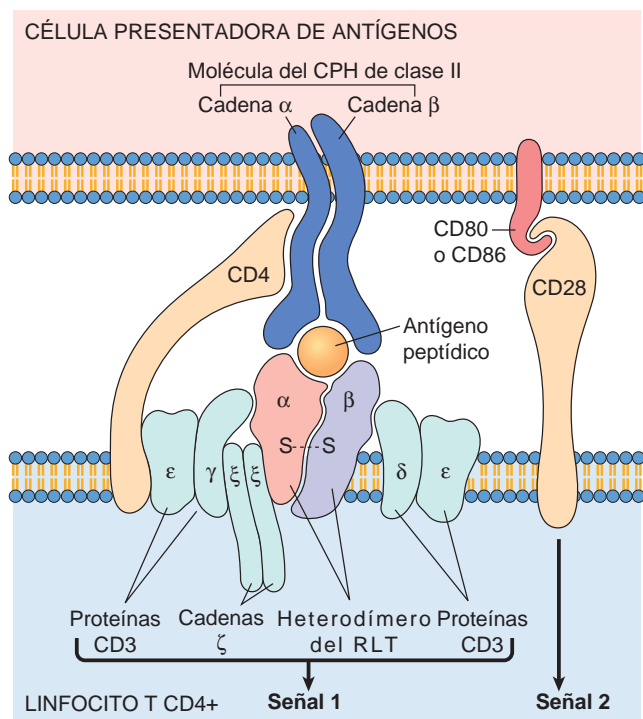


FIGURA 6-2 Complejo del receptor de los linfocitos T (RLT) y otras moléculas implicadas en la activación de los linfocitos T. El heterodímero del RLT, formado por una cadena α y una β , reconoce el antígeno (en forma de complejos péptido-CPH expresado sobre las células presentadoras de antígenos, o CPA), y el complejo CD3 unido y las cadenas ζ inician señales de activación. CD4 y CD28 también participan en la activación de los linfocitos T. (Obsérvese que algunos linfocitos T expresan CD8 y no CD4; estas moléculas tienen funciones análogas.) Los tamaños de las moléculas no están dibujados a escala. CPH, complejo principal de histocompatibilidad.

y responder a antígenos presentados únicamente por moléculas del CPH de clase II, mientras que los linfocitos T citotóxicos CD8+ reconocen únicamente antígenos unidos a células asociados a moléculas del CPH de clase I; esta diferenciación se describe más adelante.

Para responder, los linfocitos T tienen que reconocer no sólo los complejos antígeno-CPH, sino también señales adicionales que ofrecen las CPA. Se describirán estas más adelante, cuando se resuman los pasos de las respuestas inmunitarias celulares.

Linfocitos B

Los linfocitos B se desarrollan a partir de precursores de la médula ósea. Los linfocitos B maduros constituyen del 10 al 20% de la población de linfocitos periféricos circulantes y también están presentes en tejidos linfáticos periféricos, como ganglios linfáticos, bazo y tejidos linfáticos asociados a mucosas. Los linfocitos B reconocen los antígenos mediante el complejo del receptor antígeno de los linfocitos B. Anticuerpos unidos a la membrana llamados IgM e IgD, presentes en

la superficie de todos los linfocitos B maduros vírgenes, son el componente de unión al antígeno del complejo del receptor de los linfocitos B (fig. 6-3). Como ocurre con los linfocitos T, cada receptor de los linfocitos B tiene una especificidad antigénica única, derivada de reordenamientos de los genes de las Ig mediados por RAG. Así, como ocurre con los linfocitos T, el análisis de los reordenamientos de los genes de las Ig es útil para identificar tumores monoclonales de linfocitos B. Después de la estimulación por un antígeno y por otra señal (que se describe más adelante), los linfocitos B se transforman en células plasmáticas que secretan anticuerpos, los mediadores de la inmunidad celular. Además de las Ig de membrana, el complejo del receptor antígeno de los linfocitos B contiene un heterodímero de dos proteínas invariantes llamadas $Ig\alpha$ e $Ig\beta$. De forma similar a las proteínas CD3 y ζ del complejo del RLT, $Ig\alpha$ e $Ig\beta$ son esenciales para la transducción de señales mediada por el receptor antígeno. Los linfocitos B también expresan otras diversas moléculas que son esenciales para sus respuestas, y que incluyen receptores para el complemento, receptores para Fc y CD40. El receptor del complemento de tipo 2 (CR2, o CD21) es también el receptor del virus de Epstein-Barr (VEB), por lo que el VEB infecta fácilmente a los linfocitos B.

Células dendríticas

Hay dos tipos de células con morfología dendrítica, que son funcionalmente bastante diferentes. Ambas tienen numerosas prolongaciones citoplásmicas finas similares a dendritas, por las que reciben su nombre. Un tipo se llama células dendríticas interdigitadas, o simplemente células dendríticas (fig. 6-4).⁸ Estas células son las células presentadoras de antígenos (CPA) más importantes para iniciar las principales respuestas de los linfocitos T frente a los antígenos proteicos (se describe más adelante). Varias características de las células dendríticas explican su importante función en la presentación antigénica. Primero, estas células están situadas en el lugar correcto para captar

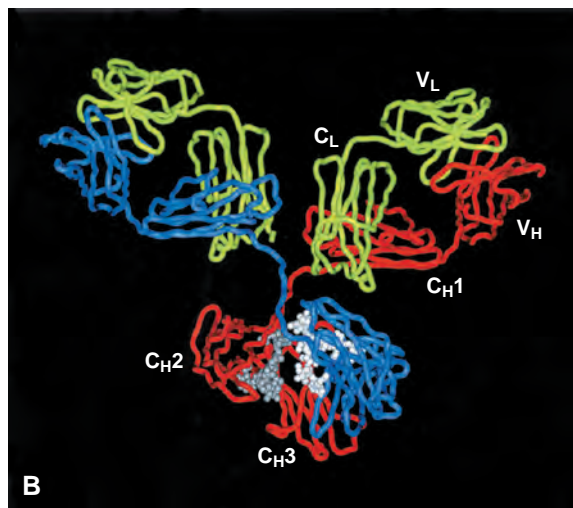
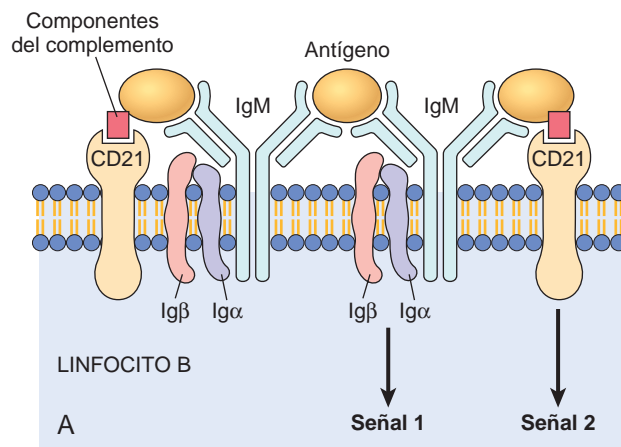


FIGURA 6-3 Estructura de los anticuerpos y del receptor antígeno de los linfocitos B. **A.** El complejo del receptor de los linfocitos B está formado por inmunoglobulinas de membrana M (IgM, o IgD, no se muestra), que reconocen antígenos, y las proteínas de transducción de señales asociadas $Ig\alpha$ e $Ig\beta$. CD21 es el receptor de un componente del complemento que también favorece la activación de los linfocitos B. **B.** Estructura cristalina de una molécula de IgG secretada, que muestra la disposición de las regiones variable (V) y constante (C) de las cadenas pesadas (H) y ligeras (L). (Por cortesía del Dr. Alex McPherson, University of California, Irvine, CA.)

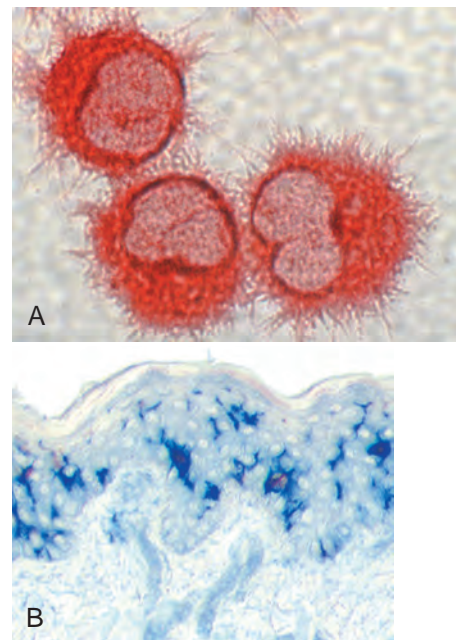


FIGURA 6-4 Células dendríticas. **A.** Células dendríticas cultivadas que muestran las prominentes proyecciones superficiales. **B.** Localización de las células dendríticas (células de Langerhans) en la epidermis (teñidas en azul con un método inmunohistoquímico). (Por cortesía del Dr. Y.-J. Liu, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX.)

antígenos: debajo de los epitelios, el lugar habitual de entrada de los microorganismos y los antígenos extraños, y en los intersticios de los tejidos, donde se pueden producir antígenos. Las células dendríticas inmaduras de la epidermis se llaman *células de Langerhans*. Segundo, las células dendríticas expresan muchos receptores para la captación y la respuesta a microorganismos (y otros antígenos), como TLR y receptores de manosa. Tercero, en respuesta a los microorganismos, las células dendríticas son atraídas hasta las zonas de linfocitos T de los órganos linfáticos, donde están en una localización ideal para presentar antígenos a los linfocitos T. Cuarto, las células dendríticas expresan concentraciones elevadas de las moléculas necesarias para presentar los antígenos a los linfocitos T CD4+ y activarlos.

El otro tipo de célula con morfología dendrítica está en los centros germinales de los folículos linfáticos del bazo y de los ganglios linfáticos, por lo que se llama *célula dendrítica folicular*.⁹ Estas células tienen receptores de Fc para IgG y receptores para C3b, y pueden atrapar antígenos unidos a anticuerpos o a proteínas del complemento. Estas células participan en las respuestas inmunitarias presentando antígenos a los linfocitos B y seleccionando los linfocitos B, que tienen la máxima afinidad por el antígeno, mejorando de esta forma la calidad de los antígenos producidos.

Macrófagos

Los macrófagos forman parte del sistema fagocítico mononuclear; su origen, diferenciación y función en la inflamación se discuten en el capítulo 2. Aquí únicamente se debe insistir en sus importantes funciones en las fases de inducción y efectora de las respuestas inmunitarias adaptativas:

- Los macrófagos que han fagocitado microorganismos y antígenos proteicos procesan los antígenos y presentan fragmentos peptídicos a los linfocitos T. Así, los macrófagos actúan como CPA en la activación de los linfocitos T.
- Los macrófagos son células efectoras fundamentales en algunas formas de inmunidad celular, la reacción que sirve para eliminar los microorganismos intracelulares. En este tipo de respuesta a los linfocitos T, activan a los macrófagos y potencian su capacidad de destruir los microorganismos ingeridos (se discute más adelante).
- Los macrófagos también participan en la fase efectora de la inmunidad celular. Como se discutió en el capítulo 2, los macrófagos fagocitan de forma eficiente y destruyen microorganismos que están opsonizados (recubiertos) por IgG o C3b.

Linfocitos citolíticos naturales

Los linfocitos NK suponen aproximadamente del 10 al 15% de los linfocitos de la sangre periférica. No expresan RLT ni Ig. Morfológicamente, los linfocitos NK son algo mayores que los linfocitos pequeños, y contienen abundantes gránulos azurófilos; debido a estas características, también se los llama *linfocitos granulares grandes*. Los linfocitos NK tienen la capacidad de destruir diversas células infectadas y tumorales, sin exposición previa ni activación por estos microorganismos o tumores. Esta capacidad hace que los linfocitos NK sean una primera línea de defensa frente a las infecciones víricas y, tal vez, frente a algunos tumores. Habitualmente, se utilizan dos moléculas de superficie celular, CD16 y CD56, para identificar a los linfocitos NK. CD16 es un receptor de Fc para la IgG, y confiere a los linfocitos NK la capacidad de destruir células diana recubiertas por IgG. Este fenómeno se conoce como *citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos* (CCDA).

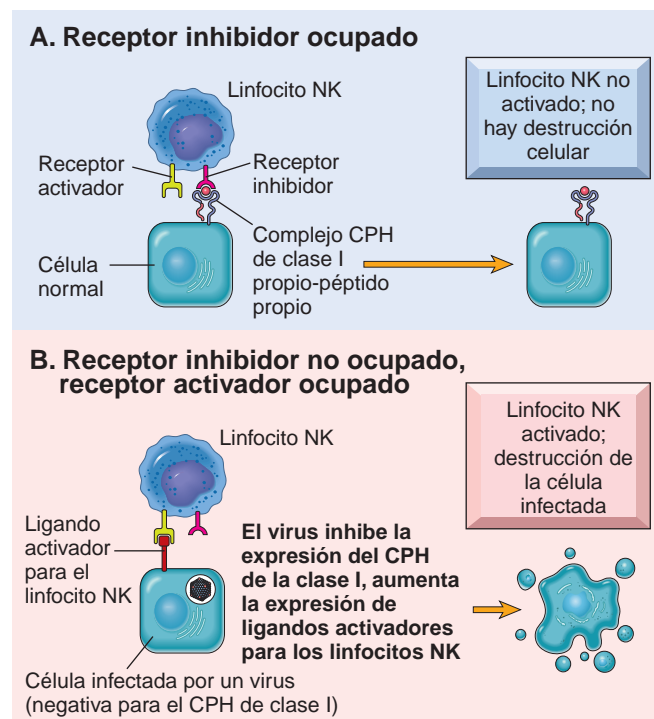


FIGURA 6-5 Receptores activadores e inhibidores de los linfocitos citolíticos naturales (NK). **A.** Las células sanas expresan moléculas del CPH de clase I propios, que son reconocidos por receptores inhibidores, lo que garantiza que los linfocitos NK no ataquen a las células normales. Obsérvese que las células sanas pueden expresar ligandos para receptores activadores (no se muestran) o que pueden no expresar dichos ligandos (como se muestra), aunque no activan a los linfocitos NK, porque se unen a los receptores inhibidores. **B.** En las células infectadas y sometidas a agresión está reducida la expresión del CPH de clase I, de modo que ya no se ocupan los receptores inhibidores, y se expresan ligandos para los receptores activadores. La consecuencia es que se activan los linfocitos NK y se destruyen las células infectadas.

La capacidad funcional de los linfocitos NK está regulada por un equilibrio entre señales de receptores activadores e inhibidores¹⁰ (fig. 6-5). Hay muchos tipos de receptores activadores, de los cuales la familia NKG2D es la mejor caracterizada. Los receptores NKG2D reconocen moléculas de superficie que son inducidas por diversos tipos de agresión, como la infección y el daño del ADN. Los receptores inhibidores de los linfocitos NK reconocen moléculas del CPH de la clase I propios, que se expresan en todas las células sanas. Estos receptores pertenecen a dos familias principales: receptores de tipo Ig de células asesinas naturales y familia CD94 de lectinas (proteínas que reconocen hidratos de carbono). Los receptores inhibidores impiden que los linfocitos NK destruyan células normales. La infección por un virus o la transformación neoplásica con frecuencia inducen la expresión de ligandos para los receptores de activación, y al mismo tiempo reducen la expresión de las moléculas del CPH de clase I. En consecuencia, el equilibrio se desplaza hacia la activación, y se produce la muerte de la célula infectada o de la célula tumoral.

Los linfocitos NK también secretan citocinas, como el interferón- γ (IFN- γ), que activa a los macrófagos para que destruyan los microorganismos ingeridos, y de esta forma los linfocitos NK constituyen una defensa temprana frente a infecciones microbianas intracelulares. La actividad de los linfocitos NK está regulada por muchas citocinas, como las interleucinas IL-2, IL-15 e IL-12. IL-2 e IL-15 estimulan la proliferación de los linfocitos NK, mientras que IL-12 activa la destrucción y la secreción de IFN- γ .

Tejidos del sistema inmunitario

Los tejidos del sistema inmunitario están formados por los órganos linfáticos generadores (también llamados primarios o centrales), en los que los linfocitos T y B maduran y se hacen competentes para responder a los antígenos, y los órganos linfáticos periféricos (o secundarios), en los que se inician las respuestas inmunitarias adaptativas frente a los microorganismos.

Órganos linfáticos generadores

Los principales órganos linfáticos generadores son el timo, en el que se desarrollan los linfocitos T, y la médula ósea, el lugar en el que se producen todas las células de la sangre y en el que maduran los linfocitos B. Estos órganos se describen en el capítulo 13.

Órganos linfáticos periféricos

Los órganos linfáticos periféricos incluyen los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfoides mucosos y cutáneos. Estos tejidos están organizados para concentrar los antígenos, las CPA y los linfocitos de tal forma que se optimicen las interacciones entre estas células y la generación de respuestas inmunitarias adaptativas.

Los *ganglios linfáticos* son agregados nodulares de tejido linfático localizados a lo largo de los conductos linfáticos de todo el cuerpo (fig. 6-6). Cuando la linfa atraviesa los ganglios linfáticos, las CPA de los ganglios pueden obtener muestras de los antígenos de los microorganismos que pueden entrar a través de los epitelios hacia los tejidos y que son transportados por la linfa. Además, las células dendríticas captan y transportan antígenos de microorganismos desde los epitelios a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos. Así, los antígenos de los microorganismos que entran a través de los epitelios o que colonizan los tejidos se concentran en los ganglios linfáticos de drenaje.

El *bazo* es un órgano abdominal que tiene la misma función en las respuestas inmunitarias frente a antígenos transportados por la sangre que los ganglios linfáticos en las respuestas frente a los antígenos transportados por la linfa. La sangre que entra en el bazo fluye a través de una red de sinusoides. Los antígenos transportados por la sangre son atrapados por las células dendríticas y los macrófagos en el bazo.

Los sistemas linfáticos cutáneo y mucoso están localizados debajo de los epitelios de la piel y de los aparatos digestivo y respiratorio, respectivamente. Responden a antígenos que entran a través de aberturas en el epitelio. Las amígdalas faríngeas y las placas de Peyer del intestino son dos tejidos linfáticos mucosos definidos anatómicamente. En cualquier momento, más de la mitad de los linfocitos del cuerpo está en los tejidos mucosos (lo que refleja el gran tamaño de estos tejidos), y muchos de ellos son linfocitos de memoria.

En los *órganos linfáticos periféricos*, los *linfocitos T* y los *linfocitos B* están separados en regiones diferentes (v. fig. 6-6). En los ganglios linfáticos, los linfocitos B están concentrados en estructuras delimitadas, llamadas *fóliculos*, localizadas en la periferia, o corteza, de cada ganglio. Si los linfocitos B de un folículo han respondido recientemente a un antígeno, este folículo puede contener una región central llamada *centro germinativo*. Los linfocitos T se concentran en la zona paracortical, adyacente a los folículos. Los folículos contienen las células dendríticas foliculares que participan en la activación de los linfocitos B, y la zona paracortical contiene las células dendríticas que presentan los antígenos a los linfocitos T. En el bazo, los linfocitos T están concentrados en las vainas linfáticas periarteriolas que rodean a las arteriolas pequeñas, y los linfocitos B residen en los folículos.

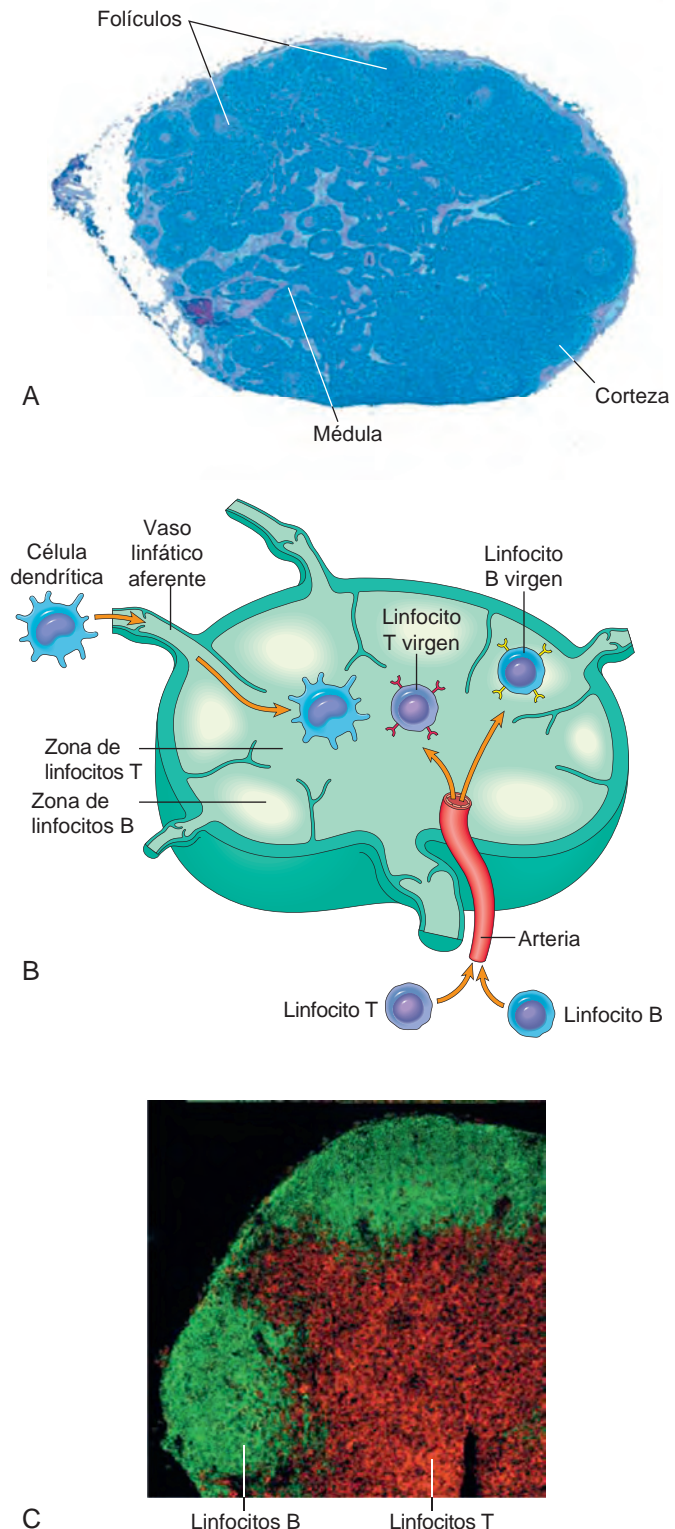


FIGURA 6-6 Morfología de un ganglio linfático. **A.** Histología de un ganglio linfático, con una corteza externa que contiene folículos y una médula interna. **B.** Separación de los linfocitos B y los linfocitos T en diferentes regiones del ganglio linfático, ilustrada esquemáticamente. **C.** Localización de los linfocitos B (teñidos de verde, utilizando una técnica de inmunofluorescencia) y los linfocitos T (teñidos de rojo) en un ganglio linfático. (Por cortesía de las Dras. Kathryn Pape y Jennifer Walter, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, MN.)

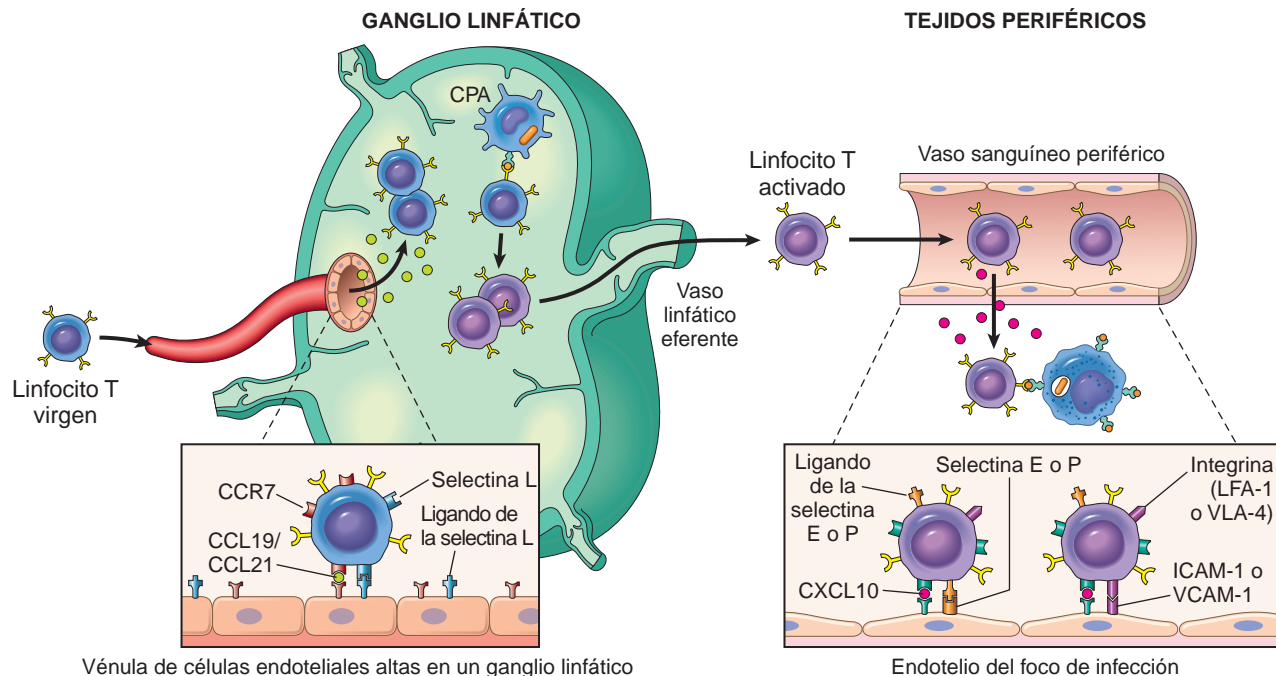


FIGURA 6-7 Migración de linfocitos T vírgenes y efectoros. Los linfocitos T vírgenes se localizan en los ganglios linfáticos como consecuencia de la unión de la selectina-L y la integrina a sus ligandos en las vénulas de células endoteliales altas (VCEA). Las quimiocinas que se expresan en los ganglios linfáticos (llamadas CCL19 y CCL21) se unen a receptores (CCR7) de los linfocitos T vírgenes, potenciando la adhesión dependiente de las integrinas e induciendo la migración de los linfocitos a través de la pared de las VCEA. Los linfocitos T activados, que incluyen linfocitos efectoros y de memoria, se dirigen a los focos de infección de los tejidos periféricos, y esta migración está mediada por la selectina E y la selectina P, las integrinas y las quimiocinas secretadas en los focos inflamatorios (p. ej., CXCL10), que son reconocidas por receptores de quimiocinas (p. ej., CXCR3) que se expresan en los linfocitos T activados. CPA, célula presentadora de antígeno; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1; VCAM-1, molécula de adhesión a las células vasculares 1.

La organización anatómica de los órganos linfáticos periféricos está regulada estrechamente para permitir que se produzcan respuestas inmunitarias.¹¹⁻¹³ La localización de los linfocitos B y de los linfocitos T en los folículos linfáticos y las áreas paracorticales, respectivamente, está determinada por las citocinas producidas en estas localizaciones anatómicas. Cuando los linfocitos son activados por antígenos, alteran su expresión de receptores de quimiocinas. En consecuencia, los linfocitos B y los linfocitos T salen de sus focos de migración dirigida, migran unos hacia otros y se reúnen en el borde de los folículos, donde los linfocitos T cooperadores interactúan con los linfocitos B y los ayudan a diferenciarse en células productoras de anticuerpos.

Recirculación de los linfocitos

Los linfocitos recirculan constantemente entre los tejidos y migran selectivamente a localizaciones particulares; los linfocitos vírgenes atraviesan los órganos linfáticos periféricos en los que se inician las respuestas inmunitarias, y los linfocitos efectoros migran hasta los focos de infección e inflamación¹⁴ (fig. 6-7). Este proceso de recirculación tiene su máxima importancia para los linfocitos T, porque los linfocitos T efectoros deben localizar y eliminar los microorganismos en cualquier foco de infección. Por el contrario, las células plasmáticas permanecen en los órganos linfáticos y no tienen que migrar a los focos de infección, porque secretan anticuerpos que son transportados hasta tejidos distantes. Por lo tanto, vamos a limitar nuestra discusión de la recirculación de los linfocitos a los linfocitos T.

Los linfocitos T vírgenes que han salido del timo migran hasta los ganglios linfáticos y entran en las zonas de linfocitos T a través de vénulas poscapilares especializadas, llamadas *vénulas de células endoteliales altas* (VCEA) (v. fig. 6-7). En el ganglio linfático, un linfocito T virgen puede entrar en contacto con un antígeno al que reconoce específicamente

sobre la superficie de una CPA, y es activado. Durante este proceso, los linfocitos alteran su patrón de expresión de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas. En último término, los linfocitos T efectoros diferenciados salen de los ganglios linfáticos, entran en la circulación y migran hasta los tejidos en los que están los microorganismos.

Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH): sistema de presentación de péptidos de la inmunidad adaptativa

Como las moléculas del CPH son fundamentales para el reconocimiento de los antígenos por los linfocitos T y están asociadas a muchas enfermedades autoinmunitarias, es importante revisar brevemente la estructura y la función de estas moléculas.¹⁵ Las moléculas del CPH se descubrieron como productos de genes que provocan el rechazo de órganos trasplantados, y su nombre deriva del reconocimiento de que son responsables de la compatibilidad tisular entre individuos. La función fisiológica de las moléculas del CPH es presentar fragmentos peptídicos de proteínas para su reconocimiento por linfocitos T específicos de antígeno.¹⁶ En los seres humanos, los genes que codifican las principales moléculas de histocompatibilidad están agregados en un pequeño segmento del cromosoma 6, el *complejo principal de histocompatibilidad*, o el complejo de los *antígenos leucocitarios humanos* (HLA) (fig. 6-8), así llamado porque, en los seres humanos, las proteínas codificadas por el CPH se detectaron inicialmente en leucocitos por la unión de anticuerpos. El sistema HLA es muy polimorfo, lo que significa que hay muchos alelos para cada uno de los genes del CPH en la población, y cada individuo hereda un conjunto de estos alelos, que es diferente de los alelos de la mayoría de los demás individuos. Como veremos posteriormente, esto constituye una formidable barrera para el trasplante de órganos.

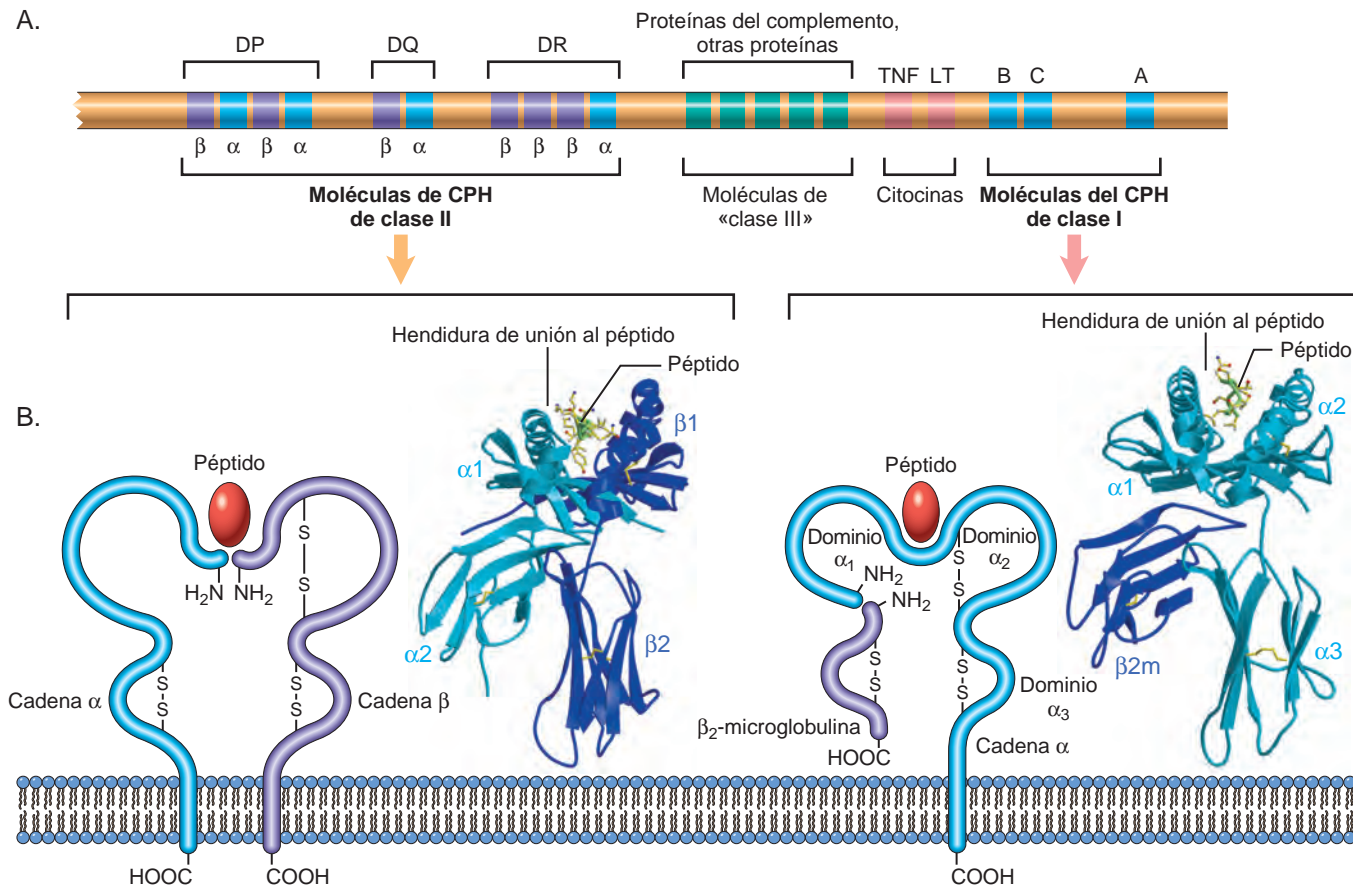


FIGURA 6-8 Complejo de los antígenos leucocíticos humanos (HLA) y estructura de las moléculas del complejo HLA. **A.** Localización de los genes del complejo HLA. Las localizaciones relativas, tamaños y distancias entre los genes no están a escala. Los genes que codifican varias proteínas que participan en el procesamiento antigénico (transportador TAP, componentes del proteasoma y HLA-DM) están localizados en la región de clase II (no se muestra). **B.** Diagramas esquemáticos y estructuras cristalinas de las moléculas HLA de las clases I y II. (Las estructuras cristalinas son cortesía del Dr. P. Bjorkman, California Institute of Technology, Pasadena, CA.)

De acuerdo con su estructura, distribución celular y función, los productos de los genes del CPH se clasifican en tres grupos:

- Las **moléculas del CPH de clase I** se expresan en todas las células nucleadas y en las plaquetas. Se codifican por tres *loci* muy relacionados, llamados *HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-C* (fig. 6-9). Cada molécula del CPH de clase I es un heterodímero formado por una cadena α polimorfa, o pesada (44 kD), unida no covalentemente a un péptido no polimorfo de menor tamaño (12 kD) llamado β_2 -microglobulina, que no está codificada por el CPH. La región extracelular de la cadena α se divide en tres dominios: α_1 , α_2 y α_3 . La estructura cristalina de las moléculas de clase I ha mostrado que los dominios α_1 y α_2 forman una hendidura, o surco, al que se unen los péptidos.¹⁶ Los residuos polimorfos tapizan los lados y la base del surco de unión al péptido; la variación de esta región explica por qué diferentes alelos de clase I se unen a péptidos diferentes.

Las moléculas del CPH de clase I presentan péptidos derivados de proteínas, como antígenos víricos, que están localizados en el citoplasma y habitualmente se producen en la célula, y los péptidos asociados a la clase I son reconocidos por los linfocitos T CD8+ (v. fig. 6-9A). Las proteínas citoplásmicas son degradadas en proteasomas, y los péptidos son transportados hacia el retículo endoplásmico (RE), en el que los péptidos se unen a moléculas de clase I recién sintetizadas.¹⁷ Las moléculas del CPH cargadas con péptidos se asocian a la β_2 -microglobulina para formar un trímero estable que es transportado hasta la superficie celular. El dominio α_3 no

polimorfo de las moléculas del CPH de clase I tiene un punto de unión para CD8 y, por lo tanto, los complejos péptido-clase I son reconocidos por linfocitos T CD8+, que actúan como LTC. En esta interacción, el RLT reconoce el complejo CPH-péptido, y la molécula CD8, que actúa como correceptor, se une a la cadena pesada de clase I. Así, los linfocitos T citotóxicos CD8+ reconocen péptidos que son producidos por microorganismos citoplásmicos (típicamente virus) o por tumores y destruyen las células que albergan estas infecciones o las células tumorales. Como los linfocitos T CD8+ reconocen los péptidos sólo si se presentan en forma de complejo con moléculas del CPH de clase I propio, se dice que los linfocitos T CD8+ están *restringidos por el CPH de clase I*. Como una de las funciones importantes de los LTC CD8+ es eliminar virus, que pueden infectar a cualquier célula nucleada, parece lógico que todas las células nucleadas expresen moléculas HLA de clase I y que puedan ser vigiladas por los linfocitos T CD8+.

- Las **moléculas del CPH de clase II** son codificadas por una región llamada *HLA-D*, que tiene tres subregiones: *HLA-DP*, *HLA-DQ* y *HLA-DR*. Cada molécula de clase II es un heterodímero formado por una cadena α y una cadena β asociadas en forma no covalente, siendo ambas polimorfas. Las porciones extracelulares de las cadenas α y β tienen dos dominios cada una: α_1 , α_2 y β_1 , β_2 . La estructura cristalina de las moléculas de clase II mostró que, de forma similar a las moléculas de clase I, tienen hendiduras de unión a los péptidos mirando hacia el exterior¹⁶ (v. fig. 6-8). Esta hendidura está formada por una interacción de los dominios α_1 y β_1 , y esta es la

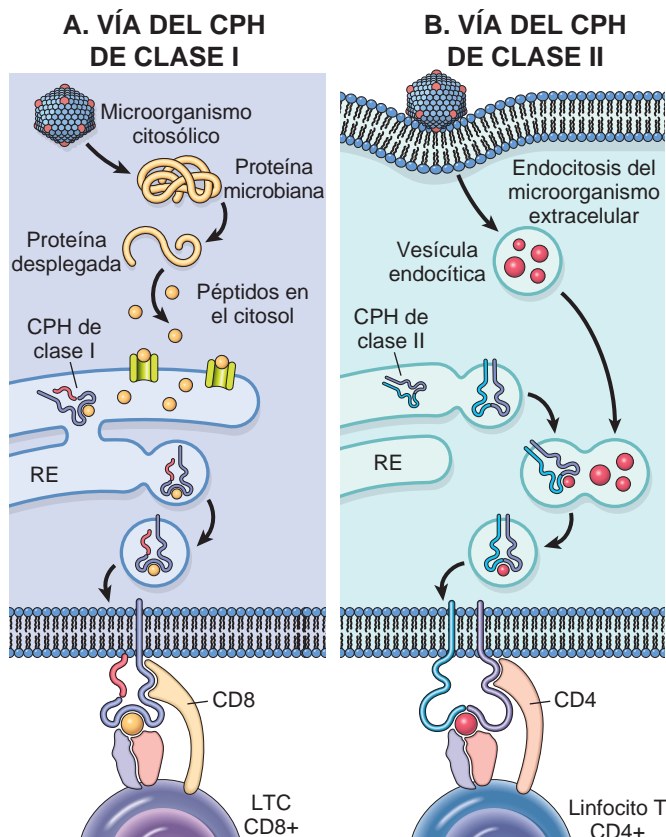


FIGURA 6-9 Procesamiento y presentación de los antígenos por las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH). **A.** En la vía del CPH de clase I se producen péptidos a partir de proteínas del citosol y se transportan hasta el retículo endoplásmico (RE), donde se unen a las moléculas del CPH de clase I. Los complejos péptido-CPH son transportados hasta la superficie celular y son presentados para su reconocimiento por los linfocitos T CD8+. **B.** En la vía del CPH de clase II, las proteínas son ingeridas hacia el interior de vesículas y degradadas para dar péptidos, que se unen a moléculas del CPH de clase II, que son transportadas por las mismas vesículas. Los complejos CPH de clase II-péptido se expresan en la superficie celular y son reconocidos por los linfocitos T CD4+.

porción en la que difiere la mayoría de los alelos de clase II. Así, como en las moléculas de clase I, el polimorfismo de las moléculas de clase II se asocia a la unión diferencial de péptidos antigénicos.

Las moléculas del CPH de clase II presentan antígenos que son interiorizados hacia el interior de vesículas, y que típicamente proceden de microorganismos extracelulares y proteínas solubles (v. fig. 6-9B). Las proteínas interiorizadas son sometidas a digestión proteolítica en los endosomas o los lisosomas. Los péptidos resultantes de la escisión proteolítica se asocian después a los heterodímeros de clase II en las vesículas, y los complejos péptido-CPH estables son transportados hasta la superficie celular. El dominio $\beta 2$ de clase II tiene un punto de unión para CD4, por lo que el complejo clase II-péptido es reconocido por los linfocitos T CD4+, que actúan como linfocitos cooperadores. En esta interacción, la molécula CD4 actúa como correceptor. Como los linfocitos T CD4+ pueden reconocer antígenos sólo en el contexto de las moléculas de clase II propias, se considera que están restringidos por el CPH de clase II. Al contrario de las moléculas de clase I, las moléculas del CPH de clase II se expresan principalmente en células que presentan antígenos ingeridos y responden a la cooperación de los linfocitos T (macrófagos, linfocitos B y células dendríticas).

- El locus del CPH también contiene genes que codifican algunos componentes del complemento y las citocinas factor de necrosis tumoral (TNF) y linfotóxina, además de algunas proteínas que no tienen ninguna función evidente en el sistema inmunitario. El locus de clase II contiene genes que codifican muchas proteínas que participan en el procesamiento y la presentación de los antígenos, como componentes del proteasoma, transportadores peptídicos y una molécula similar a la clase II llamada DM, que facilita la unión del péptido a las moléculas de clase II.

La combinación de los alelos HLA de cada individuo se denomina *haplotipo HLA*. Cualquier individuo dado hereda un conjunto de genes HLA de cada uno de los progenitores y, por lo tanto, típicamente expresa dos moléculas diferentes para cada locus. Debido este polimorfismo de los loci HLA, hay prácticamente innumerables combinaciones de moléculas en la población, y cada individuo expresa un perfil de CPH en su superficie celular que es diferente a los haplotipos de la mayoría de los demás individuos. Se piensa que este polimorfismo evolucionó para garantizar que al menos algunos individuos de una especie fueran capaces de presentar cualquier péptido microbiano y, por lo tanto, ofrecería protección frente a cualquier infección. El mismo polimorfismo significa que no hay dos individuos (aparte de los gemelos idénticos) que tengan probabilidad de expresar las mismas moléculas del CPH y, por lo tanto, los injertos intercambiados entre estos individuos son reconocidos como extraños y son atacados por el sistema inmunitario.

Las moléculas del CPH tienen funciones fundamentales en la regulación de las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T de diversas formas. Primero, como diferentes péptidos antigénicos se unen a diferentes moléculas del CPH, se deduce que un individuo organiza una respuesta inmunitaria frente a un antígeno proteico únicamente si hereda los genes para esas moléculas del CPH que se pueden unir a los péptidos derivados del antígeno y presentarlas a los linfocitos T. Las consecuencias de heredar un gen del CPH determinado (p. ej., de clase II) dependen de la naturaleza del antígeno al que se une la molécula de clase II. Por ejemplo, si el antígeno es un péptido de polen de artemisa, el individuo que expresa las moléculas de clase II capaces de unirse al antígeno tendría propensión genética a las reacciones alérgicas contra el polen. Por el contrario, la capacidad hereditaria de unirse a un péptido bacteriano puede ofrecer resistencia a la infección evocando una respuesta humoral protectora. Segundo, por la segregación de los antígenos citoplásmicos e interiorizados, las moléculas del CPH garantizan que se genere la respuesta inmunitaria correcta frente a diferentes microorganismos: LTC contra los microorganismos citoplásmicos, y anticuerpos y macrófagos (ambos activados por los linfocitos T cooperadores) frente a los microorganismos extracelulares.

HLA y asociación con enfermedades

Diversas enfermedades se asocian a la herencia de ciertos alelos HLA (tabla 6-1).¹⁸ La más llamativa de estas es la asociación entre la espondilitis anquilosante y *HLA-B27*; los pacientes que heredan este alelo HLA de clase I tienen una probabilidad (riesgo relativo) 90 veces mayor de tener la enfermedad que las personas que no son portadoras del alelo *HLA-B27*. Las enfermedades que se asocian al locus HLA se pueden agrupar, a grandes rasgos, en las categorías siguientes:

1. *Enfermedades inflamatorias*, como la espondilitis anquilosante y varias artropatías postinfecciosas, todas ellas asociadas a *HLA-B27*.

TABLA 6-1 Asociación de los alelos HLA con enfermedades inflamatorias

Enfermedad	Alelo HLA	Riesgo relativo (%)
Espondilitis anquilosante	B27	90-100
Artritis posgonocócica	B27	14
Uveítis anterior aguda	B27	14
Artritis reumatoide	DR4	4
Hepatitis crónica activa	DR3	13
Síndrome de Sjögren primario	DR3	9
Diabetes de tipo 1	DR3	5
	DR4	6
	DR3/DR4	20

2. *Enfermedades autoinmunitarias*, como las endocrinopatías autoinmunitarias, asociadas principalmente a alelos del *locus* DR.
3. *Errores hereditarios del metabolismo*, como la deficiencia de 21-hidroxilasa (HLA-BW47) y la hemocromatosis hereditaria (HLA-A.).

No se conocen por completo los mecanismos subyacentes a estas asociaciones. En las enfermedades inmunitarias inflamatorias, es probable que la herencia de alelos HLA particulares influya en la respuesta de los linfocitos T, aunque ha sido difícil definir de forma precisa cómo. En algunos casos (p. ej., deficiencia de 21-hidroxilasa), la asociación se produce porque el gen asociado a la enfermedad correspondiente, en este caso del gen de la 21-hidroxilasa, se relaciona físicamente con el complejo HLA. De forma similar, en la hemocromatosis hereditaria un gen que está mutado, llamado *HFE*, se relaciona físicamente con el *locus* HLA. La proteína *HFE* es similar estructuralmente a las moléculas del CPH, aunque su función es la regulación del transporte de hierro (v. capítulo 18).

Citocinas: moléculas mensajeras del sistema inmunitario

La inducción y la regulación de las respuestas inmunitarias suponen múltiples interacciones entre linfocitos, células dendríticas, macrófagos, otras células inflamatorias (p. ej., neutrófilos) y células endoteliales. Algunas de estas interacciones dependen de un contacto intercelular directo; sin embargo, muchas interacciones y funciones efectoras de los leucocitos están mediadas por mediadores secretados de acción corta llamados *citocinas*. Las citocinas, definidas desde el punto de vista molecular, se denominan *interleucinas*, porque median las comunicaciones entre leucocitos. La mayoría de las citocinas tienen un amplio espectro de efectos, y algunas son producidas por varios tipos celulares diferentes.

Es adecuado clasificar las citocinas en diferentes clases funcionales, aunque muchas pertenecen a múltiples categorías.

- Las *citocinas de la inmunidad innata* se producen rápidamente en respuesta a los microorganismos y otros estímulos, son sintetizadas principalmente por macrófagos, células dendríticas y linfocitos NK, y median la inflamación y la defensa antivírica; las mismas incluyen TNF, IL-1, IL-12, IFN de tipo I, IFN- γ y quimiocinas (v. capítulo 2).
- Las *citocinas de la respuesta inmunitaria adaptativa* son sintetizadas principalmente por los linfocitos T CD4+ en respuesta a los antígenos y a otras señales, y actúan favoreciendo la proliferación y diferenciación de los linfocitos y activando a las células efectoras. Las principales de este grupo son IL-2, IL-4, IL-5, IL-17 e IFN- γ ; sus funciones en las respuestas inmunitarias se describen a continuación.

- Algunas citocinas estimulan la hematopoyesis y se denominan *factores estimuladores de las colonias*, porque los análisis de las mismas se basan en su capacidad de estimular la formación de colonias celulares sanguíneas a partir de progenitores de la médula ósea (v. capítulo 13). Sus funciones son aumentar los números de leucocitos durante las respuestas inmunitarias e inflamatorias y sustituir a los leucocitos que se consumen durante dichas respuestas.

El conocimiento que se ha obtenido sobre las citocinas tiene múltiples aplicaciones terapéuticas prácticas. La inhibición de la producción o de las acciones de las citocinas es un abordaje para controlar los efectos perjudiciales de la inflamación y de las reacciones inmunitarias que producen lesión tisular. Los pacientes con artritis reumatoide con frecuencia tienen respuestas llamativas a los antagonistas del TNF, lo cual es un elegante ejemplo de tratamiento diseñado de forma racional y dirigido frente a dianas moleculares. Por el contrario, se pueden administrar citocinas recombinantes para potenciar la inmunidad frente al cáncer o frente a infecciones microbianas (inmunoterapia).

VISIÓN DE CONJUNTO DE LA ACTIVACIÓN LINFOCÍTICA Y DE LAS RESPUESTAS INMUNITARIAS

Todas las respuestas inmunitarias adaptativas proceden en pasos, que son: reconocimiento del antígeno, activación de linfocitos específicos para que proliferen y se diferencien en linfocitos efectoras y de memoria, eliminación del antígeno y disminución de la respuesta, de modo que los linfocitos de memoria son los supervivientes de vida más prolongada. A continuación se resumen los principales fenómenos de cada paso; estos principios generales se aplican a las respuestas protectoras frente a los microorganismos, además de las respuestas patológicas que lesionan al anfitrión.

Presentación y reconocimiento de los antígenos

Hay linfocitos específicos para un gran número de antígenos antes de la exposición al antígeno, y cuando entra un antígeno selecciona los linfocitos específicos y los activa. Este concepto fundamental se denomina *hipótesis de la selección clonal*. De acuerdo con esta hipótesis, clones de linfocitos específicos de antígeno se desarrollan antes de la exposición al antígeno e independientemente de la misma. Las células que constituyen cada uno de los clones tienen receptores antigénicos idénticos, que son diferentes de los receptores de las células de todos los demás clones. Se estima que hay aproximadamente de 10^7 a 10^9 especificidades diferentes en el conjunto total de aproximadamente 10^{12} linfocitos en un adulto, por lo que el sistema inmunitario adaptativo puede reconocer al menos este número de antígenos. Por ello, el número de linfocitos específicos para cualquier antígeno determinado es muy pequeño, probablemente menos de 1 de cada 100.000 o 1 de cada 1 millón de células. Para permitir que un número pequeño de linfocitos encuentre a un antígeno en cualquier parte del cuerpo, el sistema inmunitario tiene mecanismos especializados para captar antígenos y presentarlos a los linfocitos. Los microorganismos y sus antígenos proteicos son captados por las células dendríticas que residen en los epitelios y los tejidos. Estas células transportan su carga antigénica hasta los ganglios linfáticos de drenaje (fig. 6-10).¹⁹ Aquí se procesan los antígenos y se presentan formando complejos con las moléculas del CPH de la superficie celular (v. fig. 6-9).

Los linfocitos B utilizan sus receptores antigénicos (moléculas de anticuerpos unidas a la membrana) para reconocer antígenos de muchos tipos químicos diferentes, como proteínas, polisacáridos y lípidos.

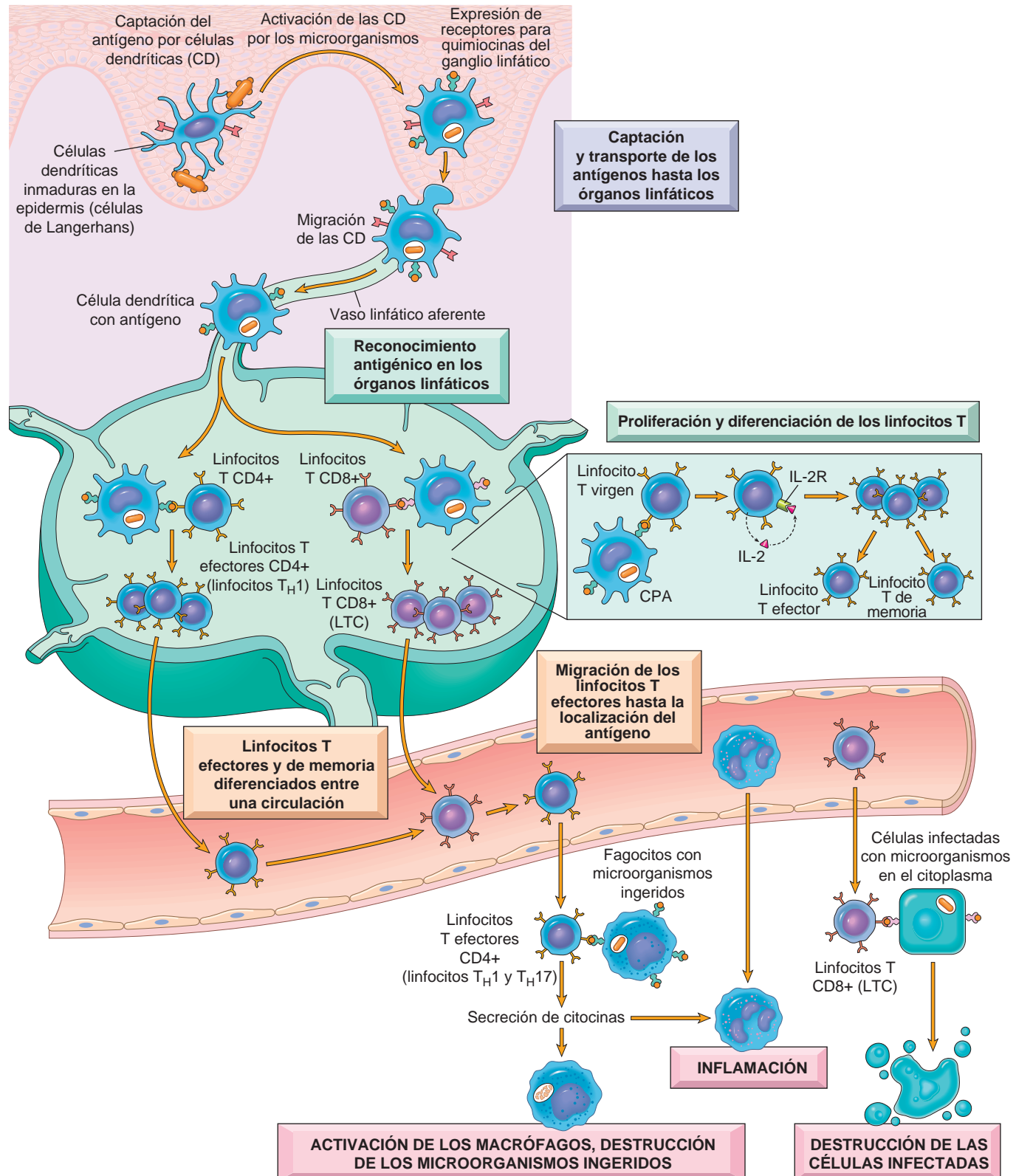


FIGURA 6-10 Inmunidad celular. Las células dendríticas (CD) captan los antígenos microbianos en los epitelios y tejidos y transportan los antígenos hasta los ganglios linfáticos. Durante este proceso, las CD maduran y expresan concentraciones elevadas de moléculas del CPH y coestimuladores. Los linfocitos T vírgenes reconocen los antígenos peptídicos asociados al CPH presentados sobre las CD. Los linfocitos T se activan para proliferar y diferenciarse en linfocitos efector y de memoria, que migran a los focos de infección y desempeñan varias funciones en la inmunidad celular. Los linfocitos T efector CD4+ de la subpoblación T_H1 reconocen los antígenos de microorganismos ingeridos por fagocitos, y activan los fagocitos para que destruyan los microorganismos. Los linfocitos T CD4+ también inducen la inflamación. Los linfocitos T citotóxicos (LTC) CD8+ destruyen células infectadas que contienen microorganismos en su citoplasma. No se muestran los linfocitos T_H2 , que son especialmente importantes en la defensa frente a las infecciones helmínticas. Algunos linfocitos T activados se diferencian en linfocitos de memoria de vida prolongada. CPA, célula presentadora de antígeno.

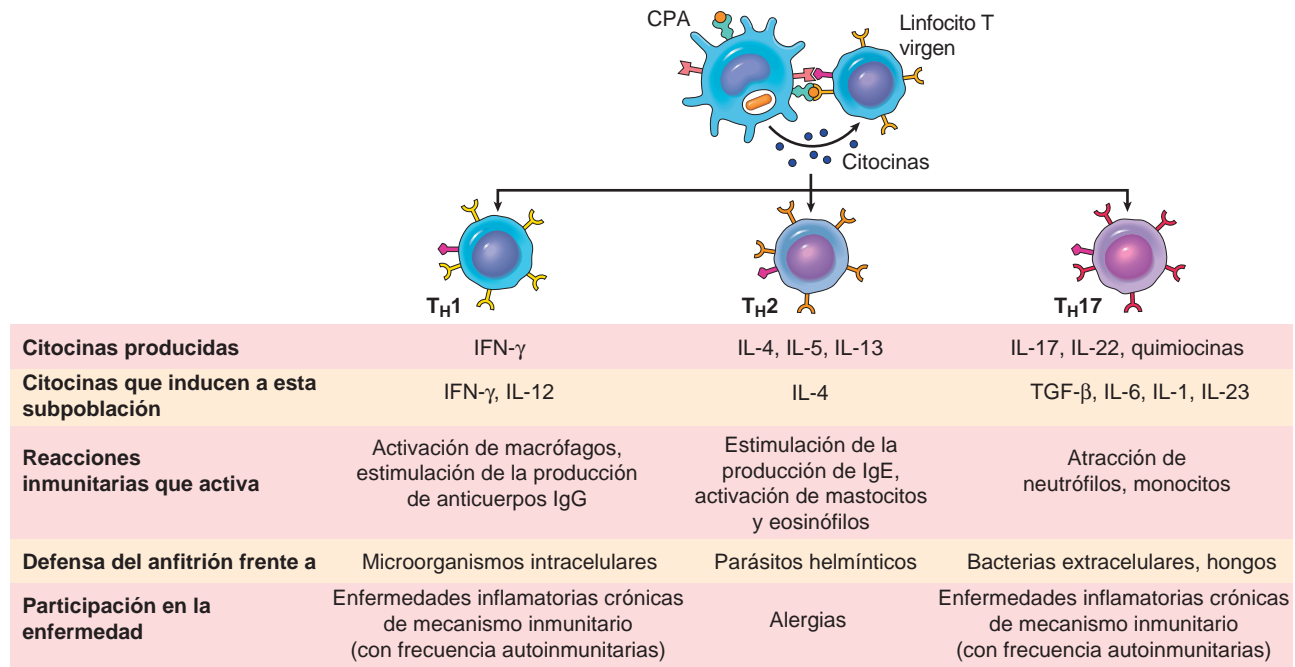


FIGURA 6-11 Subpoblaciones de linfocitos T cooperadores (T_H). En respuesta a los estímulos (principalmente citocinas) presentes en el momento del reconocimiento antigénico, los linfocitos T_H CD4+ vírgenes pueden diferenciarse en poblaciones de linfocitos efectores que producen diferentes conjuntos de citocinas y realizan diferentes funciones. Se resumen las reacciones inmunitarias dominantes que genera cada subpoblación, y su función en la defensa del anfitrión y las enfermedades inmunitarias.

Al mismo tiempo que los antígenos de un microorganismo son reconocidos por los linfocitos T y B, el microorganismo provoca una respuesta inmunitaria innata; en el caso de la inmunización con un antígeno proteico, la respuesta inmunitaria es inducida por el adyuvante que se administra con el antígeno. Durante esta respuesta inmunitaria innata, el microorganismo activa a las CPA para que expresen moléculas llamadas *coestimuladores* y para que secreten citocinas que estimulan la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T. Los principales coestimuladores de los linfocitos T son las proteínas B7 (CD80 y CD86), que se expresan en las CPA y que son reconocidas por el receptor CD28 de los linfocitos T vírgenes.²⁰ Así, el antígeno («señal 1») y las moléculas coestimuladoras producidas durante las respuestas inmunitarias innatas frente a los microorganismos («señal 2») actúan de forma cooperativa para activar linfocitos específicos de antígeno (v. fig. 6-3). La necesidad de una señal 2 generada por el microorganismo garantiza que la respuesta inmunitaria adaptativa sea inducida por microorganismos y no por sustancias inofensivas. En las respuestas inmunitarias frente a los tumores y los trasplantes, la «señal 2» puede estar generada por sustancias liberadas por las células necróticas (los «patrones moleculares asociados al peligro» que ya se han mencionado).

Las reacciones y las funciones de los linfocitos T y B difieren en aspectos importantes, y es mejor considerarlas por separado.

Inmunidad celular: activación de los linfocitos T y eliminación de microorganismos intracelulares

Los linfocitos T vírgenes son activados por antígenos y coestimuladores en los órganos linfáticos periféricos, y proliferan y se diferencian hasta células efectoras que migran a cualquier lugar en el que esté presente el antígeno (microorganismo) (v. fig. 6-10). Una de las primeras respuestas de los linfocitos T cooperadores CD4+ es la secreción de la citocina IL-2 y la expresión de receptores de alta afinidad para la IL-2. La IL-2 es un factor de crecimiento que actúa sobre estos linfocitos T

y estimula su proliferación, lo que da lugar a un aumento del número de linfocitos específicos de antígeno. Las funciones de los linfocitos T cooperadores son mediadas por las acciones combinadas del ligando de CD40 (CD40L) y de las citocinas. Cuando los linfocitos T cooperadores CD4+ reconocen los antígenos que les presentan los macrófagos o los linfocitos B, los linfocitos T expresan CD40L, que se une a CD40 de los macrófagos o de los linfocitos B y activa estas células.

Parte de la progenie de los linfocitos T expandidos se diferencia a células efectoras que pueden secretar diferentes conjuntos de citocinas y de esta forma realizar diferentes funciones (fig. 6-11).²¹ Las subpoblaciones mejor definidas de los linfocitos T cooperadores CD4+ son las subpoblaciones T_H1 y T_H2. Las células de la subpoblación T_H1 secretan la citocina IFN- γ , que es un potente activador de los macrófagos. La combinación de la activación mediada por CD40 y por el IFN- γ lleva a la inducción de sustancias microbicidas en los macrófagos, lo que lleva a la destrucción de los microorganismos ingeridos. Los linfocitos T_H2 producen IL-4, que estimula a los linfocitos B a que se diferencien en células plasmáticas secretoras de IgE, e IL-5, que activa a los eosinófilos. Los eosinófilos y los mastocitos se unen a los microorganismos recubiertos por IgE, como los parásitos helmínticos, y actúan eliminando a los helmintos. Una tercera subpoblación de linfocitos T CD4+ que se ha descubierto recientemente se denomina subpoblación T_H17, porque la citocina característica de estos linfocitos es la IL-17.^{22,23} Los linfocitos T_H17 son potentes captadores de neutrófilos y monocitos, por lo que tienen funciones importantes en varias enfermedades inflamatorias. También pueden ser importantes para la defensa frente a algunas infecciones bacterianas y fúngicas en las que la inflamación neutrofílica es un rasgo importante. Volveremos a la generación y las funciones de estas subpoblaciones cuando analicemos las reacciones de hipersensibilidad.

Los linfocitos CD8+ activados se diferencian a LTC que destruyen células que albergan microorganismos en su citoplasma. Al destruir las células infectadas, los LTC eliminan los reservorios de la infección.

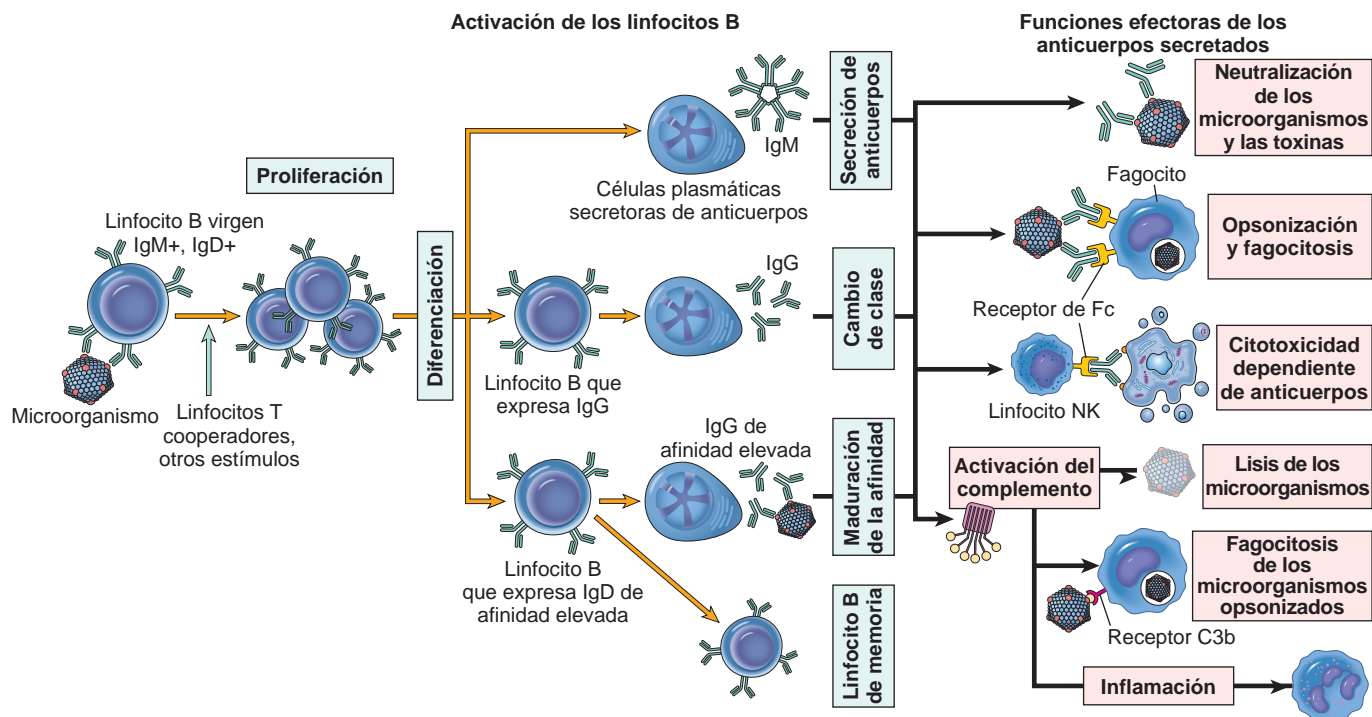


FIGURA 6-12 Inmunidad humoral. Los linfocitos B vírgenes reconocen los antígenos, y bajo la influencia de los linfocitos T_H y de otros estímulos (que no se presentan), los linfocitos B son activados para proliferar y diferenciarse en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Algunos de los linfocitos B activados experimentan un cambio de la clase de las cadenas pesadas y maduración de la afinidad, y algunos se transforman en linfocitos de memoria de vida prolongada. Anticuerpos con diferentes clases (isotipos) de cadenas pesadas realizan diversas funciones efectoras, que se muestran a la derecha. Véanse las abreviaturas en el texto.

Inmunidad humoral: activación de los linfocitos B y eliminación de microorganismos extracelulares

Tras su activación, los linfocitos B proliferan y después se diferencian en células plasmáticas que secretan diferentes clases de anticuerpos con diferentes funciones (fig. 6-12). Muchos antígenos polisacáridos y lipídicos tienen múltiples determinantes antígenicos (epítomos) idénticos que pueden unirse a muchas moléculas de receptores antígenicos de cada linfocito B e iniciar el proceso de activación de los linfocitos B. Los antígenos proteicos globulares típicos no se pueden unir a muchos receptores antígenicos, y la respuesta completa de los linfocitos B a los antígenos proteicos precisa la cooperación de los linfocitos T_{CD4+} .²⁴ Los linfocitos B ingieren los antígenos proteicos en el interior de vesículas, los degradan y presentan los péptidos unidos a moléculas del CPH para su reconocimiento por los linfocitos T cooperadores. Los linfocitos T cooperadores expresan CD40L y secretan citocinas, que actúan juntas para activar a los linfocitos B.

Cada célula plasmática secreta anticuerpos que tienen el mismo punto de unión al antígeno que los anticuerpos de la superficie celular (receptores de los linfocitos B) que reconocieron por primera vez el antígeno. Los polisacáridos y los lípidos estimulan la secreción principalmente de anticuerpos IgM. Los antígenos proteicos, en virtud de las acciones de los linfocitos T cooperadores mediadas por CD40L y por las citocinas, inducen la producción de anticuerpos de diferentes clases, o isotipos (IgG, IgA, IgE). Las citocinas que inducen el cambio de isotipo incluyen IFN- γ e IL-4. Los linfocitos T cooperadores también estimulan la producción de anticuerpos con afinidades elevadas por el antígeno. Este proceso, llamado *maduración de la afinidad*, mejora la calidad de la respuesta inmunitaria humoral. El cambio de isotipo y la maduración de la afinidad se producen principalmente en los centros germinativos, que están formados por linfocitos B en

proliferación, especialmente en las respuestas dependientes de linfocitos cooperadores frente a antígenos proteicos.

La respuesta inmunitaria humoral combate a los microorganismos de muchas formas (v. fig. 6-12). Los anticuerpos se unen a los microorganismos y evitan que infecten células, «neutralizando» de esta forma los microorganismos. Los anticuerpos IgG recubren («opsonizan») los microorganismos y los marcan para su fagocitosis, porque los fagocitos (neutrófilos y macrófagos) expresan receptores para las colas Fc de la IgG. La IgG y la IgM activan al sistema del complemento por la vía clásica, y los productos de complemento favorecen la fagocitosis y la destrucción de los microorganismos. La producción de la mayoría de los anticuerpos IgG opsonizantes y fijadores del complemento es estimulada por los linfocitos cooperadores T_H1 , que responden a muchas bacterias y virus; así, la respuesta protectora frente a la mayoría de las bacterias y los virus está dirigida por los linfocitos T_H1 . Algunos anticuerpos tienen funciones especiales en localizaciones anatómicas particulares. La IgA se secreta en los epitelios mucosos y neutraliza los microorganismos de las luces de los aparatos respiratorio y digestivo (y de otros tejidos mucosos). La IgG se transporta de forma activa a través de la placenta y protege al recién nacido hasta que madura su sistema inmunitario. La IgE y los eosinófilos cooperan para destruir parásitos, principalmente mediante la liberación del contenido de los gránulos de los eosinófilos, que es tóxico para los helmintos. Como ya se ha mencionado, los linfocitos T_H2 secretan citocinas que estimulan la proliferación de IgE y activan a los eosinófilos, y de esta forma la respuesta a los helmintos es orquestada por los linfocitos T_H2 .

La mayor parte de los anticuerpos IgG circulantes tiene semividas de aproximadamente 3 semanas. Algunas células plasmáticas secretoras de anticuerpos migran hasta la médula ósea, donde viven durante años y siguen produciendo concentraciones bajas de anticuerpos.

Deterioro de las respuestas inmunitarias y memoria inmunitaria

La mayoría de los linfocitos efectores inducidos por un patógeno infeccioso mueren mediante apoptosis después de la eliminación del microorganismo, lo que devuelve el sistema inmunitario a su estado de reposo basal, llamado homeostasis. La activación inicial de los linfocitos también genera *linfocitos de memoria* de vida prolongada, que pueden sobrevivir durante años después de la infección. Los linfocitos de memoria son un reservorio expandido de linfocitos específicos de antígeno (más numerosos que los linfocitos vírgenes específicos para cualquier antígeno, que están presentes antes del encuentro con ese antígeno), y que responden más rápida y eficazmente cuando vuelven a ser expuestos al antígeno de los linfocitos vírgenes.²⁵ Por este motivo, la generación de linfocitos de memoria es un objetivo importante de la vacunación.

El breve resumen de la inmunología básica que se ha presentado hasta ahora ofrece la base para analizar las enfermedades del sistema inmunitario. El análisis posterior se dividirá en los trastornos producidos por un sistema inmunitario anormalmente activo, llamados *trastornos por hipersensibilidad*, y el rechazo de trasplantes, seguido por las enfermedades producidas por un sistema inmunitario defectuoso, llamadas *enfermedades por inmunodeficiencia*. Finalizamos con una consideración de la amiloidosis, trastorno que con frecuencia se asocia a enfermedades inmunitarias e inflamatorias.

Hipersensibilidad y trastornos autoinmunitarios

Antes de discutir las enfermedades inmunitarias específicas, comenzamos con un resumen de los mecanismos generales de la hipersensibilidad.

MECANISMOS DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD

Se dice que los individuos que han estado expuestos previamente a un antígeno están sensibilizados. En ocasiones, la exposición repetida

al mismo antígeno desencadena una reacción patológica; estas reacciones se definen como *hipersensibilidad*, lo que implica una respuesta excesiva a un antígeno. Los trastornos de hipersensibilidad tienen varias características generales importantes:

- *Antígenos tanto exógenos como endógenos pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad.* Los seres humanos viven en un entorno en el que abundan las sustancias capaces de producir respuestas inmunitarias. Los antígenos exógenos incluyen los del polvo, pólenes, alimentos, fármacos, microorganismos, productos químicos y algunos hemoderivados que se utilizan en la práctica clínica. Las respuestas inmunitarias frente a estos antígenos exógenos pueden adoptar diversas formas, que varían desde síntomas molestos, pero triviales, como prurito cutáneo, hasta enfermedades potencialmente mortales, como asma bronquial y anafilaxia. Las reacciones inmunitarias perjudiciales también se pueden evocar por antígenos tisulares endógenos. Las respuestas inmunitarias frente a antígenos propios, o autólogos, producen el importante grupo de las *enfermedades autoinmunitarias*.
- *La aparición de enfermedades por hipersensibilidad (trastornos tanto alérgicos como autoinmunitarios) con frecuencia se asocia a la herencia de determinados genes de susceptibilidad.* Se ha implicado a genes de los antígenos HLA y a otros muchos genes distintos a los del sistema HLA en diferentes enfermedades; cuando se analicen las distintas enfermedades, se describirán los ejemplos específicos.
- *Se ha planteado el principio general de que la hipersensibilidad refleja un desequilibrio entre los mecanismos efectores de las respuestas inmunitarias y los mecanismos de control que normalmente limitan dichas respuestas.* Volveremos a este concepto cuando analicemos la autoinmunidad.

Las enfermedades por hipersensibilidad se pueden clasificar según el mecanismo inmunitario que media la enfermedad (tabla 6-2). Esta clasificación es útil para distinguir el mecanismo mediante el cual la respuesta inmunitaria produce lesión tisular y enfermedad, y las manifestaciones anatomopatológicas y clínicas acompañantes. Sin embargo, actualmente se reconoce cada vez más que múltiples

TABLA 6-2 Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad inmunológicas

Tipo de reacción	Trastorno prototípico	Mecanismos inmunitarios	Lesiones anatomopatológicas
Hipersensibilidad inmediata (tipo I)	Anafilaxia, alergias, asma bronquial (formas atópicas)	Producción de anticuerpos IgE → liberación inmediata de aminas vasoactivas y de otros mediadores desde los mastocitos; posterior atracción de células inflamatorias	Dilatación vascular, edema, contracción del músculo liso, producción de moco, lesión tisular, inflamación
Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II)	Anemia hemolítica autoinmunitaria, síndrome de Goodpasture	Producción de IgG, IgM → se une al antígeno de la célula o tejido diana → fagocitosis o lisis de la célula diana del complemento activado o los receptores de Fc; atracción de leucocitos	Fagocitosis y lisis de las células; inflamación; en algunas enfermedades, trastornos funcionales sin lesión celular ni tisular
Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III)	Lupus eritematoso sistémico, algunas formas de glomerulonefritis, enfermedad del suero, reacción de Arthus	Depósito de complejos antígeno-anticuerpo → activación del complemento → atracción de leucocitos por los productos del complemento y los receptores de Fc → liberación de enzimas y de otras moléculas tóxicas	Inflamación, vasculitis necrosante (necrosis fibrinoide)
Hipersensibilidad celular (tipo IV)	Dermatitis de contacto, esclerosis múltiple, diabetes de tipo I, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, tuberculosis	Linfocitos T activados → (i) Liberación de citocinas → inflamación y activación de los macrófagos; (ii) Citotoxicidad mediada por linfocitos T	Infiltrados celulares perivasculares, edema, formación de granulomas, destrucción celular

mecanismos pueden actuar en cualquier enfermedad por hipersensibilidad dada. Los principales tipos de reacciones de hipersensibilidad son los siguientes:

- En la *hipersensibilidad inmediata (hipersensibilidad de tipo I)*, la respuesta inmunitaria está mediada por linfocitos T_H2 , anticuerpos IgE y mastocitos, y da lugar a la liberación de mediadores, que actúan sobre los vasos y el músculo liso, y de citocinas proinflamatorias, que atraen células inflamatorias.
- En los *trastornos mediados por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II)*, los anticuerpos IgG e IgM secretados participan directamente en la lesión de las células, favoreciendo su fagocitosis o lisis, y en la lesión de los tejidos, induciendo inflamación. Los anticuerpos también pueden interferir con funciones celulares y producir enfermedad sin lesión tisular.
- En los *trastornos mediados por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III)*, los anticuerpos IgG e IgM se unen a antígenos que habitualmente están en la circulación, y los complejos antígeno-anticuerpo se depositan en los tejidos e inducen inflamación. Los leucocitos atraídos a los focos de lesión (neutrófilos y monocitos) producen lesión tisular por la liberación de enzimas lisosómicas y la generación de radicales libres tóxicos.
- En los *trastornos inmunitarios mediados por células (hipersensibilidad de tipo IV)*, los linfocitos T sensibilizados (linfocitos T_H1 y T_H17 y LTC) son la causa de la lesión celular tisular. Los linfocitos T_H2 inducen lesiones que forman parte de las reacciones de hipersensibilidad inmediatas, y no se considera que sean un tipo de hipersensibilidad de tipo IV.

Hipersensibilidad inmediata (tipo I)

La hipersensibilidad inmediata, o de tipo I, es una reacción inmunitaria rápida que se produce pocos minutos después de la combinación de un antígeno con un anticuerpo unido a los mastocitos en pacientes sensibilizados previamente al antígeno.²⁶ Estas reacciones con frecuencia se denominan *alergia* y los antígenos que las provocan son alérgenos. La hipersensibilidad inmediata se puede producir como un trastorno sistémico o como una reacción local. La reacción

sistémica habitualmente se produce después de la inyección de un antígeno en un individuo sensibilizado. En ocasiones, a los pocos minutos, el paciente entra en estado de shock, que puede ser mortal. Las reacciones locales son variadas y dependen del punto de entrada del alérgeno. Pueden adoptar la forma de tumefacciones cutáneas localizadas (alergia cutánea y habones), secreción nasal y conjuntival (rinitis y conjuntivitis alérgicas), fiebre del heno, asma bronquial o gastroenteritis alérgica (alergia alimentaria). Muchas reacciones de hipersensibilidad de tipo I locales tienen dos fases bien definidas (fig. 6-13). La *reacción inmediata o inicial* se caracteriza por vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y, dependiendo de la localización, espasmo del músculo liso o secreción glandular. Estos cambios habitualmente son evidentes en los 5 a 30 min siguientes a la exposición a un alérgeno y tienden a desaparecer en 60 min. En muchos casos (p. ej., rinitis alérgica y asma bronquial), se produce una segunda reacción, la *reacción tardía*, en 2 a 24 h, sin exposición adicional al antígeno, y puede durar varios días. Esta reacción tardía se caracteriza por infiltración de los tejidos por eosinófilos, neutrófilos, basófilos, monocitos y linfocitos T CD4+, además de destrucción tisular, típicamente en forma de lesión de las células epiteliales mucosas.

La mayoría de las reacciones de hipersensibilidad inmediata están mediadas por la activación de los mastocitos y de otros leucocitos dependientes de los anticuerpos IgE (fig. 6-14). Como los mastocitos son fundamentales para la aparición de la hipersensibilidad inmediata, primero vamos a revisar algunas de sus principales características.²⁷ Los *mastocitos* son células derivadas de la médula ósea que están ampliamente distribuidas en los tejidos. Son abundantes cerca de los vasos sanguíneos y los nervios y en tejidos subepiteliales, lo que explica por qué las reacciones de hipersensibilidad inmediata locales con frecuencia se producen en estas localizaciones. Los mastocitos tienen gránulos rodeados por membrana citoplásmica que contienen diversos mediadores activos biológicamente. Los gránulos también contienen proteoglicanos ácidos que se unen a colorantes básicos, como azul de toluidina. Como se señala más adelante, los mastocitos (y los basófilos) son activados por la reticulación de los receptores de afinidad elevada para el Fc de la IgE; además, los mastocitos también pueden ser activados por otros

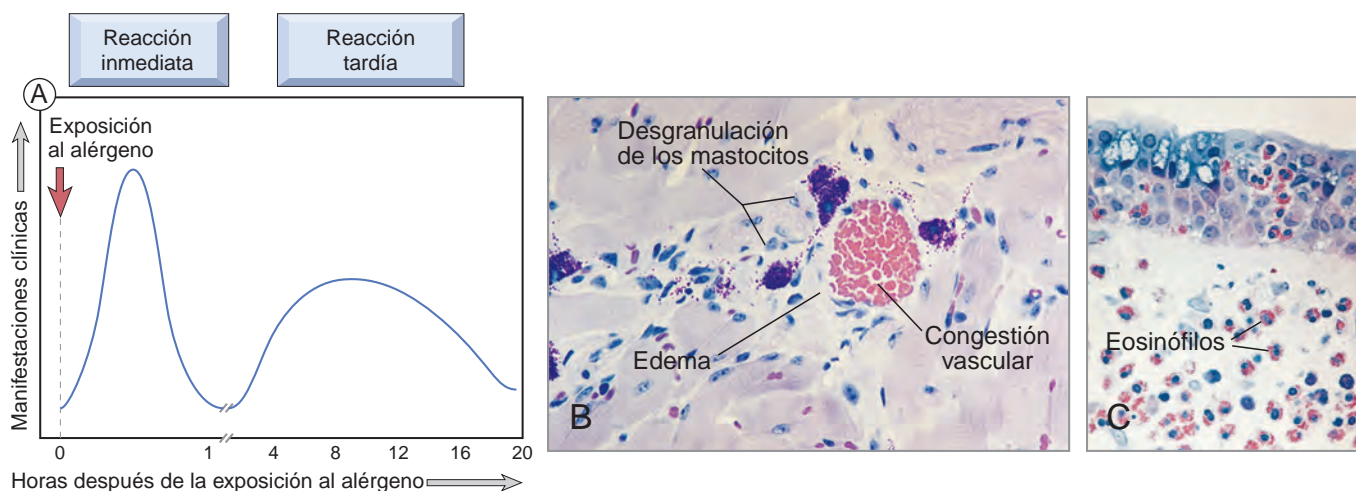


FIGURA 6-13 Hipersensibilidad inmediata. **A.** Cinética de las relaciones inmediata y tardía. La reacción vascular y muscular lisa inmediata al alérgeno se produce pocos minutos después de la provocación (exposición al alérgeno en una persona sensibilizada previamente), y la reacción tardía aparece de 2 a 24 h después. **B y C.** Morfología: la reacción inmediata (**B**) se caracteriza por vasodilatación, congestión y edema, y la reacción tardía (**C**) se caracteriza por un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos, neutrófilos y linfocitos T. (Por cortesía del Dr. Daniel Friend, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

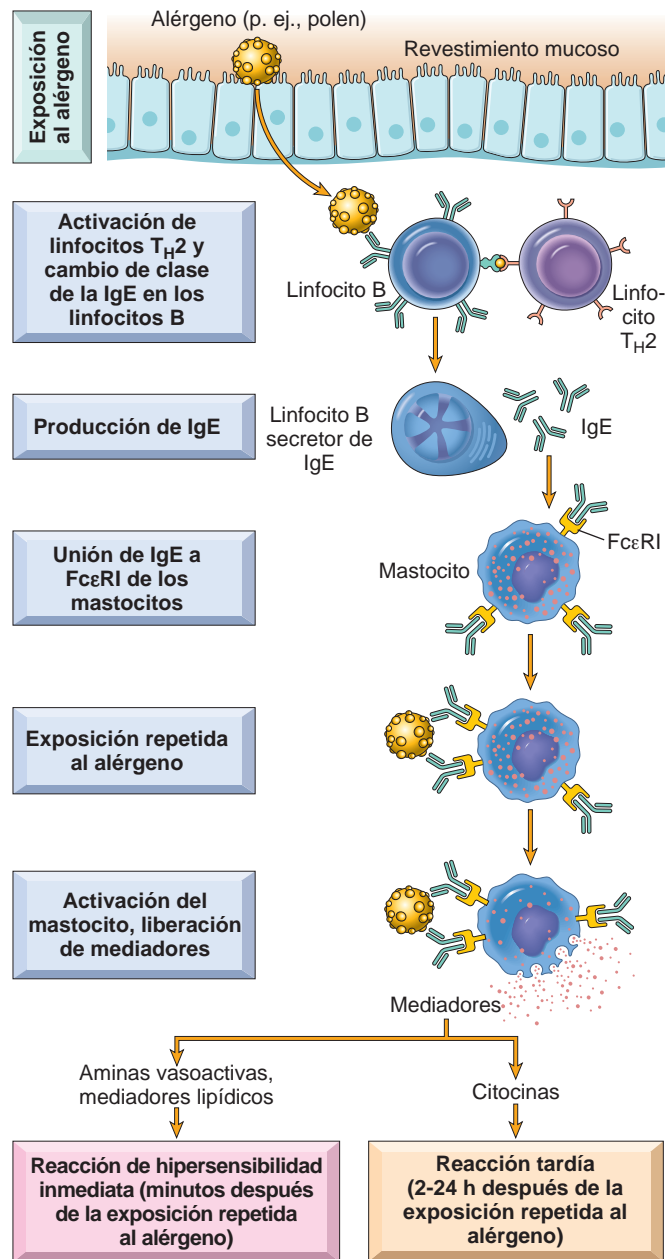


FIGURA 6-14 Secuencia de los fenómenos de la hipersensibilidad inmediata (tipo I). Las reacciones de hipersensibilidad inmediatas se inician por la introducción de un alérgeno, que estimula las respuestas de los linfocitos T_H2 y la producción de IgE en personas susceptibles genéticamente. La IgE se une a receptores de Fc (FcεRI) de los mastocitos, y la exposición posterior al alérgeno activa a los mastocitos para que secreten los mediadores responsables de las manifestaciones anatomopatológicas de la hipersensibilidad inmediata. Véanse las abreviaturas en el texto.

diversos estímulos, como los componentes del complemento C5a y C3a (llamados *anafilatoxinas* porque producen reacciones que simulan la anafilaxia), los cuales actúan uniéndose a receptores de la membrana del mastocito. Otros secretagogos de los mastocitos incluyen algunas quimiocinas (p. ej., IL-8), fármacos como codeína y morfina, adenosina, melitina (presente en el veneno de abeja) y estímulos físicos (p. ej., calor, frío, luz solar). Los basófilos son similares a los mastocitos en muchos aspectos, como la presencia de receptores de superficie para el Fc de la IgE, además de gránulos citoplásmicos. Sin embargo, al contrario de los mastocitos, los ba-

sófilos normalmente no están presentes en los tejidos, sino que circulan por la sangre en números muy bajos. (La mayoría de las reacciones alérgicas se producen en los tejidos y la participación de los basófilos en estas reacciones no está tan bien establecida como la de los mastocitos.) De forma similar a otros granulocitos, los basófilos pueden ser atraídos hasta los focos inflamatorios.

Los linfocitos T_H2 tienen una participación central en el inicio y la propagación de las reacciones de hipersensibilidad inmediata mediante la estimulación de la producción de IgE y el fomento de la inflamación.^{28,29} El primer paso en la generación de linfocitos T_H2 es la presentación del antígeno a linfocitos T cooperadores CD4+ vírgenes, probablemente por células dendríticas que captan el antígeno en el punto de entrada. En respuesta al antígeno y a otros estímulos, como citocinas (como IL-4) producidas en el punto local, los linfocitos T se diferencian en linfocitos T_H2 . Los linfocitos T_H2 recién producidos sintetizan diversas citocinas después de un encuentro posterior con el antígeno; como ya hemos mencionado, las citocinas características de esta subpoblación son IL-4, IL-5 e IL-13. IL-4 actúa sobre los linfocitos B para estimular el cambio a IgE y favorece la aparición de linfocitos T_H2 adicionales. IL-5 participa en el desarrollo y la activación de los eosinófilos, que, como discutiremos más adelante, son efectores importantes de la hipersensibilidad de tipo I. IL-13 potencia la producción de IgE y actúa sobre las células epiteliales para estimular la secreción de moco. Además, los linfocitos T_H2 (además de los mastocitos y las células epiteliales) producen quimiocinas que atraen más linfocitos T_H2 , así como otros leucocitos, al punto de reacción.²⁸

Los mastocitos y los basófilos expresan un receptor de elevada afinidad llamado FcεRI, que es específico de la porción Fc de la IgE, por lo que se une con avidez a los anticuerpos IgE. Cuando un mastocito, armado de anticuerpos IgE, es expuesto al alérgeno específico, se producen una serie de reacciones que finalmente llevan a la liberación de un arsenal de potentes mediadores responsables de la expresión clínica de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. En el primer paso de esta secuencia, el antígeno (alérgeno) se une a los anticuerpos IgE unidos previamente a los mastocitos. Los antígenos multivalentes se unen a anticuerpos IgE adyacentes y a los receptores de Fc de IgE subyacentes, y establecen enlaces cruzados entre los mismos. La formación de puentes entre los receptores de Fc activa vías de transducción de señales desde la porción citoplásmica de los receptores. Estas señales llevan a la desgranulación de los mastocitos, con secreción de los mediadores preformados (primarios) que están almacenados en los gránulos, y a la síntesis *de novo* y liberación de mediadores secundarios, como productos lipídicos y citocinas (fig. 6-15). Estos mediadores son responsables de los síntomas iniciales, en ocasiones explosivos, de la hipersensibilidad inmediata, y también ponen en marcha los fenómenos que llevan a la reacción de fase tardía.²⁶

Mediadores preformados. Los mediadores contenidos en el interior de los gránulos de los mastocitos son los primeros que se liberan, y se pueden dividir en tres categorías:

- **Aminas vasoactivas.** La amina más importante derivada de los mastocitos es la *histamina*. La histamina produce intensa contracción del músculo liso, aumento de la permeabilidad vascular y aumento de la secreción de moco por las glándulas nasales, bronquiales y gástricas.
- **Enzimas.** Están contenidas en la matriz de los gránulos e incluyen proteasas neutras (quimasa, tripsina) y varias hidrolasas ácidas. Estas enzimas producen lesión tisular y llevan a la generación de cininas y componentes activados del complemento (p. ej., C3a), actuando sobre sus proteínas precursoras.

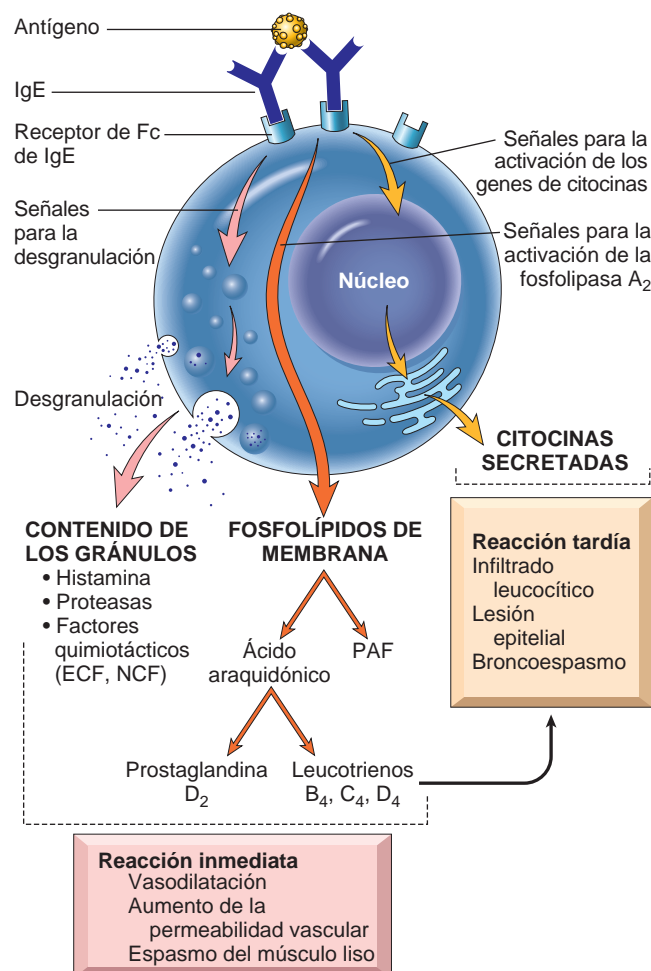


FIGURA 6-15 Mediadores de los mastocitos. Después de su activación, los mastocitos liberan diversas clases de mediadores que son responsables de las reacciones inmediata y tardía. ECF, factor quimiotáctico de eosinófilos; NCF, factor quimiotáctico de neutrófilos (ninguno de ellos está definido desde el punto de vista bioquímico); PAF, factor activador plaquetario.

- **Proteoglucanos.** Incluyen heparina, un anticoagulante bien conocido, y sulfato de condroitina. Los proteoglucanos sirven para envolver y almacenar las aminas en los gránulos.

Mediadores lipídicos. Los principales *mediadores lipídicos* son sintetizados por reacciones secuenciales en las membranas de los mastocitos que llevan a la activación de la fosfolipasa A₂, una enzima que actúa sobre los fosfolípidos de la membrana para dar **ácido araquidónico**. Este es el compuesto progenitor a partir del cual se forman las prostaglandinas y los leucotrienos por las vías de la 5-lipooxigenasa y la ciclooxigenasa (v. capítulo 2).

- **Leucotrienos.** Los leucotrienos C₄ y D₄ son los agentes vasoactivos y espasmógenos más potentes conocidos. En una base molar, son varios miles de veces más activos que la histamina en el aumento de la permeabilidad vascular y la producción de contracción del músculo liso bronquial. El leucotrieno B₄ es un potente quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y monocitos.
- **Prostaglandina D₂.** Es el mediador más abundante que se produce en los mastocitos por la vía de la ciclooxigenasa. Produce intenso broncoespasmo, además de aumento de la secreción de moco.

- **Factor activador plaquetario (PAF).** El PAF (v. capítulo 2) es producido por algunas poblaciones de mastocitos. Produce agregación plaquetaria, liberación de histamina, broncoespasmo, aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación. Además, es quimiotáctico para neutrófilos y eosinófilos, y en concentraciones elevadas activa las células antiinflamatorias, lo que hace que se desgranulen. Aunque la producción de PAF también está desencadenada por la activación de la fosfolipasa A₂, no es un producto del metabolismo del ácido araquidónico.

Citocinas. Los mastocitos son fuente de muchas citocinas, que pueden tener una participación importante en diversas fases de las reacciones de hipersensibilidad inmediata. Las citocinas incluyen: TNF, IL-1 y quimiocinas, que favorecen la atracción de leucocitos (típica de la reacción tardía); IL-4, que amplifica la respuesta de los linfocitos T_{H2}, y otras muchas. Las células inflamatorias que son atraídas por TNF y las quimiocinas derivadas de los mastocitos son fuentes adicionales de citocinas y de factores liberadores de histamina, que producen una desgranulación adicional de los mastocitos.

La aparición de reacciones de hipersensibilidad inmediata depende de las acciones coordinadas de diversos compuestos quimiotácticos, vasoactivos y espasmógenos (tabla 6-3). Algunos, como la histamina y los leucotrienos, son liberados rápidamente desde los mastocitos sensibilizados y son responsables de las intensas reacciones inmediatas caracterizadas por edema, secreción de moco y espasmo del músculo liso; otros, cuyo ejemplo son las citocinas, preparan el escenario para la respuesta tardía atrayendo leucocitos adicionales. No se trata únicamente de que estas células inflamatorias liberen oleadas adicionales de mediadores (como citocinas), sino que también producen lesión de las células epiteliales. Las células epiteliales en sí mismas no son espectadores pasivos en esta reacción; también pueden producir mediadores solubles, como quimiocinas.

Entre las células que son atraídas en la reacción de fase tardía, los **eosinófilos** son particularmente importantes.³⁰ Son atraídos a los focos de las reacciones de hipersensibilidad inmediata por quimiocinas, como la eotaxina y otras, que pueden ser producidas por las células epiteliales, los linfocitos T_{H2} y los mastocitos. La supervivencia de los eosinófilos en los tejidos es favorecida por la IL-3, la IL-5 y el factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), y la IL-5 es la citocina activadora de eosinófilos más potente conocida. Los eosinófilos liberan enzimas proteolíticas, además de dos proteínas exclusivas llamadas proteína básica mayor y proteína catiónica de los eosinófilos, que son tóxicas para las células epiteliales. Los eosinófilos activados y otros leucocitos también producen leucotrieno C₄ y PAF, y activan directamente a los mastocitos para que liberen mediadores. Así, *las células atraídas amplifican y mantienen la respuesta inflamatoria sin una exposición adicional al antígeno desencadenante*. Actualmente se piensa que esta reacción tardía es una causa importante de síntomas en algunos trastornos de hipersensibilidad de tipo I, como el asma alérgica. Por lo tanto, el tratamiento de estas enfermedades precisa el uso de fármacos antiinflamatorios de amplio espectro, como los corticoides.

La susceptibilidad a las reacciones de hipersensibilidad inmediata está determinada genéticamente. El término *atopia* se refiere a la predisposición a presentar reacciones de hipersensibilidad inmediata localizadas ante diversos alérgenos inhalados e ingeridos. Los pacientes atópicos tienden a tener mayores concentraciones séricas de IgE y más linfocitos T_{H2} productores de IL-4 que la población general. Se encuentra un antecedente familiar positivo de alergia

TABLA 6-3 Resumen de la acción de los mediadores de los mastocitos en la hipersensibilidad inmediata (de tipo I)

Acción	Mediadores
Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular	Histamina PAF Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄ Proteasas neutras que activan el complemento y las cininas Prostaglandina D ₂
Espasmo del músculo liso	Leucotrienos C ₄ , D ₄ , E ₄ Histamina Prostaglandinas PAF
Infiltración celular	Citocinas (p. ej., quimiocinas, TNF) Leucotrieno B ₄ Factores quimiotácticos de eosinófilos y neutrófilos (no definidos bioquímicamente)

PAF, factor activador plaquetario; TNF, factor de necrosis tumoral.

en el 50% de los pacientes atópicos. No está clara la base de la predisposición familiar, aunque estudios en pacientes con asma muestran su asociación con varios *loci* génicos.³¹ Los genes candidatos se han localizado en 5q31, donde están localizados los genes que codifican las citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 y GM-CSF. Este *locus* ha atraído mucha atención, debido a las funciones conocidas de muchas de estas citocinas en la reacción, pero se desconoce cómo los polimorfismos asociados a la enfermedad influyen en la biología de las citocinas. También se ha observado una asociación con 6p, cerca del complejo HLA, lo que indica que la herencia de algunos alelos HLA permite la reactividad a determinados alérgenos.

Una proporción significativa de reacciones de hipersensibilidad inmediata está desencadenada por extremos de temperatura y por el ejercicio, y no están implicados los linfocitos T_{H2} ni la IgE; estas reacciones en ocasiones se denominan «alergia no atópica». Se piensa que en estos casos los mastocitos son anormalmente sensibles a su activación por diversos estímulos no inmunitarios.

Un último aspecto que se debe mencionar en este análisis general de los trastornos de hipersensibilidad inmediata es que la incidencia de muchas de estas enfermedades está aumentando en los países desarrollados, y parece relacionarse con una disminución de las infecciones en los primeros años de la vida. Estas observaciones han llevado a la idea, a veces llamada *hipótesis de la higiene*, de que la reducción de la exposición a los microorganismos reformatea el sistema inmunitario de tal modo que se desarrollan más fácilmente respuestas mediadas por los linfocitos T_{H2} frente a antígenos ambientales comunes. Sin embargo, esta hipótesis es controvertida, y no se han definido los mecanismos subyacentes.

En resumen, la hipersensibilidad inmediata (de tipo I) es un complejo trastorno debido a la activación de los mastocitos mediada por la IgE y la posterior acumulación de células inflamatorias en los focos de depósito del antígeno. Estos fenómenos están regulados principalmente por la inducción de linfocitos T cooperadores T_{H2}, que estimulan la producción de IgE (que favorece la activación de los mastocitos), producen acumulación de células inflamatorias (particularmente eosinófilos) y desencadenan la secreción de moco. Las características clínicas se deben a la liberación de los mediadores de los mastocitos, así como a la inflamación rica en eosinófilos.

Con esta consideración de los mecanismos básicos de la hipersensibilidad de tipo I, vamos a pasar a algunas enfermedades que son ejemplos importantes de enfermedades mediadas por IgE.

Anafilaxia sistémica

La anafilaxia sistémica se caracteriza por shock vascular, edema generalizado y dificultad respiratoria. Puede aparecer en individuos sensibilizados en contextos hospitalarios después de la administración de proteínas extrañas (p. ej., antisueros), hormonas, enzimas, poliacaridos y fármacos (como los antibióticos del grupo de la penicilina), o en el contexto comunitario después de la exposición a alérgenos alimentarios (p. ej., cacahuets, marisco) o a toxinas de insectos (p. ej., los antígenos del veneno de abeja).³² Dosis muy pequeñas de antígeno pueden desencadenar la anafilaxia; por ejemplo, las minúsculas cantidades que se utilizan para las pruebas cutáneas para diagnosticar diversas formas de alergias. Debido al riesgo de reacciones alérgicas graves por cantidades diminutas de cacahuets, el U.S. Congress está planteándose aprobar una ley para prohibir los aperitivos con cacahuets en los espacios cerrados de los aviones comerciales. A los pocos minutos de la exposición puede producirse prurito, habones y eritema cutáneo, seguido poco después por una llamativa contracción de los bronquiolos respiratorios y dificultad respiratoria. El edema laríngeo produce ronquera y pone en peligro aún más la respiración. Después se producen vómitos, dolor abdominal, cólico, diarrea y obstrucción laríngea, y el paciente puede entrar en estado de shock e incluso morir en un plazo de 1 hora. Se debe tener en cuenta el riesgo de anafilaxia cuando se administran determinados agentes terapéuticos. Aunque generalmente se puede identificar a los pacientes en riesgo por un antecedente de alguna forma de alergia, la ausencia de dicho antecedente no impide la posibilidad de una reacción anafiláctica.

Reacciones de hipersensibilidad inmediata locales

Aproximadamente del 10 al 20% de la población tiene alergias que suponen reacciones localizadas a alérgenos ambientales frecuentes, como polen, caspa de animales, polvo de casa, alimentos y otros similares. Las enfermedades específicas incluyen urticaria, angioedema, rinitis alérgica (fiebre del heno) y asma bronquial; estas enfermedades se analizan en otras partes del libro.

Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (tipo II)

Este tipo de hipersensibilidad está producido por anticuerpos que reaccionan con antígenos presentes en las superficies celulares o en la matriz extracelular. Los determinantes antigénicos pueden ser intrínsecos a la membrana celular o la matriz, o pueden adoptar la

forma de un antígeno exógeno, como el metabolito de un fármaco, que queda adsorbido a la superficie celular o a la matriz. En cualquier caso, la reacción de hipersensibilidad se debe a la unión de los anticuerpos con antígenos normales o alterados de las superficies celulares. Los mecanismos dependientes de anticuerpos que producen lesión tisular y enfermedad se ilustran en la figura 6-16 y se describen a continuación.

Opsonización y fagocitosis

La fagocitosis es en gran medida responsable de la depleción de células recubiertas de anticuerpos. Las células opsonizadas por los anticuerpos IgG son reconocidas por los receptores de Fc de los fagocitos, que son específicos para las porciones Fc de algunas clases de IgG. Además, cuando se depositan anticuerpos IgM o IgG sobre las superficies de las células, pueden activar el sistema del complemento por la vía clásica. La activación del complemento genera productos intermedios, principalmente C3b y C4b, que se depositan sobre las superficies de las células y son reconocidos por fagocitos que expresan receptores para estas proteínas. El resultado neto es la fagocitosis y destrucción de las células opsonizadas (v. fig. 6-16A). La activación del complemento sobre las células también da lugar a la formación del complejo de

ataque a la membrana, que altera la integridad de la membrana, «taladrando agujeros» a través de la bicapa lipídica, produciendo de esta forma lisis osmótica de las células. El mecanismo de la depleción probablemente sea eficaz únicamente con células que tienen paredes celulares delgadas, como las bacterias del género *Neisseria*.

Se puede producir destrucción de las células mediada por anticuerpos por otro proceso, llamado *citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA)*. Las células que están recubiertas por concentraciones bajas de anticuerpos IgG son destruidas por diversas células efectoras, que se unen a la diana por sus receptores para el fragmento Fc de la IgG, y se produce lisis celular sin fagocitosis. La CCDA puede estar mediada por monocitos, neutrófilos, eosinófilos y linfocitos NK. Hay incertidumbre sobre la participación de la CCDA en determinadas enfermedades por hipersensibilidad.

Desde el punto de vista clínico, se produce destrucción y fagocitosis celular mediada por anticuerpos en las siguientes situaciones: 1) *reacciones transfusionales*, en las que células de un donante incompatible reaccionan con los anticuerpos preformados del anfitrión y son opsonizadas por los mismos; 2) *enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal)*, en la que hay una diferencia antigénica entre la madre y el feto, y los anticuerpos (de la clase IgG) procedentes de la madre atraviesan la placenta y producen destrucción de los

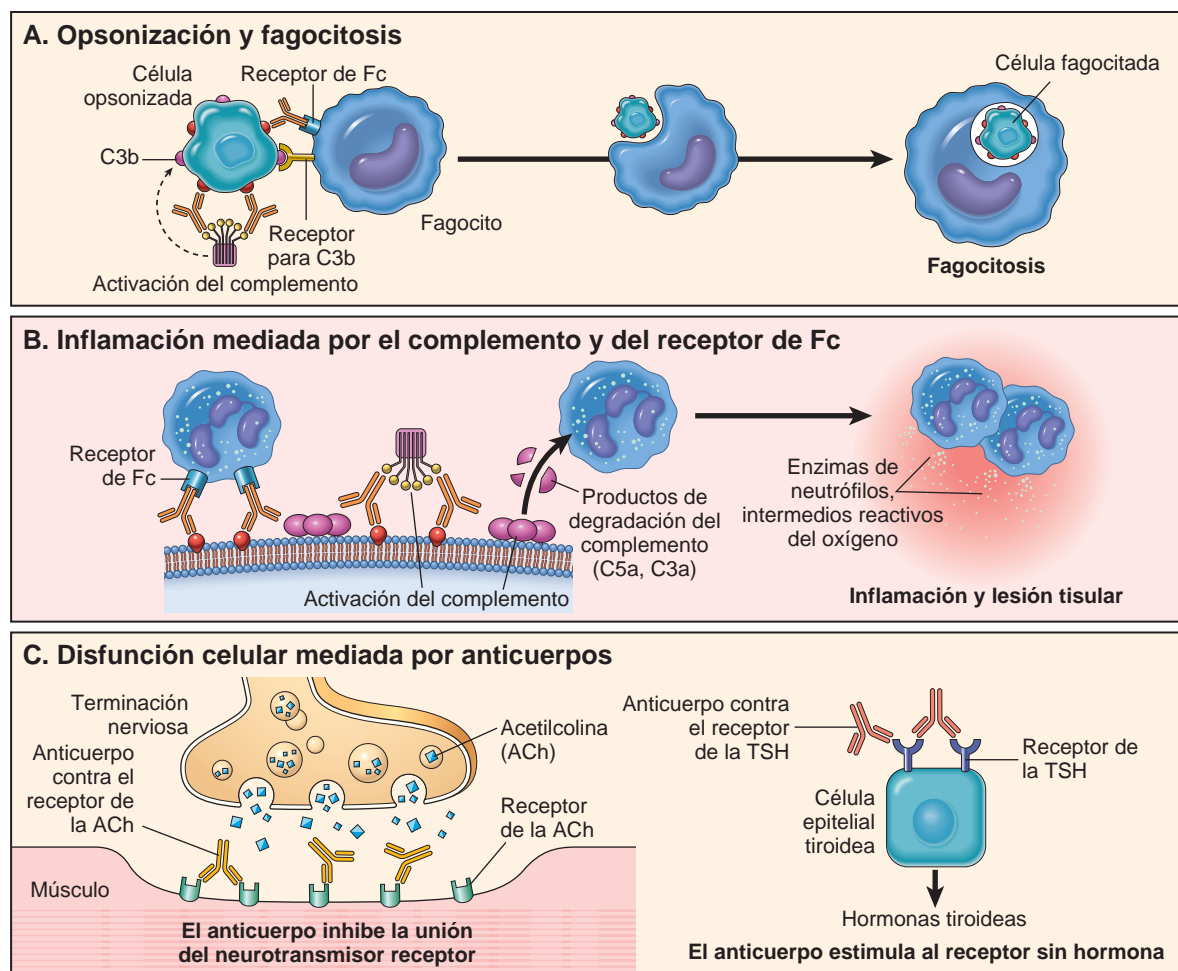


FIGURA 6-16 Mecanismos de la lesión mediada por anticuerpos. **A.** Opsonización de las células por los anticuerpos y los componentes del complemento, e ingestión por los fagocitos. **B.** Inducción de la inflamación por la unión de los anticuerpos a los receptores de Fc de los leucocitos y por los productos de degradación del complemento. **C.** Los anticuerpos antirreceptor alteran la función normal de los receptores. En estos ejemplos, los anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina (ACh) alteran la transmisión neuromuscular en la miastenia grave, y los anticuerpos contra el receptor de la tirotropina (TSH) activan a las células tiroideas en la enfermedad de Graves.

eritrocitos fetales; 3) *anemia hemolítica, agranulocitosis y trombocitopenia autoinmunitarias*, en las que los pacientes producen anticuerpos frente a sus propias células sanguíneas, que después son destruidas, y 4) *algunas reacciones medicamentosas*, en las que un fármaco actúa como «hapteno», uniéndose a las moléculas de la superficie de los eritrocitos, y se producen anticuerpos frente al complejo fármaco-proteínas de membrana.

Inflamación

Cuando los anticuerpos se depositan en tejidos fijos, como las membranas basales y la matriz extracelular, la lesión resultante se debe a inflamación. Los anticuerpos depositados activan el complemento, generando productos intermediarios, como agentes quimiotácticos (principalmente C5a), que dirigen la migración de los leucocitos polimorfonucleares y los monocitos, y anafilotoxinas (C3a y C5a), que aumentan la permeabilidad vascular (v. fig. 6-16B). Los leucocitos son activados por la ocupación de los receptores de C3b y Fc. Esto da lugar a la liberación o la generación de diversas sustancias proinflamatorias, como prostaglandinas, péptidos vasodilatadores y sustancias quimiotácticas. La activación de los leucocitos da lugar a la producción de otras sustancias que lesionan los tejidos, como enzimas lisosómicas, tales como las proteasas capaces de digerir la membrana

basal, el colágeno, la elastina y el cartílago, e intermediarios reactivos del oxígeno. En otro tiempo se pensaba que el complemento era el principal mediador de la inflamación inducida por anticuerpos, pero ratones con inactivación génica que carecen de receptores de Fc también tienen una llamativa reducción de estas reacciones. Actualmente se piensa que la inflamación en las enfermedades mediadas por anticuerpos (y por inmunocomplejos) se debe a reacciones dependientes tanto del complemento como del receptor de Fc.³³

La inflamación mediada por anticuerpos es el mecanismo responsable de la lesión tisular en algunas formas de *glomerulonefritis, rechazo vascular* en injertos de órganos y otros trastornos (tabla 6-4).

Disfunción celular

En algunos casos, anticuerpos dirigidos contra receptores de la superficie celular reducen o alteran la regulación de la función sin producir lesión celular ni inflamación (v. fig. 6-16C). Por ejemplo, en la *miastenia grave*, anticuerpos reactivos con los receptores de la acetilcolina en las placas terminales motoras de los músculos esqueléticos bloquean la transmisión neuromuscular y de esta forma producen debilidad muscular. Lo opuesto (es decir, estimulación de la función mediada por anticuerpos) es la base de la *enfermedad de Graves*. En este trastorno, anticuerpos dirigidos contra el receptor

TABLA 6-4 Ejemplos de enfermedades mediadas por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II)

Enfermedad	Antígeno diana	Mecanismos de la enfermedad	Manifestaciones clínico-patológicas
Anemia hemolítica autoinmunitaria	Proteínas de la membrana de los eritrocitos (antígenos del grupo sanguíneo Rh, antígeno I)	Opsonización y fagocitosis de los eritrocitos	Hemólisis, anemia
Púrpura trombocitopénica idiopática	Proteínas de membrana plaquetaria (GpIIb: integrina IIIa)	Opsonización y fagocitosis de las plaquetas	Hemorragia
Pénfigo vulgar	Proteínas de las uniones intercelulares de las células epidérmicas (cadherina epidérmica)	Activación mediada por anticuerpos de proteasas, alteración de las adhesiones intercelulares	Vesículas cutáneas (ampollas)
Vasculitis producida por ANCA	Proteínas de los gránulos de los neutrófilos, probablemente liberadas por los neutrófilos activados	Desgranulación de los neutrófilos e inflamación	Vasculitis
Síndrome de Goodpasture	Proteína no colagenosa de las membranas basales de los glomérulos renales y los alvéolos pulmonares	Inflamación mediada por el complemento y por el receptor de Fc	Nefritis, hemorragia pulmonar
Fiebre reumática aguda	Antígeno de la pared celular estreptocócica; el anticuerpo establece reacción cruzada con un antígeno miocárdico	Inflamación, activación de los macrófagos	Miocarditis, artritis
Miastenia grave	Receptor de la acetilcolina	El anticuerpo inhibe la unión de la acetilcolina, inhibe los receptores	Debilidad muscular, parálisis
Enfermedad de Graves (hipertiroidismo)	Receptor de la TSH	Estimulación de los receptores de la TSH mediada por anticuerpos	Hipertiroidismo
Diabetes resistente a la insulina	Receptor insulínico	El anticuerpo inhibe la unión de la insulina	Hiperglucemia, cetoacidosis
Anemia perniciosa	Factor intrínseco de las células parietales gástricas	Neutralización del factor intrínseco, disminución de la absorción de la vitamina B ₁₂	Eritropoyesis anormal, anemia

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; TSH, tirotropina.

TABLA 6-5 Ejemplos de enfermedades mediadas por inmunocomplejos

Enfermedad	Antígeno implicado	Manifestaciones clínico-patológicas
Lupus eritematoso sistémico	Antígenos nucleares	Nefritis, lesiones cutáneas, artritis, otras
Glomerulonefritis postestreptocócica	Antígenos parietales celulares estreptocócicos; pueden estar «sembrados» en la membrana basal glomerular	Nefritis
Poliarteritis nudosa	Antígenos del virus de la hepatitis B en algunos casos	Vasculitis sistémica
Artritis reactiva	Antígenos bacterianos (p. ej., <i>Yersinia</i>)	Artritis aguda
Enfermedad del suero	Diversas proteínas, como proteínas séricas extrañas (globulina antitimocítica equina)	Artritis, vasculitis, nefritis
Reacción de Arthus (experimental)	Diversas proteínas extrañas	Vasculitis cutánea

de la tiotropina de las células epiteliales tiroideas estimulan a las células, lo que da lugar a hipertiroidismo.

Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (tipo III)

Los complejos antígeno-anticuerpo (inmunocomplejos) producen lesión tisular principalmente generando inflamación en los lugares de depósito. La reacción patológica se inicia cuando el antígeno se combina con anticuerpos dentro de la circulación (inmunocomplejos circulantes), y los inmunocomplejos se depositan típicamente en las paredes vasculares.³⁴ En ocasiones, los complejos se forman en localizaciones extravasculares en las que los antígenos pueden haberse «sembrado» previamente (llamados inmunocomplejos *in situ*). Los antígenos que forman inmunocomplejos pueden ser *exógenos*, como una proteína extraña que se inyecta o que produce un microorganismo infeccioso, o *endógenos*, si el individuo produce anticuerpos frente a componentes propios (autoinmunidad). En la tabla 6-5 se presentan ejemplos de trastornos por inmunocomplejos y los antígenos implicados. Las enfermedades mediadas por inmunocomplejos pueden ser *sistémicas* si los inmunocomplejos se forman en la circulación y se depositan en muchos órganos, o pueden estar *localizadas* en órganos particulares, como los riñones (glomerulonefritis), las articulaciones (artritis) o los vasos sanguíneos pequeños de la piel si los complejos se depositan o se forman en estos tejidos.

Enfermedad sistémica por inmunocomplejos

La *enfermedad del suero aguda* es el prototipo de una enfermedad sistémica por inmunocomplejos; en otro tiempo era una secuela frecuente de la administración de grandes cantidades de suero extraño (p. ej., suero procedente de caballos inmunizados que se utilizaba como protección contra la difteria). En los tiempos modernos, la enfermedad es infrecuente, pero es un modelo informativo que nos ha enseñado mucho sobre los trastornos sistémicos por inmunocomplejos.

La patogenia de la enfermedad sistémica por inmunocomplejos se ha dividido en tres fases: 1) formación de los complejos antígeno-anticuerpo en la circulación; 2) depósito de los inmunocomplejos en diversos tejidos, lo que inicia, y 3) una reacción inflamatoria en los lugares de depósito de los inmunocomplejos (fig. 6-17).

Formación de inmunocomplejos. La introducción de un antígeno proteico desencadena una respuesta inmunitaria que da lugar a la formación de anticuerpos, típicamente alrededor de 1 semana después de la inyección de la proteína. Estos anticuerpos se secretan hacia la

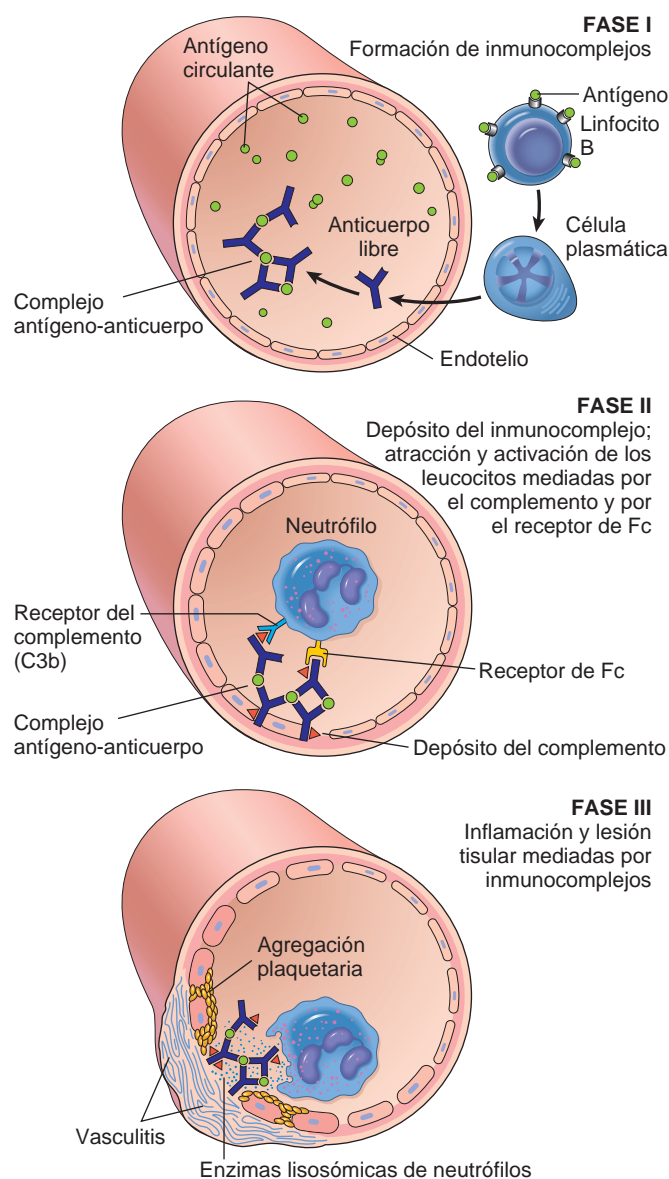


FIGURA 6-17 Patogenia de la enfermedad sistémica mediada por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III). Se muestran las tres fases secuenciales de la aparición de las enfermedades por inmunocomplejos.

sangre, donde reaccionan con el anticuerpo que sigue estando presente en la circulación, y forman complejos antígeno-anticuerpo.

Depósito de los inmunocomplejos. En la siguiente fase, los complejos antígeno-anticuerpos circulantes se depositan en diversos tejidos. No se conocen por completo los factores que determinan si la formación de inmunocomplejos llevará a su depósito en los tejidos y a la producción de enfermedad, aunque las principales influencias parecen ser las características de los complejos y alteraciones vasculares locales.

En general, los complejos que son de tamaño medio y que se forman con un ligero exceso de antígeno son los más patogénicos. Los órganos en los que se filtra la sangre a presión elevada para formar otros fluidos, como la orina y el líquido sinovial, son las localizaciones preferentes; por lo tanto, los inmunocomplejos con frecuencia se depositan en los glomérulos y en las articulaciones.³⁵

Lesión tisular producida por inmunocomplejos. Una vez que los inmunocomplejos se han depositado en los tejidos, inician una reacción inflamatoria aguda (la tercera fase). Durante esta fase (aproximadamente 10 días después de la administración del antígeno) aparecen datos clínicos, como fiebre, urticaria, dolores articulares (artralgias), aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y proteinuria. Independientemente de dónde se depositen los complejos, la lesión tisular es similar. Los mecanismos de la inflamación y la lesión se han analizado más arriba, en la discusión de la lesión mediada por anticuerpos. La lesión inflamatoria resultante se denomina *vasculitis* si se produce en los vasos sanguíneos, *glomerulonefritis* si se produce en los glomérulos renales, *artritis* si se producen las articulaciones, y así sucesivamente.

Es evidente que los anticuerpos fijadores de complemento (es decir, IgG e IgM) y los anticuerpos que se unen a los receptores de Fc de los leucocitos (algunas clases de IgG) inducen las lesiones anatomopatológicas de los trastornos por inmunocomplejos. La importante participación del complemento en la patogenia de la lesión tisular se confirma por la observación de que durante la fase activa de la enfermedad el consumo del complemento da lugar a una disminución de la concentración sérica de C3. De hecho, en algunos casos se puede utilizar la concentración sérica de C3 para monitorizar la actividad de la enfermedad.

Morfología. La principal manifestación morfológica de la lesión por inmunocomplejos en la vasculitis necrosante aguda, con necrosis de la pared vascular y una intensa infiltración neutrofílica. El tejido necrótico y los depósitos de inmunocomplejos, complemento y proteínas plasmáticas producen un depósito eosinófilo borroso que oscurece el detalle celular subyacente, aspecto denominado **necrosis fibrinoide** (fig. 6-18). Cuando se depositan en el riñón, los complejos **se pueden ver con microscopia de inmunofluorescencia como depósitos gruesos granulares de inmunoglobulinas y complemento**, y en la microscopia electrónica como depósitos electrondensos a lo largo de la membrana basal glomerular (figs. 6-30 y 6-31).

Si la enfermedad se debe a una única exposición intensa a un antígeno (p. ej., enfermedad del suero aguda, y tal vez glomerulonefritis postestreptocócica aguda), las lesiones tienden a resolverse como consecuencia del catabolismo de los inmunocomplejos. Se produce una *forma crónica de la enfermedad del suero* por la exposición repetida o prolongada a un antígeno. Esto ocurre en varias enfermedades humanas, como el lupus eritematoso sistémico (LES), que se asocia a respuestas humorales persistentes frente a autoantígenos. Sin embargo,

en muchas enfermedades, los cambios morfológicos y otros hallazgos indican el depósito de inmunocomplejos, pero se desconocen los antígenos responsables. En esta categoría se incluyen la glomerulonefritis membranosa, muchos casos de poliarteritis nudosa y otras vasculitis.

Enfermedad local por inmunocomplejos (reacción de Arthus)

La *reacción de Arthus* es una zona localizada de necrosis tisular debida a una vasculitis aguda por inmunocomplejos y que en general afecta a la piel. La reacción se puede producir experimentalmente mediante la inyección intracutánea de un antígeno en un animal inmunizado previamente que contiene anticuerpos circulantes contra el antígeno. Cuando el antígeno difunde hacia la pared vascular, se une al anticuerpo preformado y se forman localmente grandes inmunocomplejos. Estos complejos precipitan en la pared vascular y producen necrosis fibrinoide, y la trombosis superpuesta empeora la lesión isquémica.

Hipersensibilidad mediada por linfocitos T (tipo IV)

El tipo celular de la hipersensibilidad se inicia por linfocitos T activados por el antígeno (sensibilizados), como linfocitos T CD4+ y CD8+ (fig. 6-19). La hipersensibilidad mediada por linfocitos T CD4+ inducida por antígenos ambientales y por antígenos propios puede ser una causa de enfermedad inflamatoria crónica. Actualmente se sabe que muchas enfermedades autoinmunitarias están producidas por reacciones inflamatorias generadas por linfocitos T CD4+ (tabla 6-6). En algunas de estas enfermedades autoinmunitarias mediadas por los linfocitos T, también pueden estar implicados los linfocitos CD8+. De hecho, en algunas formas de reacciones mediadas por linfocitos T, especialmente las que se producen después de infecciones víricas, los linfocitos CD8+ pueden ser las células efectoras dominantes.

Reacciones de linfocitos T CD4+: hipersensibilidad retardada e inflamación inmunitaria

Las reacciones inflamatorias producidas por los linfocitos T CD4+ inicialmente se caracterizaron por la presencia de una *hipersensibilidad retardada* (HSR) contra antígenos administrados por vía exógena.

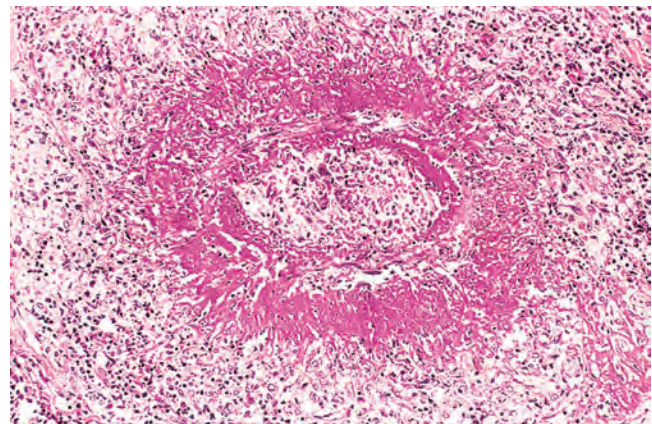


FIGURA 6-18 Vasculitis por inmunocomplejos. La pared del vaso necrótico ha sido sustituida por un material «fibrinoide» rosa y borroso. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

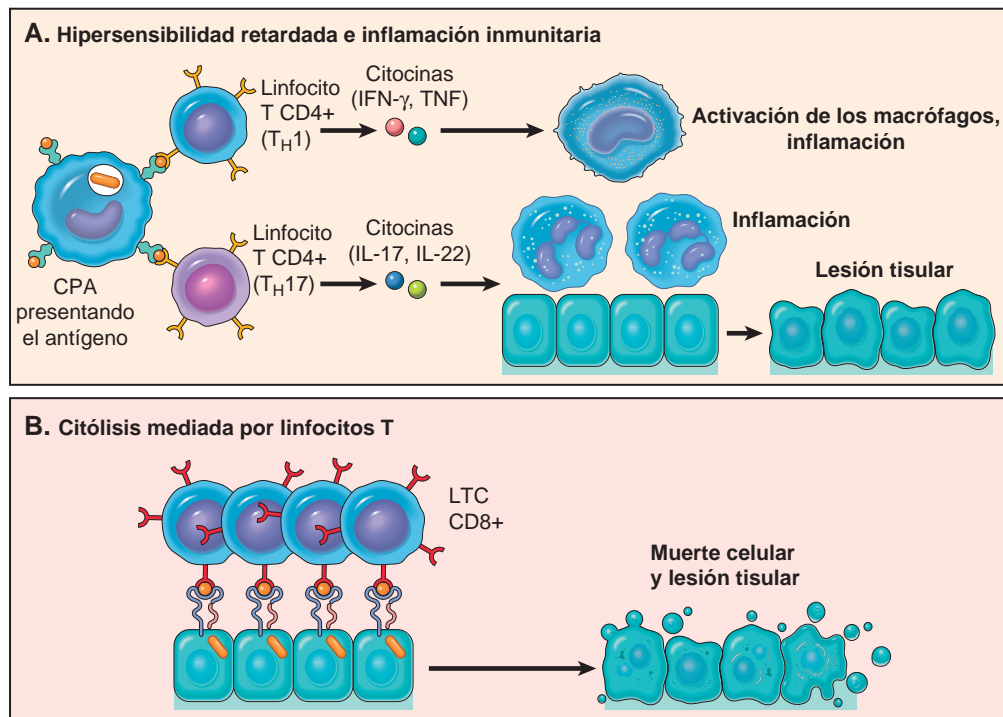


FIGURA 6-19 Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por linfocitos T (de tipo IV). **A.** En las reacciones de hipersensibilidad retardada, los linfocitos T_H1 CD4+ (y a veces linfocitos T CD8+; no se muestran) responden a los antígenos de los tejidos secretando citocinas que estimulan la inflamación y activan los fagocitos, lo que da lugar a lesión tisular. Los linfocitos T_H17 CD4+ contribuyen a la inflamación atrayendo neutrófilos (y en menor medida monocitos). **B.** En algunas enfermedades, los linfocitos T citotóxicos CD8+ (LTC) destruyen directamente las células de los tejidos. CPA, célula presentadora de antígeno. Véanse en el texto las demás abreviaturas.

Los mismos fenómenos inmunitarios son responsables de las reacciones inflamatorias crónicas frente a los tejidos propios. Debido a la participación fundamental del sistema inmunitario adaptativo en esta inflamación, a veces se denomina *inflamación inmunitaria*. Los linfocitos T_H1 y T_H17 contribuyen a enfermedades específicas de órgano en las que la inflamación es un aspecto prominente de la anatomía patológica.³⁶ La reacción inflamatoria asociada a los linfocitos T_H1 está dominada por macrófagos activados, y la reacción desencadenada por los linfocitos T_H17 tiene un mayor componente neutrofílico.

Los fenómenos celulares de la hipersensibilidad mediada por los linfocitos T incluyen una serie de reacciones en las que las citocinas tienen funciones importantes. Las reacciones se pueden dividir en las fases siguientes.

Proliferación y diferenciación de los linfocitos T CD4+. Los linfocitos T CD4+ vírgenes reconocen los péptidos que presentan las células dendríticas y secretan IL-2, que actúa como factor de crecimiento autocrino para estimular la proliferación de los linfocitos T sensibles al antígeno. La diferenciación posterior de los linfocitos T

TABLA 6-6 Ejemplos de hipersensibilidad mediada por linfocitos T (de tipo IV)

Enfermedad	Especificidad de los linfocitos T patogénicos	Manifestaciones clínico-patológicas
Diabetes mellitus de tipo 1	Antígenos de las células β de los islotes pancreáticos (insulina, ácido glutámico descarboxilasa, otros)	Insulinitis (inflamación crónica de los islotes), destrucción de las células β; diabetes
Esclerosis múltiple	Antígenos proteicos de la mielina del SNC (proteína básica de la mielina, proteína proteolipídica)	Desmielinización del SNC con inflamación perivascular; parálisis, lesiones oculares
Artritis reumatoide	Antígeno desconocido de la membrana sinovial articular (¿colágeno de tipo II?); ¿participación de anticuerpos?	Artritis crónica con inflamación, destrucción del cartílago articular y el hueso
Enfermedad de Crohn	Antígeno desconocido; participación de bacterias comensales	Inflamación intestinal crónica, obstrucción
Neuropatía periférica; ¿síndrome de Guillain-Barré?	Antígenos proteicos de la mielina de los nervios periféricos	Neuritis, parálisis
Sensibilidad por contacto (dermatitis)	Diversos antígenos ambientales (p. ej., hiedra venenosa)	Inflamación cutánea con ampollas

SNC, sistema nervioso central.

estimulados por el antígeno en linfocitos T_H1 o T_H17 está dirigida por las citocinas producidas por las CPA en el momento de la activación de los linfocitos T (v. fig. 6-13).³⁶ En algunas situaciones, las CPA (células dendríticas y macrófagos) producen IL-12, que induce la diferenciación de los linfocitos T $CD4+$ a la subpoblación T_H1 . El IFN- γ producido por estas células efectoras favorece el desarrollo adicional de los linfocitos T_H1 , lo que amplifica la reacción. Si las CPA producen citocinas inflamatorias como IL-1, IL-6 y una citocina muy relacionada con la IL-12, llamada IL-23, estas citocinas actúan en colaboración con el factor de crecimiento transformante- β (TGF- β) (sintetizado por muchos tipos celulares) para estimular la diferenciación de los linfocitos T a la subpoblación T_H17 . Algunos de los linfocitos efectores diferenciados entran en la circulación y pueden permanecer en el reservorio de memoria de los linfocitos T durante períodos prolongados, en ocasiones años.

Respuestas de los linfocitos T efectoros diferenciados. Después de la exposición repetida a un antígeno, los linfocitos T activados previamente reconocen el antígeno que presentan las CPA y responden al mismo. Los linfocitos T_H1 secretan citocinas, principalmente IFN- γ , que son responsables de muchas de las manifestaciones de la hipersensibilidad retardada. Los macrófagos activados por el IFN- γ están alterados de diversas formas: su capacidad de fagocitar y destruir microorganismos está muy potenciada; expresan más moléculas del CPH de clase II en la superficie, lo que facilita la presentación antigénica adicional; secretan TNF, IL-1 y quimiocinas, que favorecen la inflamación (v. capítulo 2), y producen más IL-12, lo que amplifica la respuesta de los linfocitos T_H1 . Así, los macrófagos activados sirven para eliminar el antígeno agresor; si la activación es mantenida, se produce inflamación continua y lesión tisular.

Los linfocitos T_H17 son activados por algunos antígenos microbianos y por antígenos propios en las enfermedades autoinmunitarias. Los linfocitos T_H17 activados secretan IL-17, IL-22, quimiocinas y otras diversas citocinas. En conjunto, estas citocinas atraen neutrófilos y monocitos hasta el foco de reacción, favoreciendo así la inflamación. Los linfocitos T_H17 también sintetizan IL-21, que amplifica la respuesta de los linfocitos T_H17 .

El ejemplo clásico de la HSR es la *reacción tuberculínica*, que es producida por la inyección subcutánea del derivado proteico purificado (PPD, también llamado tuberculina), un antígeno que contiene proteínas del bacilo tuberculoso. En un individuo sensibilizado previamente, aparece enrojecimiento e induración de la zona en 8 a 12 h, alcanza su máximo en 24 a 72 h y posteriormente desaparece lentamente. Morfológicamente, la hipersensibilidad retardada se caracteriza por acumulación de células mononucleares, principalmente linfocitos T $CD4+$ y macrófagos, alrededor de las vénulas, produciéndose «manguitos» perivascular (fig. 6-20). En las lesiones totalmente desarrolladas, las vénulas tienen una marcada hipertrofia endotelial, que refleja la activación endotelial mediada por las citocinas.

Con algunos antígenos persistentes o no degradables, como los bacilos tuberculosos que colonizan los pulmones y otros tejidos, el infiltrado perivascular está dominado por los macrófagos durante un período de 2 o 3 semanas. Los macrófagos activados con frecuencia experimentan una transformación morfológica en células similares a un epitelio, por lo que se las denomina *células epitelioides*. Una agregación microscópica de células epitelioides, habitualmente rodeadas por un reborde de linfocitos, se denomina *granuloma* (fig. 6-21). Este patrón de inflamación, llamada *inflamación granulomatosa* (v. capítulo 2), típicamente se asocia a una activación intensa de los linfocitos T con producción de citocinas (fig. 6-22). También puede estar producido por cuerpos extraños que activan a los macrófagos sin desencadenar una respuesta inmunitaria adaptativa.

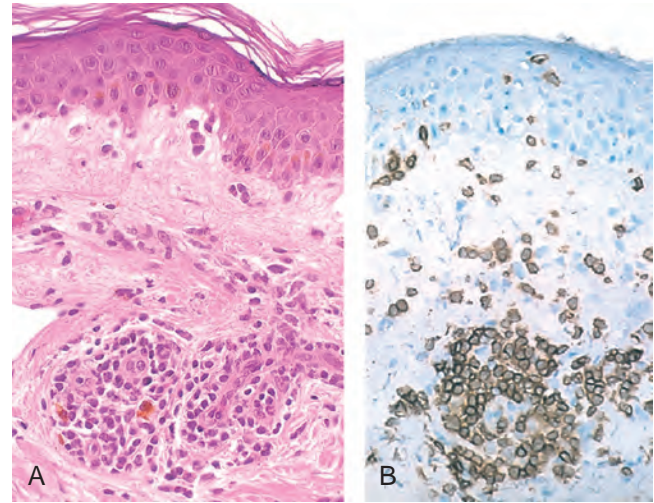


FIGURA 6-20 Reacción de hipersensibilidad retardada en la piel. **A.** Infiltración perivascular por linfocitos T y fagocitos mononucleares. **B.** La tinción con inmunoperoxidasa muestra un infiltrado celular predominantemente perivascular que se marca positivamente con anticuerpos específicos para CD4. (Por cortesía del Dr. Louis Picker, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

La *dermatitis de contacto* es un ejemplo frecuente de lesión tisular debida a reacciones de HSR. Puede estar evocada por el contacto con urushiol, el componente antigénico de la hiedra venenosa o del roble venenoso, y se manifiesta como una dermatitis vesicular (fig. 6-23).

Reacciones mediadas por linfocitos T $CD8+$: citotoxicidad celular

En este tipo de reacción mediada por linfocitos T, los LTC $CD8+$ destruyen células diana portadoras de antígenos. La destrucción tisular por los LTC puede ser un componente importante de muchas enfermedades mediadas por linfocitos T, como la diabetes de tipo 1. Los LTC dirigidos contra los antígenos de histocompatibilidad de la membrana celular tienen una participación importante en el rechazo de los injertos, como se analizará más adelante. También

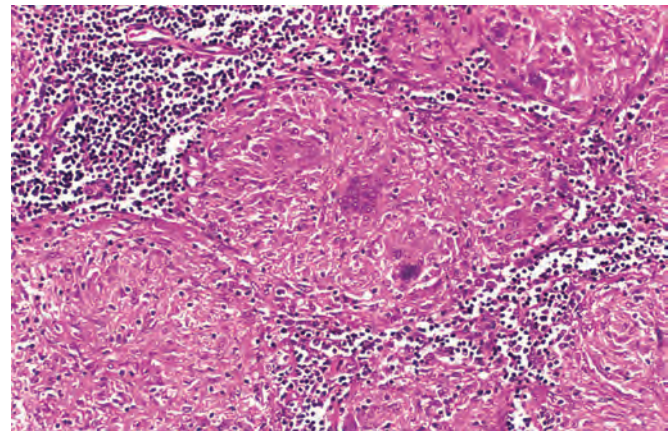


FIGURA 6-21 Inflamación granulomatosa. Un corte de un ganglio linfático muestra varios granulomas, cada uno de ellos formado por un agregado de células epitelioides y rodeado por linfocitos. El granuloma del centro muestra varias células gigantes multinucleadas. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

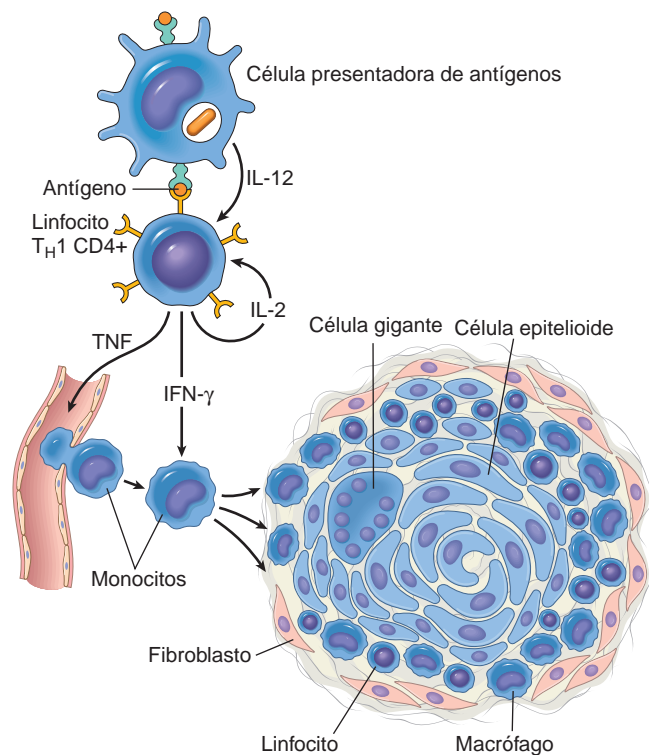


FIGURA 6-22 Mecanismos de la formación de granulomas. Ilustración esquemática de los fenómenos que dan lugar a la formación de granulomas en las reacciones de hipersensibilidad celulares (de tipo IV). Obsérvese la función que tienen las citocinas. Véanse las abreviaturas en el texto.

participan en reacciones contra virus. En una célula infectada por un virus, los péptidos víricos son presentados por las moléculas del CPH de clase I, y el complejo es reconocido por el RLT de los linfocitos T CD8+. La destrucción de las células infectadas lleva a la eliminación de la infección, y es responsable de la lesión celular que acompaña a la infección (p. ej., en la hepatitis vírica). Los antígenos asociados a tumores también se presentan en la superficie celular, y los LTC participan en el rechazo tumoral (v. capítulo 7).

El principal mecanismo de la destrucción de las dianas mediada por los linfocitos T incluye las *perforinas* y las *granzimas*, mediadores preformados contenidos en los gránulos similares a lisosomas de los

LTC.³⁷ Los LTC que reconocen las células diana secretan un complejo formado por perforina, granzimas y una proteína llamada sergicina, que entra en las células diana mediante endocitosis. En el citoplasma de la célula diana, la perforina facilita la liberación de las granzimas desde el complejo. Las granzimas son proteasas que escinden y activan las caspasas, que inducen la apoptosis de las células diana (v. capítulo 1). Los LTC activados también expresan el ligando de Fas, una molécula con homología con el TNF, que se puede unir al Fas que se expresa sobre las células diana y desencadenar la apoptosis.

Los linfocitos T CD8+ también producen citocinas, fundamentalmente IFN- γ , y participan en reacciones inflamatorias similares a la HSR, especialmente después de infecciones víricas y de la exposición a algunos agentes sensibilizantes de contacto.

ENFERMEDADES AUTOINMUNITARIAS

Las enfermedades inmunitarias frente a los antígenos propios (*autoinmunidad*) son una causa importante de determinadas enfermedades en los seres humanos, y se estima que afectan al menos al 1-2% de la población estadounidense. Un número creciente de enfermedades se ha atribuido a la autoinmunidad (tabla 6-7). Se pueden encontrar autoanticuerpos en el suero de personas aparentemente normales, particularmente en grupos de mayor edad. Además, también se forman autoanticuerpos inocuos después de la lesión de los tejidos, y pueden tener una función fisiológica para la eliminación de los productos de degradación de los tejidos. Entonces, ¿cómo se define la *autoinmunidad patológica*? De forma ideal, se deben cumplir al menos tres requisitos antes de considerar que un trastorno se debe verdaderamente a autoinmunidad: 1) presencia de una reacción inmunitaria específica para algún antígeno o tejido propio; 2) datos de que dicha reacción no es secundaria a la lesión tisular, sino que tiene un significado patogénico primario, y 3) ausencia de otra causa bien definida de la enfermedad. También se utiliza la

TABLA 6-7 Enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunitario

ENFERMEDADES MEDIADAS POR ANTICUERPOS E INMUNOCOMPLEJOS

Enfermedades autoinmunitarias específicas de órgano

Anemia hemolítica autoinmunitaria
Trombocitopenia autoinmunitaria
Miastenia grave
Enfermedad de Graves
Síndrome de Goodpasture

Enfermedades autoinmunitarias sistémicas

Lupus eritematoso sistémico (LES)

Enfermedades producidas por autoinmunidad o por reacciones a antígenos microbianos

Poliarteritis nudosa

ENFERMEDADES MEDIADAS POR LINFOCITOS T

Enfermedades autoinmunitarias específicas de órgano

Diabetes mellitus de tipo 1
Esclerosis múltiple

Enfermedades autoinmunitarias sistémicas

Artritis reumatoide*
Esclerosis sistémica*
Síndrome de Sjögren*

Enfermedades producidas por autoinmunidad o por reacciones a antígenos microbianos

Enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)
Miopatías inflamatorias

*Los anticuerpos también pueden participar en estas enfermedades.

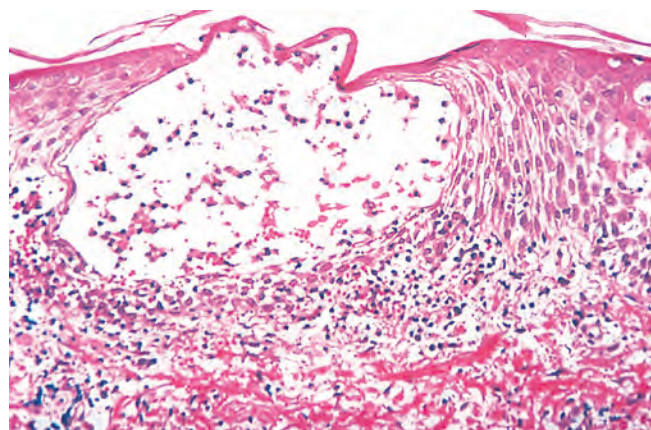


FIGURA 6-23 Dermatitis de contacto. La lesión muestra una ampolla (vesícula) epidérmica con infiltrados mononucleares dérmico y epidérmico. (Por cortesía del Dr. Louis Picker, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

similitud con modelos experimentales de autoinmunidad demostrada para apoyar este mecanismo en enfermedades humanas. Debido a la incertidumbre sobre los antígenos dianas y la contribución de la autoinmunidad «verdadera», estos trastornos con frecuencia se agrupan como *enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunitario*. Este término también insiste en la importante contribución de la inflamación crónica a la patogenia de estos procesos.

Las manifestaciones clínicas de los trastornos autoinmunitarios son muy variadas. En un extremo están las enfermedades en las que las respuestas inmunitarias se dirigen frente a un único órgano o tejido, lo que da lugar a *enfermedades específicas de órgano*, y en el otro extremo están enfermedades en las que las reacciones autoinmunitarias se dirigen a antígenos generalizados, lo que da lugar a *enfermedades sistémicas o generalizadas*. Los ejemplos de autoinmunidad específica del órgano son la diabetes mellitus tipo 1, en la que los linfocitos T y los anticuerpos autorreactivos son específicos para las células β de los islotes pancreáticos, y la esclerosis múltiple, en la que los linfocitos T autorreactivos reaccionan con la mielina del sistema nervioso central. El mejor ejemplo de enfermedad autoinmunitaria sistémica es el LES, en el que diversos anticuerpos dirigidos contra el ADN, las plaquetas, los eritrocitos y complejos proteínas-fosfolípido dan lugar a lesiones generalizadas en todo el cuerpo. En el centro del espectro está el síndrome de Goodpasture, en el que anticuerpos contra las membranas basales del pulmón y del riñón inducen lesiones en estos órganos.

Es evidente que la autoinmunidad se debe a la pérdida de la autotolerancia, y se plantea la pregunta de cómo ocurre esto. Antes de buscar las respuestas a esta pregunta, debemos revisar los mecanismos de la tolerancia inmunitaria a los antígenos propios.

Tolerancia inmunitaria

La tolerancia inmunitaria es el fenómeno de ausencia de respuesta a un antígeno como consecuencia de la exposición de los linfocitos al mismo. Autotolerancia se refiere a la ausencia de respuesta a los antígenos propios de un individuo, y subyace a nuestra capacidad de vivir en armonía con nuestras células y tejidos. Constantemente se generan linfocitos con receptores capaces de reconocer los antígenos propios, y se deben eliminar e inactivar estos linfocitos tan pronto como reconocen los antígenos, para evitar que produzcan daños. Los mecanismos de la autotolerancia se pueden clasificar a grandes rasgos en dos grupos: tolerancia central y tolerancia periférica (fig. 6-24).³⁸

⁴⁰ Se considera brevemente cada uno de los dos tipos.

Tolerancia central. En este proceso, los clones de linfocitos T y B autorreactivos inmaduros que reconocen antígenos propios durante su maduración en los órganos linfáticos centrales (o generativos) (el timo para los linfocitos T y la médula ósea para los linfocitos B) son destruidos o se vuelven inofensivos.⁴¹ Los mecanismos de la tolerancia central en los linfocitos T y B tienen algunas similitudes y diferencias.

- En los linfocitos T en desarrollo, reordenamientos génicos somáticos aleatorios generan diversos RLT. Esta generación de RLT independiente de los antígenos produce muchos linfocitos que expresan receptores de elevada afinidad por antígenos propios. Cuando los linfocitos inmaduros entran en contacto con los antígenos en el timo, las células mueren mediante apoptosis. Este proceso, llamado *selección negativa* o *eliminación*, es responsable de la eliminación de muchos linfocitos autorreactivos del reservorio de linfocitos T. Una amplia variedad de antígenos proteicos autólogos, como antígenos que se piensa que están restringidos a los tejidos periféricos, es procesada y presentada por las células presentadoras de antígenos tímicas asociada a moléculas del CPH propio y, por lo tanto, puede

ser reconocida por linfocitos T potencialmente autorreactivos. Una proteína llamada AIRE (regulador autoinmunitario) estimula la expresión en el timo de algunos antígenos propios «restringidos a los tejidos periféricos» y, por lo tanto, es crítica para la eliminación de los linfocitos T inmaduros específicos de dichos antígenos.⁴² Las mutaciones del gen *AIRE* son la causa de una poliendocrinopatía autoinmunitaria (v. capítulo 24). En la línea de los linfocitos T CD4+, algunos de los linfocitos que entran en contacto con antígenos propios en el timo no mueren, sino que se transforman en linfocitos T reguladores (se describe más adelante).

- Cuando los linfocitos B en desarrollo reconocen de forma intensa los antígenos propios en la médula ósea, muchos de ellos reactivan la maquinaria de reordenamiento del gen del receptor antigénico y comienzan a expresar nuevos receptores antigénicos, no específicos de los antígenos propios. Este proceso se denomina *edición del receptor*; se estima que entre la cuarta parte y la mitad de todos los linfocitos B del cuerpo han experimentado edición del receptor durante su maduración.⁴³ Si no se produce edición del receptor, los linfocitos autorreactivos experimentan apoptosis, lo que elimina del reservorio de linfocitos maduros los linfocitos potencialmente peligrosos.

Sin embargo, la tolerancia central dista mucho de ser perfecta. Puede que no todos los antígenos propios estén presentes en el timo y, por lo tanto, los linfocitos T portadores de dichos autoantígenos escapan a la periferia. Hay un «escape» similar en el sistema de los linfocitos B. Los linfocitos autorreactivos que escapan a la selección negativa pueden producir lesiones tisulares, salvo que sean eliminados o silenciados en los tejidos periféricos.

Tolerancia periférica. Varios mecanismos silencian a los linfocitos T y B potencialmente autorreactivos en los tejidos periféricos; estos mecanismos se han definido mejor para los linfocitos T.⁴⁰ Estos mecanismos incluyen los siguientes:

- **Anergia:** se refiere a la inactivación funcional prolongada o irreversible de los linfocitos, inducida por el contacto con antígenos en determinadas condiciones.⁴⁴ Ya hemos señalado que la activación de los linfocitos T específicos de antígeno precisa dos señales: reconocimiento del antígeno peptídico asociado a moléculas del CPH propio en la superficie de las CPA y un conjunto de señales coestimuladoras («segundas señales») procedentes de las CPA. Estas segundas señales proceden de determinadas moléculas asociadas a los linfocitos T, como CD28, que se unen a sus ligandos (los coestimuladores B7-1 y B7-2) sobre las CPA. Si el antígeno es presentado por células que no tienen los coestimuladores, se presenta una señal negativa y la célula se hace anérgica (v. fig. 6-24). Como las moléculas coestimuladoras no se expresan o se expresan débilmente en las células dendríticas en reposo en los tejidos normales, el contacto entre los linfocitos T autorreactivos y sus antígenos propios específicos presentados por estas células dendríticas puede dar lugar a anergia. Se han demostrado dos mecanismos de anergia de los linfocitos T en diversos sistemas experimentales. Primero, las células pierden su capacidad de desencadenar señales bioquímicas desde el complejo del RLT, en parte debido a la activación de las ubiquitina ligasas y por la degradación proteolítica de las proteínas de transducción de señales asociadas al receptor.⁴⁵ Segundo, los linfocitos T que reconocen antígenos propios reciben una señal inhibitoria procedente de receptores que son estructuralmente homólogos a CD28, pero que tienen funciones contrarias. Dos de estos receptores inhibidores son CTLA-4, que (igual que CD28) también se une a moléculas de B7, y PD-1, que se une a dos ligandos que se expresan en una

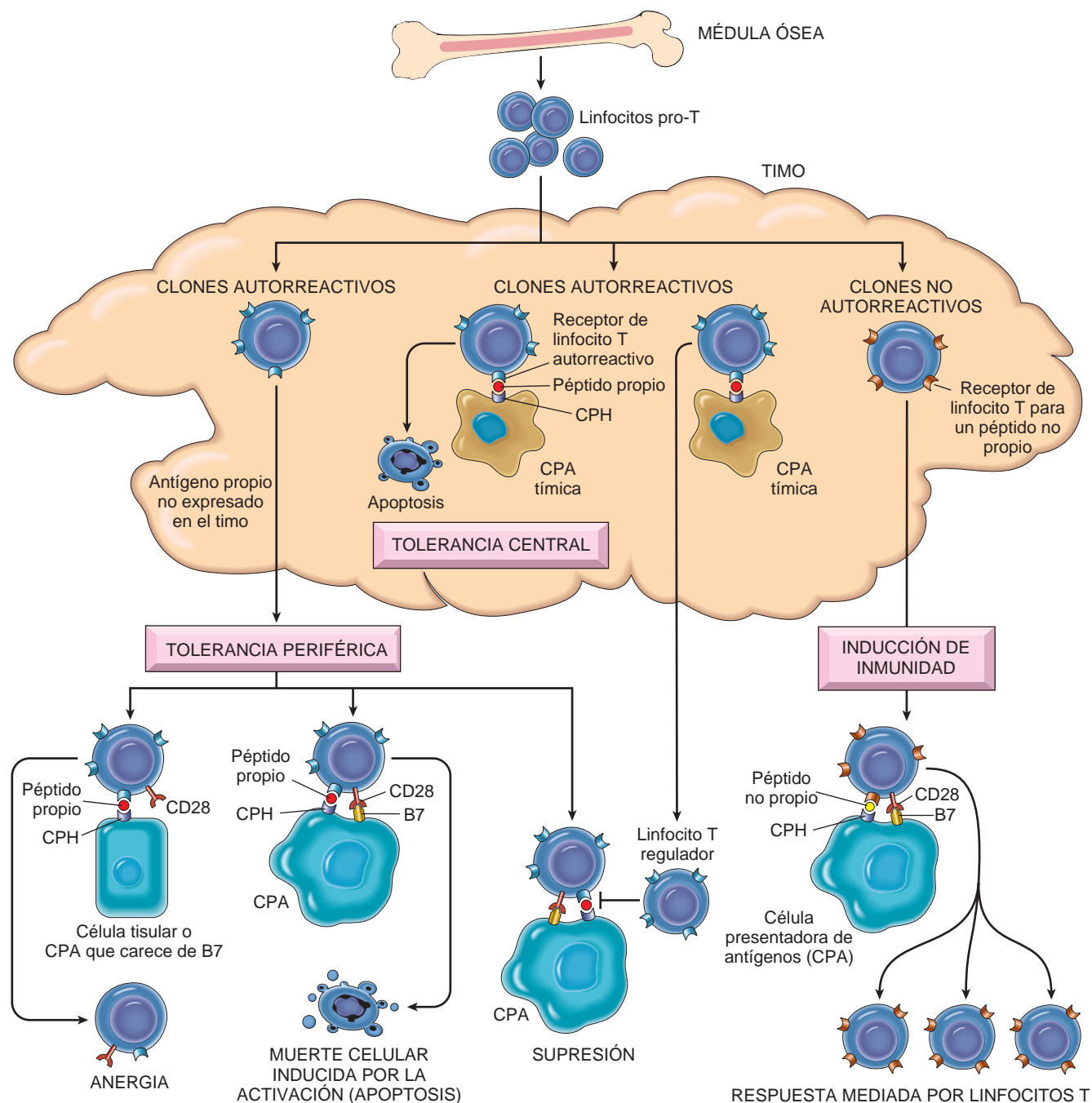


FIGURA 6-24 Mecanismos de la tolerancia inmunitaria. Ilustración esquemática de los mecanismos de la tolerancia central y periférica a los antígenos propios, que se muestran para los linfocitos T CD4+. CPA, célula presentadora de antígenos. Véanse en el texto las demás abreviaturas.

amplia variedad de células.⁴⁶ Cómo los linfocitos T deciden utilizar CD28 para reconocer las moléculas de B7 y activarse, o CTLA-4 para reconocer las mismas moléculas B7 y hacerse anérgicos, es una pregunta intrigante para la cual no hay respuestas claras. Sin embargo, la importancia de estos mecanismos inhibidores se ha establecido por el hallazgo de que ratones en los que se inactiva el gen que codifica CTLA-4 o PD-1 presentan enfermedades autoinmunitarias. Además, los polimorfismos del gen *CTLA4* se asocian a algunas enfermedades endocrinas autoinmunitarias en seres humanos. Es interesante señalar que algunos tumores y virus pueden haber evolucionado para utilizar las mismas vías de regulación inmunitaria para escapar al ataque inmunitario.

La anergia también afecta a los linfocitos B maduros en los tejidos periféricos. Se piensa que si los linfocitos B entran en contacto con un antígeno propio en los tejidos periféricos, especialmente en ausencia de linfocitos T cooperadores específicos, los linfocitos B se hacen incapaces de responder a una estimulación antigénica posterior y pueden quedar excluidos de los folículos linfáticos, lo que lleva a su muerte.

- **Supresión por linfocitos T reguladores:** una población de linfocitos T llamados *linfocitos T reguladores* tiene una función importante en la prevención de las respuestas inmunitarias frente a los antígenos propios.⁴⁷ Los linfocitos T reguladores se desarrollan prin-

principalmente en el timo, como consecuencia del reconocimiento de los antígenos propios (v. fig. 6-24), aunque también se puede inducir su desarrollo en los tejidos linfáticos periféricos. Los linfocitos T reguladores mejor definidos son linfocitos CD4+ que expresan constitutivamente CD25, la cadena α del receptor de la IL-2 y un factor de transcripción de la familia *forkhead* llamado Foxp3. Para el desarrollo y el mantenimiento de linfocitos T reguladores CD4+ funcionales son necesarios tanto la IL-2 como Foxp3.⁴⁸ Las mutaciones de *Foxp3* producen autoinmunidad grave en seres humanos y ratones; en los seres humanos, estas mutaciones son la causa de una enfermedad autoinmunitaria sistémica llamada IPEX (alteración de la regulación inmunitaria, poliendo-crinopatía, enteropatía, ligado a X). En ratones, la inactivación del gen que codifica la IL-2 o la cadena α o β del receptor de la IL-2 también produce una grave autoinmunidad multiorgánica, porque la IL-2 es esencial para el mantenimiento de los linfocitos T reguladores. Recientes estudios de asociación en todo el genoma han mostrado que los polimorfismos del gen *CD25* se asocian a esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunitarias, lo que plantea la posibilidad de que un defecto de los linfocitos T reguladores contribuya a estas enfermedades. No se han definido por completo los mecanismos mediante los cuales los linfocitos T reguladores suprimen las respuestas inmunitarias. La actividad inhibidora de estos linfocitos puede estar mediada por la secreción de citocinas inmunodepresoras, como IL-10 y TGF- β , que inhiben la activación de los linfocitos y sus funciones efectoras.

- **Eliminación mediante muerte celular inducida por la activación:** los linfocitos T CD4+ que reconocen antígenos propios pueden recibir señales que favorecen su muerte mediante apoptosis. Este proceso se ha denominado muerte celular inducida por la activación, porque es una consecuencia de la activación de los linfocitos T. Se han propuesto dos mecanismos de muerte celular inducida por la activación, basados en estudios en ratones.⁴⁹ Se ha propuesto que si los linfocitos T reconocen antígenos propios, pueden expresar un miembro proapoptótico de la familia Bcl, llamado Bim, sin miembros antiapoptóticos de la familia como Bcl-2 y Bcl-x (cuya inducción precisa el conjunto completo de señales para la activación de los linfocitos). La acción de Bim no contrarrestada desencadena la apoptosis por la vía mitocondrial (v. capítulo 1). Un segundo mecanismo de muerte inducida por la activación de los linfocitos T CD4+ y los linfocitos B implica al sistema de Fas-ligando de Fas. Los linfocitos, igual que otros muchos tipos celulares, expresan Fas (CD95), un miembro de la familia del receptor del TNF. FasL, una proteína de membrana que es estructuralmente homóloga a la citocina TNF, se expresa principalmente en los linfocitos T activados. La ocupación de Fas por FasL induce la apoptosis de los linfocitos T activados por la vía del receptor de muerte celular (v. capítulo 1). Se ha propuesto que si los antígenos propios ocupan los receptores antígenicos de los linfocitos T específicos de antígenos propios se coexpresan Fas y FasL, lo que lleva a la eliminación de los linfocitos mediante apoptosis mediada por Fas (v. fig. 6-24). Los linfocitos B autorreactivos también se pueden eliminar por la unión de FasL de los linfocitos T a Fas de los linfocitos B. La importancia de este mecanismo en la eliminación periférica de los linfocitos autorreactivos se manifiesta en dos cepas de ratones que son mutantes naturales de Fas o de FasL. Estas dos cepas de ratones presentan una enfermedad autoinmunitaria que recuerda al LES humano y que se asocia a linfoproliferación generalizada. En los seres humanos, una enfermedad similar está producida por mutaciones del gen *FAS*; se llama síndrome linfoproliferativo autoinmunitario.⁵⁰

Algunos antígenos están ocultos (secuestrados) del sistema inmunitario, porque los tejidos en los que están localizados estos antígenos no se comunican con la sangre ni con la linfa. Por lo tanto, los antígenos propios de estos tejidos no inducen tolerancia, aunque no provocan respuestas inmunitarias y esencialmente son ignorados por el sistema inmunitario. Se piensa que esto es lo que ocurre en los casos del testículo, el ojo y el encéfalo, a los cuales se denomina *zonas de privilegio inmunitario*, porque es difícil inducir respuestas inmunitarias frente a los antígenos que se introducen en estas zonas. Si los antígenos de estos tejidos se liberan, por ejemplo, como consecuencia de un traumatismo o una infección, la consecuencia puede ser una respuesta inmunitaria que da lugar a inflamación y lesión prolongadas de los tejidos. Este es el mecanismo que se ha propuesto para las orquitis y uveítis postraumáticas.

Mecanismos de la autoinmunidad: principios generales

La autoinmunidad se origina por una combinación de herencia de genes de susceptibilidad, que pueden contribuir a la desaparición de la autotolerancia, y desencadenantes ambientales, como infecciones y lesión tisular, que favorecen la activación de linfocitos autorreactivos (fig. 6-25).^{51,52} En general, estas influencias genéticas y ambientales conspiran para crear

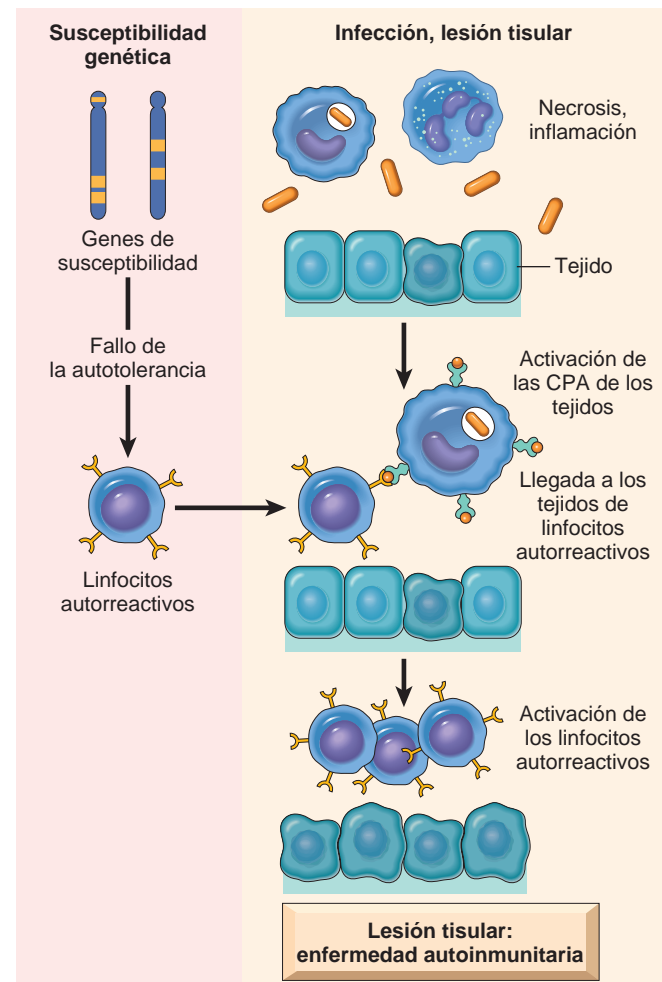


FIGURA 6-25 Patogénesis de la autoinmunidad. La autoinmunidad se debe a múltiples factores, como genes de susceptibilidad que pueden interferir con la tolerancia a lo propio, y desencadenantes ambientales (lesión tisular, inflamación) que favorecen la entrada de los linfocitos en los tejidos, la activación de los linfocitos autorreactivos y la lesión tisular.

un desequilibrio entre los mecanismos de control que normalmente actúan para prevenir la autorreactividad y las vías que llevan a la generación y la activación de linfocitos efectores patogénicos. En el apartado siguiente analizamos cómo factores genéticos y de otro tipo contribuyen a la aparición de autoinmunidad.

Importancia de los genes de susceptibilidad. Durante décadas se ha sabido que la autoinmunidad tiene un componente genético. La incidencia de estas enfermedades es mayor en gemelos de pacientes afectados que en la población general, y es mayor en gemelos monocigotos que en gemelos dicigotos. *La mayoría de las enfermedades autoinmunitarias son trastornos multigénicos complejos.*⁵³⁻⁵⁵ Entre los genes que se sabe que se asocian a autoinmunidad, la mayor contribución es la de los genes del sistema HLA. El concepto de asociación del sistema HLA a las enfermedades ya se ha mencionado (v. tabla 6-1). Aunque esta asociación está bien establecida desde hace muchos años, los mecanismos subyacentes siguen estando oscuros. Se ha propuesto que la presencia de alelos particulares del CPH afecta a la selección negativa de los linfocitos T en el timo o al desarrollo de los linfocitos T reguladores, aunque hay pocos datos a favor de cualquiera de ambas posibilidades. Se debe señalar que muchos individuos normales heredan los alelos del CPH que se asocian a las enfermedades en poblaciones de pacientes, y que las moléculas del CPH normal son capaces de presentar antígenos propios. Por lo tanto, la presencia de determinados alelos del CPH no es en sí misma la causa de la autoinmunidad.

Estudios de asociación en todo el genoma (v. capítulo 5) han mostrado que múltiples genes distintos al CPH se asocian a diversas enfermedades autoinmunitarias. Algunos de estos genes son específicos de enfermedad, aunque muchas de las asociaciones se ven en múltiples trastornos, lo que indica que los productos de estos genes afectan a los mecanismos generales de regulación inmunitaria y autotolerancia. Tres asociaciones genéticas descritas recientemente son especialmente interesantes. Los polimorfismos de un gen llamado *PTPN-22*, que codifica una tirosina fosfatasa de proteínas, se asocian a artritis reumatoide, diabetes de tipo 1 y otras diversas enfermedades autoinmunitarias.⁵⁶ Como estos trastornos tienen una prevalencia bastante elevada (especialmente la artritis reumatoide), se dice que *PTPN-22* es el gen que está implicado con más frecuencia en la autoinmunidad. Se ha propuesto que las variantes asociadas a enfermedad codifican una fosfatasa que es defectuosa funcionalmente y, por lo tanto, es incapaz de controlar por completo la actividad de las tirosina cinasas, que participan en muchas respuestas de los linfocitos. El resultado neto es una activación excesiva de los linfocitos. Los polimorfismos del gen *NOD-2* se asocian a la enfermedad de Crohn, una forma de enfermedad intestinal inflamatoria, especialmente en determinadas poblaciones étnicas.⁵⁷ *NOD-2* es un detector citoplásmico de microorganismos que se expresa en células epiteliales y otros muchos tipos celulares. De acuerdo con esta hipótesis, la variante asociada a la enfermedad es ineficaz en la detección de los microorganismos intestinales, lo que da lugar a la entrada de bacterias comensales que normalmente son bien toleradas y a la generación de respuestas inflamatorias crónicas frente a las mismas. Los genes que codifican las cadenas α del receptor de la *IL-2* (*CD25*) y del receptor de la *IL-7* se asocian a esclerosis múltiple y otras enfermedades autoinmunitarias. Estas citocinas pueden controlar el mantenimiento de los linfocitos T reguladores. Aunque estas asociaciones genéticas están empezando a mostrar datos interesantes sobre la patogenia, aún se deben establecer los vínculos entre los genes, las funciones de las proteínas que codifican y las enfermedades.

Ya hemos mencionado que en ratones y seres humanos las inactivaciones y las mutaciones naturales que afectan a varios genes individuales producen autoinmunidad. Estos genes incluyen *AIRE*,

CTLA4, *PD1*, *Fas*, *FasL* e *IL2*, y su receptor *CD25*. Además, los linfocitos B expresan un receptor de Fc que reconoce anticuerpos IgG unidos a antígenos e inactiva la producción adicional de anticuerpos (un mecanismo de retroalimentación negativa normal). La inactivación de este receptor da lugar a autoinmunidad, probablemente porque ya no se puede controlar a los linfocitos B. Estos ejemplos son muy informativos de las vías de la autotolerancia y la regulación inmunitaria, aunque las enfermedades producidas por estas mutaciones de un único gen son infrecuentes y no son representativas de los trastornos autoinmunitarios habituales.

Participación de las infecciones. Muchas enfermedades autoinmunitarias están asociadas a infecciones y los empeoramientos clínicos con frecuencia están precedidos por síndromes infecciosos. Se han propuesto dos mecanismos para explicar la asociación entre las infecciones y la autoinmunidad (fig. 6-26). Primero, las infecciones pueden activar la expresión de coestimuladores en las CPA. Si estas células están presentando antígenos propios, la consecuencia puede ser una desaparición de la anergia y la activación de linfocitos T específicos para los antígenos propios. Segundo, algunos microorganismos pueden expresar antígenos que tienen las mismas secuencias de aminoácidos que los antígenos propios. Las respuestas inmunitarias frente a los antígenos microbianos pueden llevar a la activación de linfocitos autorreactivos. Este fenómeno se llama *mimetismo molecular*. Un ejemplo claro de este mimetismo es la cardiopatía reumática, en la que anticuerpos frente a las proteínas estreptocócicas dan reacción cruzada con proteínas miocárdicas y producen miocarditis (v. capítulo 12). Sin embargo, en las enfermedades autoinmunitarias clásicas también puede estar implicado un mimetismo molecular más sutil.

Los microorganismos pueden inducir otras alteraciones que favorecen las reacciones autoinmunitarias. Algunos virus, como el virus de Epstein-Barr (VEB) y el VIH, producen activación policlonal de los linfocitos B, que puede llevar a la producción de autoanticuerpos. La lesión tisular, que es frecuente en las infecciones, puede liberar antígenos propios y alterar estructuralmente antígenos propios para que puedan activar a los linfocitos T que no son tolerantes a estos nuevos antígenos modificados. Las infecciones pueden inducir la producción de citocinas que atraen linfocitos, incluyendo linfocitos potencialmente autorreactivos, a los focos de producción de autoantígenos.

Aunque se ha prestado mucha atención a la participación de las infecciones en la activación de la autoinmunidad, recientes estudios epidemiológicos indican que la incidencia de las enfermedades autoinmunitarias está aumentando en los países en desarrollo, a medida que se controlan mejor las infecciones. En algunos modelos animales (p. ej., de diabetes de tipo 1), las infecciones reducen mucho la incidencia de la enfermedad. Así, *paradójicamente, las infecciones pueden proteger frente a algunas enfermedades autoinmunitarias.*⁵⁸ No están claros los mecanismos subyacentes; una posibilidad intrigante es que las infecciones favorecen la producción de *IL-2* en concentraciones bajas, lo cual es esencial para mantener los linfocitos T reguladores.

Características generales de las enfermedades autoinmunitarias

Las enfermedades producidas por autoinmunidad comparten algunas características generales importantes.

- Una vez que se ha inducido una enfermedad autoinmunitaria, tiende a ser progresiva, en ocasiones con recaídas y remisiones esporádicas, y la lesión se hace inexorable. Un motivo de esto es que el sistema inmunitario contiene muchos bucles de amplificación intrínsecos que permiten que números pequeños de linfocitos

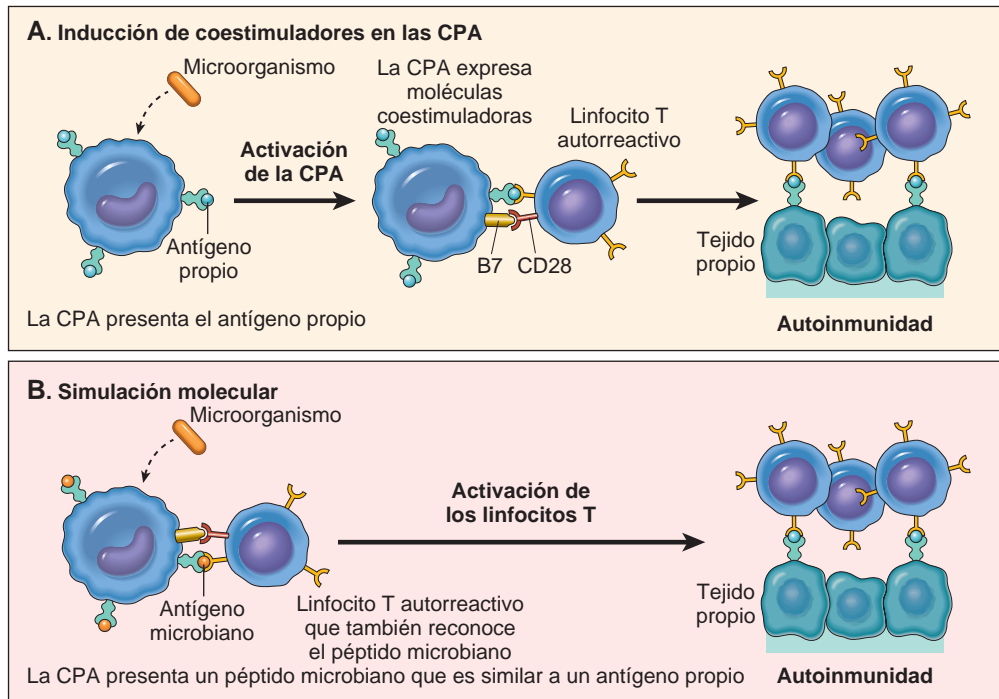


FIGURA 6-26 Posible participación de las infecciones en la autoinmunidad. Las infecciones pueden favorecer la activación de los linfocitos autorreactivos mediante la inducción de la expresión de coestimuladores (A), o los antígenos microbianos pueden simular a los antígenos propios y activar a los linfocitos autorreactivos como reacción cruzada (B).

específicos de antígeno realicen su tarea de erradicar infecciones complejas. Cuando la respuesta se dirige de forma inadecuada contra los tejidos propios, los propios mecanismos de amplificación empeoran la lesión. Otro motivo para la persistencia de la progresión de las enfermedades autoinmunitarias es el fenómeno de *propagación del epítipo*. Las infecciones, e incluso la respuesta autoinmunitaria inicial, pueden lesionar los tejidos, liberar antígenos propios y exponer epítipos de antígenos que normalmente están ocultos al sistema inmunitario. La consecuencia es la activación continua de linfocitos que reconocen estos epítipos previamente ocultos; como estos epítipos no se expresaban normalmente, los linfocitos no se han hecho tolerantes a los mismos. La activación de estos linfocitos T autorreactivos se denomina *propagación del epítipo*, porque la respuesta inmunitaria «se propaga» a epítipos que inicialmente no se habían reconocido.⁵⁹

- Las manifestaciones clínicas y anatomopatológicas de las enfermedades autoinmunitarias están determinadas por la naturaleza de la respuesta inmunitaria subyacente. Las respuestas de los linfocitos T_H1 se asocian a inflamación destructiva rica en macrófagos y a la producción de anticuerpos que producen lesión tisular mediante la activación del complemento y la unión a los receptores de Fc. Se piensa que las respuestas de los linfocitos T_H17 subyacen a las lesiones inflamatorias dominadas por neutrófilos y monocitos.
- Diferentes enfermedades autoinmunitarias tienen importantes superposiciones clínicas, anatomopatológicas y serológicas. Por este motivo, con frecuencia es difícil una clasificación fenotípica precisa de estos trastornos.

Con esta información general podemos pasar a una discusión de enfermedades autoinmunitarias específicas. La tabla 6-7 enumera trastornos autoinmunitarios tanto sistémicos como específicos de órgano. Las enfermedades sistémicas tienden a afectar a los vasos sanguíneos y los tejidos conjuntivos, y, por lo tanto, con frecuencia se las denomina

enfermedades vasculares del colágeno. Aquí nos vamos a centrar en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas prototípicas; los trastornos específicos de órgano se abordan en otros capítulos del libro.

LUPUS ERMATEMATOSO SISTÉMICO (LES)

El LES es el prototipo de una enfermedad multisistémica de origen autoinmunitario y se caracteriza por una gran variedad de anticuerpos, particularmente anticuerpos antinucleares (ANA). *Es una enfermedad de inicio agudo o insidioso, de evolución crónica, con remisiones y recaídas, con frecuencia febril, que se caracteriza principalmente por lesión de la piel, las articulaciones, el riñón y las membranas serosas*. Sin embargo, también se pueden afectar prácticamente todos los demás órganos del cuerpo. Las manifestaciones clínicas del LES son tan variables que el American College of Rheumatology ha establecido un complejo conjunto de criterios para este trastorno (tabla 6-8). El LES es una enfermedad bastante frecuente, con una prevalencia que puede ser tan elevada como 1 de cada 2.500 en algunas poblaciones.⁶⁰ De forma similar a muchas enfermedades autoinmunitarias, el LES afecta predominantemente a mujeres, con una frecuencia de 1 de cada 700 en mujeres en edad fértil y una relación mujeres-hombres de 9:1. En comparación, la relación mujeres-hombres es de sólo 2:1 para la enfermedad que aparece durante la infancia o después de los 65 años de edad. La prevalencia de la enfermedad es 2-3 veces mayor en negros e hispanos que en blancos. Aunque el LES habitualmente comienza en la tercera y la cuarta décadas de la vida, se puede manifestar a cualquier edad, incluso en la primera infancia.

Espectro de autoanticuerpos en el LES

El rasgo definitorio de la enfermedad es la producción de autoanticuerpos. Algunos anticuerpos reconocen diversos componentes nucleares y citoplásmicos de la célula que no son específicos de

TABLA 6-8 Criterios revisados para la clasificación de lupus eritematoso sistémico*

Criterio	Definición
1. Exantema malar	Eritema fijo, plano o elevado, sobre las eminencias malares, que tiende a respetar los pliegues nasolabiales
2. Exantema discoideo	Parches eritematosos elevados con descamación queratósica adherida y formación de tapones foliculares; puede haber cicatrización atrófica en lesiones antiguas
3. Fotosensibilidad	Exantema como consecuencia de una reacción anormal a la luz solar, por la historia del paciente o la observación del médico
4. Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico
5. Artritis	Artritis no erosiva que afecta a dos o más articulaciones periféricas, que se caracteriza por sensibilidad, tumefacción o derrame
6. Serositis	Pleuritis: historia convincente de dolor pleurítico o roce oído por un médico, o datos de derrame pleural, o Pericarditis: documentada mediante electrocardiograma o por frote, o datos de derrame pericárdico
7. Trastorno renal	Proteinuria persistente $>0,5$ g/dl o >3 si no se realiza la cuantificación, o Cilindros celulares: pueden ser de eritrocitos, hemoglobina, granulares, tubulares o mixtos
8. Trastorno neurológico	Convulsiones: en ausencia de fármacos responsables o de trastornos metabólicos conocidos (p. ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico), o Psicosis: en ausencia de fármacos responsables o de trastornos metabólicos conocidos (p. ej., uremia, cetoacidosis o desequilibrio electrolítico)
9. Trastorno hematológico	Anemia hemolítica: con reticulocitosis, o Leucopenia: $<4 \times 10^9$ células/l (4.000 células/mm ³) en total en dos o más ocasiones, o Linfopenia: $<1,5 \times 10^9$ células/l (1.500 células/mm ³) en dos o más ocasiones, o Trombocitopenia: $<100 \times 10^9$ células/l (100×10^3 células/mm ³) en ausencia de fármacos responsables
10. Trastorno inmunitario	Anticuerpos anti-ADN frente al ADN nativo a títulos anormales, o Anti-Sm: presencia de anticuerpos frente al antígeno nuclear Sm, o Hallazgo positivo de anticuerpos antifosfolípidos basado en: 1) concentración sérica anormal de anticuerpos anticardiolipínicos IgG o IgM; 2) una prueba positiva para un anticoagulante lúpico utilizando una prueba estándar, o 3) una prueba serológica falsamente positiva para la sífilis, que se sabe que es positiva durante al menos 6 meses y que se confirma por negatividad de la prueba de inmovilización de <i>Treponema pallidum</i> o de la prueba fluorescente de absorción de anticuerpos treponémicos
11. Anticuerpos antinucleares	Título anormal de anticuerpos antinucleares mediante inmunofluorescencia o un análisis equivalente en cualquier momento y en ausencia de fármacos que se sabe que se asocian a síndrome lúpico inducido por fármacos

*Esta clasificación, que se basa en 11 criterios, se propuso con la finalidad de identificar a pacientes para estudios clínicos. Se dice que una persona tiene lupus eritematoso sistémico si están presentes cuatro o más de los 11 criterios, de forma seriada o simultánea, durante cualquier período de observación. Tomado de Tan EM et al: The revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 25:1271, 1982; and Hochberg MC: Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 40:1725, 1997.

órgano ni de especie, y otros se dirigen frente a antígenos de la superficie celular de las células de la sangre. Aparte de su utilidad para el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con LES, estos anticuerpos tienen una gran importancia patogénica, como, por ejemplo, en la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, que es tan típica de esta enfermedad.^{61,62}

Los anticuerpos antinucleares (ANA) se dirigen contra los antígenos nucleares y se pueden dividir en cuatro categorías:⁶³ 1) anticuerpos contra el ADN; 2) anticuerpos contra las histonas; 3) anticuerpos contra las proteínas distintas de las histonas unidas al ARN, y 4) anticuerpos contra los antígenos nucleolares. La tabla 6-9 muestra varios ANA y su asociación con el LES, además de con otras enfermedades autoinmunitarias que se analizarán más adelante. El método más utilizado para detectar ANA es la inmunofluorescencia indirecta, que puede identificar anticuerpos que se unen a diversos antígenos nucleares, como ADN, ARN y proteínas (llamados en conjunto ANA genéricos). El patrón de fluorescencia nuclear indica el tipo de anticuerpo presente en el suero del paciente. Se reconocen cuatro patrones básicos:

- La *tinción nuclear homogénea o difusa* habitualmente refleja anticuerpos contra la cromatina, las histonas y ocasionalmente el ADN bicatenario.
- Los patrones de *tinción anular o periférica* son indicativos la mayoría de las veces de anticuerpos dirigidos contra el ADN bicatenario.
- El *patrón moteado* se refiere a la presencia de puntos de tamaño uniforme o variable. Este es uno de los patrones de fluorescencia que se observan con más frecuencia, por lo que es el menos específico. Refleja la presencia de anticuerpos contra componentes nucleares distintos al ADN. Los ejemplos incluyen el antígeno Sm, la ribonucleoproteína, y los antígenos reactivos SS-A y SS-B (v. tabla 6-9).
- El *patrón nucleolar* se refiere a la presencia de algunos puntos definidos de fluorescencia dentro del núcleo y representa anticuerpos contra el ARN. Este patrón se ha descrito la mayoría de las veces en pacientes con esclerosis sistémica.

Los patrones de fluorescencia no son absolutamente específicos del tipo de anticuerpo, y como puede haber muchos autoanticuerpos, son frecuentes las combinaciones de patrones. La prueba de

TABLA 6-9 Anticuerpos antinucleares en diversas enfermedades autoinmunitarias

Naturaleza del antígeno	Sistema de anticuerpos	Enfermedad, % positivos					
		LES	LE inducido por fármacos	Esclerosis sistémica: difusa	Esclerodermia limitada: CREST	Síndrome de Sjögren	Miopatías inflamatorias
Muchos antígenos nucleares (ADN, ARN, proteínas)	ANA genéricos (IF)	>95	>95	70-90	70-90	50-80	40-60
ADN nativo	Anti-ADN bicatenario	40-60	<5	<5	<5	<5	<5
Histonas	Antihistónicos	50-70	>95	<5	<5	<5	<5
Proteínas nucleares de pequeñas partículas de RNP nucleares (antígeno Smith)	Anti-Sm	20-30	<5	<5	<5	<5	<5
RNP (U1RNP)	RNP nuclear	30-40	<5	15	10	<5	<5
RNP	SS-A(Ro)	30-50	<5	<5	<5	70-95	10
RNP	SS-B(La)	10-15	<5	<5	<5	60-90	<5
ADN topoisomerasa I	Scl-70	<5	<5	28-70	10-18	<5	<5
Proteínas centroméricas	Anticentroméricos	<5	<5	22-36	90	<5	<5
Histidil-ARNt sintetasa	Jo-1	<5	<5	<5	<5	<5	25

ANA, anticuerpos antinucleares; IF, inmunofluorescencia; LE, lupus eritematoso; LES, lupus eritematoso sistémico; RNP, ribonucleoproteína.

inmunofluorescencia para detectar ANA es sensible, porque es positiva en prácticamente todos los pacientes con LES, pero no es específica, porque pacientes con otras enfermedades autoinmunitarias también tienen con frecuencia un resultado positivo (v. tabla 6-9). Además, aproximadamente del 5 al 15% de las personas normales tienen títulos bajos de estos anticuerpos, y la incidencia aumenta con la edad. Los anticuerpos contra el ADN bicatenario y el denominado antígeno Smith (Sm) son prácticamente diagnósticos del LES.⁶⁴

Además de los ANA, los pacientes con lupus tienen otros muchos autoanticuerpos, algunos dirigidos contra células de la sangre, como eritrocitos, plaquetas y linfocitos, y otros reaccionan con proteínas que forman complejos con fosfolípidos. En los últimos años ha habido mucho interés en estos denominados *anticuerpos antifosfolípidos*. Están presentes en el 40 al 50% de los pacientes con lupus. En realidad, se dirigen contra epítopos de proteínas plasmáticas que se manifiestan cuando las proteínas forman complejos con fosfolípidos. Entre esas proteínas se incluyen la protrombina, la anexina V, la β_2 -glucoproteína I, la proteína S y la proteína C.⁶⁵ Los anticuerpos contra el complejo fosfolípido- β_2 -glucoproteína también se unen al antígeno cardiolipínico, que se utiliza en la serología de la sífilis, y, por lo tanto, los pacientes con lupus pueden tener un resultado falsamente positivo de la prueba para la sífilis. Algunos de estos anticuerpos interfieren con las pruebas de coagulación *in vitro*, como el tiempo de tromboplastina parcial. Por lo tanto, en ocasiones se denomina a estos anticuerpos *anticoagulante lúpico*. A pesar de tener un anticoagulante circulante que retrasa la coagulación *in vitro*, estos pacientes tienen complicaciones asociadas a un estado de *hipercoagulabilidad*.⁶⁶ Tienen trombosis venosas y arteriales, que se pueden asociar a abortos espontáneos recurrentes y a isquemia cerebral u ocular focal. Esta constelación de datos clínicos, asociada al lupus, se denomina *síndrome de anticuerpos antifosfolípidos secundario*. Se desconoce la patogenia de la trombosis en estos pacientes; los posibles mecanismos se analizan en el capítulo 4. Algunos pacientes presentan estos autoanticuerpos y el síndrome

clínico sin LES asociado. Se considera que tienen síndrome antifosfolípido primario (v. capítulo 4).

Etiología y patogenia del LES

Aún sigue sin conocerse la causa del LES, aunque la existencia en estos pacientes de números aparentemente ilimitados de anticuerpos frente a constituyentes propios indica que el *defecto fundamental del LES es el fallo de los mecanismos que mantienen la autotolerancia*. Como ocurre en la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, factores tanto genéticos como ambientales participan en la patogenia del LES.⁶⁷

Factores genéticos. El LES es una enfermedad con contribuciones de los genes del CPH y de genes no asociados a dicho complejo. Muchos conjuntos de datos apoyan una predisposición genética.^{68,69}

- Los familiares de los pacientes tienen un aumento del riesgo de presentar LES. Hasta el 20% de los familiares en primer grado de pacientes con LES que no están afectados clínicamente tiene autoanticuerpos y otras alteraciones de la inmunorregulación.
- Hay una mayor tasa de concordancia (>20%) en gemelos monogigotos que en gemelos dicigotos (del 1 al 3%).
- Estudios de las asociaciones con los antígenos HLA confirman la hipótesis de que los genes del CPH regulan la producción de autoanticuerpos particulares. Se ha asociado a alelos específicos del *locus HLA-DQ* con la producción de anticuerpos anti-ADN bicatenario, anti-Sm y antifosfolípidos, aunque el riesgo relativo es bajo.
- Algunos pacientes con lupus (aproximadamente el 6%) han heredado deficiencias de los primeros componentes del complemento, como C2, C4 o C1q. La ausencia de complemento puede reducir la eliminación de los inmunocomplejos circulantes por el sistema de los fagocitos mononucleares, lo que favorece su depósito en los tejidos. Los ratones con inactivación génica que carecen de los receptores de algunos componentes del complemento también tienen propensión a presentar autoinmunidad de

tipo lúpico. Se han invocado varios mecanismos, como la imposibilidad de eliminar los inmunocomplejos y la pérdida de auto-tolerancia de los linfocitos B. También se ha propuesto que una deficiencia de C1q da lugar a una eliminación defectuosa de las células apoptóticas por los fagocitos.⁷⁰ Muchas células experimentan normalmente apoptosis, y si no se eliminan sus componentes nucleares pueden provocar respuestas inmunitarias.

- En modelos animales del LES, se han identificado varios *loci* de susceptibilidad distintos al CPH. El modelo animal mejor conocido es la cepa de ratón (NZB×NZW)F₁. En diferentes versiones de esta cepa se piensa que hasta 20 *loci* se asocian a la enfermedad.⁷¹

Factores inmunitarios. Estudios recientes en modelos animales y en pacientes han mostrado diversas aberraciones inmunitarias que en conjunto pueden dar lugar a la persistencia y la activación incontrolada de los linfocitos autorreactivos.

- La eliminación defectuosa de linfocitos B autorreactivos en la médula ósea o los defectos de los mecanismos de tolerancia periférica pueden dar lugar a un *fallo de la autotolerancia de los linfocitos B*.⁷²
- En modelos de LES y en algunos pacientes hay datos de que *linfocitos T cooperadores CD4+* específicos de los antígenos nucleosómicos también *escapan a la tolerancia* y contribuyen a la producción de autoanticuerpos patogénicos de elevada afinidad.⁷³
- El ADN y el ARN nucleares que contienen los inmunocomplejos pueden activar a los linfocitos B mediante la ocupación de los TLR, que normalmente tienen como función detectar anticuerpos microbianos, como ácidos nucleicos. Así, linfocitos B específicos de los antígenos nucleares pueden recibir segundas señales de los TLR y se pueden activar, lo que da lugar a un aumento de la producción de autoanticuerpos antinucleares.⁷⁴
- Análisis recientes de pacientes han mostrado una llamativa firma molecular en los linfocitos de la sangre periférica que indica exposición a *interferones de tipo I*.⁷⁵ Estas citocinas son citocinas antivirales que normalmente son sintetizadas durante las respuestas inmunitarias innatas contra virus. Puede ocurrir que los ácidos nucleicos ocupen los TLR de las células dendríticas y estimulen la producción de interferones. En otras palabras, los ácidos nucleicos propios simulan a sus equivalentes microbianos. Tampoco está clara la participación de los interferones en el LES; estas citocinas pueden activar a las células dendríticas y los linfocitos B, y favorecer las respuestas de los linfocitos T_H1, todo lo cual puede contribuir a la producción de autoanticuerpos patogénicos.
- Otras citocinas que pueden participar en la activación no regulada de los linfocitos B incluyen el miembro de la familia del TNF, BAFF, que favorece la supervivencia de los linfocitos B. En algunos pacientes y modelos animales se ha descrito un aumento de la producción de BAFF, lo que ha llevado a intentar bloquear la citocina o su receptor como tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias.⁷⁶

Factores ambientales. Hay muchos datos de que factores *ambientales* o no genéticos pueden estar implicados también en la patogenia del LES. La exposición a la *luz ultravioleta (UV)* empeora la enfermedad en muchas personas. La irradiación UV puede inducir la apoptosis de las células y puede alterar el ADN de tal forma que se haga inmunógeno, tal vez debido a un mayor reconocimiento por los TLR.⁷⁷ Además, la luz UV puede modular la respuesta inmunitaria, por ejemplo, estimulando a los queratinocitos para que produzcan IL-1, una citocina que se sabe que favorece la inflamación. Las *hormonas sexuales* parecen ejercer una importante influencia sobre la aparición y las manifestaciones del LES. Durante los años reproductivos, la

frecuencia del LES es 10 veces mayor en mujeres que en hombres en el grupo de edad de 17 a 55 años, y se han observado empeoramientos durante la menstruación normal y la gestación. *Fármacos* como la hidralacina, la procainamida y la D-procainamida pueden inducir una respuesta similar al LES en seres humanos.⁷⁸

Modelo de la patogenia del LES. A partir de este análisis, es evidente que las alteraciones inmunitarias del LES (tanto documentadas como propuestas) son tan variadas y complejas como las manifestaciones clínicas (que se analizan más adelante). Sin embargo, se puede intentar sintetizar los nuevos resultados en un modelo hipotético de patogenia del LES (fig. 6-27). La irradiación UV y otras agresiones ambientales dan lugar a la apoptosis de las células. La eliminación inadecuada de los núcleos de estas células da lugar a una gran cantidad de antígenos nucleares.⁷⁹ Una alteración subyacente de los linfocitos B y T es responsable de una tolerancia defectuosa, debido a la cual los linfocitos autorreactivos sobreviven y siguen siendo funcionales. Estos linfocitos son estimulados por los antígenos nucleares propios, y se producen anticuerpos contra los antígenos.

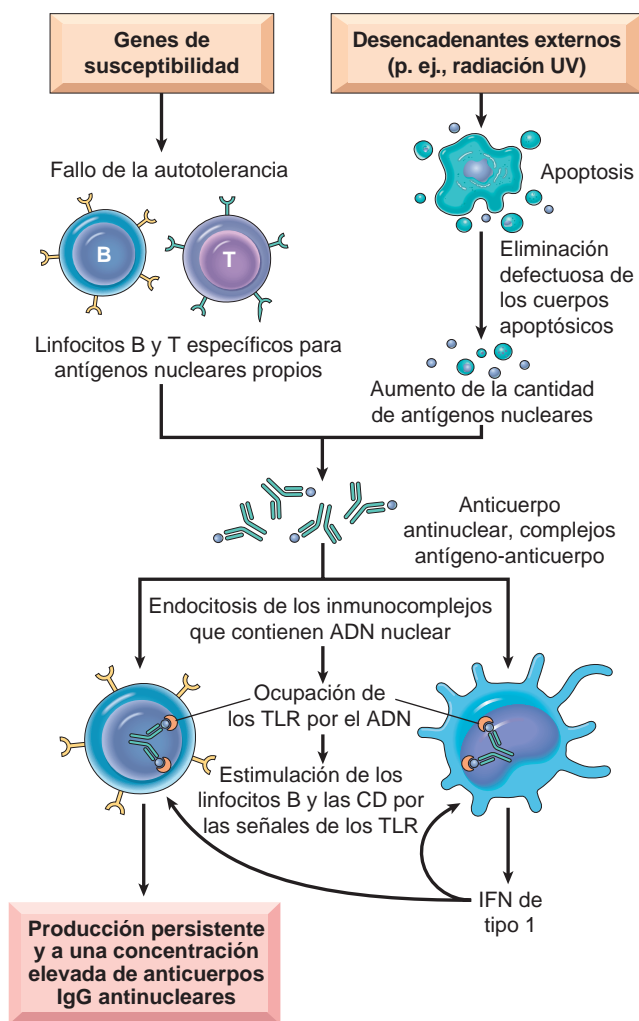


FIGURA 6-27 Modelo de la patogenia del lupus eritematoso sistémico. En este modelo hipotético, los genes de susceptibilidad interfieren con el mantenimiento de la autotolerancia, y los desencadenantes externos dan lugar a la persistencia de los antígenos nucleares. La consecuencia es una respuesta humoral frente a antígenos nucleares propios, que es amplificada por la acción de los ácidos nucleicos sobre las células dendríticas (CD) y los linfocitos B, y por la producción de interferones de tipo 1. TLR, receptores de tipo Toll.

Complejos formados por los antígenos y los anticuerpos se unen a los receptores de Fc de los linfocitos B y las células dendríticas, y se pueden internalizar. Los componentes de los ácidos nucleicos ocupan los TLR y estimulan a los linfocitos B para que produzcan autoanticuerpos, y activan a las células dendríticas para que produzcan interferones y otras citocinas que potencian aún más la respuesta inmunitaria y producen más apoptosis. La consecuencia neta es un ciclo de liberación de antígenos y activación inmunitaria que da lugar a la producción de autoanticuerpos de elevada afinidad.

Mecanismos de la lesión tisular. Independientemente de los mecanismos exactos mediante los cuales se formen los autoanticuerpos, es evidente que son los mediadores de la lesión tisular. *La mayor parte de las lesiones viscerales están producidas por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III).* Se pueden detectar complejos ADN-anti-ADN en los glomérulos y en los pequeños vasos sanguíneos. La presencia de concentraciones bajas de complemento sérico (secundario al consumo de proteínas de complemento) y de depósitos granulares de complemento y de inmunoglobulinas en los glomérulos son un apoyo adicional de la naturaleza de la enfermedad mediada por inmunocomplejos. *Autoanticuerpos específicos para los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas opsonizan estas células y favorecen su fagocitosis y lisis.* No hay datos de que los ANA, que participan en la formación de inmunocomplejos, puedan penetrar en células intactas. Sin embargo, si se exponen los núcleos celulares, los ANA se pueden unir a ellos. En los tejidos, los núcleos de las células lesionadas reaccionan con los ANA, pierden su patrón cromatínico y se hacen homogéneos, para producir los denominados cuerpos del LE o cuerpos hematoxílicos. Se relaciona con este fenómeno la célula del LE, que se ve fácilmente cuando se agita la sangre *in vitro*. La célula del LE es cualquier leucocito fagocítico (neutrófilo sanguíneo o macrófago) que ha englobado el núcleo desnaturalizado de una célula lesionada. En el pasado se utilizaba la demostración de la presencia de células del LE *in vitro* como prueba para detectar LES. Sin embargo, con las nuevas técnicas para la detección de los ANA, esta prueba tiene actualmente un interés fundamentalmente histórico. En ocasiones se encuentran células del LE en los derrames pericárdicos o pleurales de los pacientes.

En resumen, el LES es un trastorno complejo de origen multifactorial debido a las interacciones entre factores genéticos, inmunitarios y ambientales que actúan de forma concertada para producir la activación de los linfocitos T cooperadores y los linfocitos B, y que dan lugar a la producción de varios tipos de autoanticuerpos patogénicos.

Morfología. Los cambios morfológicos del LES son muy variables, al igual que las manifestaciones clínicas y la evolución de la enfermedad. La constelación de cambios clínicos, serológicos morfológicos es esencial para el diagnóstico (v. tabla 6-8). La frecuencia de afectación de órganos individuales se muestra en la tabla 6-10. Las lesiones más características se deben al depósito de inmunocomplejos en vasos sanguíneos, riñones, tejido conjuntivo y piel.

Puede haber una vasculitis necrosante aguda que afecta a capilares, arterias pequeñas y arteriolas de cualquier tejido.⁸⁰ La arteritis se caracteriza por depósitos fibrinoides en las paredes vasculares. En las fases crónicas, los vasos experimentan engrosamiento fibroso con estenosis luminal.

Riñón. La nefritis lúpica afecta hasta al 50% de los pacientes con LES. El principal mecanismo de lesión es el depósito de inmunocomplejos en los glomérulos, las membranas basales

TABLA 6-10 Manifestaciones clínicas y anatomopatológicas del lupus eritematoso sistémico

Manifestaciones clínicas	Prevalencia en los pacientes (%) [*]
Hematológicas	100
Artritis	80-90
Cutáneas	85
Fiebre	55-85
Astenia	80-100
Pérdida de peso	60
Renales	50-70
Neuropsiquiátricas	25-35
Pleuritis	45
Mialgia	35
Pericarditis	25
Digestivas	20
Fenómeno de Raynaud	15-40
Oculares	15
Neuropatía periférica	15

^{*}Los porcentajes son aproximados y pueden variar con la edad, la etnia y otros factores.

capilares tubulares o peritubulares, y los vasos sanguíneos de mayor tamaño. Otras lesiones pueden incluir trombos en los capilares, arteriolas o arterias glomerulares, que con frecuencia se asocian a anticuerpos antifosfolípidos.

Todas las lesiones glomerulares que se describen más adelante se deben al depósito de inmunocomplejos, que habitualmente están presentes en el mesangio o a lo largo de toda la membrana basal, y a veces en todo el glomérulo. Los inmunocomplejos están formados por ADN y anticuerpos anti-ADN, aunque también se ha implicado a otros antígenos, como las histonas. Tanto la formación *in situ* como el depósito de inmunocomplejos circulantes preformados pueden contribuir a la lesión, pero todavía se desconoce el motivo del amplio espectro de lesiones histopatológicas (y de manifestaciones clínicas) de la nefritis lúpica.

Se ha demostrado que una clasificación morfológica de la nefritis lúpica es útil en clínica.⁸¹ Se reconocen cinco patrones: mesangial mínima (clase I), proliferativa mesangial (clase II), proliferativa focal (clase III), proliferativa difusa (clase IV) y membranosa (clase V). Ninguno de estos patrones es específico del lupus.

Se ve **glomerulonefritis lúpica mesangial** en el 10 al 25% de los pacientes, y se caracteriza por proliferación de las células mesangiales y depósito de inmunocomplejos sin afectación de los capilares glomerulares. Hay un aumento nulo o ligero (clase I) a moderado (clase II) de la matriz mesangial y del número de células mesangiales. **Siempre hay depósitos mesangiales granulares de inmunoglobulinas y complemento.** La nefritis de las clases III a V, que se describe más adelante, habitualmente está superpuesta a cierto grado de cambios mesangiales.

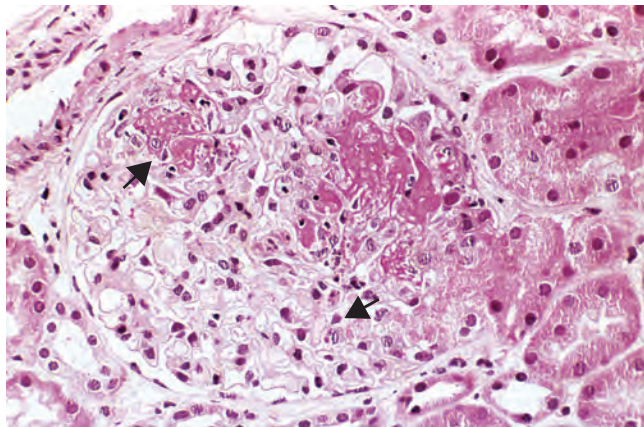


FIGURA 6-28 Nefritis lúpica, de tipo proliferativo focal. Hay dos lesiones necrosantes focales en los glomérulos (*flechas*). (Por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Se ve **glomerulonefritis proliferativa focal** (clase III) en el 20 al 35% de los pacientes, y se define por una afectación menor del 50% de todos los glomérulos. Las lesiones pueden ser segmentarias (afectan a sólo una porción del glomérulo) o globales (afectan a todo el glomérulo). Los glomérulos afectados pueden mostrar formación de semilunas, necrosis fibrinoide, proliferación de células endoteliales y mesangiales, infiltración leucocítica y depósitos eosinófilos o trombosis intracapilar (fig. 6-28), que con frecuencia se correlacionan con la presencia de hematuria y proteinuria. En algunos pacientes, la enfermedad puede progresar hasta una glomerulonefritis proliferativa difusa. Las lesiones inflamatorias (o proliferativas) activas pueden curar por completo o dar lugar a una cicatrización glomerular global o segmentaria crónica.

La **glomerulonefritis proliferativa difusa** (clase IV) es la forma más grave de nefritis lúpica y aparece en el 35 al 60% de los pacientes. Los cambios anatomopatológicos glomerulares pueden ser idénticos a los de la nefritis lúpica focal (clase III), e incluyen proliferación de células endoteliales, mesangiales y, en ocasiones, epiteliales (fig. 6-29); la

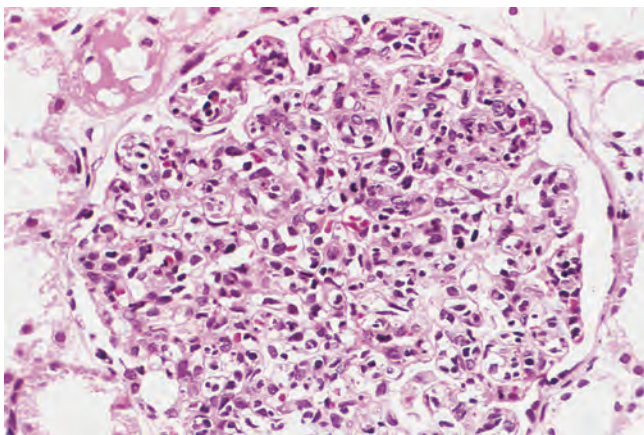


FIGURA 6-29 Nefritis lúpica, de tipo proliferativo difuso. Obsérvese el marcado aumento de la celularidad en todo el glomérulo. (Por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

proliferación de estas últimas da lugar a la formación de semilunas celulares que ocupan el espacio de Bowman (v. capítulo 20). Con frecuencia se afecta todo el glomérulo, aunque también puede haber lesiones segmentarias. Los glomérulos con lesión aguda y con cicatriz crónica en la nefritis lúpica focal o difusa son indistinguibles entre sí desde el punto de vista cualitativo; la distinción se basa únicamente en el porcentaje de afectación glomerular (<50% en la clase III y >50% en la clase IV). Los pacientes con glomerulonefritis difusa habitualmente están sintomáticos y tienen hematuria, además de proteinuria. También es frecuente que haya hipertensión e insuficiencia renal leve a grave.

La **glomerulonefritis membranosa** (clase V) se caracteriza por engrosamiento difuso de las paredes capilares, que es similar a la glomerulonefritis membranosa idiopática que se describe en el capítulo 20. Esta lesión se ve en el 10 al 15% de los pacientes con nefritis lúpica, habitualmente se acompaña de proteinuria grave o síndrome nefrótico y puede aparecer simultáneamente con nefritis lúpica focal o difusa.

Los depósitos granulares de anticuerpos y de complemento se pueden detectar mediante inmunofluorescencia (v. fig. 6-30). La microscopia electrónica muestra depósitos electron-densos que representan inmunocomplejos en las localizaciones mesangial, intramembranosa, subepitelial o subendotelial. Todas las clases muestran cantidades variables de depósitos mesangiales. En la nefritis lúpica membranosa, los depósitos son predominantemente subepiteliales (entre la membrana basal y las células epiteliales viscerales). Se ven depósitos subendoteliales (entre el endotelio y la membrana basal) en los tipos proliferativos (clases III y IV), aunque se pueden encontrar con poca frecuencia en las clases I, II y V de la nefritis lúpica (v. fig. 6-31). Cuando son prominentes, los depósitos subendoteliales crean un engrosamiento difuso de la pared capilar, que se ve en microscopia óptica como una lesión en «asa de alambre» (fig. 6-32). Estas asas de

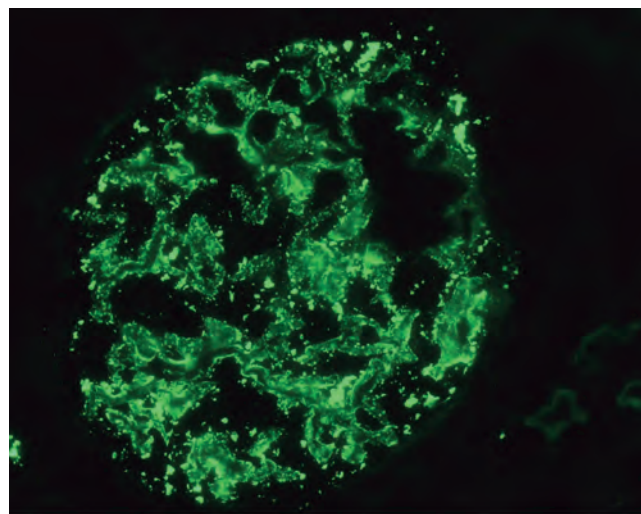


FIGURA 6-30 Depósito de inmunocomplejos en el lupus eritematoso sistémico. Micrografía con inmunofluorescencia de un glomérulo teñido con anti-IgG fluorescente de un paciente con nefritis lúpica proliferativa difusa. Obsérvese los depósitos de IgG mesangiales y en la pared capilar. (Por cortesía del Dr. Jean Olson, Department of Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, CA.)

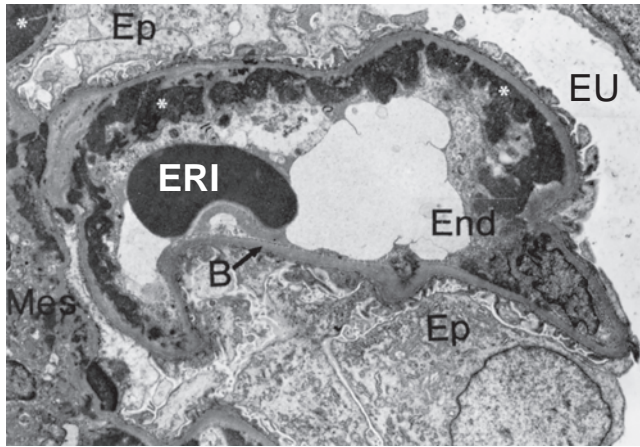


FIGURA 6-31 Depósito de inmunocomplejos en el lupus eritematoso sistémico (LES). La micrografía electrónica de un asa capilar glomerular renal de un paciente con nefritis por LES muestra depósitos subendoteliales densos que corresponden a las «asas de alambre» que se ven en microscopia óptica. También hay depósitos en el mesangio. B, membrana basal; End, endotelio; Ep, epitelio; ERI, eritrocito; EU, espacio urinario; Mes, mesangio. (Por cortesía del Dr. Edwin Eigenbrodt, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

alambre se encuentran con frecuencia en la nefritis lúpica proliferativa, tanto focal como difusa (clases III o IV), y reflejan la presencia de enfermedad activa.

En los pacientes con nefritis lúpica, **con frecuencia hay cambios del intersticio y de los túbulos**. Raras veces las lesiones tubulointersticiales pueden ser la alteración dominante. Hay inmunocomplejos delimitados similares a los de los glomerulos en las membranas basales capilares tubulares o peritubulares en muchos pacientes con nefritis lúpica.

Piel. Un eritema característico afecta al área facial en forma de mariposa (malar) (puente de la nariz y mejillas) aproximadamente en el 50% de los pacientes, aunque también se puede ver un exantema similar en las extremidades y el tronco. También puede haber urticaria, ampollas, lesiones maculopapulares y ulceraciones. **La exposición a la luz solar**

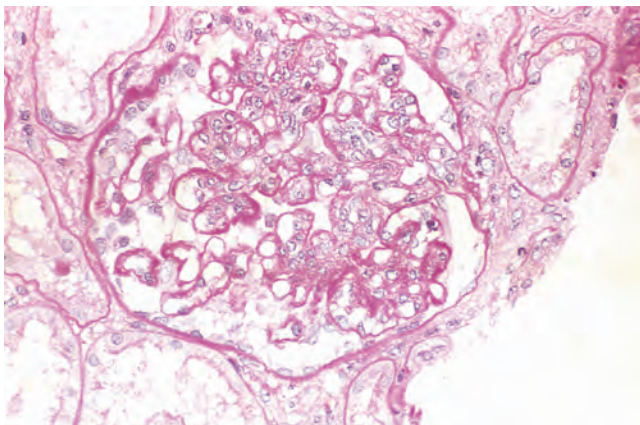


FIGURA 6-32 Nefritis lúpica. Se ve un glomérulo con varias lesiones en «asa de alambre» que representan depósitos subendoteliales extensos de inmunocomplejos. (Tinción de ácido peryódico de Schiff [PAS].) (Por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

provoca o acentúa el eritema. Histológicamente, las zonas afectadas muestran degeneración vacuolar de la capa basal de la epidermis (fig. 6-33A). En la dermis hay edema variable e inflamación perivascular. La vasculitis con necrosis fibrinoide puede ser prominente. La microscopia de inmunofluorescencia muestra el depósito de inmunoglobulinas y complemento a lo largo de la unión dermoepidérmica (fig. 6-33B), que también puede estar presente en la piel no afectada. Este hallazgo no es diagnóstico del LES y, en ocasiones, se ve en la esclerodermia y la dermatomiositis.

Articulaciones. La afectación articular es típicamente una sinovitis no erosiva con poca deformidad, lo que contrasta con la artritis reumatoide.

Sistema nervioso central. No está totalmente clara la base anatomopatológica de los síntomas del sistema nervioso central, aunque se ha implicado a anticuerpos dirigidos contra una proteína de la membrana sináptica.^{82,83} Los síntomas neuropsiquiátricos de LES se han atribuido con frecuencia a una vasculitis aguda, aunque en los estudios histológicos del sistema nervioso de estos pacientes raras veces hay una vasculitis significativa. Por el contrario, en ocasiones se observa oclusión no inflamatoria de los vasos pequeños por

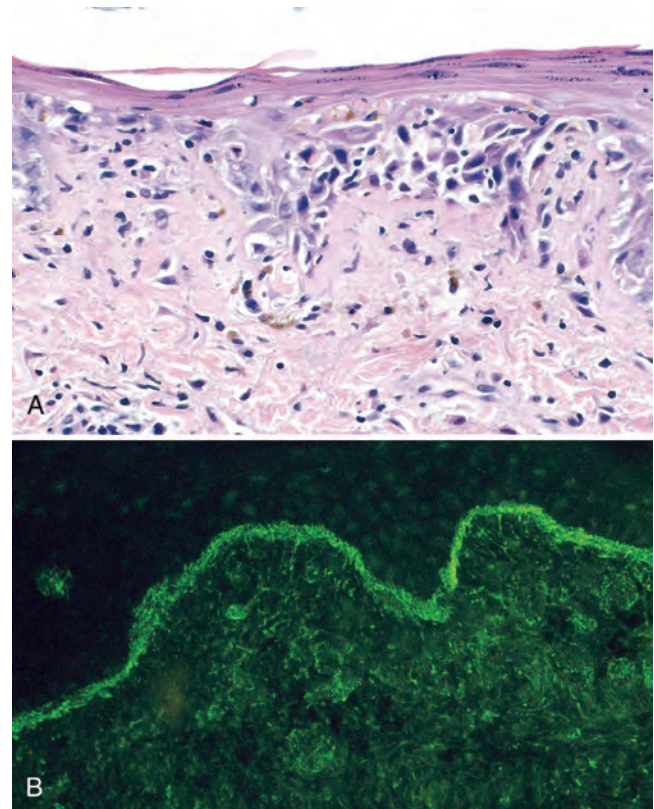


FIGURA 6-33 Lupus eritematoso sistémico que afecta a la piel. **A.** Un corte teñido con H y E muestra degeneración por licuefacción de la capa basal de la epidermis y edema en la unión dermoepidérmica. (Por cortesía del Dr. Jag Bhawan, Boston University School of Medicine, Boston, MA.) **B.** Una micrografía con inmunofluorescencia teñida para detectar IgG muestra depósitos de Ig a lo largo de la unión dermoepidérmica. (Por cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

proliferación de la íntima, que se puede deber a la lesión del endotelio por los anticuerpos antifosfolípidicos.

Pericarditis y afectación de otras cavidades serosas. La afectación de las membranas serosas puede ser aguda, subaguda o crónica. Durante la fase aguda, las superficies mesoteliales están en ocasiones recubiertas por un exudado fibrinoso. Posteriormente se engruesan, se vuelven opacas y están recubiertas por un tejido fibroso desflecado, que puede dar lugar a una obliteración parcial o total de la cavidad serosa.

La afectación del **sistema cardiovascular** se puede manifestar como lesión de cualquier capa del corazón.⁸⁴ Hay afectación sintomática o asintomática del pericardio hasta en el 50% de los pacientes. La miocarditis, o infiltración por células mononucleares, es menos frecuente y puede producir taquicardia en reposo y alteraciones electrocardiográficas. Las alteraciones valvulares, principalmente de las válvulas mitral y aórtica, se manifiestan como engrosamiento difuso de los velos, que se puede asociar a disfunción (estenosis e/o insuficiencia). La endocarditis valvular (denominada de Libman-Sacks) era más frecuente antes del uso generalizado de los corticoesteroides. Esta **endocarditis verrugosa no bacteriana** adopta la forma de depósitos verrucosos únicos o múltiples de 1 a 3 mm en cualquier válvula cardíaca, y de forma distintiva en cualquier superficie de los velos (fig. 6-34). En comparación, las vegetaciones de la endocarditis infecciosa son mucho mayores, y las de la cardiopatía reumática (v. capítulo 12) son menores, y están limitadas a las líneas de cierre de los velos valvulares.

Un número creciente de pacientes tiene datos clínicos de arteriopatía coronaria (angina, infarto de miocardio) por

aterosclerosis coronaria. Esta complicación se observa particularmente en pacientes jóvenes con enfermedad de larga evolución, y especialmente en los pacientes que han sido tratados con corticoesteroides. No está clara la patogenia de la aterosclerosis coronaria acelerada, aunque probablemente sea multifactorial. Los factores de riesgo tradicionales, como hipertensión, obesidad e hiperlipemia, son más frecuentes en pacientes con LES que en los testigos. Además, los inmunocomplejos y los anticuerpos antifosfolípidicos pueden producir lesión endotelial y favorecer la aterosclerosis.

Bazo. La esplenomegalia, el engrosamiento capsular y la hiperplasia folicular son datos frecuentes. Las arterias peniciladas centrales pueden tener hiperplasia concéntrica de la íntima y de las células musculares lisas, dando lugar a las denominadas lesiones en piel de cebolla

Pulmones. La pleuritis y los derrames pleurales son las manifestaciones pulmonares más frecuentes, y afectan a casi el 50% de los pacientes. La lesión alveolar con edema y hemorragia es menos frecuente. En algunos casos, hay fibrosis intersticial crónica e hipertensión pulmonar secundaria. Ninguno de estos cambios es específico del LES.

Otros órganos y tejidos. Los cuerpos del LE, o hematoxilínicos, en la médula ósea o en otros órganos son muy indicativos de LES. Los ganglios linfáticos pueden estar aumentados de tamaño con folículos hiperplásicos, o incluso mostrar linfadenitis necrosante.

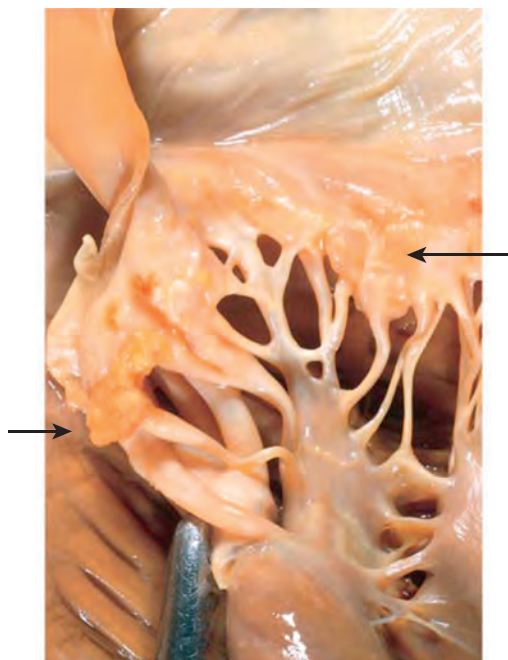


FIGURA 6-34 Endocarditis de Libman-Sacks de la válvula mitral en el lupus eritematoso. Las vegetaciones unidas al borde del velo valvular engrosado están indicadas por flechas. (Por cortesía del Dr. Fred Schoen, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Características clínicas. El LES es una enfermedad multisistémica que tiene unas manifestaciones clínicas muy variables. Típicamente, el paciente es una mujer joven con algunos de los datos siguientes, aunque no necesariamente todos: exantema en mariposa en la cara, fiebre, dolor sin deformidad en una o más articulaciones periféricas (pies, tobillos, rodillas, caderas, dedos de las manos, muñecas, codos, hombros), dolor torácico pleurítico y fotosensibilidad. Sin embargo, en muchos pacientes las manifestaciones iniciales del LES son sutiles y desconcertantes, y adoptan formas como enfermedad febril de origen desconocido, hallazgos urinarios anormales o enfermedad articular que simula una artritis reumatoide o una fiebre reumática. Se encuentran ANA en prácticamente el 100% de los pacientes, aunque se debe recordar que los ANA no son específicos (v. tabla 6-9). Diversos hallazgos clínicos pueden indicar afectación renal, como hematuria, cilindros eritrocíticos, proteinuria y, en algunos casos, síndrome nefrótico clásico (v. capítulo 20). Se ven datos de laboratorio de algún trastorno hematológico en prácticamente todos los casos, aunque en algunos pacientes la anemia o la trombocitopenia puede ser la manifestación inicial, además del problema clínico dominante. En otros casos, las alteraciones mentales, como psicosis o convulsiones, y la arteriopatía coronaria pueden ser los problemas clínicos principales. Los pacientes con LES también son propensos a las infecciones, probablemente debido a su disfunción inmunitaria subyacente y al tratamiento con fármacos inmunodepresores.

La evolución de la enfermedad es variable e impredecible. Los infrecuentes casos agudos se asocian a muerte en un plazo de semanas a meses. La mayoría de las veces con un tratamiento adecuado, la enfermedad se caracteriza por exacerbaciones y remisiones que abarcan un período de años o incluso décadas. Durante los brotes

agudos, el aumento de la formación de inmunocomplejos y la activación acompañante del complemento con frecuencia dan lugar a hipocomplementemia. Las exacerbaciones de la enfermedad habitualmente se tratan con corticoides o con otros fármacos inmunodepresores. Incluso sin tratamiento en algunos pacientes, la enfermedad puede tener una evolución benigna con manifestaciones cutáneas y hematuria leve durante años. La evolución ha mejorado significativamente, y se puede esperar una tasa de supervivencia a los 5 y 10 años del 90 y el 80%, respectivamente. *Las causas más frecuentes de muerte son insuficiencia renal e infecciones intercurrentes.* La arteriopatía coronaria también se está convirtiendo en una causa importante de muerte. Los pacientes tratados con corticoides e inmunodepresores tienen los riesgos habituales asociados a dichos tratamientos.

Como ya se ha mencionado, la afectación de la piel, junto con la enfermedad multisistémica, es bastante frecuente en el LES. Las secciones siguientes describen dos síndromes en los que la afectación cutánea es el dato exclusivo o más importante.

Lupus eritematoso discoide crónico. El lupus eritematoso discoide crónico es una enfermedad en la que las manifestaciones cutáneas pueden simular al LES, aunque las manifestaciones sistémicas son infrecuentes.⁸⁵ Se caracteriza por la presencia de placas cutáneas con grados variables de edema, eritema, descamación, formación de tapones foliculares y atrofia cutánea, rodeados por un borde eritematoso y elevado. Habitualmente se afectan la cara y el cuero cabelludo, aunque en ocasiones hay lesiones diseminadas ampliamente. La enfermedad habitualmente está confinada a la piel, aunque del 5 al 10% de los pacientes con lupus eritematoso discoide tiene manifestaciones multisistémicas después de muchos años. Por el contrario, algunos pacientes con LES pueden tener lesiones discoides prominentes en la piel. Aproximadamente el 35% de los pacientes tienen una prueba de ANA positiva, *aunque raras veces hay anticuerpos contra el ADN bicatenario.* Los estudios con inmunofluorescencia de piezas de biopsia cutánea muestran depósito de inmunoglobulinas y C3 en la unión dermoepidérmica, similares a los del LES.

Lupus eritematoso cutáneo subagudo. Esta enfermedad también se manifiesta con afectación cutánea predominante y se puede distinguir del lupus eritematoso discoide crónico por varios criterios. El exantema en esta enfermedad tiende a ser generalizado, superficial y sin cicatrización, aunque en algunos pacientes se producen lesiones con cicatrización. La mayoría de los pacientes tienen síntomas sistémicos leves compatibles con LES. Además, hay una intensa asociación con anticuerpos contra el antígeno SS-A y con el genotipo *HLA-DR3*. Por ello, el término *lupus eritematoso cutáneo subagudo* parece definir a un grupo intermedio entre el LES y el lupus eritematoso localizado únicamente en la piel.⁸⁵

Lupus eritematoso inducido por fármacos

Puede producirse un síndrome similar al lupus eritematoso en pacientes que reciben diversos fármacos, como hidralacina, procainamida, isoniácida y D-penicilamina, por nombrar sólo algunos.⁷⁸ Muchos de estos fármacos se asocian a la aparición de ANA, aunque la mayoría de los pacientes no tienen síntomas de lupus eritematoso. Por ejemplo, el 80% de los pacientes que reciben procainamida tienen un resultado positivo de la prueba de ANA, pero sólo un tercio de ellos tienen síntomas clínicos, como artralgias, fiebre y serositis. *Aunque se afectan muchos órganos, la afectación renal y del sistema nervioso central es claramente infrecuente.* Existen también diferencias serológicas y genéticas del clásico LES. Los anticuerpos específicos del ADN bicatenario son infrecuentes, pero hay una

frecuencia muy elevada de anticuerpos específicos contra las histonas. Los pacientes con el alelo *HLA-DR4* tienen mayor riesgo de presentar lupus eritematoso después de la administración de hidralacina. La enfermedad remite después de la retirada del fármaco responsable.

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente a las articulaciones, aunque puede afectar a tejidos extraarticulares, como piel, vasos sanguíneos, pulmones y corazón. Hay abundantes datos que confirman la naturaleza autoinmunitaria de la enfermedad. Como las principales manifestaciones de la enfermedad se refieren a las articulaciones, se analiza en el capítulo 26.

SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica que se caracteriza por sequedad ocular (queratoconjuntivitis seca) y de boca (xerostomía) debidas a una destrucción de mecanismo inmunitario de las glándulas lagrimales y salivales. Aparece como trastorno aislado (forma primaria), también conocido como síndrome seco, o con más frecuencia asociado a otras enfermedades autoinmunitarias (forma secundaria). De los trastornos asociados, la artritis reumatoide es la más frecuente, aunque algunos pacientes tienen LES, polimiositis, esclerodermia, vasculitis, enfermedad mixta del tejido conjuntivo o tiroiditis.

Etiología y patogenia

La disminución característica de las lágrimas y de la saliva (síndrome seco) se debe a la infiltración linfocítica y la fibrosis de las glándulas lagrimales y salivales.^{86,87} El infiltrado contiene predominantemente linfocitos T cooperadores CD4+ activados y algunos linfocitos B, además de células plasmáticas. Aproximadamente el 75% de los pacientes tienen factor reumatoide (un anticuerpo que reacciona con la IgG propia), tengan o no artritis reumatoide simultáneamente. Se detectan ANA en el 50 al 80% de todos los pacientes. También se ha identificado multitud de distintos anticuerpos específicos de órgano o no específicos de órgano. Sin embargo, los más importantes son los anticuerpos dirigidos contra los antígenos ribonucleoproteicos, SS-A (Ro) y SS-B (La) (v. tabla 6-9), que se pueden detectar hasta en el 90% de los pacientes con técnicas sensibles. Por lo tanto, se considera que estos anticuerpos son marcadores serológicos de la enfermedad. Los pacientes con títulos elevados de anticuerpos frente a SS-A tienen mayor probabilidad de tener enfermedad de inicio temprano, mayor duración de la enfermedad y manifestaciones extraglandulares, como vasculitis cutánea y nefritis.⁶² Estos autoanticuerpos también están presentes en un porcentaje menor de pacientes con LES y, por lo tanto, no son diagnósticos de síndrome de Sjögren.

Como en otras enfermedades autoinmunitarias, el síndrome de Sjögren se asocia, aunque débilmente, a determinados alelos HLA. Estudios en blancos y negros indican la asociación de la forma primaria con los loci *HLA-B8*, *HLA-DR3* y *DRW52*, así como con *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1*; en pacientes con anticuerpos anti-SS-A o anti-SS-B son frecuentes alelos específicos de *HLA-DQA1* y *HLA-DQB1*. Esto indica que, como en el LES, la herencia de determinadas moléculas de clase II predispone a la aparición de autoanticuerpos particulares.

Aunque la patogenia del síndrome de Sjögren sigue estando oscura, está implicada la activación aberrante de linfocitos tanto T como B. El desencadenante inicial puede ser una infección vírica de las glándulas salivales, que produce muerte celular local y liberación de autoantígenos tisulares. En individuos con susceptibilidad genética, linfocitos T CD4+ y linfocitos B específicos para estos autoantígenos pueden haber escapado a la tolerancia y son capaces de reaccionar. La consecuencia es la inflamación, la lesión tisular y, finalmente, la fibrosis. La naturaleza de los antígenos reconocidos por estos linfocitos sigue siendo misteriosa. Una proteína citoesquelética llamada fodrina- α es un candidato a autoantígeno, aunque todavía no se ha establecido su importancia en la aparición de la enfermedad.⁸⁸ También se desconocen los virus que pueden actuar como estímulo inicial, aunque pueden incluir los responsables perennes de las enfermedades inflamatorias crónicas, virus de Epstein-Barr y virus de la hepatitis C.⁸⁹ Además, una pequeña proporción de pacientes infectados por el retrovirus humano virus linfotrópico de linfocitos T humano de tipo 1 presentan un cuadro clínico y alteraciones anatomopatológicas prácticamente idénticos a los que se ven en el síndrome de Sjögren.

Morfología. Como ya se ha mencionado, las glándulas lagrimales y salivales son los principales órganos afectados por la enfermedad, aunque también pueden estar afectadas otras glándulas exocrinas, como las que revisten los aparatos respiratorio y digestivo y la vagina. El primer hallazgo histológico en las glándulas salivales mayores y menores es **infiltración linfocítica periductal y perivascular**. Finalmente, el infiltrado linfocítico se hace extenso (fig. 6-35), y en las glándulas salivales mayores se pueden ver folículos linfáticos con centros germinales. Las células epiteliales que revisten los conductos pueden mostrar hiperplasia, que obstruye los conductos. Posteriormente hay atrofia, fibrosis y hialinización de los ácinos en fases aún más tardías de la enfermedad se ve atrofia y sustitución del parénquima por grasa. En algunos casos, el infiltrado linfocítico puede ser tan intenso que recuerda a un linfoma. De hecho, estos pacientes tienen riesgo

elevado de presentar linfomas de linfocitos B y pueden ser necesarias evaluaciones moleculares de la clonalidad para distinguir una inflamación crónica reactiva intensa de una afectación temprana por un linfoma.

La ausencia de lágrimas da lugar a desecación del epitelio corneal, que se inflama, erosiona y ulcera la mucosa oral se puede atrofiar, con fisuras inflamatorias y ulceración la sequedad y la formación de costras en la nariz pueden dar lugar a ulceraciones e incluso perforación del tabique nasal.

Características clínicas. El síndrome de Sjögren se produce la mayoría de las veces en mujeres de entre 50 y 60 años de edad. Como cabría esperar, los síntomas se deben a la destrucción inflamatoria de las glándulas exocrinas. La queratoconjuntivitis produce visión borrosa, y se acumulan secreciones espesas en el saco conjuntival. La xerostomía produce dificultad para tragar alimentos sólidos, disminución del sentido del gusto, grietas y fisuras en la boca, y sequedad de la mucosa oral. Hay aumento del tamaño de las células parótidas en la mitad de los pacientes; la sequedad de la mucosa nasal, la epistaxis, las bronquitis recurrentes y la neumonitis son otros síntomas. Se ven manifestaciones de enfermedad extraglandular en un tercio de los pacientes, e incluyen sinovitis, fibrosis pulmonar difusa y neuropatía periférica. Estas complicaciones son más frecuentes en pacientes con títulos elevados de anticuerpos específicos para SS-A. Al contrario del LES, las lesiones glomerulares son muy infrecuentes en el síndrome de Sjögren. Sin embargo, con frecuencia se ven alteraciones de la función tubular, como acidosis tubular renal, uricosuria y fosfaturia, y se asocian histológicamente a nefritis tubulointersticial (v. capítulo 20). Aproximadamente el 60% de los pacientes tienen otro trastorno autoinmunitario acompañante, como artritis reumatoide, y estos pacientes también tienen los síntomas de ese trastorno.

En otro tiempo se llamó *enfermedad de Mikulicz* a la combinación de afectación inflamatoria de las glándulas lagrimales y salivales. Sin embargo, el nombre ha sido sustituido actualmente por *síndrome de Mikulicz*, y se ha ampliado para incluir el aumento de tamaño de las glándulas lagrimales y salivales por cualquier causa, como sarcoidosis,

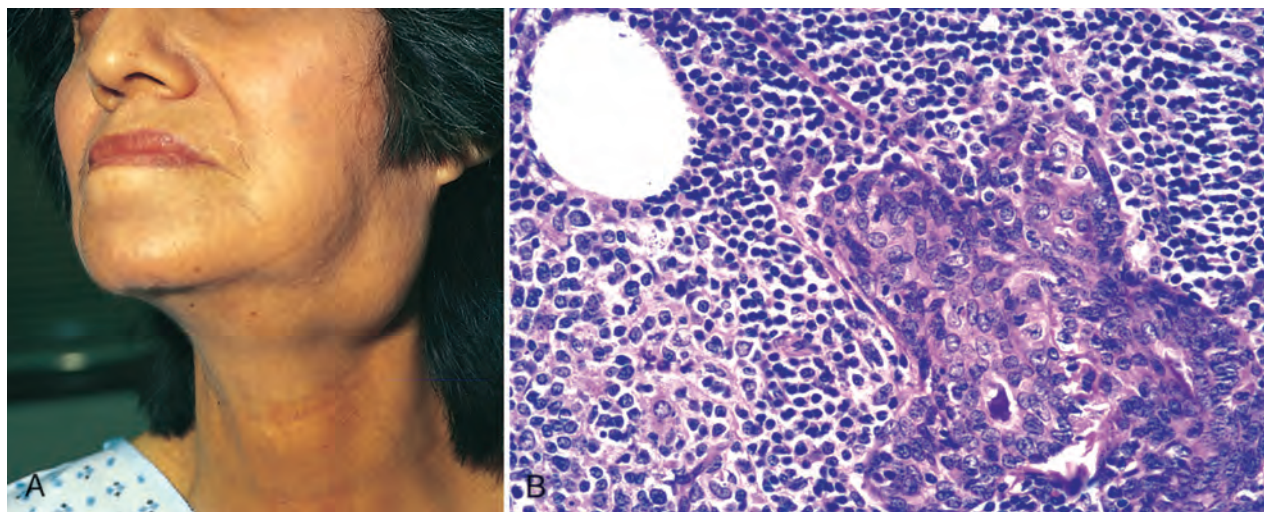


FIGURA 6-35 Síndrome de Sjögren. **A.** Aumento del tamaño de la glándula salival. (Por cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.) **B.** Intenso infiltrado linfocítico y plasmocítico con hiperplasia epitelial ductal en una glándula salival. (Por cortesía del Dr. Dennis Burns, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

leucemia, linfoma y otros tumores. La biopsia del labio (para estudiar las glándulas salivales menores) es esencial para el diagnóstico del síndrome de Sjögren.

Los ganglios linfáticos de los pacientes con síndrome de Sjögren con frecuencia están hiperplásicos, aunque la respuesta linfocítica más intensa se ve en los tejidos que son el punto focal de la respuesta autoinmunitaria, en particular las glándulas salivales y lagrimales. En fases tempranas de la enfermedad, este infiltrado inmunitario está formado por una mezcla de linfocitos T y B policlonales. Sin embargo, si la reacción continúa sin oposición, hay una intensa tendencia a lo largo del tiempo a que clones individuales de la población de linfocitos B tengan una ventaja de crecimiento, probablemente debido a la adquisición de mutaciones somáticas. La aparición de un clon dominante de linfocitos B habitualmente es indicativa de la aparición de un linfoma de la zona marginal, un tipo específico de neoplasia maligna de linfocitos B que con frecuencia aparece en el contexto de una inflamación linfocitaria crónica. Aproximadamente el 5% de los pacientes con síndrome de Sjögren presentan linfoma, incidencia que es 40 veces mayor que en la población normal. Otros trastornos autoinmunitarios (p. ej., tiroiditis de Hashimoto) también se asocian a un riesgo elevado de linfoma de la zona marginal (v. capítulo 13).

ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA)

La esclerosis sistémica es una enfermedad crónica que se caracteriza por: 1) inflamación crónica que se piensa que se debe a autoinmunidad; 2) lesión generalizada de vasos sanguíneos pequeños, y 3) fibrosis intersticial y perivascular progresiva en la piel y en múltiples órganos.⁹⁰ Aunque el término *esclerodermia* está arraigado en la medicina clínica, es mejor llamar a esta enfermedad esclerosis sistémica, porque se caracteriza por una fibrosis excesiva en todo el cuerpo. La piel está afectada en la mayoría de los casos, aunque también se afectan con frecuencia el tubo digestivo, los riñones, el corazón, los músculos y los pulmones. En algunos pacientes, la enfermedad parece estar confinada a la piel durante muchos años, aunque en la mayoría progresa hasta afectación visceral con muerte por insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, insuficiencia pulmonar o mala absorción intestinal. La heterogeneidad clínica de la esclerosis sistémica se ha reconocido clasificando la enfermedad en dos categorías principales: *esclerodermia difusa*, que se caracteriza por afectación cutánea generalizada al inicio, con progresión rápida y afectación visceral temprana, y *esclerodermia limitada*, en la que la afectación cutánea con frecuencia está limitada a los dedos de las manos, los antebrazos y la cara. La afectación visceral es tardía; por lo tanto, la evolución clínica es relativamente benigna. Algunos pacientes con enfermedad limitada también presentan una combinación de calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteración de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias, denominada *síndrome CREST*. Otras diversas variantes y enfermedades relacionadas, como la fascitis eosinófila, aparecen con una frecuencia mucho menor y no se describen aquí.

Etiología y patogenia

Se desconoce la causa de la esclerosis sistémica. Respuestas autoinmunitarias, lesión vascular y depósito de colágeno contribuyen a la lesión tisular final (fig. 6-36).^{90,91}

Respuestas autoinmunitarias anormales. Se ha propuesto que linfocitos T CD4⁺ responden a un antígeno todavía no identificado y se acumulan en la piel, y liberan citocinas que activan a las células inflamatorias y los fibroblastos.⁹² Aunque los infiltrados inflamatorios

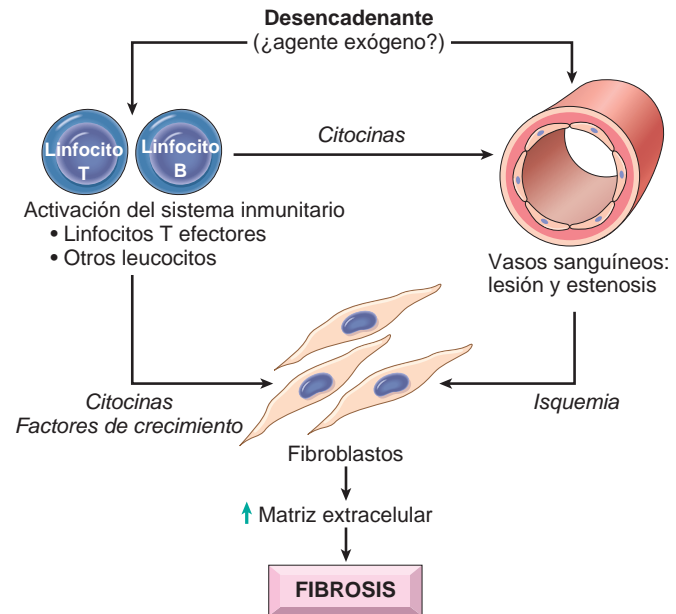


FIGURA 6-36 Posibles mecanismos que dan lugar a la esclerosis sistémica.

típicamente son escasos en la piel de pacientes con esclerosis sistémica, se pueden encontrar linfocitos T CD4⁺ activados en muchos pacientes, y se han aislado linfocitos T_H2 en la piel. Varias citocinas producidas por estos linfocitos T, como TGF-β e IL-13, pueden estimular la transcripción de genes que codifican el colágeno y otras proteínas la matriz extracelular (p. ej., fibronectina) en los fibroblastos. Otras citocinas atraen leucocitos y propagan la inflamación crónica.

También hay datos de una activación inadecuada de la inmunidad humoral, y la presencia de diversos autoanticuerpos ofrece información diagnóstica y pronóstica.⁹³ Prácticamente todos los pacientes tienen ANA que reaccionan con diversos antígenos nucleares. Se han descrito dos ANA muy asociados a la esclerosis sistémica. Uno de ellos, dirigido contra la *ADN topoisomerasa I* (anti-Scl 70), es muy específico. Dependiendo del grupo étnico y del análisis, está presente en el 10 al 20% de los pacientes con esclerosis sistémica difusa. Los pacientes que tienen este anticuerpo tienen mayor probabilidad de tener fibrosis pulmonar y vasculopatía periférica. El otro, un *anticuerpo anticentromérico*, se encuentra en el 20 al 30% de los pacientes, que tienden a tener el síndrome CREST o esclerosis sistémica cutánea limitada. Raras veces el mismo paciente tiene ambos anticuerpos. No está clara la participación de estos ANA en la patogenia de la enfermedad; se ha propuesto que algunos de estos anticuerpos pueden estimular la fibrosis, aunque los datos a favor de esta idea no son convincentes.

Lesión vascular. Hay lesión microvascular de forma constante en fases tempranas de la enfermedad de la esclerosis sistémica, y puede ser la lesión inicial. La proliferación de la íntima es evidente en el 100% de las arterias digitales de los pacientes con esclerosis sistémica. También es frecuente la dilatación capilar con aumento de la permeabilidad, además de la destrucción de los capilares. Los bucles capilares de los lechos ungueales están distorsionados en fases tempranas de la evolución de la enfermedad, y posteriormente desaparecen. Por lo tanto, hay un dato morfológico inequívoco de lesión microvascular. También se han observado signos reveladores de activación y lesión endotelial (p. ej., aumento de la concentración del factor de von Willebrand) y aumento de la activación plaquetaria (aumento del porcentaje de agregados plaquetarios circulantes). Sin

embargo, se desconoce la causa de la lesión vascular; podría ser el fenómeno inicial o la consecuencia de la inflamación crónica, de modo que los mediadores liberados por las células inflamatorias producirían lesiones del endotelio microvascular. Ciclos repetidos de lesión endotelial seguidos por agregación plaquetaria dan lugar a la liberación de factores plaquetarios y endoteliales (p. ej., PDGF, TGF- β) que desencadenan la fibrosis perivascular. Las propias células endoteliales activadas o lesionadas pueden liberar PDGF y factores quimiotácticos de fibroblastos. Las células musculares lisas también muestran alteraciones, como aumento de la expresión de receptores adrenérgicos. Finalmente, la estenosis generalizada de la microvasculatura da lugar a lesiones isquémicas y cicatrización. No hay certeza sobre si la lesión endotelial también se puede iniciar por los efectos tóxicos de factores ambientales, aunque no se puede excluir.

Fibrosis. La fibrosis progresiva característica de la enfermedad puede ser la culminación de múltiples alteraciones, como las acciones de las citocinas fibrógenas producidas por los leucocitos de los infiltrados, la hiperreactividad de los fibroblastos a estas citocinas, y la cicatrización después de la lesión isquémica producida por las lesiones vasculares. También hay datos de una alteración primaria de la producción de colágeno. Es compatible con esta hipótesis el hallazgo de que un polimorfismo del gen que codifica el factor de crecimiento del tejido conjuntivo se asocia a esclerosis sistémica.⁹⁴ En los modelos murinos del síndrome de Marfan producido por mutaciones del gen de la fibrilina-1, también se ven algunas características de la esclerosis sistémica,⁹⁵ lo que indica, una vez más, que las alteraciones del tejido conjuntivo pueden contribuir a esta enfermedad.

Morfología. Prácticamente todos los órganos pueden estar afectados en la esclerosis sistémica. Aparecen cambios llamativos en la piel, el tubo digestivo, el sistema osteomuscular y el riñón, aunque con frecuencia también hay lesiones en los vasos sanguíneos, el corazón, los pulmones y los nervios periféricos.

Piel. Una gran mayoría de los pacientes tienen atrofia esclerótica difusa de la piel, que habitualmente comienza en los dedos de las manos y las regiones distales de las extremidades superiores, y se extiende en dirección proximal hasta afectar a brazos, hombros, cuello y cara. Histológicamente, hay edema e infiltrados perivascuales que contienen linfocitos T CD4+, además de tumefacción y degeneración de las fibras de colágeno, que se hacen eosinófilas. En los capilares y arterias pequeñas (de 150 a 500 μ m de diámetro) puede haber engrosamiento de la lámina basal, lesión de las células endoteliales y oclusión parcial. Con la progresión de la enfermedad hay fibrosis progresiva de la dermis, que queda firmemente unida a las estructuras subcutáneas. Hay un marcado aumento del colágeno compacto en la dermis, habitualmente con adelgazamiento de la epidermis, pérdida de las crestas interpapilares, atrofia de los anexos dérmicos y engrosamiento hialino de las paredes de las arteriolas y los capilares de la dermis (fig. 6-37). Pueden aparecer calcificaciones subcutáneas focales y en ocasiones difusas, especialmente en pacientes con el síndrome CREST. En fases avanzadas, los dedos de las manos tienen aspecto afilado, similar a una garra, con limitación del movimiento de las articulaciones, y la cara se convierte en una máscara. La pérdida de la vascularización puede dar lugar a ulceraciones cutáneas y cambios atróficos de las falanges terminales (fig. 6-38). En ocasiones se produce amputación de las puntas de los dedos de las manos.

Tubo digestivo. El tubo digestivo está afectado aproximadamente en el 90% de los pacientes. Puede aparecer atrofia progresiva y sustitución por tejido fibroso colagenoso de la capa muscular a cualquier nivel del tubo digestivo, aunque estos cambios son más graves en el esófago. En los dos tercios inferiores del esófago con frecuencia aparece una rigidez similar a una manguera de goma. La disfunción aso-

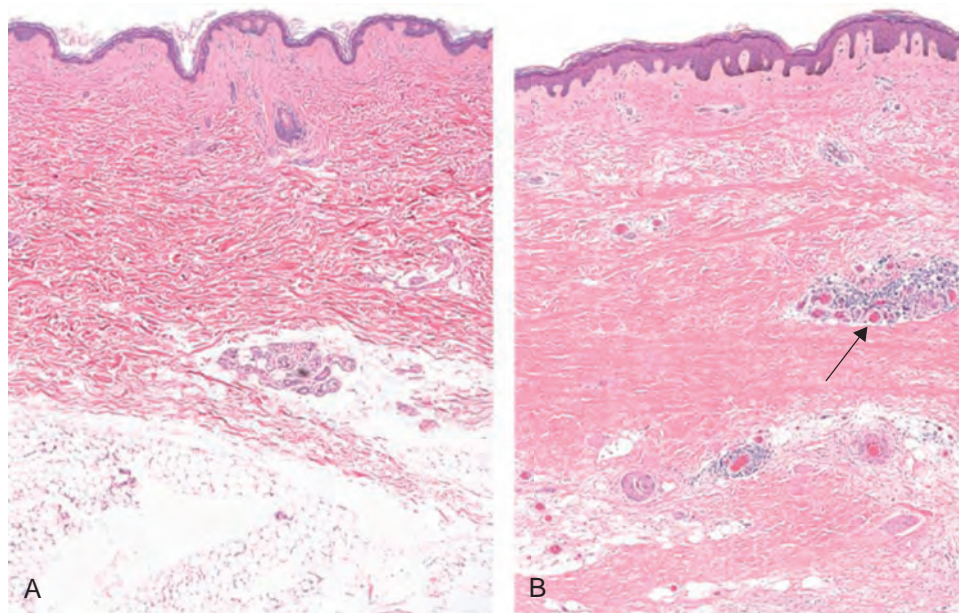


FIGURA 6-37 Esclerosis sistémica. **A.** Piel normal. **B.** Biopsia cutánea de un paciente con esclerosis sistémica. Obsérvese el extenso depósito de colágeno denso de la dermis, con prácticamente ausencia de anexos cutáneos (p. ej., folículos pilosos) y focos de inflamación (flecha).



FIGURA 6-38 Esclerosis sistémica avanzada. La extensa fibrosis subcutánea prácticamente ha inmovilizado los dedos de las manos, creando una deformidad en flexión similar a una garra. La pérdida de vascularización ha dado lugar a ulceraciones cutáneas. (Por cortesía del Dr. Richard Sontheimer, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

ciada del esfínter esofágico inferior da lugar a reflujo gastroesofágico y sus complicaciones, como metaplasia de Barrett (v. capítulo 17) y estenosis. La mucosa está adelgazada y se puede ulcerar, y hay una colagenización excesiva de la lámina propia y de la submucosa. La pérdida de vellosidades y microvellosidades del intestino delgado es la base anatómica del síndrome de malabsorción que se encuentra en ocasiones.

Sistema osteomuscular. La inflamación de la membrana sinovial, asociada a hipertrofia e hiperplasia de los tejidos blandos sinoviales, es frecuente en las fases tempranas; posteriormente se produce fibrosis. Estos cambios recuerdan a los de la artritis reumatoide, aunque la destrucción articular no es frecuente en la esclerosis sistémica. En un pequeño número de pacientes (aproximadamente un 10%) puede aparecer una miositis inflamatoria indistinguible de la polimiositis.

Riñones. Se producen alteraciones renales en dos tercios de los pacientes con esclerosis sistémica. Las lesiones más llamativas son las lesiones vasculares. Hay engrosamiento de la íntima de las arterias interlobulillares como consecuencia del depósito de material mucinoso o colagenoso fino, que se tiñe histoquímicamente para glucoproteínas y mucopolisacáridos ácidos. También hay proliferación concéntrica de las células de la íntima. Estos cambios pueden recordar a los que se ven en la hipertensión maligna, aunque en la esclerodermia las alteraciones están restringidas a vasos de 150 a 500 μm de diámetro y no siempre se asocia a hipertensión. Sin embargo, aparece hipertensión en el 30% de los pacientes con esclerodermia, y en el 20% tiene una evolución ominosamente rápida y progresiva (hipertensión maligna). En pacientes hipertensos, las alteraciones vasculares son más pronunciadas y con frecuencia se asocian a necrosis fibrinoide de las arteriolas, además de trombosis e infartos. Estos pacientes con frecuencia mueren por insuficiencia renal, que es responsable de aproximadamente el 50% de las muertes en los pacientes que tienen esta enfermedad. No hay cambios glomerulares específicos.

Pulmones. Los pulmones están afectados en más del 50% de los pacientes con esclerosis sistémica. Esta afectación se puede manifestar como hipertensión pulmonar y fibrosis intersticial. Se considera que el vasoespasmo pulmonar, secundario a la disfunción endotelial vascular pulmonar, es importante en la patogenia de la hipertensión pulmonar. La fibrosis pulmonar, cuando está presente, es indistinguible de la que se ve en la fibrosis pulmonar idiopática (v. capítulo 15).

Corazón. Aparece pericarditis con derrame y fibrosis miocárdica, junto con engrosamiento de las arteriolas intramiocárdicas, en un tercio de los pacientes. Sin embargo, la afectación clínica del miocardio es menos frecuente.

Características clínicas. La esclerosis sistémica tiene un cociente de mujeres-hombres de 3:1, con una incidencia máxima en el grupo de 50 a 60 años. Aunque la esclerosis sistémica comparte muchas características con el LES, la artritis reumatoide (v. capítulo 26) y la polimiositis (v. capítulo 27), *sus características distintivas son los llamativos cambios cutáneos*, notablemente el engrosamiento cutáneo. El *fenómeno de Raynaud*, que se manifiesta como vasoconstricción episódica de las arterias y arteriolas de las extremidades, se ve prácticamente en todos los pacientes y precede a los demás síntomas en el 70% de los casos. Hay *disfagia* atribuible a fibrosis esofágica y a la consiguiente hipomotilidad en más del 50% de los pacientes. Finalmente, la destrucción de la pared esofágica produce atonía y dilatación, especialmente en el extremo inferior. El dolor abdominal, la obstrucción intestinal y el síndrome de malabsorción con pérdida de peso y anemia reflejan la afectación del intestino delgado. Las dificultades respiratorias producidas por la fibrosis pulmonar pueden producir disfunción del hemicardio derecho, y la fibrosis miocárdica puede producir arritmias o insuficiencia cardíaca. Se produce proteinuria leve hasta en el 30% de los pacientes, aunque la proteinuria raras veces es tan grave que produce síndrome nefrítico. La manifestación más ominosa es la hipertensión maligna, con la posterior aparición de insuficiencia renal mortal, pero en su ausencia la progresión de la enfermedad puede ser lenta. La enfermedad tiende a ser más grave en negros, especialmente mujeres negras. Como el tratamiento de las crisis renales ha mejorado, la enfermedad pulmonar se ha convertido en una causa importante de muerte en la esclerosis sistémica.

Como ya se ha mencionado, se ve síndrome CREST en algunos pacientes con esclerosis sistémica limitada. Se caracteriza por calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia, telangiectasias y presencia de anticuerpos anticentroméricos. Los pacientes con el síndrome CREST tienen una afectación relativamente limitada de la piel, con frecuencia circunscrita a los dedos de las manos, los antebrazos y la cara, y calcificación de los tejidos subcutáneos. La afectación de las vísceras, como las lesiones esofágicas, la hipertensión pulmonar y la cirrosis biliar, puede no llegar a aparecer o aparece tardíamente. En general, los pacientes viven más que los que tienen esclerosis sistémica con afectación visceral difusa desde el comienzo.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Las miopatías inflamatorias son un grupo infrecuente y heterogéneo de trastornos que se caracterizan por lesión e inflamación de los músculos, principalmente esqueléticos, probablemente de mecanismo inmunitario. En esta categoría se incluyen tres trastornos diferentes,

dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión. Pueden aparecer de forma aislada o con otras enfermedades de mecanismo inmunitario, particularmente esclerosis sistémica. Estas enfermedades se describen en el capítulo 27.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Se utiliza el término *enfermedad mixta del tejido conjuntivo* para describir una enfermedad con características clínicas que son una mezcla de las características del LES, la esclerosis sistémica y la polimiositis.⁹⁶ La enfermedad se caracteriza *serológicamente por títulos elevados de anticuerpos frente a partículas de ribonucleoproteínas que contienen la ribonucleoproteína U1*. Típicamente, la enfermedad mixta del tejido conjuntivo produce una afectación renal escasa y responde bien a los corticoides, al menos a corto plazo. Como las características clínicas se superponen a las de otras enfermedades, se ha propuesto que la enfermedad mixta del tejido conjuntivo no es una entidad diferenciada, sino que diferentes pacientes representan subconjuntos de LES, esclerosis sistémica y polimiositis. Con el paso del tiempo, la enfermedad también puede transformarse en un LES o una esclerosis sistémica clásica. Dos de las complicaciones más graves de la enfermedad mixta del tejido conjuntivo son la hipertensión pulmonar y una nefropatía que recuerda a la que se asocia a la esclerosis sistémica.

POLIARTERITIS NUDOSA Y OTRAS VASCULITIS

La poliarteritis nudosa pertenece a un grupo de enfermedades que se caracterizan por inflamación necrosante de las paredes de los vasos sanguíneos y en las que hay datos sólidos a favor de un mecanismo patogénico inmunitario.^{97,98} El término general *vasculitis no infecciosas* diferencia estas enfermedades de las que se deben a una infección directa de la pared del vaso sanguíneo (como ocurre en la pared de un absceso), y sirve para insistir en que puede estar afectado cualquier tipo de vaso: arterias, arteriolas, venas o capilares. Se encuentra vasculitis no infecciosa en muchos contextos clínicos. Se presenta una clasificación y una descripción detallada de las vasculitis en el capítulo 11 sobre los vasos sanguíneos, en el que también se analizan los mecanismos inmunitarios.

Rechazo de los trasplantes de órganos

El rechazo de los trasplantes se analiza aquí porque están implicadas varias de las reacciones inmunitarias que subyacen a las enfermedades inflamatorias de mecanismo inmunitario. Una importante barrera al trasplante es el proceso de *rechazo*, en el que el sistema inmunitario del receptor reconoce al injerto como extraño y lo ataca.

Mecanismos del reconocimiento y el rechazo de los aloinjertos

*El rechazo es un complejo proceso en el que están implicados la inmunidad celular y los anticuerpos circulantes;*⁹⁹ además, las contribuciones de estos mecanismos con frecuencia quedan reflejadas en las características histológicas de los órganos rechazados.

Reacciones mediadas por linfocitos T

La participación crítica de los linfocitos T en el rechazo de los trasplantes se ha documentado en seres humanos y en animales de

experimentación. El rechazo del injerto mediado por los linfocitos T se denomina *rechazo celular* y supone la destrucción de las células del injerto por LTC CD8+ y por reacciones de hipersensibilidad retardada desencadenadas por linfocitos cooperadores CD4+. Las principales diferencias antigénicas entre un donante y un receptor que dan lugar al rechazo de los trasplantes son las diferencias en los alelos HLA, que son muy polimorfos. Los linfocitos T del receptor reconocen los antígenos del donante que están presentes en el injerto (antígenos alogénicos, o aloantígenos) por dos vías, llamadas *directa* e *indirecta* (fig. 6-39).¹⁰⁰

- En la *vía directa*, los linfocitos T del receptor del trasplante reconocen las moléculas del CPH alogénicas (del donante) en la superficie de las CPA del injerto. Se piensa que las células dendríticas contenidas en los órganos del donante son las CPA más importantes para el inicio de la respuesta contra el injerto, porque no sólo expresan concentraciones elevadas de moléculas del CPH de las clases I y II, sino que también están dotadas de moléculas coestimuladoras (p. ej., B7-1 y B7-2). Los linfocitos T del anfitrión entran en contacto con las células dendríticas del donante dentro del órgano injertado o después de que las células dendríticas hayan migrado hasta los ganglios linfáticos del drenaje. Los linfocitos T CD8+ reconocen las moléculas del CPH de clase I y se diferencian en LTC activos, que pueden destruir las células del injerto mediante los mecanismos que ya se han analizado. Los linfocitos T cooperadores CD4+ reconocen las moléculas de clase II alogénicas y proliferan y se diferencian en linfocitos efectores T_H1 (y posiblemente T_H17). Las citocinas secretadas por los linfocitos T CD4+ activados desencadenan una reacción de hipersensibilidad retardada en el injerto que da lugar a un aumento de la permeabilidad vascular y a la acumulación local de células mononucleares (linfocitos y macrófagos), y a una lesión del injerto producida por los macrófagos activados. El reconocimiento directo de las moléculas del CPH alogénico parece paradójico para las reglas de la restricción por el CPH propio: si los linfocitos T normalmente están restringidos para reconocer péptidos extraños presentados por moléculas de CPH propio, ¿por qué estos linfocitos T deben reconocer el CPH extraño? La posible explicación es que las moléculas del CPH alogénico, con sus péptidos unidos, son similares o remedan a los complejos CPH propio-antígeno extraño que son reconocidos por los linfocitos T restringidos por el CPH propio. Así, el reconocimiento de las moléculas del CPH alogénicas es una reacción cruzada de linfocitos T seleccionados para reconocer al CPH propio unido a péptidos extraños.
- En la *vía indirecta* del reconocimiento del aloinjerto, los linfocitos T del receptor reconocen los antígenos del CPH del donante del injerto después de su presentación por las CPA del propio receptor. Este proceso supone la captación y el procesamiento por las CPA del anfitrión del CPH y de otras moléculas extrañas procedentes del órgano injertado. Los péptidos derivados del tejido del donante son presentados por las moléculas del CPH del propio anfitrión, como cualquier otro péptido extraño. Así, la vía indirecta es similar al proceso fisiológico de procesamiento y presentación de otros antígenos extraños (p. ej., microbianos). La vía indirecta genera linfocitos T CD4+ que entran en el injerto y reconocen los antígenos del injerto, que son presentados por las CPA del anfitrión, que también han entrado en el injerto, y la consecuencia es un tipo de reacción de hipersensibilidad retardada. Sin embargo, los LTC CD8+ que se pueden generar por la vía indirecta no pueden reconocer ni destruir directamente las células del injerto, porque estos LTC reconocen los antígenos del

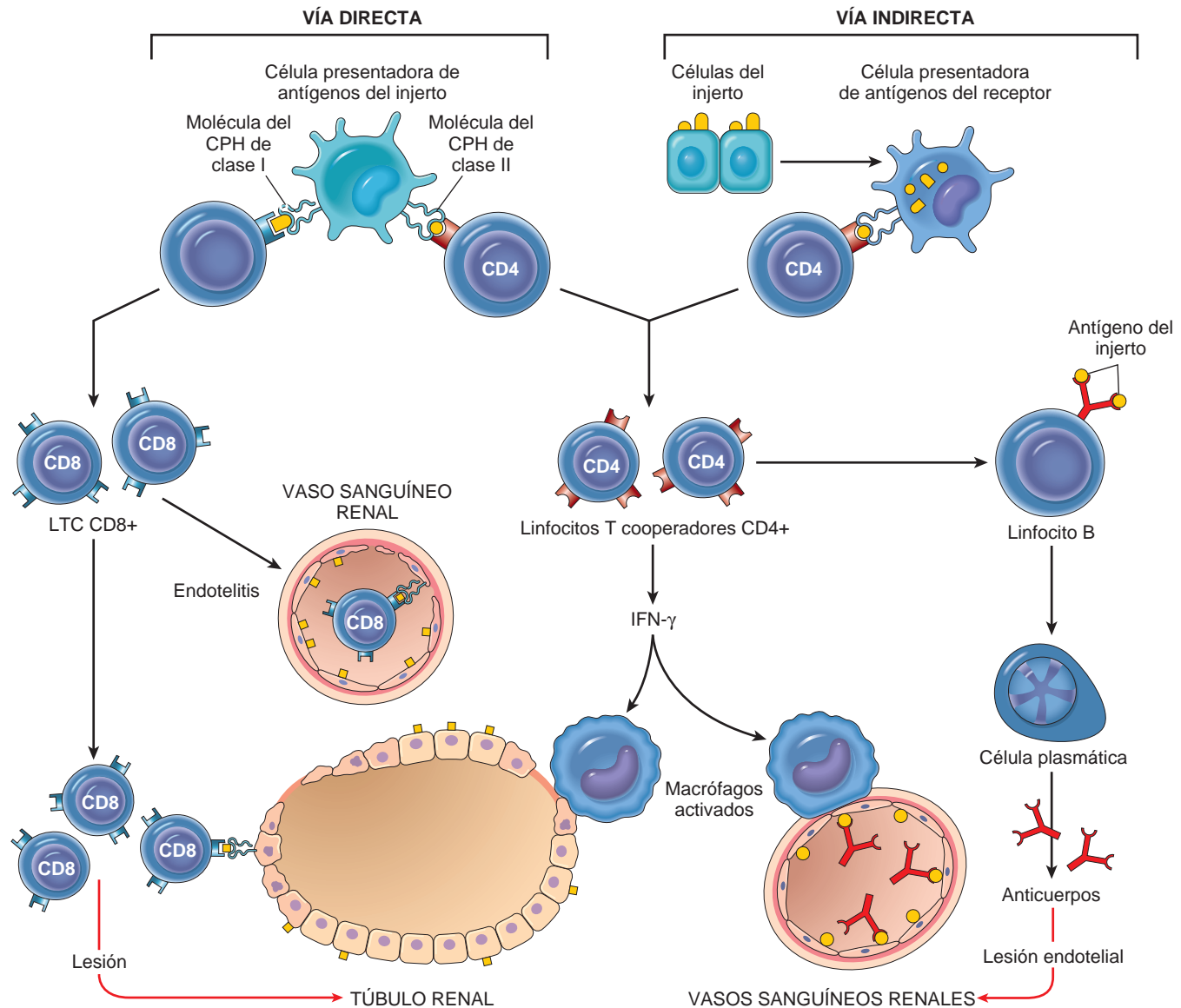


FIGURA 6-39 Reconocimiento y rechazo de los aloinjertos de órganos. En la vía directa, los antígenos del CPH de las clases I y II del donante de las células presentadoras de antígeno del injerto (junto a los coestimuladores, que no se muestran) son reconocidos por los linfocitos T citotóxicos CD8+ y los linfocitos T cooperadores CD4+, respectivamente, del receptor. Los linfocitos CD4+ proliferan y producen citocinas (p. ej., interferón- γ), que inducen lesión tisular por una reacción de hipersensibilidad retardada local. Los linfocitos T CD8+, que responden a los antígenos del injerto, se diferencian en LTC, que destruyen las células del injerto. En la vía indirecta, los antígenos del injerto son captados, procesados y presentados por las CPA del receptor, y activan a los linfocitos T CD4+, que lesionan al injerto mediante una reacción de hipersensibilidad retardada local y estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos.

injerto presentados por las CPA del anfitrión. Por lo tanto, cuando los linfocitos T reaccionan contra un injerto por la vía indirecta, el principal mecanismo de rechazo celular puede ser la producción de citocinas por los linfocitos T y la hipersensibilidad retardada. Se ha propuesto que la vía directa es la principal vía en el rechazo celular agudo, mientras que la vía indirecta es más importante en el rechazo crónico. Sin embargo, esta separación no es en modo alguno absoluta.

Reacciones mediadas por anticuerpos

Aunque los linfocitos T son fundamentales para el rechazo de los trasplantes de órganos, los anticuerpos producidos contra los antígenos del injerto son también mediadores importantes del rechazo.¹⁰¹

Este proceso se denomina *rechazo humoral* y puede adoptar dos formas. Se produce *rechazo hiperagudo* cuando en la circulación del receptor hay anticuerpos preformados contra el donante. Estos anticuerpos pueden estar presentes en un receptor que previamente ha rechazado un trasplante renal. Las mujeres multíparas que presentan anticuerpos anti-HLA contra los antígenos paternos desprendidos desde el feto pueden haber preformado anticuerpos contra injertos recibidos de sus esposos o hijos, o incluso de personas no emparentadas que comparten alelos HLA con los esposos. Las transfusiones sanguíneas previas también pueden producir presensibilización, porque las plaquetas y los leucocitos son ricos en antígenos HLA, y los donantes y los receptores habitualmente no tienen antígenos HLA idénticos. Con la práctica actual de las pruebas cruzadas, es decir, estudiar el suero del receptor para detectar anticuerpos contra las

células del donante, el rechazo hiperagudo ya no es un problema clínico significativo.

En receptores no sensibilizados previamente a los antígenos trasplantados, la exposición a los antígenos HLA de las clases I y II del injerto del donante puede dar lugar a la producción de anticuerpos. Los anticuerpos formados por el receptor pueden producir lesión por varios mecanismos, como citotoxicidad dependiente del complemento, inflamación y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. *La diana inicial de estos anticuerpos en el rechazo parece ser la vasculatura del injerto.* Así, el *rechazo humoral agudo* dependiente de anticuerpos habitualmente se manifiesta como una vasculitis, a veces denominada *vasculitis del rechazo*.

Rechazo de los injertos renales

Como los riñones fueron los primeros órganos que se trasplantaron y se han trasplantado más riñones que cualquier otro órgano, la mayor parte de nuestros conocimientos acerca de los aspectos clínicos y anatomopatológicos del trasplante de órganos sólidos se basan en estudios de aloinjertos renales.

Morfología. De acuerdo con la morfología y el mecanismo subyacente, **las reacciones de rechazo se clasifican en hiperagudas, agudas y crónicas.** Los cambios morfológicos de estos patrones se describen a continuación en relación con los trasplantes renales. Pueden producirse cambios similares en otros trasplantes de órganos vascularizados, y se discuten en los capítulos correspondientes.

Rechazo hiperagudo. Esta forma de rechazo se produce de minutos a horas después del trasplante. Un riñón que está siendo rechazado de forma hiperaguda rápidamente se vuelve cianótico, moteado y flácido, y puede excretar tan sólo unas pocas gotas de orina hemorrágica. Se depositan inmunoglobulinas y complemento en la pared vascular, lo que produce lesión endotelial y trombos de fibrina y plaquetas (fig. 6-40A). Se acumulan rápidamente neutrófilos en el in-

terior de las arteriolas, los glomérulos y los capilares peritubulares. A medida que estos cambios se hacen difusos e intensos, los glomérulos experimentan oclusión trombótica de los capilares, y se produce necrosis fibrinoide en las paredes arteriales. La corteza renal, después, experimenta necrosis completa (infarto), y es necesario extraer estos riñones no funcionantes.

Rechazo agudo. Esta forma de rechazo se puede producir a los pocos días del trasplante en un receptor no tratado, o puede aparecer súbitamente varios meses o incluso años más tarde, después de que se haya utilizado y finalizado la inmunodepresión. En cualquier paciente dado pueden predominar los mecanismos inmunitarios celulares o humorales. Histológicamente, el rechazo humoral se asocia a vasculitis, mientras que el rechazo celular se caracteriza por un infiltrado intersticial de células mononucleares.

El **rechazo agudo celular** es el que se ve con más frecuencia en los meses iniciales después del trasplante y está precedido por signos clínicos y bioquímicos de insuficiencia renal (v. capítulo 20). Histológicamente, puede haber un infiltrado intersticial extenso de células mononucleares y edema, además de hemorragia intersticial leve (fig. 6-40B). Como cabría esperar, la tinción inmunohistoquímica muestra linfocitos T tanto CD4+ como CD8+ que expresan marcadores de linfocitos T activados, como la cadena α del receptor de la IL-2. Los capilares glomerulares y peritubulares contienen grandes números de células mononucleares que también pueden invadir los túbulos, produciendo necrosis tubular focal. Además de producir lesión tubular, los linfocitos T CD8+ pueden lesionar las células endoteliales vasculares, produciendo la denominada **endotelitis**. Los vasos afectados tienen células endoteliales tumefactas, y en algunos lugares se pueden ver linfocitos entre el endotelio y la pared vascular. El reconocimiento del rechazo celular es importante, porque, si no hay rechazo humoral acompañante, los pacientes responden bien al tratamiento inmunodepresor. La ciclosporina,

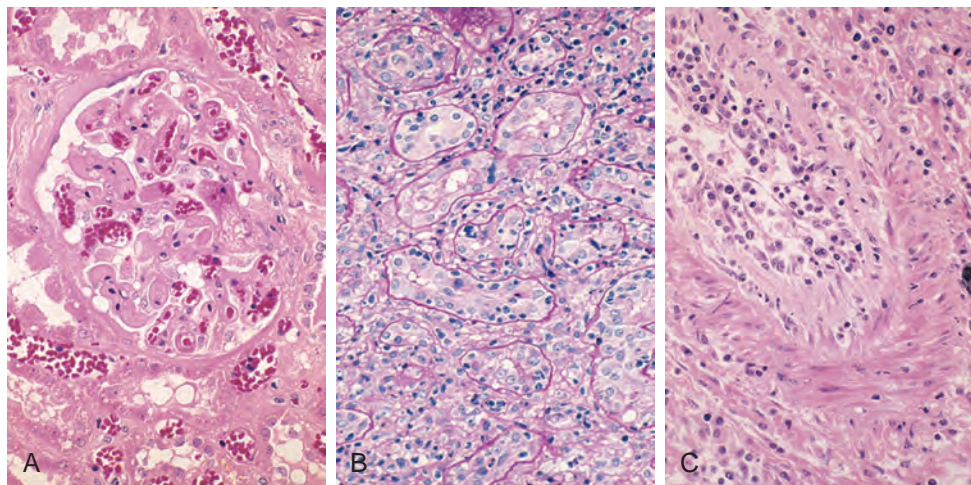


FIGURA 6-40 Morfología del rechazo hiperagudo y agudo de un injerto. **A.** Rechazo hiperagudo de un aloinjerto renal que muestra lesión endotelial, trombos de plaquetas y trombina e infiltrado neutrófilo temprano en un glomérulo. **B.** Rechazo celular agudo de un injerto renal con células inflamatorias en el intersticio y entre las células epiteliales de los túbulos. **C.** Rechazo humoral agudo de un aloinjerto renal (vasculitis por rechazo) con células inflamatorias y células musculares lisas en proliferación en la íntima. (Por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA.)

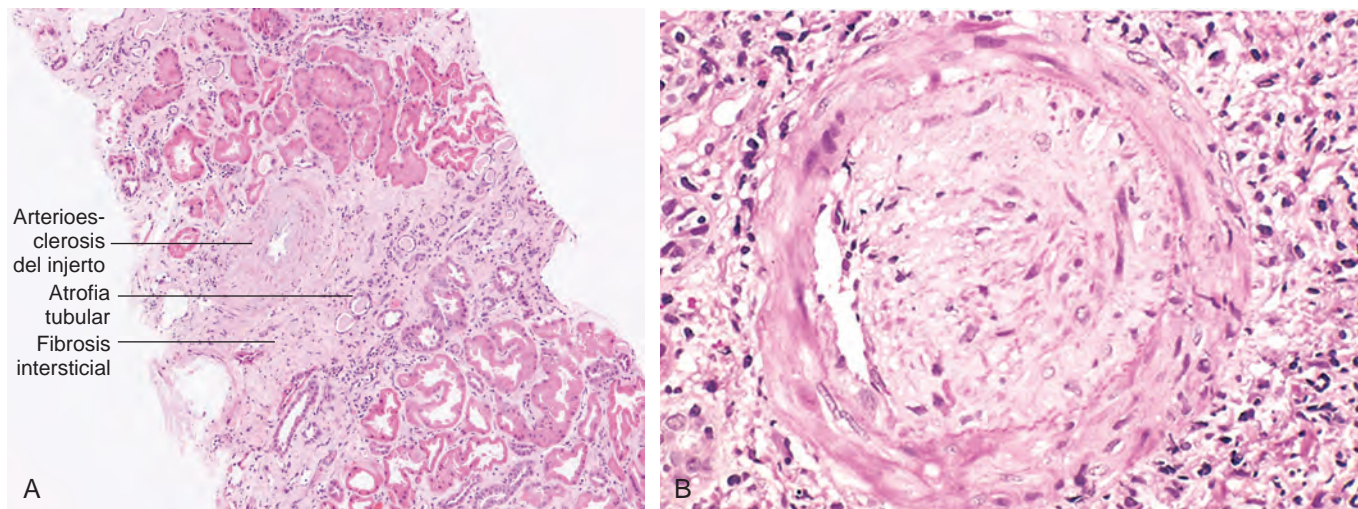


FIGURA 6-41 Rechazo crónico de un aloinjerto renal. **A.** Cambios en el riñón en el rechazo crónico. **B.** Arterioesclerosis del injerto. La luz vascular ha sido sustituida por una acumulación de células musculares lisas y tejido conjuntivo en la íntima vascular. (Por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA.)

un fármaco inmunodepresor muy utilizado, también es nefrotóxico y, por lo tanto, los cambios histológicos debidos a la ciclosporina se pueden superponer.

El **rechazo agudo humoral (vasculitis del rechazo)** está mediado por anticuerpos contra el donante, por lo que se manifiesta principalmente como lesión de los vasos sanguíneos. Esta lesión puede adoptar la forma de una vasculitis necrosante con necrosis de las células endoteliales, infiltración neutrofílica, depósito de inmunoglobulinas, complemento y fibrina, y trombosis. Estas lesiones se asocian a necrosis extensa del parénquima renal. En muchos casos, la vasculitis es menos aguda y se caracteriza por marcado engrosamiento de la íntima, con proliferación de fibroblastos, miocitos y macrófagos espumosos (fig. 6-40C). La consiguiente estenosis de las arteriolas puede producir infarto o atrofia cortical renal. Las lesiones vasculares proliferativas simulan al engrosamiento arterioesclerótico, y se piensa que están producidas por citocinas que producen proliferación de las células musculares lisas vasculares. El depósito de productos de degradación del complemento C4d en los aloinjertos es un importante indicador de rechazo humoral, porque C4d se produce durante la activación del sistema de complemento por la vía clásica dependiente de anticuerpos.^{101,102} La importancia de hacer este diagnóstico es que ofrece el fundamento para el tratamiento de los pacientes afectados con fármacos que producen depleción de linfocitos B.

Rechazo crónico. En los últimos años, el rechazo agudo se ha controlado significativamente con el tratamiento inmunodepresor, y el rechazo crónico se ha convertido en una importante causa de fallo del injerto.¹⁰³ Los pacientes con rechazo crónico consultan inicialmente con insuficiencia renal progresiva, que se manifiesta por un aumento de la creatinina sérica en un período de 4 a 6 meses. El rechazo crónico está dominado por cambios vasculares, fibrosis intersticial y atrofia tubular, con pérdida del parénquima renal (fig. 6-41). Los **cambios vasculares** incluyen fibrosis obliterativa densa de la íntima, principalmente en las arterias corticales. Estas

lesiones vasculares producen isquemia renal, que se manifiesta por pérdida glomerular, fibrosis intersticial y atrofia tubular, y contracción del parénquima renal. Los glomerulos pueden tener cicatrización, con duplicación de las membranas basales; este aspecto en ocasiones se denomina glomerulopatía crónica del trasplante. Los riñones que están siendo rechazados de forma crónica habitualmente tienen infiltrados mononucleares intersticiales de células plasmáticas y numerosos eosinófilos.

Métodos para aumentar la supervivencia del injerto

La utilidad de la compatibilidad de los antígenos HLA entre el donante y el receptor varía en los diferentes trasplantes de órganos sólidos. En los trasplantes renales hay una mejoría importante si todos los alelos HLA polimorfos son compatibles (ambos alelos heredados de *HLA-A*, *-B* y *DR*). Sin embargo, el estudio de la compatibilidad de los antígenos HLA habitualmente ni siquiera se realiza en los trasplantes hepáticos, cardíacos y pulmonares, porque otras consideraciones, como la compatibilidad anatómica, la gravedad de la enfermedad subyacente y la necesidad de minimizar el tiempo de almacenamiento del órgano, superan a los posibles beneficios de la compatibilidad de los antígenos HLA.

Excepto en los casos de gemelos idénticos, que evidentemente expresan los mismos antígenos de histocompatibilidad, la *terapia inmunodepresora* es una necesidad práctica en todas las demás combinaciones de donante y el receptor.¹⁰⁴ El pilar de la inmunodepresión es el fármaco *ciclosporina*. La ciclosporina actúa bloqueando la activación de un factor de transcripción denominado factor nuclear de los linfocitos T activados (NFAT), que es necesario para la transcripción de genes de citocinas, en particular el gen que codifica la IL-2. Otros fármacos que se utilizan para tratar el rechazo incluyen azatioprina (que inhibe el desarrollo de los leucocitos a partir de los precursores de la médula ósea), corticoides (que bloquean la inflamación), rapamicina y micofenolato mofetilo (que inhiben la proliferación de los linfocitos) y anticuerpos monoclonales anti-linfocitos T (p. ej., anticuerpos monoclonales anti-CD3 y anticuerpos que bloquean la cadena α del receptor de la IL-2 [CD25], que opsonizan

y eliminan los linfocitos y también pueden bloquear la activación de los linfocitos T). Otra estrategia más reciente para reducir las respuestas inmunitarias contra el injerto es impedir que los linfocitos T del anfitrión reciban señales estimuladoras procedentes de las células dendríticas durante la fase inicial de sensibilización. Eso se puede conseguir interrumpiendo la interacción entre las moléculas B7 de las células dendríticas del donante del injerto y los receptores CD28 de los linfocitos T del anfitrión, por ejemplo, mediante la administración de proteínas que se unen a los coestimuladores B7.

Aunque la inmunodepresión prolonga la supervivencia del injerto, se asocia a sus propios riesgos. El precio que se paga en forma de aumento de la susceptibilidad a las infecciones oportunistas no es pequeño. Estos pacientes también tienen mayor riesgo de presentar linfomas inducidos por el VEB, carcinomas epidermoides inducidos por el virus de papiloma humano y sarcoma de Kaposi (v. capítulo 11), todo ello probablemente como consecuencia de la reactivación de infecciones víricas latentes debido a la disminución de las defensas del anfitrión. Para evitar los efectos indeseados de la inmunodepresión se está trabajando mucho para inducir tolerancia específica del donante en los receptores de injertos.¹⁰⁵ Por ejemplo, la administración de células del donante a los receptores de injertos puede prevenir las reacciones contra el injerto, tal vez debido a que el inóculo del donante contiene células, como células dendríticas inmaduras, que inducen tolerancia a los aloantígenos del donante. Este abordaje puede dar lugar a un *quimerismo mixto* a largo plazo, en el que el receptor vive con las células del donante inyectadas. Otras estrategias que se están estudiando incluyen la inyección de linfocitos T reguladores en el momento del trasplante y el fomento de la muerte de los linfocitos T alorreactivos en el receptor.

Trasplante de otros órganos sólidos

También se trasplantan otros diversos órganos, como hígado (v. capítulo 18), corazón (v. capítulo 12), pulmones y páncreas. La reacción de rechazo contra los trasplantes hepáticos no es tan intensa como cabría esperar por el grado de disparidad de los antígenos HLA. No se conoce la base molecular de este «privilegio».

Trasplante de células hematopoyéticas

Está aumentando el uso de trasplantes de células progenitoras hematopoyéticas para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas, algunos cánceres no hematológicos, anemias aplásicas, talasemias y algunos estados de inmunodeficiencia. El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas modificadas mediante ingeniería genética también puede ser útil para la terapia con células somáticas, y se está evaluando en algunas inmunodeficiencias. Las células progenitoras hematopoyéticas habitualmente se obtienen de la médula ósea, aunque también se pueden obtener de la sangre periférica después de su movilización desde la médula ósea mediante la administración de factores de crecimiento hematopoyéticos. En la mayoría de las enfermedades en las que está indicado el trasplante de médula ósea, se irradia al receptor para destruir el sistema inmunitario (y, en ocasiones, las células cancerosas) y crear un lecho para el injerto. Varias características distinguen a los trasplantes de médula ósea de los trasplantes de órganos sólidos. Dos problemas que son exclusivos del trasplante de médula ósea son la enfermedad del injerto contra el anfitrión (ICH), o «rechazo inverso», y la inmunodeficiencia.

Se produce enfermedad del ICH en cualquier situación en la que se trasplantan células competentes desde el punto de vista inmunológico, o sus precursores, a receptores con abolición de la respuesta in-

*munitaria, y las células transferidas reconocen los antígenos del anfitrión.*¹⁰⁶ Se ve la mayoría de las veces en el contexto del trasplante de médula ósea, aunque raramente puede aparecer después del trasplante de órganos sólidos ricos en células linfáticas (p. ej., el hígado) o de la transfusión de sangre no irradiada. Cuando receptores inmunodeprimidos reciben células de la médula ósea normales de donantes alogénicos, los linfocitos T inmunocompetentes presentes en la médula ósea del donante reconocen los antígenos HLA del paciente como extraños y reaccionan contra ellos. Para minimizar la enfermedad del ICH se realizan los trasplantes de médula ósea entre donantes y receptores con compatibilidad de los antígenos HLA, utilizando métodos de secuenciación del ADN sensibles para la tipificación molecular de los alelos HLA.

La *enfermedad del ICH aguda* se produce en un plazo de días a semanas después de un trasplante de médula ósea alogénica. Aunque puede estar afectado cualquier órgano, las principales manifestaciones clínicas se deben a la afectación del *sistema inmunitario y de los epitelios de la piel, el hígado y el intestino*. La afectación de la piel en la enfermedad del ICH se manifiesta como un exantema generalizado que puede dar lugar a descamación en los casos graves. La destrucción de las vías biliares pequeñas da lugar a ictericia, y la ulceración de la mucosa del tubo digestivo da lugar a diarrea hemorrágica. Aunque la lesión de los tejidos puede ser intensa, los tejidos afectados habitualmente no tienen un infiltrado linfocítico intenso. Se cree que, además de la citotoxicidad directa por los linfocitos T CD8+, se produce una lesión considerable por las citocinas liberadas por los linfocitos T del donante sensibilizados.

Se puede producir *enfermedad del ICH crónica* después de síndrome agudo o puede aparecer de forma insidiosa. Estos pacientes tienen una lesión cutánea extensa con destrucción de los anexos cutáneos y fibrosis de la dermis. Los cambios pueden recordar a la esclerosis sistémica (que ya se ha discutido). También es frecuente la hepatopatía crónica, que se manifiesta por ictericia colostática. La lesión del tubo digestivo puede producir estenosis esofágica. Hay afectación intensa y extensa del sistema inmunitario con involución del timo y depleción linfocítica en los ganglios linfáticos. No es sorprendente que los pacientes desarrollen infecciones recurrentes y potencialmente mortales. Algunos pacientes tienen manifestaciones de autoinmunidad, que probablemente se deban a la reacción de los linfocitos T cooperadores CD4+ injertados con los linfocitos B del anfitrión y la estimulación de estos linfocitos, algunos de los cuales pueden ser capaces de producir autoanticuerpos.

Como la enfermedad del ICH está mediada por los linfocitos T contenidos en la médula ósea del donante, la depleción de los linfocitos T del donante antes de la transfusión prácticamente elimina la enfermedad. Sin embargo, este protocolo ha resultado ser un arma de doble filo: mejora la enfermedad del ICH, pero aumenta la incidencia de fallo del injerto y de linfoma de linfocitos B relacionado con el VEB, además de la recaída de la enfermedad en pacientes leucémicos. Parece que los polifacéticos linfocitos T no sólo median la enfermedad del ICH, sino que también son necesarios para que prendan las células progenitoras de la médula trasplantadas, para la supresión de los clones de linfocitos B infectados por el VEB y para el control de las células leucémicas. Este último fenómeno, denominado efecto del *injerto frente a la leucemia*, puede ser bastante llamativo. Se está utilizando la inducción deliberada del efecto del injerto frente a la leucemia mediante la infusión de linfocitos T alogénicos para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica cuando los pacientes tienen una recaída después del trasplante de la médula ósea.

La *inmunodeficiencia es una complicación frecuente del trasplante de médula ósea*. La inmunodeficiencia puede ser la consecuencia de un

TABLA 6-11 Ejemplos de infecciones en las inmunodeficiencias

Tipo de patógeno	Defecto de los linfocitos T	Defecto de los linfocitos B	Defecto de los granulocitos	Defecto del complemento
Bacterias	Sepsis bacteriana	Estreptococos, estafilococos, <i>Haemophilus</i>	Estafilococos, <i>Pseudomonas</i>	Infecciones por <i>Neisseria</i> , otras infecciones piógenas
Virus	Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, varicela grave, infecciones crónicas por virus respiratorios e intestinales	Encefalitis por enterovirus		
Hongos y parásitos	<i>Candida</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Giardiasis intestinal grave</i>	<i>Candida</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Aspergillus</i>	
Características especiales	Enfermedad agresiva con patógenos oportunistas, imposibilidad de eliminar las infecciones	Infecciones sinopulmonares de repetición, sepsis, meningitis crónica		

tratamiento previo, de la preparación mieloablativa para el injerto, de un retraso de la repoblación del sistema inmunitario del receptor o del ataque a las células inmunitarias anfitrión por los linfocitos infectados. Los pacientes afectados tienen inmunodepresión profunda y son presa fácil de las infecciones. Aunque muchos tipos diferentes de microorganismos pueden infectar a los pacientes, la infección por el citomegalovirus es particularmente importante. Esto habitualmente se debe a la activación de una infección previamente silente. La neumonitis inducida por citomegalovirus puede ser una complicación mortal.

Síndromes de inmunodeficiencia

Las inmunodeficiencias se pueden dividir en *inmunodeficiencias primarias*, que casi siempre están determinadas por factores genéticos, e *inmunodeficiencias secundarias*, que pueden originarse como complicaciones de cánceres, infecciones, malnutrición o efectos adversos de inmunosupresión, irradiación o quimioterapia por cáncer o por otras enfermedades. Los síndromes de inmunodeficiencia primarios son accidentes de la naturaleza que aportan conocimientos útiles sobre algunas de las moléculas críticas del sistema inmunitario humano. Aquí discutimos brevemente las inmunodeficiencias primarias más importantes, para hacer a continuación una descripción más detallada del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), el ejemplo más devastador de una inmunodeficiencia secundaria.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

La mayoría de las enfermedades por inmunodeficiencia primaria están determinadas genéticamente y afectan a las ramas humoral y/o celular de la inmunidad adaptativa (mediadas por linfocitos B y T, respectivamente) o a los mecanismos de defensa de la inmunidad innata (linfocitos NK, fagocitos o complemento). Los defectos de la inmunidad adaptativa con frecuencia se clasifican según el principal componente afectado (es decir, linfocitos B o linfocitos T o ambos). Sin embargo, estas distinciones no siempre son evidentes; por ejemplo, los defectos de los linfocitos T casi siempre dan lugar a una disminución de la síntesis de anticuerpos, por lo que las deficiencias aisladas de linfocitos T con frecuencia son indistinguibles clínicamente de las deficiencias combinadas de linfocitos T y B. Aunque en otro tiempo se pensaba que estos trastornos eran bastante infrecuentes, de hecho muchas personas tienen alguna forma de inmunodeficiencia

genética leve.¹⁰⁷ La mayoría de las inmunodeficiencias primarias se manifiestan en la lactancia, entre los 6 meses y los 2 años de vida, y se detectan porque los lactantes afectados son susceptibles a infecciones de repetición. La naturaleza de los microorganismos infectantes depende en cierta medida de la naturaleza del defecto subyacente, según se resume en la tabla 6-11. Los defectos de fagocitos se analizaron en el capítulo 2. Aquí presentamos ejemplos seleccionados de otras inmunodeficiencias. Comenzamos con los efectos aislados de los linfocitos B, seguidos por una discusión de las inmunodeficiencias combinadas y de los defectos de las proteínas del complemento. Finalmente se presenta el síndrome de Wiskott-Aldrich, un complejo trastorno que afecta a los linfocitos además de a las plaquetas. Con los avances en los análisis genéticos, actualmente se han identificado las mutaciones responsables de muchas de las inmunodeficiencias primarias frecuentes (fig. 6-42).^{108,109}

Agammaglobulinemia ligada a X (agammaglobulinemia de Bruton)

La agammaglobulinemia ligada a X es una de las formas más frecuentes de inmunodeficiencia primaria.¹¹⁰ Se caracteriza por la ausencia de maduración de los precursores de los linfocitos B (linfocitos pro-B y linfocitos pre-B) en linfocitos B maduros. Durante la maduración normal de los linfocitos B en la médula ósea, primero se reorganizan los genes de las cadenas pesadas de las Ig, en los linfocitos pre-B, y dichas cadenas pesadas se expresan en la superficie celular asociadas a una cadena ligera «sustituta», desde donde presentan señales que inducen el reordenamiento de los genes de las cadenas ligeras de las Ig y su posterior maduración. Esta necesidad de señales iniciadas por las Ig es un mecanismo de control de calidad que garantiza que la maduración sólo se realizará si se expresan proteínas de Ig funcionantes. La agammaglobulinemia ligada a X está producida por mutaciones de una tirosina cinasa citoplásmica llamada *tirosina cinasa de Bruton* (*Btk*); el gen que la codifica está localizado en el brazo largo del cromosoma X, en Xq21.22.⁹⁵ *Btk* es una tirosina cinasa de proteínas que está asociada al complejo del receptor de la Ig de los linfocitos pre-B y de los linfocitos B maduros, y es necesaria para transducir señales desde el receptor. Cuando está mutada, el receptor del linfocito pre-B no puede generar señales, y la maduración se detiene en esta fase. Como no se producen cadenas ligeras, la molécula completa del receptor antigénico (que contiene las cadenas pesadas y ligeras de las Ig) no se puede ensamblar y transportar a la membrana celular.

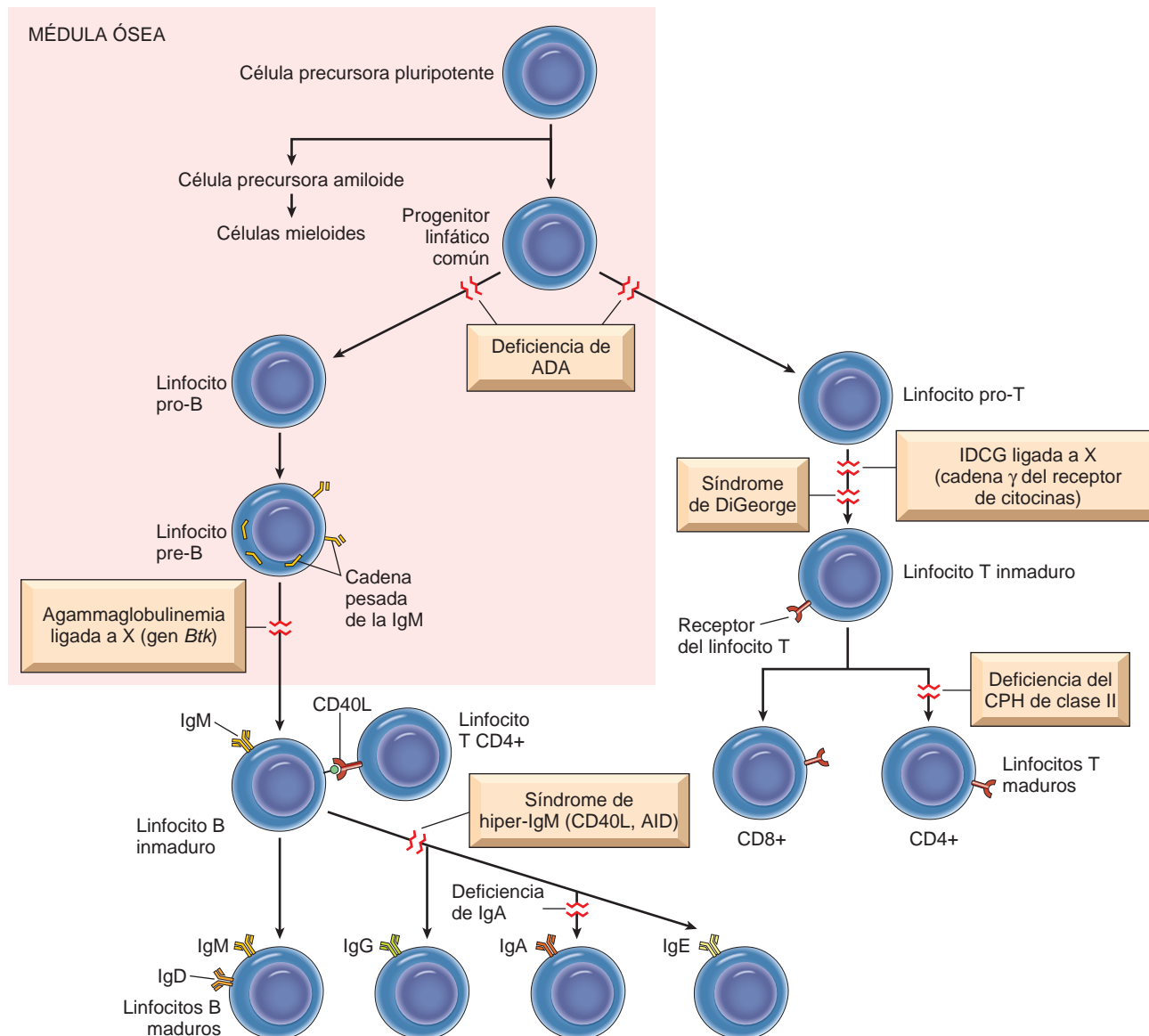


FIGURA 6-42 Esquema simplificado del desarrollo de los linfocitos y de los puntos de bloqueo en algunas enfermedades por inmunodeficiencia primaria. Los genes afectados se indican entre paréntesis para algunos de los trastornos. ADA, adenosina desaminasa; AID, desaminasa inducida por la activación; CD40L, ligando de CD40 (también conocido como CD154); IDCG, inmunodeficiencia combinada grave.

Como enfermedad ligada a X, este trastorno se ve casi totalmente en varones, aunque se han descrito casos esporádicos en mujeres, posiblemente producidos por mutaciones en algún otro gen que actúa por la misma vía. La enfermedad habitualmente no se hace evidente hasta aproximadamente los 6 meses de edad, cuando se produce depleción de las inmunoglobulinas maternas. En la mayoría de los casos, las infecciones bacterianas recurrentes del tubo digestivo, como faringitis aguda y crónica, sinusitis, otitis media, bronquitis y neumonía, llaman la atención sobre el defecto inmunitario subyacente. Casi siempre los microorganismos causales son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Estos microorganismos habitualmente son opsonizados por los anticuerpos y eliminados mediante fagocitosis. Como los anticuerpos son importantes para neutralizar los virus infecciosos que están presentes en el torrente sanguíneo o en las secreciones mucosas, o que pasan de una célula a otra, los pacientes con esta enfermedad también son susceptibles a algunas infecciones víricas, especialmente enfermedades por enterovirus, como ecovirus, virus de la poliomielitis y virus de

Coxsackie. Estos virus infectan el tubo digestivo y desde aquí pueden diseminarse hasta el sistema nervioso a través de la sangre. Por lo tanto, la inmunización con el virus de la poliomielitis se asocia a riesgo de poliomielitis parálítica, y los ecovirus pueden producir una encefalitis mortal. Por motivos similares, *Giardia lamblia*, un protozoo intestinal al que normalmente se resiste gracias a la IgA secretada, produce infecciones persistentes en pacientes con este trastorno. Sin embargo, en general, la mayoría de las infecciones intracelulares víricas, fúngicas y protozoarias se manejan bastante bien con la inmunidad mediada por los linfocitos T, que está intacta.

La forma clásica de esta enfermedad tiene las características siguientes:

- Hay ausencia o marcada disminución de linfocitos B en la circulación, y disminución de la concentración sérica de todas las clases de inmunoglobulinas. Los linfocitos pre-B, que expresan el marcador de la línea B CD19, pero no Ig de membrana, se encuentran en cantidades normales en la médula ósea.

- Los centros germinativos de los ganglios linfáticos, las placas de Peyer, el apéndice y las amígdalas están desarrollados de forma insuficiente.
- Hay ausencia de células plasmáticas en todo el cuerpo.
- Las reacciones mediadas por linfocitos T son normales.

Se producen enfermedades autoinmunitarias, como artritis reumatoide y dermatomiositis, con una frecuencia mayor, hasta en el 35% de los pacientes con esta enfermedad, lo que es paradójico en presencia de una inmunodeficiencia. Es probable que estos trastornos autoinmunitarios estén producidos por una alteración de la autotolerancia que da lugar a autoinmunidad, aunque las infecciones crónicas asociadas a la inmunodeficiencia pueden participar en la inducción de las reacciones inflamatorias. El tratamiento de la agammaglobulinemia ligada a X es el tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas. En el pasado, la mayoría de los pacientes morían por una infección durante la lactancia o la primera infancia. El tratamiento profiláctico con Ig intravenosas permite que la mayoría de los pacientes lleguen a la edad adulta.

Inmunodeficiencia variable común

Esta entidad relativamente frecuente, pero mal definida, representa un grupo heterogéneo de trastornos.^{111,112} La característica común de todos los pacientes es la hipogammaglobulinemia, que generalmente afecta a todas las clases de anticuerpos, aunque en ocasiones sólo a la IgG. El diagnóstico de inmunodeficiencia variable común se basa en la exclusión de otras causas bien definidas de disminución de la producción de anticuerpos.

Como cabría esperar en un grupo heterogéneo de trastornos, hay formas tanto esporádicas como hereditarias de la enfermedad. En las formas familiares no hay ningún patrón de herencia único. Los familiares de estos pacientes tienen una incidencia elevada de deficiencia selectiva de IgA (v. más adelante). Estos estudios indican que al menos en algunos casos la deficiencia selectiva de IgA y la inmunodeficiencia variable común pueden representar diferentes expresiones de un defecto genético común de la síntesis de anticuerpos. Al contrario de la agammaglobulinemia ligada a X, la mayoría de los pacientes con inmunodeficiencia variable común tienen números normales o casi normales de linfocitos B en la sangre y en los tejidos linfáticos. Sin embargo, estos linfocitos B no se pueden diferenciar en células plasmáticas.

Tanto los defectos intrínsecos de los linfocitos B como las alteraciones de la activación de los linfocitos B mediada por los linfocitos T cooperadores pueden explicar la deficiencia de anticuerpos en esta enfermedad. Se han descrito familias en las que la alteración subyacente está en un receptor para una citocina llamada BAFF, que favorece la supervivencia y la diferenciación de los linfocitos B, o en una molécula llamada ICOS (coestimulador inducible), que es homóloga a CD28 y participa en la activación de los linfocitos T y las interacciones entre linfocitos T y B.¹¹¹ Sin embargo, las mutaciones conocidas explican una pequeña proporción de los casos.

Las manifestaciones clínicas de la inmunodeficiencia variable común están producidas por la deficiencia de anticuerpos, por lo que son similares a las de la agammaglobulinemia ligada a X. Los pacientes típicamente tienen infecciones piógenas sinopulmonares recurrentes. Además, aproximadamente el 20% de los pacientes consultan por infecciones recurrentes por virus del herpes. Se pueden producir infecciones graves por enterovirus que producen meningoencefalitis. Los pacientes con este trastorno también tienen tendencia a presentar diarrea persistente por *G. lamblia*. Al contrario de la agammaglobulinemia ligada a X, la inmunodeficiencia variable común afecta a ambos sexos por igual, y el inicio de los síntomas es más tardío, en

la infancia o la adolescencia. Histológicamente, las áreas de linfocitos B tejidos linfáticos (es decir, folículos linfáticos de ganglios, bazo y tubo digestivo) están hiperplásicas. El aumento del tamaño de las áreas de los linfocitos B probablemente refleja una regulación deficiente, es decir, los linfocitos B pueden proliferar en respuesta al antígeno, pero no producen anticuerpos, por lo que está ausente la inhibición mediante retroalimentación normal por las IgG.

Como en la agammaglobulinemia ligada a X, estos pacientes tienen una elevada frecuencia de enfermedades autoinmunitarias (aproximadamente del 20%), como artritis reumatoide. También está aumentado el riesgo de neoplasias malignas linfáticas, y se ha descrito aumento de la incidencia de cáncer gástrico.

Deficiencia aislada de IgA

La deficiencia aislada de IgA es una inmunodeficiencia frecuente. En los EE. UU. aparece aproximadamente en 1 de cada 600 personas de origen europeo.¹¹³ Es mucho menos frecuente en negros y asiáticos. Las personas afectadas tienen *concentraciones muy bajas de IgA sérica y secretora*. Puede ser familiar o puede ser adquirida, asociada a toxoplasmosis, parotiditis o alguna otra infección vírica. La asociación de deficiencia de IgA con la inmunodeficiencia variable común ya se ha mencionado. La mayoría de los pacientes con esta enfermedad está asintomática. Como la IgA es la principal Ig de las secreciones externas, las defensas mucosas están debilitadas y aparecen infecciones en los aparatos respiratorio, digestivo y urogenital. Los pacientes sintomáticos habitualmente consultan por infecciones sinopulmonares recurrentes y diarrea. Algunos pacientes con deficiencia de IgA también tienen deficiencia de las subclases IgG2 e IgG4 de la IgG. Este grupo de pacientes es particularmente propenso a presentar infecciones. Además, los pacientes con deficiencia de IgA tienen una elevada frecuencia de alergia del aparato respiratorio y de diversas enfermedades autoinmunitarias, particularmente LES y artritis reumatoide. Se desconoce la base del aumento de la frecuencia de enfermedades autoinmunitarias y alérgicas. Cuando se les trasfunde sangre que contiene IgA normal, algunos de estos pacientes presentan reacciones anafilácticas graves, incluso mortales, porque la IgA se comporta como un antígeno extraño (porque los pacientes no la producen y no son tolerantes a la misma).

El defecto básico de la deficiencia de IgA es el deterioro de la diferenciación de los linfocitos B vírgenes en células productoras de IgA. Todavía se desconoce la base molecular de este defecto en la mayoría de los pacientes. En algunos pacientes se han descrito defectos de un receptor para la citocina activadora de los linfocitos B, BAFF.

Síndrome de hiper-IgM

En el síndrome de hiper-IgM, los pacientes afectados sintetizan anticuerpos IgM, pero tienen una deficiencia de la capacidad de producir anticuerpos IgG, IgA e IgE. Actualmente se sabe que esta enfermedad afecta a la capacidad de los linfocitos T cooperadores de ofrecer señales activadoras a linfocitos B y macrófagos. Como ya se ha descrito en este capítulo, muchas de las funciones de los linfocitos T cooperadores CD4+ precisan la ocupación de CD40 en los linfocitos B, los macrófagos y las células dendríticas por CD40L (también llamado CD154), que se expresa en los linfocitos T activados por el antígeno. Esta interacción desencadena el cambio de la clase de las Ig y la maduración de la afinidad en los linfocitos B, y estimula las funciones microbicidas de los macrófagos. Aproximadamente, el 70% de los pacientes con síndrome de hiper-IgM tienen la forma ligada a X de la enfermedad, producida por mutaciones del gen que codifica CD40L, localizado en Xq26.¹¹⁴ En las demás personas, la enfermedad se hereda con un patrón autosómico recesivo.

La mayoría de los pacientes tienen mutaciones del gen que codifica CD40 o de la enzima llamada desaminasa inducida por la activación, una desaminasa de citosina para la edición del ADN que es necesaria para el cambio de clase y la maduración de la afinidad.

El suero de los pacientes con este síndrome contiene concentraciones normales o elevadas de IgM, pero sin IgA ni IgE, y con concentraciones muy bajas de IgG. El número de linfocitos B y T es normal. Muchos de los anticuerpos IgM reaccionan con elementos de la sangre, dando lugar a anemia hemolítica, trombocitopenia y neutropenia autoinmunitarias. En pacientes ancianos puede haber una proliferación incontrolada de células plasmáticas productoras de IgM, con infiltración del tubo digestivo. Aunque los linfocitos B en proliferación son policlonales, la infiltración extensa puede llevar a la muerte.

Clínicamente, los pacientes con el síndrome de hiper-IgM consultan por infecciones piógenas recurrentes, porque la concentración de anticuerpos IgG opsonizantes es baja. Además, los que tienen mutaciones de CD40L también son susceptibles a la neumonía producida por el microorganismo intracelular *Pneumocystis jiroveci*, debido al defecto de la inmunidad celular.

Síndrome de DiGeorge (hipoplasia tímica)

El síndrome de DiGeorge es una deficiencia de linfocitos T que se debe a la ausencia de desarrollo de la tercera y la cuarta bolsas faríngeas. Esta última da lugar al timo, las paratiroides, algunas de las células claras del tiroides y el cuerpo ultimobranquial. Así, los pacientes con este síndrome tienen una pérdida variable de la inmunidad mediada por los linfocitos T (debida a hipoplasia o ausencia del timo), tetania (por ausencia de las paratiroides) y malformaciones congénitas del corazón y de los grandes vasos. Además, el aspecto de la cara, los oídos y la cara puede ser anormal. La ausencia de inmunidad celular se debe a que hay números bajos de linfocitos T en la sangre y los tejidos linfáticos y defensas bajas frente a determinadas infecciones fúngicas y víricas. Las zonas de linfocitos T de los órganos linfáticos (áreas paracorticales de los ganglios linfáticos y vainas periarteriales del bazo) tienen depleción de linfocitos. Las concentraciones de Ig pueden ser normales o pueden estar reducidas, dependiendo de la gravedad de la deficiencia de los linfocitos T.

El síndrome de DiGeorge no es un trastorno familiar. Se debe a la delección de un gen que está localizado en el cromosoma 22q11.¹¹⁵ Esta delección se ve en el 90% de los pacientes, y actualmente se considera que el síndrome de DiGeorge forma parte del *síndrome de delección de 22q11*, que se discutió en el capítulo 5. Una mutación que se ha asociado al síndrome de DiGeorge afecta a un miembro de la familia de factores de transcripción de la secuencia T, que pueden participar en el desarrollo del arco branquial y de los grandes vasos.

Inmunodeficiencia combinada grave

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) representa una constelación de síndromes diferentes desde el punto de vista genético que tienen todos ellos en común *defectos de las respuestas inmunitarias humores y celulares*.¹¹⁶ Los lactantes afectados tienen muguet (candidiasis oral) prominente, exantema del pañal extenso y retraso del crecimiento. Algunos pacientes presentan exantema morbiliforme poco después del nacimiento, porque se transfieren linfocitos T maternos a través de la placenta y afectan al feto, produciendo enfermedad del ICH. Los pacientes con IDCG son muy susceptibles a infecciones recurrentes y graves por una amplia gama de patógenos como *Candida albicans*, *P. jiroveci*, *Pseudomonas*, citomegalovirus, varicela y multitud de bacterias. Sin un trasplante de médula ósea se produce la muerte en

el primer año de vida. A pesar de las manifestaciones clínicas comunes, los efectos subyacentes son bastante diferentes en diferentes formas de IDCG, y en muchos casos se desconoce la lesión genética. Con frecuencia, el defecto de la IDCG reside en el compartimento de los linfocitos T, con un deterioro secundario de la inmunidad humoral.

La forma más frecuente, que supone del 50 a 60% de los casos, está ligada a X, por lo que la IDCG es más frecuente en niños que niñas. El defecto genético de la forma ligada a X es una *mutación de la subunidad de la cadena γ común (γ_c) de los receptores de citocinas*. Esta proteína transmembranaria forma parte de los componentes de transducción de señales de los receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-11, IL-15 e IL-21. IL-7 es necesaria para la supervivencia y la proliferación de los progenitores linfáticos, particularmente los precursores de los linfocitos T. Como consecuencia de una transducción de señales defectuosa del receptor de la IL-7, hay un profundo defecto de las fases más tempranas del desarrollo de los linfocitos, especialmente del desarrollo de los linfocitos T.¹¹⁷ Hay una marcada reducción del número de linfocitos T, y aunque los linfocitos B están en número normal, hay un grave deterioro de la síntesis de anticuerpos por la ausencia de cooperación de los linfocitos T. La IL-15 es importante para la maduración y la proliferación de los linfocitos NK, y como la cadena γ común es un componente del receptor de la IL-15, estos pacientes con frecuencia también tienen deficiencia también de los linfocitos NK.

El resto de los casos de IDCG se hereda con un patrón recesivo autosómico. La causa más frecuente de IDCG recesiva autosómica es una *deficiencia de la enzima adenosina desaminasa (ADA)*. Aunque no están totalmente claros los mecanismos mediante los cuales la deficiencia de ADA produce IDCG, se ha propuesto que la deficiencia de ADA da lugar a la acumulación de desoxiadenosina y de sus derivados (p. ej., desoxi-ATP), que son tóxicos para los linfocitos inmaduros que están en división rápida, especialmente los de la línea de los linfocitos T.¹¹⁸ Por lo tanto, puede haber una reducción mayor del número de linfocitos T que de linfocitos B.

Se han descubierto otras formas menos frecuentes de IDCG recesiva autosómica:

- Las mutaciones de los genes activadores de la recombinasa impiden las reordenamientos génicos somáticos esenciales para el ensamblaje de los receptores de los linfocitos T y de los genes de las Ig.¹¹⁹ Esto bloquea el desarrollo de los linfocitos T y B.
- Una cinasa intracelular llamada Jak3 es esencial para la transducción de señales en la cadena γ común del receptor de las citocinas (que está mutada en la IDCG ligada a X, como se discute más arriba). Por lo tanto, las mutaciones de Jak3 tienen los mismos efectos que las mutaciones de la cadena γ_c .¹²⁰
- Se han descrito varias mutaciones de las moléculas de transducción de señales, como las cinasas asociadas al receptor antigénico de los linfocitos T y componentes de los canales del calcio que son necesarios para la entrada de calcio y la activación de muchas vías de transducción de señales.
- Las mutaciones que reducen la expresión de las moléculas del CPH de clase II impiden el desarrollo de los linfocitos T CD4+.¹²¹ Los linfocitos T CD4+ participan en la inmunidad celular y ofrecen cooperación a los linfocitos B, por lo que la deficiencia del CPH de clase II produce inmunodeficiencia combinada. Esta enfermedad, denominada *síndrome del linfocito desnudo*, habitualmente se debe a mutaciones de los factores de transcripción que son necesarios para la expresión de los genes del CPH de clase II.

Los hallazgos histológicos en la IDCG dependen del defecto subyacente. En las dos formas más frecuentes (deficiencia de ADA y

mutación de γc), el timo es pequeño y no tiene células linfáticas. En la IDCG producida por deficiencia de ADA se pueden encontrar restos de los corpúsculos de Hassall, mientras que la IDCG ligada a X el timo contiene lobulillos de células epiteliales indiferenciadas que recuerdan al timo fetal. En ambos casos, otros tejidos linfáticos están también hipoplásicos, con una marcada depleción de las áreas de los linfocitos T, y en algunos casos de las zonas de linfocitos tanto T como B.

Actualmente, el trasplante de médula ósea es el pilar del tratamiento, aunque la IDCG ligada a X es la primera enfermedad humana en la que la terapia génica ha tenido éxito.¹²² Para la terapia génica se expresa un gen de γc normal en las células progenitoras de la médula ósea, utilizando un vector retroviral, y las células se trasplantan de nuevo a los pacientes. La experiencia clínica es pequeña, pero en algunos pacientes se ha observado reconstrucción del sistema inmunitario durante más de un año después de la terapia. Sin embargo, lamentablemente, el 20% de estos pacientes ha presentado leucemias agudas de linfocitos T, que parecen haber sido desencadenadas por la activación de oncogenes por el retrovirus integrado,¹²³ lo que pone de relieve los peligros de este abordaje particular de la terapia génica. También se ha tratado a los pacientes con deficiencia de ADA con trasplante de médula ósea y, más recientemente, con terapia génica para introducir un gen de la ADA normal en los precursores de los linfocitos T.

Inmunodeficiencia con trombocitopenia y eccema (síndrome de Wiskott-Aldrich)

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una enfermedad recesiva ligada a X que se caracteriza por trombocitopenia, edema y una marcada vulnerabilidad a infecciones de repetición, que lleva a la muerte precoz.¹²⁴ El timo es normal morfológicamente, al menos en las primeras fases de la enfermedad, aunque hay una depleción secundaria y progresiva de linfocitos T en la sangre periférica y en las zonas de linfocitos T (áreas paracorticales) de los ganglios linfáticos, con una pérdida variable de la inmunidad celular. Los pacientes no sintetizan anticuerpos contra antígenos polisacáridos, y su respuesta a los antígenos proteicos es escasa. La concentración de IgM en el suero es baja, aunque la concentración de IgG habitualmente es normal. Paradójicamente, las concentraciones de IgA e IgE con frecuencia están elevadas. Los pacientes tienen propensión a presentar linfomas no hodgkinianos de linfocitos B. El síndrome de Wiskott-Aldrich está producido por mutaciones del gen que codifica la proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP), que está localizada en Xp11.23. Esta proteína pertenece a una familia de proteínas que se cree que unen los receptores de membrana, como los receptores antigénicos, con elementos del citoesqueleto. La proteína WASP puede participar en las respuestas dependientes del citoesqueleto, como migración celular y transducción de señales, pero no están claras las funciones esenciales de esta proteína en los linfocitos y las plaquetas. El único tratamiento es el trasplante de médula ósea.

Deficiencias genéticas del sistema del complemento

El sistema del complemento tiene funciones críticas en la defensa del anfitrión y la inflamación. Se han descrito deficiencias hereditarias de prácticamente todos los componentes del sistema del complemento y de varios de los reguladores.¹²⁵ La deficiencia de C2 es la más frecuente de todas. Cuando hay deficiencia de C2 o de los otros componentes iniciales de la vía clásica (es decir, C1 [C1q, r o s] o C4), hay un aumento escaso o nulo de la susceptibilidad a las infecciones, aunque la manifestación dominante es un aumento de la incidencia de una enfermedad autoinmunitaria similar al LES, como ya se ha señalado. Probablemente, la vía alternativa del complemento sea adecuada para

el control de la mayoría de las infecciones. La deficiencia de los componentes de la vía alternativa (properdina y factor D) es infrecuente. Se asocia a infecciones piógenas recurrentes. El componente C3 del complemento es necesario para las vías clásica y alternativa, por lo que una deficiencia de esta proteína se asocia a susceptibilidad a infecciones piógenas graves y recurrentes. También hay aumento de la incidencia de glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos; si no hay complemento, la inflamación mediada por inmunocomplejos probablemente esté producida por activación de los leucocitos dependiente del receptor de Fc. Los componentes terminales del complemento (C5, 6, 7, 8 y 9) son necesarios para el ensamblaje del complejo de ataque a la membrana, que participa en la lisis de los microorganismos. Cuando hay deficiencia de estos componentes de acción tardía, hay aumento de la susceptibilidad a infecciones recurrentes por *Neisseria* (gonocócicas y meningocócicas); los microorganismos del género *Neisseria* tienen paredes celulares delgadas y son especialmente susceptibles a las acciones líticas del complemento. Algunos pacientes heredan una forma de la lectina de unión a la manosa, la proteína plasmática que inicia la vía de las lectinas del complemento, que no se polimeriza normalmente y es defectuosa desde el punto de vista funcional. Estos pacientes también tienen mayor susceptibilidad a las infecciones.

Una deficiencia del inhibidor de C1 da lugar al *angioedema hereditario*.¹²⁶ Este trastorno autosómico dominante es más frecuente que los estados de deficiencia del complemento. El inhibidor de C1 es un inhibidor de proteasas cuyas dianas enzimáticas son C1r y C1s de la cadena del complemento, el factor XII de la vía de la coagulación y el sistema de la calicreína. Como se ha analizado en el capítulo 2, estas vías están relacionadas estrechamente entre sí, y su activación no regulada puede dar lugar a péptidos vasoactivos como la bradisinina. Aunque se desconoce la naturaleza exacta del compuesto bioactivo que se produce en el angioedema hereditario, estos pacientes tienen episodios de edema que afecta la piel y a superficies mucosas como la laringe y el tubo digestivo. Esto puede producir asfisia potencialmente mortal o náuseas, vómitos o diarrea después de un traumatismo leve o de estrés emocional. Los episodios agudos de angioedema hereditario se pueden tratar con concentrados de inhibidor de C1 preparados a partir de plasma humano.

La deficiencia de otras proteínas reguladoras del complemento es la causa de la hemoglobinuria paroxística nocturna. En esta enfermedad hay mutaciones de enzimas necesarias para los enlaces del glucosilfosfatidilinositol, que son esenciales para el ensamblaje del factor acelerador de la degradación y CD59, moléculas ambas que regulan el complemento.¹²⁷ Se piensa que la activación incontrolada del complemento en la superficie de los eritrocitos es la base de la hemólisis (v. capítulo 14). Las mutaciones de la proteína reguladora del complemento factor H subyacen aproximadamente al 10% de los casos de una nefropatía llamada síndrome urémico hemolítico, que se caracteriza por trombosis microvascular en los riñones (v. capítulo 20).

INMUNODEFICIENCIAS SECUNDARIAS

Se pueden encontrar inmunodeficiencias secundarias en pacientes con cáncer, diabetes y otras enfermedades metabólicas, malnutrición, infección crónica y nefropatía. Aparecen en pacientes que reciben quimioterapia o radioterapia por el cáncer, o fármacos inmunodepresores para prevenir el rechazo de injertos o para tratar enfermedades autoinmunitarias. Algunos de estos estados de inmunodeficiencia secundaria pueden estar producidos por una maduración defectuosa de los linfocitos (cuando la médula ósea es lesionada por la radioterapia o la quimioterapia o está afectada por tumores, como leucemias y cánceres metastásicos), pérdida de inmunoglobulinas (como en las nefropatías

proteinúricas), síntesis inadecuada de Ig (como en la malnutrición) o depleción linfocítica (por fármacos o infecciones graves). *En conjunto, las inmunodeficiencias secundarias son más frecuentes que los trastornos de origen genético primario.* La inmunodeficiencia secundaria más importante es el sida, que se describirá en el apartado siguiente.

SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA (SIDA)

El sida es una enfermedad producida por el retrovirus llamado virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y se caracteriza por una profunda inmunodepresión que da lugar a infecciones oportunistas, neoplasias secundarias y manifestaciones neurológicas. La magnitud de esta moderna plaga es verdaderamente sorprendente. Al final de 2006, se habían notificado más de un millón de casos de sida en los EE. UU., en los que el sida es la segunda causa principal de muerte en hombres de 25 a 44 años, y la tercera causa principal de muerte en mujeres de este grupo de edad. Aunque inicialmente se reconoció en los EE. UU., el sida es un problema mundial. Actualmente se ha descrito en más de 190 países de todo el mundo, y el número de personas infectadas por VIH en África y Asia es elevado y está aumentando. En el año 2006, el VIH había infectado a 60 millones de personas en todo el mundo, y cerca de 20 millones de adultos y niños han muerto por esta enfermedad. Hay aproximadamente 33 millones de personas vivas con sida, de las cuales el 65% está en África y más del 20% en Asia; la tasa de prevalencia en adultos del África subsahariana supera un 8%. Se estima que en 2006 se produjeron 2,5 millones de nuevas infecciones por VIH, y únicamente en ese año se produjeron 2,1 millones de muertes por el sida. En este sombrío escenario puede haber algunas buenas noticias. Debido a las medidas de salud pública, la tasa de infección parece estar disminuyendo, y algunos autores piensan que puede haber alcanzado su máximo en los años noventa del siglo xx. Además, las mejoras de las terapias antivíricas han llevado a que menos personas mueran por la enfermedad. Sin embargo, esto plantea una situación trágica: como más personas viven con sida, el riesgo de propagar la infección aumentará si se relaja la vigilancia.

Las enormes consecuencias médicas y sociales del problema del sida han llevado a una explosión de investigación dirigida a conocer el VIH y su notable capacidad de anular las defensas del anfitrión. La literatura sobre el sida es inmensa y está aumentando. Aquí resumimos los datos de que se dispone actualmente sobre la epidemiología, la patología y las características clínicas de la infección por VIH.

Epidemiología

Estudios epidemiológicos en los EE. UU. han identificado cinco grupos de adultos con riesgo de presentar sida. La distribución por casos en estos grupos es la siguiente:

- Los *hombres homosexuales o bisexuales* constituyen el mayor grupo, suponiendo más del 50% de los casos notificados. Esto incluye aproximadamente el 5% que también consumía drogas por vía intravenosa. La transmisión del sida en esta categoría parece estar disminuyendo: en 2005, aproximadamente el 48% de los nuevos casos se atribuyó a contactos homosexuales masculinos.
- Los *pacientes que consumen drogas por vía intravenosa* sin antecedentes de homosexualidad son el siguiente grupo más amplio y representan aproximadamente el 20% de los pacientes infectados.
- Los *hemofílicos*, especialmente los que recibieron grandes cantidades de concentrados de factor VIII o de factor IX antes de 1985, suponen aproximadamente el 0,5% de los casos.
- Los *receptores de sangre y hemoderivados* que no son hemofílicos, pero que recibieron transfusiones de sangre entera o de hemoderivados (p. ej., plaquetas o plasma) infectados por el VIH, suponen aproximadamente el 1% de los pacientes. (Los órganos obtenidos de donantes infectados por VIH también pueden transmitir el sida.)
- Los *contactos heterosexuales* de los miembros de otros grupos de riesgo elevado (principalmente consumidores de drogas por vía intravenosa) constituyen aproximadamente el 10% de la población de pacientes. Aproximadamente el 30% de los nuevos casos de 2005 se pudieron atribuir a contacto heterosexual. Este es el grupo con un crecimiento más rápido de pacientes afectados, particularmente mujeres; en el África subsahariana, donde es de aproximadamente 10.000 casos nuevos al día, más de la mitad de las personas infectadas son mujeres.
- Aproximadamente en el 5% de los casos no se pueden determinar los factores de riesgo.

La epidemiología del sida es bastante diferente en niños menores de 13 años de edad. Aproximadamente el 2% de todos los casos de sida se produce en esta población pediátrica, y en todo el mundo, en el año 2006 se notificaron más de 500.000 nuevos casos y casi 400.000 muertes en niños. En este grupo, la inmensa mayoría adquirió la infección por transmisión del virus de la madre al hijo (se discute más adelante).

Sobre la base de la discusión previa, debe quedar claro que la transmisión del VIH se produce en condiciones que facilitan el intercambio de sangre o fluidos corporales que contienen el virus o células infectadas por el virus. Las tres principales vías de transmisión son *contacto sexual, inoculación parenteral y paso del virus desde las madres infectadas a sus hijos recién nacidos.*

- La *transmisión sexual* es claramente el modo de infección predominante en todo el mundo, siendo responsable de más del 75% de los casos de transmisión del VIH. Como la mayoría de las personas infectadas en los EE. UU. son hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, la mayor parte de la transmisión sexual se ha producido en hombres homosexuales. El virus es transportado por el semen y entra en el cuerpo del receptor a través de abrasiones de la mucosa rectal u oral o por contacto directo con las células de recubrimiento mucoso. La transmisión del virus se produce de dos formas: 1) inoculación directa en los vasos sanguíneos rotos por un traumatismo, e 2) infección de células dendríticas o linfocitos CD4+ dentro de la mucosa. La transmisión heterosexual, aunque inicialmente tenía una importancia numérica menor en los EE. UU., es en todo el mundo la forma más frecuente en la que se propaga el VIH. En los últimos años, incluso en los EE. UU., *la velocidad de aumento de la transmisión heterosexual ha superado a la transmisión por otros mecanismos.* Esta propagación se está produciendo más rápidamente en parejas sexuales femeninas de hombres que consumen drogas por vía intravenosa. Por lo tanto, el número de mujeres con sida está aumentando rápidamente. Al contrario de la experiencia estadounidense, la transmisión heterosexual ha sido siempre el modo dominante de infección del VIH en Asia y África.

Además de la transmisión de hombre a hombre y de hombre a mujer, hay datos que confirman la transmisión de mujer a hombre. El VIH está presente en las secreciones vaginales y las células cervicales de las mujeres infectadas. En los EE. UU., esta forma de propagación heterosexual es aproximadamente 20 veces menos frecuente que la transmisión de hombre a mujer. Por el contrario, en África y algunas partes de Asia el riesgo de transmisión de mujer a hombre es mucho mayor. Se piensa que esta observación se puede atribuir a la presencia de enfermedades de transmisión

sexual simultáneas. Todas las formas de transmisión sexual del VIH aumentan por las enfermedades de transmisión sexual simultáneas, especialmente las que se asocian a ulceración genital. A este respecto, son particularmente importantes la sífilis, el chancroide y el herpes. Otras enfermedades de transmisión sexual, como la gonorrea y la clamidia, son también cofactores para la transmisión del VIH, tal vez porque en estos estados inflamatorios genitales hay mayor concentración del virus y de células que contienen virus en los fluidos genitales como consecuencia del aumento de número de células inflamatorias en el semen.

- Se ha descrito la *transmisión parenteral* de VIH en tres grupos de personas: consumidores de drogas por vía intravenosa, hemofílicos que reciben concentrados de factor VIII y de factor IX, y receptores aleatorios de transfusiones sanguíneas. De estos tres, los consumidores de drogas por vía intravenosa constituyen con mucho el mayor grupo. La transmisión se produce por compartir agujas, jeringuillas y otra parafernalia contaminada con sangre que contiene el VIH.

La transmisión del VIH mediante transfusión de sangre o de hemoderivados, como los concentrados liofilizados de factor VIII y de factor IX, se ha eliminado casi totalmente. Este afortunado resultado se ha debido al creciente uso de factores de la coagulación recombinantes y a tres medidas de salud pública: cribado de la sangre y el plasma donados para detectar anticuerpos contra el VIH, criterios estrictos de pureza para los preparados de factores VIII y IX, y cribado de los donantes de acuerdo con los antecedentes. Sin embargo, aún persiste un riesgo muy pequeño de adquirir el sida por la transfusión de sangre seronegativa, porque una persona recién infectada puede tener un resultado negativo de los anticuerpos. Actualmente se estima que este riesgo es de 1 de cada más de 2 millones de unidades de sangre transfundidas. Como actualmente es posible detectar los antígenos p24 en la sangre antes de la aparición de los anticuerpos de la respuesta humoral, es probable que este pequeño riesgo disminuya aún más.

- Como ya se ha señalado, la *transmisión de madre a hijo* es la principal causa de sida pediátrico. Las madres infectadas pueden transmitir la infección a su descendencia por tres vías: 1) durante la vida intrauterina por propagación transplacentaria; 2) durante el parto a través de un canal del parto infectado, y 3) después del parto por ingestión de la leche materna. De estos tres, se considera que la transmisión durante el parto (intraparto) y en el período inmediatamente posterior (periparto) es la forma de transmisión más frecuente en los EE. UU. Las tasas de transmisión descritas varían desde el 7 hasta el 49% en diferentes partes del mundo. Se asocian a mayor riesgo de transmisión una mayor cantidad de virus en la madre y menores recuentos de linfocitos T CD4+, además de la presencia de corioamnionitis. Actualmente, con la terapia antirretrovírica que se da a mujeres gestantes infectadas en los EE. UU., la transmisión de madre a hijo se ha eliminado casi totalmente.

En el público general y en los trabajadores sanitarios ha habido mucha preocupación por la propagación de la infección por VIH fuera de los grupos de riesgo elevado. Extensos estudios indican que *la infección por VIH no se puede transmitir por un contacto personal casual en el hogar, en el lugar de trabajo o en la escuela*. La propagación por picaduras de insectos prácticamente es imposible. En relación con la transmisión de VIH a los trabajadores sanitarios, parece haber un riesgo muy pequeño, pero evidente. Se ha documentado seroconversión después de la lesión accidental por pinchazo con agujas o de la exposición de piel no infectada a sangre infectada en accidentes de laboratorio. Después de los accidentes de pinchazo con aguja, se piensa que el riesgo de

seroconversión es de aproximadamente el 0,3%, y la administración de tratamiento antirretrovírico en las 24 a 48 h siguientes a un pinchazo con una aguja puede reducir 8 veces el riesgo de infección. En comparación, aproximadamente el 30% de los trabajadores expuestos accidentalmente a sangre infectada por el virus de la hepatitis B se hacen seropositivos.

Etiología: propiedades del VIH

El sida está producido por el VIH, un retrovirus humano no transformante que pertenece a la familia de los lentivirus. En este grupo se incluyen el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la inmunodeficiencia del simio, el virus del visna de las ovejas, el virus de inmunodeficiencia bovina y el virus de la anemia infecciosa equina.

En pacientes con sida, se han aislado dos formas genéticamente diferentes, pero relacionadas, del VIH, llamadas *VIH-1* y *VIH-2*. El VIH-1 es el tipo más frecuente asociado al sida en los EE. UU., Europa y África central, mientras que el VIH-2 produce una enfermedad similar principalmente en África occidental y la India. Se dispone de pruebas específicas para el VIH-2, y se realiza sistemáticamente cribado de la sangre recogida para transfusión para detectar seropositividad para VIH-1 y VIH-2. La discusión siguiente se relaciona principalmente con el VIH-1 y las enfermedades que produce, aunque, en general, la información se puede aplicar también al VIH-2.

Estructura del VIH

De forma similar a la mayoría de los retrovirus, el virión del VIH-1 es esférico y contiene un núcleo electrodensito de forma cónica rodeado por una cubierta lipídica derivada de la membrana de la célula anfitrión (fig. 6-43). El núcleo del virus contiene: 1) la principal proteína de la cápside, p24; 2) la proteína de la nucleocápside p7/p9; 3) dos copias de ADN genómico, y 4) las tres enzimas víricas (proteasa, transcriptasa inversa e integrasa). p24 es el antígeno vírico que se detecta con más facilidad y es la diana de los anticuerpos que se utilizan para el diagnóstico de la infección por el VIH en el análisis

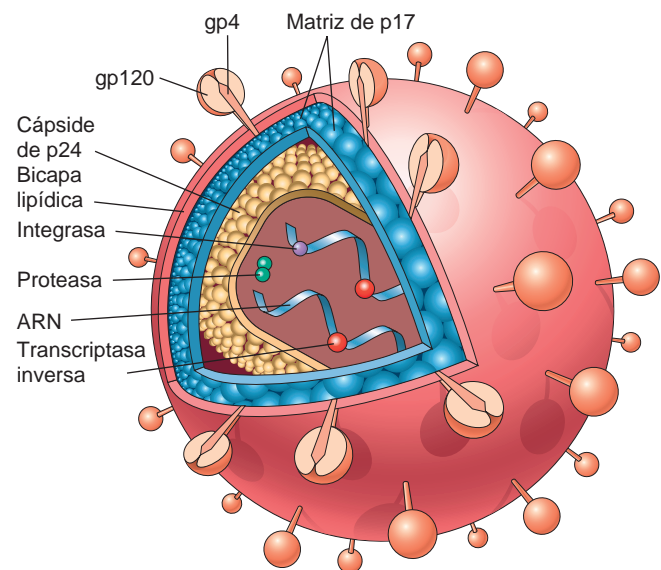


FIGURA 6-43 Estructura del virión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH)-1. La partícula vírica está recubierta por una bicapa lipídica derivada de la célula del anfitrión y está tachonada por las glucoproteínas víricas gp41 y gp120.

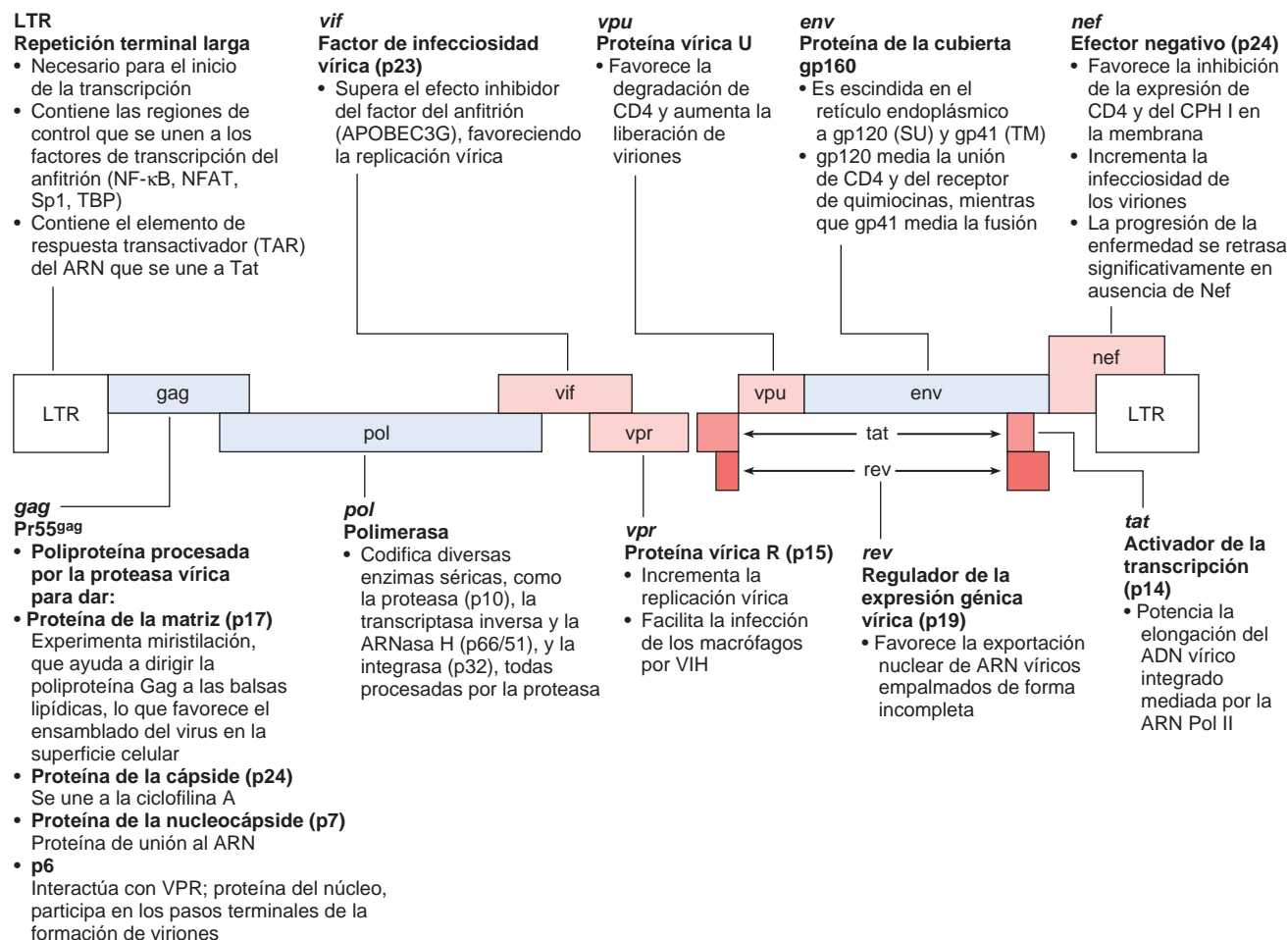


FIGURA 6-44 Genoma del VIH. Se ilustran algunos genes del virus y las funciones de las proteínas que codifican. Los genes señalados en rojo son exclusivos del VIH; otros son compartidos por todos los retrovirus.

de enzimoimmunoabsorción más utilizado. El núcleo vírico está rodeado por una proteína de la matriz llamada p17, que está debajo de la cubierta del virión. Protruyen de la cubierta vírica dos glucoproteínas víricas, gp120 y gp41, que son críticas para la infección de las células por el VIH.

El genoma de ARN del VIH contiene los genes *gag*, *pol* y *env*, que son típicos de los retrovirus (fig. 6-44). Los productos de los genes *gag* y *pol* se traducen inicialmente en grandes proteínas precursoras que son escindidas por la proteasa vírica para dar las proteínas maduras. Los fármacos inhibidores de la proteasa del VIH-1, que son muy eficaces, previenen el ensamblaje vírico, inhibiendo la formación de proteínas lipídicas maduras. Además de estos tres genes retrovíricos estándar, el VIH contiene otros diversos genes accesorios, como *tat*, *rev*, *vif*, *nef*, *vpr* y *vpu*, que regulan la síntesis y el ensamblaje de las partículas víricas infecciosas y la patogenicidad del virus.¹²⁸⁻¹³⁰ Por ejemplo, el producto del gen *tat* (transactivador) produce un aumento de 1.000 veces la transcripción de los genes víricos y, por lo tanto, es crítico para la replicación del virus. Las funciones de las otras proteínas accesorias se indican en la figura 6-44.

El análisis molecular de diferentes aislados del VIH-1 ha mostrado una considerable variabilidad en diversas partes de su genoma. La mayoría de las variaciones está agrupada en regiones particulares de las glucoproteínas de la cubierta. Como la respuesta inmunitaria humoral contra el VIH-1 se dirige contra su cubierta, esta variabilidad plantea problemas para el desarrollo de una vacuna contra un único

antígeno. De acuerdo con el análisis genético, el VIH-1 se puede dividir en tres subgrupos, llamados *M* (principal o *main*), *O* (externo o *outlier*) y *N* (ni *M* ni *O*). Los virus del grupo *M* son la forma más frecuente en todo el mundo y se subdividen en varios subtipos, o clados, que reciben nombres de la A a la K. Los diversos subtipos difieren en su distribución geográfica; por ejemplo, el subtipo B es la forma más frecuente en Europa occidental y los EE. UU., mientras que el subtipo E es el clado más frecuente en Tailandia. Actualmente, el clado C es el que se está propagando con más rapidez en todo el mundo, y está presente en la India, Etiopía y el sur de África.

Patogenia de la infección por VIH en el sida

Aunque el VIH puede infectar muchos tejidos, hay dos dianas principales para la infección: el sistema inmunitario y el sistema nervioso central. Se discuten por separado los efectos de la infección por VIH de cada uno de estos dos sistemas.

Una inmunodeficiencia profunda que afecta principalmente a la inmunidad celular es el dato fundamental del sida. Esta alteración se debe principalmente a la infección y la pérdida grave de linfocitos T CD4+, además de a un deterioro de la función de los linfocitos T cooperadores supervivientes.^{131,132} Como se discutirá más adelante, los macrófagos y las células dendríticas son también dianas de la infección por el VIH. El VIH entra en el cuerpo a través de los tejidos mucosos y la sangre, e infecta primero a los linfocitos T, además de

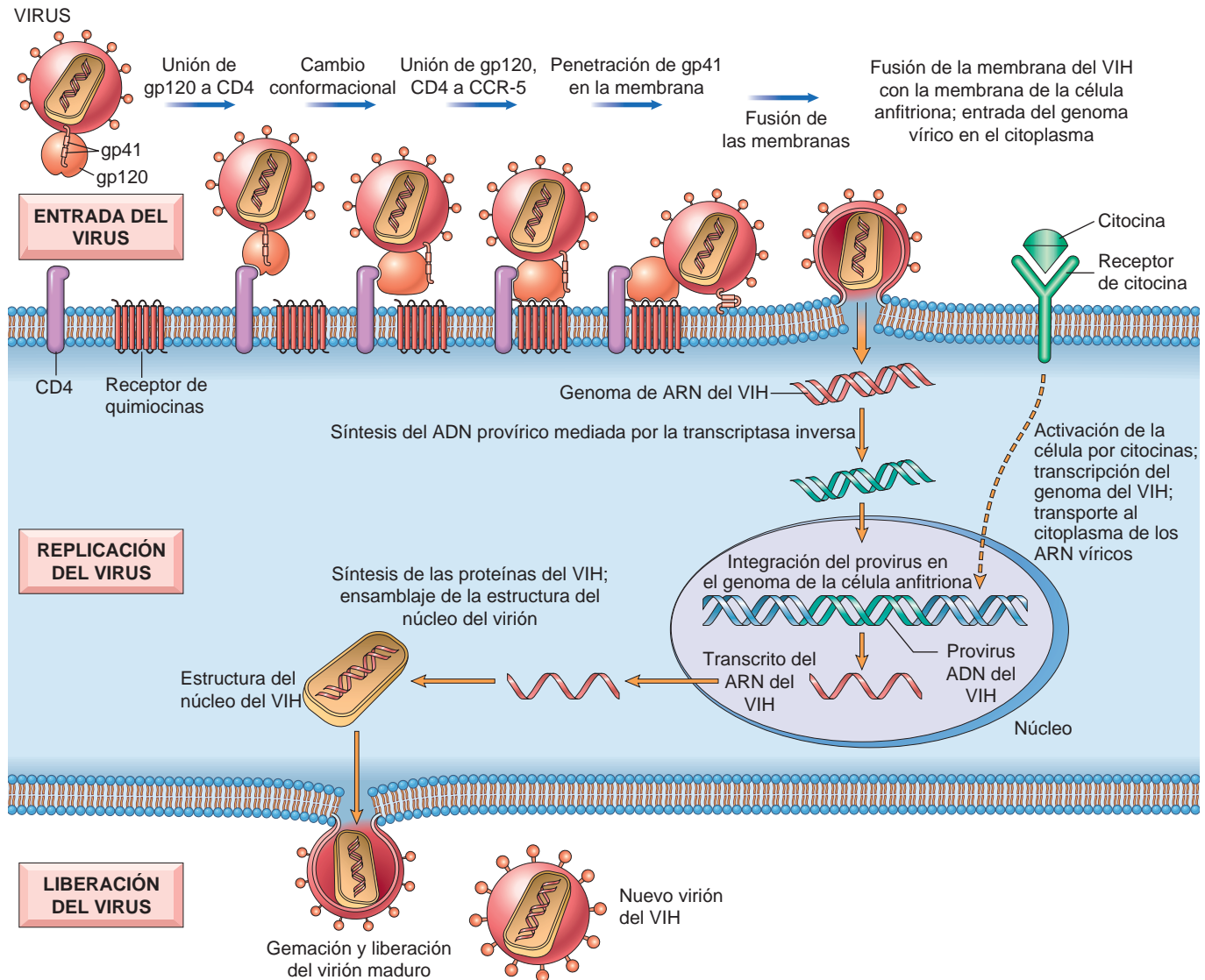


FIGURA 6-45 Ciclo vital de VIH, que muestra los pasos desde la entrada del virus hasta la producción de viriones infecciosos. (Adaptado con autorización de Wain-Hobson S: HIV. One on one meets two. Nature 384:117, 1996. Copyright 1996, Macmillan Magazines Limited.)

las células dendríticas y los macrófagos. La infección se establece en los tejidos linfáticos, en los que el virus puede permanecer latente durante períodos prolongados. La replicación activa del virus se asocia a una mayor infección de las células y a progresión hasta sida. Primero describimos los mecanismos implicados en la entrada del virus en los linfocitos T y los macrófagos, y el ciclo replicativo del virus en el interior de las células. Después se hace una revisión más detallada de la interacción entre el VIH y sus dianas celulares.

Ciclo vital del VIH

El ciclo vital del VIH supone la infección de las células, la integración del provirus en el genoma de la célula anfitriona, la activación de la replicación vírica y la producción y la liberación de virus infecciosos (fig. 6-45).¹³³ Las moléculas y los mecanismos de cada uno de estos pasos se conocen con un detalle considerable.

Infección de las células por el VIH. El VIH infecta a las células utilizando la molécula CD4 como receptor y diversos receptores de quimiocinas como correceptores (v. fig. 6-45). El requisito de CD4 para

la unión explica el tropismo selectivo del virus por los linfocitos T CD4+ y por otras células CD4+, particularmente monocitos/macrófagos y células dendríticas. Sin embargo, la unión a CD4 no es suficiente para la infección. La proteína gp120 del VIH también se debe unir a otras moléculas de la superficie celular (correceptores) para su entrada en la célula. Receptores de quimiocinas, particularmente CCR5 y CXCR4, tienen esta función.¹³⁴ Los aislados del VIH se pueden distinguir por su uso de estos receptores: las cepas R5 utilizan CCR5, las cepas X4 utilizan CXCR4, y algunas cepas (R5X4) tienen tropismo dual. Aproximadamente en el 90% de los casos el tipo R5 (M-tópico) del VIH es el virus dominante que se encuentra en la sangre de los pacientes con infección aguda y en las primeras fases de la evolución de la infección. Sin embargo, con la progresión de la infección se acumulan gradualmente virus T-trópicos, que son especialmente virulentos, porque los virus T-trópicos pueden infectar a muchos linfocitos T e incluso a los precursores tímicos de los linfocitos T, y producir una mayor depleción y deterioro de los linfocitos T.

Los detalles moleculares del «apretón de manos mortal» entre las proteínas del VIH y sus receptores de la superficie celular se han

descubierto con elegantes estudios, y es importante conocerlos, porque pueden ofrecer la base del tratamiento contra el VIH. La cubierta del VIH contiene dos glucoproteínas, gp120 de superficie unida no covalentemente a una proteína transmembranaria, gp41. *El paso inicial de la infección es la unión de la glucoproteína de la cubierta gp120 a moléculas de CD4.* Esta unión produce un cambio conformacional que da lugar a la formación de un nuevo sitio de reconocimiento en gp120 para los correceptores CCR5 o CXCR4. La unión a los correceptores induce cambios conformacionales en gp41, que llevan a la exposición de una región hidrófoba llamada péptido de fusión, en la punta de gp41. Este péptido se inserta en la membrana celular de las células diana (p. ej., linfocitos T o macrófagos) y lleva a la fusión del virus con la célula anfitrión.¹³⁵ Después de la fusión, el núcleo del virus que contiene el genoma del VIH entra en el citoplasma de la célula. La necesidad de que el VIH se una a correceptores puede tener implicaciones importantes para la patogenia del sida. Las quimiocinas dificultan estéricamente la infección por el VIH de las células en cultivo por la ocupación de sus receptores, por lo que la concentración de quimiocinas en los tejidos puede influir en la eficiencia de la infección vírica *in vivo*. Además, los polimorfismos del gen que codifica CCR5 se asocian a una susceptibilidad variable a la infección por el VIH. Aproximadamente el 1% de los estadounidenses blancos hereda dos copias defectuosas del gen de CCR5 y es resistente a la infección y la aparición del sida asociada a los aislados R5 del VIH.¹²⁵ Aproximadamente el 20% de las personas es heterocigoto para este alelo protector de CCR5; esas personas no están protegidas del sida, aunque el inicio de la enfermedad después de la infección está algo retardado. En poblaciones africanas o del este asiático se han encontrado muy pocos homocigotos para la mutación.

Replicación vírica. Una vez interiorizado, el genoma de ADN del virus es sometido a transcripción inversa, lo que lleva a la síntesis de un ADN complementario (ADNc; ADN provírico) bicatenario (v. fig. 6-45). En los linfocitos T quiescentes, el ADNc de VIH puede permanecer en el citoplasma en una forma episómica lineal. En los linfocitos T en división el ADNc adopta una forma circular, entra en el núcleo y se integra en el genoma del anfitrión. Después de esta integración, el provirus puede estar silente durante meses o años, una forma de infección latente. De forma alternativa, el ADN provírico se puede transcribir, con la formación de partículas víricas completas que salen por gemación de la membrana celular. Esa infección productiva, cuando se asocia a una gemación vírica extensa, da lugar a la muerte de las células infectadas.

In vivo, el VIH infecta a linfocitos T de memoria y activados, aunque no es eficiente para infectar de forma productiva a linfocitos T vírgenes (no activados). Los linfocitos T vírgenes contienen una forma activa de una enzima que introduce mutaciones en el genoma del VIH. Esta proteína ha recibido el nombre bastante complicado de APOBEC3G (siglas en inglés para «*apolipoprotein B mRNA-editing enzyme catalytic polypeptide-like editing complex 3*», apolipoproteína del complejo de edición 3 similar al polipéptido catalítico de la enzima de edición del ARNm).¹³⁶ Es una citidina desaminasa que introduce mutaciones de citosina a uracilo en el ADN vírico, que se produce mediante transcripción inversa. Estas mutaciones inhiben la replicación posterior del ADN por mecanismos que no se han definido totalmente. La activación de los linfocitos T convierte la proteína APOBEC3G celular en un complejo inactivo de elevada masa molecular, lo que explica por qué los virus se pueden replicar en linfocitos T activados previamente (p. ej., de memoria), y en líneas y linfocitos T. El VIH también ha evolucionado para contrarrestar este mecanismo de defensa celular; la proteína vírica Vif se une a APOBEC3G y favorece su degradación por las proteasas celulares.

La finalización del ciclo vital del virus en células infectadas de forma latente se produce sólo después de la activación celular, y en el caso de la mayoría de los linfocitos T CD4+, la activación del virus da lugar a la lisis celular. La activación de los linfocitos T por antígenos o citocinas activa varios factores de transcripción, como NF- κ B, que estimula la transcripción de genes que codifican citocinas, como IL-2 y su receptor. En los linfocitos T en reposo NF- κ B está secuestrado en el citoplasma en un complejo con miembros de la proteína I κ B (inhibidor de κ B). La activación celular por un antígeno o por citocinas induce cinasas citoplásmicas que fosforilan a I κ B y lo marcan para su degradación enzimática, liberando de esta forma NF- κ B y permitiendo que se transloque hasta el núcleo. En el núcleo, NF- κ B se une a secuencias de las regiones promotoras de varios genes, como los de las citocinas que se expresan en los linfocitos T activados. Las secuencias de repetición terminal larga que flanquean al genoma del VIH también contienen sitios de unión a NF- κ B, que pueden ser activados por los mismos factores de transcripción.¹³⁷ Imagine ahora un linfocito CD4+ con una infección latente que entra en contacto con un antígeno ambiental. La inducción de NF- κ B en ese linfocito (una respuesta fisiológica) activa la transcripción del ADN provírico del VIH (un resultado patológico), y en último término da lugar a la producción de viriones y a la lisis celular. Además, el TNF y otras citocinas producidas por los macrófagos activados también estimulan la actividad de NF- κ B, y de esta forma llevan a la producción del ARN del VIH. Por lo tanto, parece que VIH prospera cuando los linfocitos T y los macrófagos del anfitrión se activan fisiológicamente, mecanismo cuya mejor descripción es la «revuelta desde dentro». Esta activación *in vivo* se puede deber a la estimulación antigénica por el propio VIH o por otros microorganismos infectantes. Los pacientes infectados por el VIH tienen aumento del riesgo de exposición recurrente a otras infecciones, que dan lugar a un aumento de la activación de los linfocitos y a la producción de citocinas proinflamatorias. A su vez, estas citocinas estimulan la producción de más VIH, la pérdida de más linfocitos T CD4+ y más infección. Por lo tanto, es fácil ver cómo en pacientes con sida se puede establecer un círculo vicioso que culmina en la inexorable destrucción del sistema inmunitario.

Mecanismo de la inmunodeficiencia de linfocitos T en la infección por el VIH

La pérdida de linfocitos T CD4+ se debe principalmente a la infección de los linfocitos y a los efectos citopáticos directos de los virus en replicación (fig. 6-46).¹³⁸ Cada día se producen aproximadamente 100.000 millones de nuevas partículas víricas, y de 1.000 a 2.000 millones de linfocitos T CD4+ mueren cada día.¹³⁹ Como la frecuencia de células infectadas en la circulación es muy baja, durante muchos años se sospechó que la inmunodeficiencia es desproporcionada al nivel de infección y no se puede atribuir a la muerte de las células infectadas. De hecho, muchas células infectadas pueden estar en las mucosas y en otros órganos linfáticos periféricos, y la muerte de estas células es una importante causa de la pérdida celular implacable y finalmente profunda. Además, hasta cierto punto el sistema inmunitario puede sustituir a los linfocitos T moribundos y, por lo tanto, la velocidad de pérdida de linfocitos T puede parecer engañosamente baja, aunque, a medida que progresa la enfermedad, la renovación de los linfocitos T CD4+ no puede mantener el ritmo de la pérdida de estas células. Los posibles mecanismos mediante los cuales el virus destruye directamente las células infectadas incluyen aumento de la permeabilidad de la membrana plasmática asociada a la gemación de las partículas víricas desde las células infectadas e interferencia con la síntesis proteica por la replicación del virus.

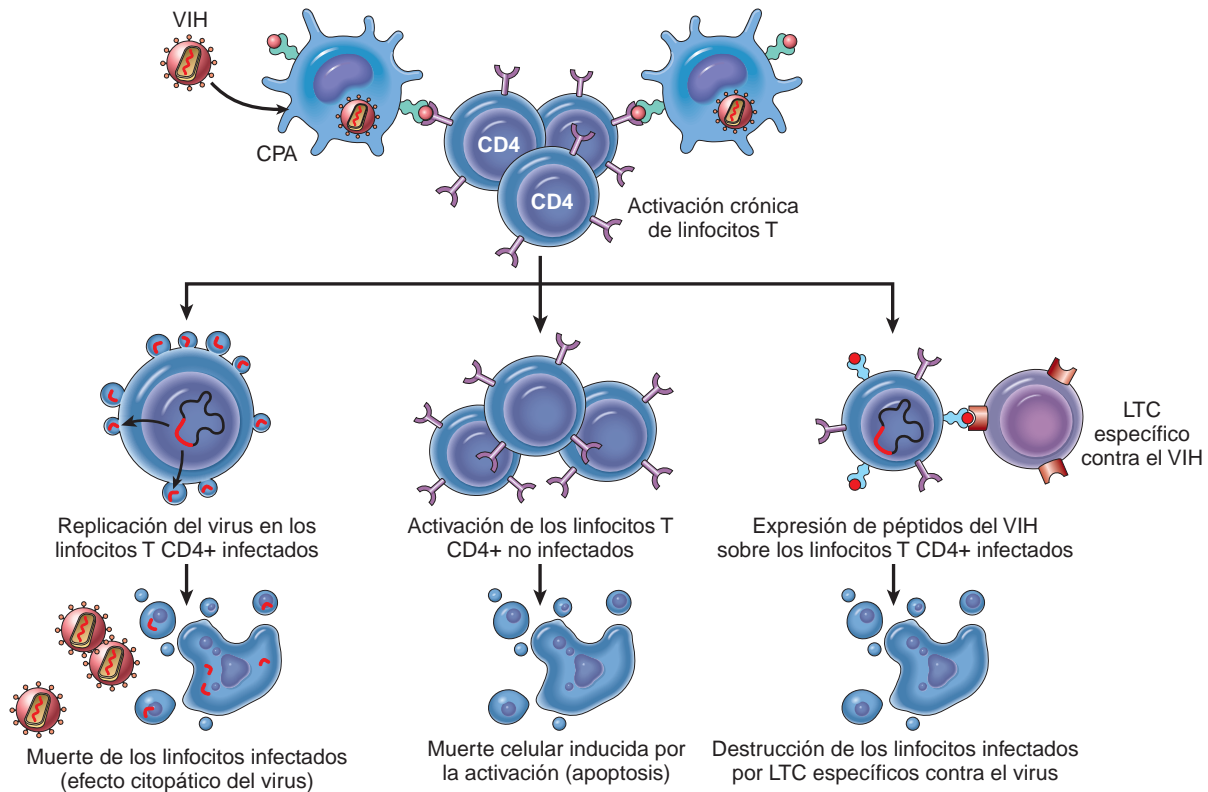


FIGURA 6-46 Mecanismos de pérdida de linfocitos T CD4+ en la infección por el VIH, que muestran algunos de los mecanismos conocidos y propuestos de depleción de linfocitos T después de la infección por el VIH. CPA, célula presentadora de antígenos; LTC, linfocito T citotóxico.

Además de la destrucción directa de los linfocitos por el virus, otros mecanismos pueden contribuir a la pérdida de los linfocitos T (v. fig. 6-46).¹⁴⁰ Estos incluyen:

- El VIH coloniza los órganos linfáticos (bazo, ganglios linfáticos y amígdalas) y puede producir destrucción progresiva de la arquitectura y la composición celular de los tejidos linfáticos.
- La activación crónica de linfocitos no infectados, que responden al propio VIH o a infecciones que son frecuentes en pacientes con sida, da lugar a la apoptosis de estas células mediante el proceso de *muerte celular inducida por la activación*.^{140,141} De esta forma, los números de linfocitos T CD4+ que mueren son mucho mayores que los números de células infectadas. Se desconoce el mecanismo molecular de este tipo de muerte celular.
- También se puede producir pérdida de precursores inmaduros de los linfocitos T CD4+ por infección directa de las células progenitoras tímicas o por infección de las células accesorias que secretan citocinas esenciales para la maduración de los linfocitos T CD4+.
- Se puede producir la fusión de células infectadas y no infectadas con formación de sincitios (células gigantes). En cultivos de tejidos, la glucoproteína gp120 que se expresa en las células infectadas de forma productiva se une a moléculas CD4 de los linfocitos T no infectados, a lo que sigue la fusión celular. Las células fusionadas presentan degeneración vacuolar y habitualmente mueren en pocas horas. Esta propiedad de formación de sincitios está limitada, en general, al tipo T-trópico X4 del VIH-1. Por este motivo, este tipo con frecuencia se denomina virus inductor de sincitios (IS), al contrario del virus R5.
- Apoptosis de linfocitos T CD4+ no infectados por la unión de gp120 soluble a la molécula de CD4, seguida por la activación por antígenos

nos a través del receptor de los linfocitos T. Se ha propuesto que esta reticulación de las moléculas de CD4 y la activación de los linfocitos T dan lugar a una transducción de señales aberrante y a una activación aberrante de las vías de muerte celular. Los LTC CD8+ pueden destruir linfocitos T CD4+ no infectados que están recubiertos por la glucoproteína gp120 liberada por las células infectadas.

Aunque la marcada reducción de los linfocitos T CD4+, que es un dato fundamental del sida, puede explicar la mayor parte de la inmunodeficiencia de fases tardías de la evolución de la infección por VIH, hay datos convincentes de que hay *defectos cualitativos de los linfocitos T que se pueden detectar incluso en personas asintomáticas infectadas por el VIH*. Los defectos descritos incluyen reducción de la proliferación de los linfocitos T inducida por los antígenos, disminución de las respuestas de tipo T_H1 en relación con las de tipo T_H2 , defectos de la transducción de señales intracelulares y otros muchos. La pérdida de las respuestas de tipo T_H1 produce una deficiencia profunda de la inmunidad celular, lo que da lugar a un aumento de la susceptibilidad a infecciones por virus y por otros microorganismos intracelulares. También hay una pérdida selectiva del subconjunto de memoria de linfocitos T cooperadores CD4+ en fases tempranas de la evolución de la enfermedad, lo que explica las respuestas de recuerdo poco potentes contra antígenos con los que se había establecido previamente contacto.

La *infección crónica o latente de bajo nivel de los linfocitos T* (y de los macrófagos, como se analiza más adelante) es una característica importante de la infección por el VIH. Se piensa, en general, que el provirus integrado, sin expresión del virus (infección latente), puede permanecer en las células durante meses a años. Incluso con un tratamiento antivírico potente, que prácticamente esteriliza la sangre periférica, el virus latente acecha en el interior de las células CD4+

TABLA 6-12 Principales alteraciones de la función inmunitaria en el SIDA**LINFOPENIA**

Producida predominantemente por la pérdida selectiva de la subpoblación de linfocitos T cooperadores CD4+

DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN DE LOS LINFOCITOS T *IN VIVO*

Pérdida preferencial de los linfocitos T activados y de memoria
Disminución de la hipersensibilidad retardada
Susceptibilidad a las infecciosas oportunistas
Susceptibilidad a las neoplasias

ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN DE LOS LINFOCITOS T *IN VITRO*

Disminución de la respuesta proliferativa a mitógenos, aloantígenos y antígenos solubles
Disminución de la citotoxicidad
Disminución de la función cooperadora para la producción de anticuerpos por los linfocitos B
Disminución de la producción de IL-2 e IFN- γ

ACTIVACIÓN DE LINFOCITOS B POLICLONALES

Hipergammaglobulinemia e inmunocomplejos circulantes
Incapacidad de generar una respuesta humoral *de novo* frente a antígenos nuevos
Respuestas inadecuadas frente a las señales de activación normales de los linfocitos B *in vitro*

ALTERACIÓN DE LAS FUNCIONES DE MONOCITOS Y MACRÓFAGOS

Disminución de la quimiotaxis y la fagocitosis
Disminución de la expresión de los antígenos HLA de clase II
Disminución de la capacidad de presentar antígenos a los linfocitos T

HLA, antígeno leucocítico humano; IFN- γ , interferón- γ ; IL-1, etc., interleucina-1; TNF, factor de necrosis tumoral.

(tanto linfocitos T como macrófagos) en los ganglios linfáticos. De acuerdo con algunas estimaciones, el 0,05% de los linfocitos T CD4+ en reposo de los ganglios linfáticos tiene infección latente. Como estos linfocitos T CD4+ son linfocitos T de memoria, tienen vida prolongada, con una vida de meses a años, de modo que constituyen un reservorio permanente del virus.

Los linfocitos T CD4+ tienen una participación fundamental en la regulación de las respuestas inmunitarias, tanto celulares como humorales. Por lo tanto, la pérdida de este «regulador principal» tiene efectos ondulantes sobre prácticamente todos los demás componentes del sistema inmunitario, como se resumen en la tabla 6-12.

Infección por VIH de células distintas a los linfocitos T

Además de la infección y la pérdida de linfocitos T CD4+, la infección de los macrófagos¹⁴² y las células dendríticas¹⁴³ también es importante en la patogenia de la infección por VIH. De forma similar a los linfocitos T, la mayoría de los *macrófagos* que son infectados por VIH se encuentran en los tejidos, y el número de monocitos sanguíneos infectados por el virus puede ser bajo. En algunos tejidos, como los pulmones y el encéfalo, del 10 al 50% de los macrófagos está infectado. Se deben resaltar varios aspectos de la infección por VIH de los macrófagos:

- Aunque la división celular es necesaria para la replicación de la mayoría de los retrovirus, el VIH-1 puede infectar macrófagos con diferenciación terminal y que ya no realizan división celular, y multiplicarse en los mismos. Esta propiedad del VIH-1 depende del gen *vpr* de VIH-1. La proteína Vpr permite que el complejo de preintegración del VIH se dirija hacia el núcleo a través del poro nuclear.

- Los macrófagos infectados liberan por gemación cantidades relativamente pequeñas de virus desde la superficie celular, aunque estas células contienen grandes números de partículas víricas que con frecuencia están localizadas en vacuolas intracelulares. Aun cuando los macrófagos permiten la replicación vírica, son bastante resistentes a los efectos citopáticos del VIH, al contrario de los linfocitos T CD4+. Por lo tanto, los macrófagos pueden ser reservorios de infección, cuya producción de virus queda protegida en gran medida de las defensas del anfitrión. En fases tardías de la infección por el VIH, cuando hay una gran disminución del número de linfocitos T CD4+, los macrófagos pueden ser un foco importante de replicación vírica continua.¹⁴⁴
- Con toda probabilidad, los macrófagos actúan como «porteros» de la infección. Recuérdese que en más del 90% de los casos la infección aguda por VIH se caracteriza por predominio de cepas M-trópicas en la circulación. Este hallazgo indica que la infección inicial de los macrófagos o de las células dendríticas puede ser importante en la patogenia de la enfermedad por el VIH.

Se ha descrito que incluso los monocitos no infectados tienen defectos funcionales no explicados que pueden tener consecuencias importantes para la defensa del anfitrión. Estos defectos incluyen disminución de la actividad microbida, disminución de la quimiotaxis, disminución de la secreción de IL-1, secreción inadecuada de TNF y escasa capacidad de presentar antígenos a los linfocitos T. Además, incluso el bajo número de monocitos sanguíneos infectados puede ser un vehículo para el transporte del VIH a diversas partes del cuerpo, incluyendo el sistema nervioso.

En diversos estudios se ha documentado que, además de los macrófagos, dos tipos de *células dendríticas* son también dianas importantes para el inicio y el mantenimiento de la infección por el VIH: las células dendríticas mucosas y foliculares. Se piensa que las *células dendríticas mucosas son infectadas por el virus y lo transportan hasta los ganglios linfáticos regionales*, donde el virus se transmite a los linfocitos T CD4+.¹⁴³ Las células dendríticas también expresan un receptor similar a una lectina, que se une específicamente al VIH y lo presenta a los linfocitos T en una forma infecciosa intacta, favoreciendo de esta forma la infección de los linfocitos T.¹⁴⁵ *Las células dendríticas foliculares de los centros germinales de los ganglios linfáticos, de forma similar a los macrófagos, son posibles reservorios de VIH.* Aunque algunas células dendríticas pueden ser susceptibles a la infección por VIH, la mayor parte de las partículas víricas se encuentran en la superficie de sus prolongaciones dendríticas. Las células dendríticas foliculares tienen receptores para la porción Fc de las inmunoglobulinas, y de esta forma atrapan viriones del VIH recubiertos por anticuerpos anti-VIH. Los viriones recubiertos por anticuerpos localizados en las células dendríticas foliculares mantienen su capacidad de infectar a los linfocitos T CD4+ cuando atraviesan la intrincada red formada por las prolongaciones dendríticas de las células dendríticas foliculares.

Aunque se ha prestado mucha atención a los linfocitos T, los macrófagos y las células dendríticas, porque pueden ser infectados por VIH, los pacientes con sida también tienen alteraciones profundas de la función de los linfocitos B. Paradójicamente, hay activación policlonal de los linfocitos B, lo que da lugar a hiperplasia de los linfocitos B de los centros germinales (particularmente en fases tempranas de la evolución de la enfermedad), plasmocitosis de la médula ósea, hipergammaglobulinemia y formación de inmunocomplejos circulantes. Esta activación se puede deber a la interacción de múltiples factores: se puede producir reactivación o reinfección por citomegalovirus y VEB, tipos de virus que son activadores policlonales de linfocitos B; la propia glucoproteína gp41 puede favorecer el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos B; y los macrófagos

infectados por el VIH producen cantidades elevadas de IL-6, que estimulan la proliferación de los linfocitos B. A pesar de la presencia de linfocitos B activados de forma espontánea, los pacientes con sida son incapaces de generar respuestas humorales frente a antígenos con los que se establece contacto por primera vez. Esto se podría deber en parte a la ausencia de cooperación de los linfocitos T, aunque también hay supresión de las respuestas humorales dirigidas contra antígenos independientes de los linfocitos T, por lo que puede haber también otros defectos intrínsecos de los linfocitos B. El deterioro de la inmunidad humoral hace que estos pacientes sean susceptibles a infecciones diseminadas producidas por bacterias encapsuladas, como *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, que precisan anticuerpos para una opsonización y una eliminación eficaces.

Patogenia de la afectación del sistema nervioso central

Se debe prestar una atención especial a la patogenia de las manifestaciones neurológicas, porque, además del sistema linfático, el sistema nervioso es una diana importante de la infección por el VIH. Los macrófagos y la microglía, células del sistema nervioso que pertenecen a la línea de los macrófagos, son los tipos celulares predominantes en el encéfalo que son infectados por el VIH.¹⁴⁶ Se piensa que el VIH es transportado hasta el encéfalo por los monocitos infectados. En consonancia con esto, los aislados de VIH del encéfalo son casi exclusivamente M-trópicos. Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo exacto de la lesión del encéfalo inducida por VIH. Como las neuronas no son infectadas por VIH y la extensión de los cambios neuropatológicos es con frecuencia menor de lo que cabría esperar por la gravedad de los síntomas neurológicos, la mayoría de los autores piensa que la alteración neurológica está producida indirectamente por productos víricos y por factores solubles producidos por la microglía infectada. Entre los factores solubles, se incluyen los «culpables» habituales, como IL-1, TNF e IL-6. Además, se ha implicado al óxido nítrico inducido en las células neuronales por gp41. También se ha propuesto la lesión directa de las neuronas por la forma soluble de la glucoproteína gp120 del VIH.

Evolución natural de la infección por VIH

La enfermedad por VIH comienza con una infección aguda, que es controlada sólo parcialmente por la respuesta inmunitaria adaptativa, y progresa hasta una infección progresiva crónica de los tejidos linfáticos periféricos (fig. 6-47). El virus típicamente entra a través de los epitelios mucosos. Los posteriores fenómenos patogénicos y las manifestaciones clínicas de la infección se pueden dividir en varias fases: 1) síndrome retroviral agudo; 2) fase crónica media en la que la mayoría de los pacientes está asintomática, y 3) sida clínico (fig. 6-48; v. fig. 6-47).^{131,132}

Infección primaria, diseminación del virus y síndrome retroviral agudo. La infección aguda (temprana) se caracteriza por la infección de los linfocitos T CD4+ de memoria (que expresan CCR5) en los tejidos linfáticos mucosos y la muerte de muchos linfocitos infectados. Como los tejidos mucosos son el principal reservorio de linfocitos T del cuerpo, y un importante lugar de residencia de los linfocitos T de memoria, esta pérdida local da lugar a una considerable depleción de linfocitos.^{147,148} Se pueden detectar pocas células infectadas en la sangre y en otros tejidos.

A la infección mucosa sigue la diseminación del virus y la aparición de respuestas inmunitarias del anfitrión. Las células dendríticas de los epitelios en los lugares de entrada del virus captan el virus y después migran hacia los ganglios linfáticos. Cuando están en los

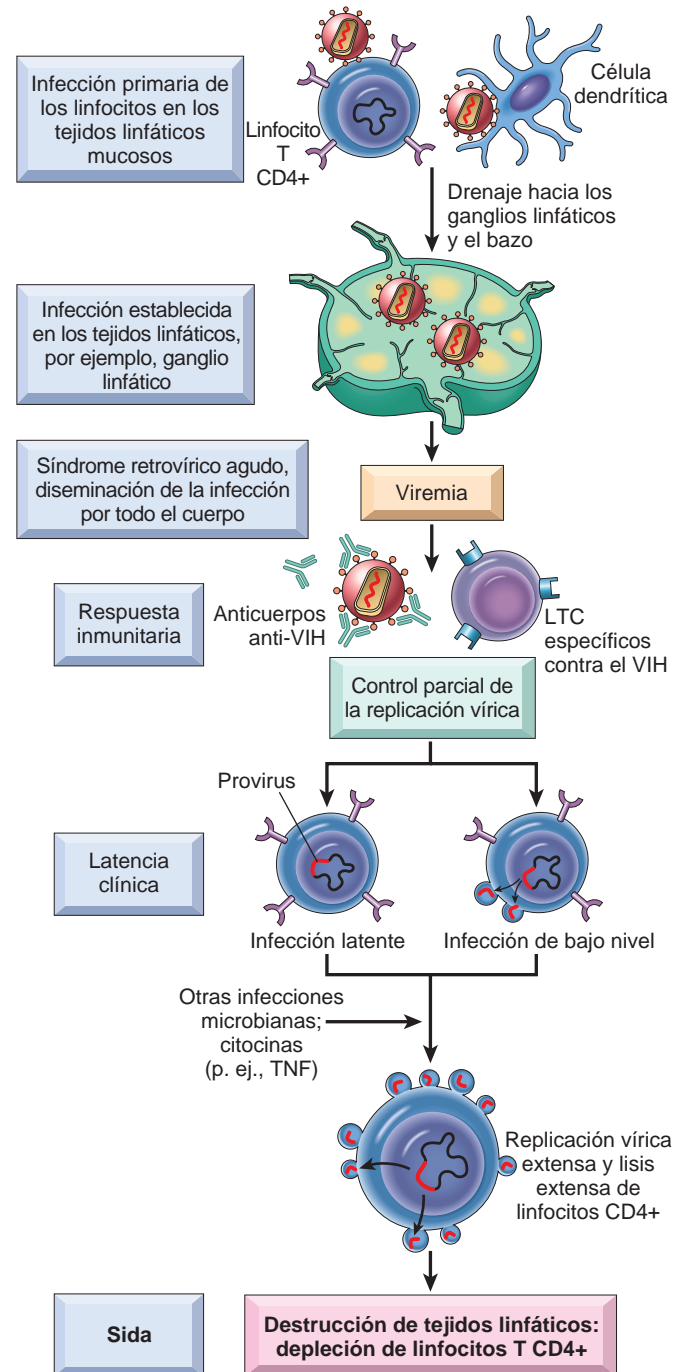


FIGURA 6-47 Patogenia de la infección por el VIH. La infección inicial comienza en los tejidos mucosos, afecta principalmente a linfocitos T CD4+ de memoria y células dendríticas, y se extiende hasta los ganglios linfáticos. La replicación vírica da lugar a viremia y siembra generalizada del tejido linfático. La viremia es controlada por la respuesta inmunitaria del anfitrión (no se muestra), y después el paciente entra en una fase de latencia clínica. Durante esta fase, la replicación del virus en los linfocitos T y en los macrófagos continúa sin oposición, aunque hay cierta contención inmunitaria del virus (no se ilustra). Sigue habiendo una erosión gradual de los linfocitos T CD4+, y en último término disminuyen los números de linfocitos T CD4+, y el paciente presenta los síntomas clínicos del sida totalmente desarrollado. LTC, linfocito T citotóxico.

tejidos linfáticos, las células dendríticas pueden transmitir el VIH a los linfocitos T CD4+ mediante contacto intercelular directo. Pocos días después de la primera exposición al VIH, se puede detectar replicación del virus en los ganglios linfáticos. Esta replicación da lugar a viremia, durante la cual hay números elevados de partículas

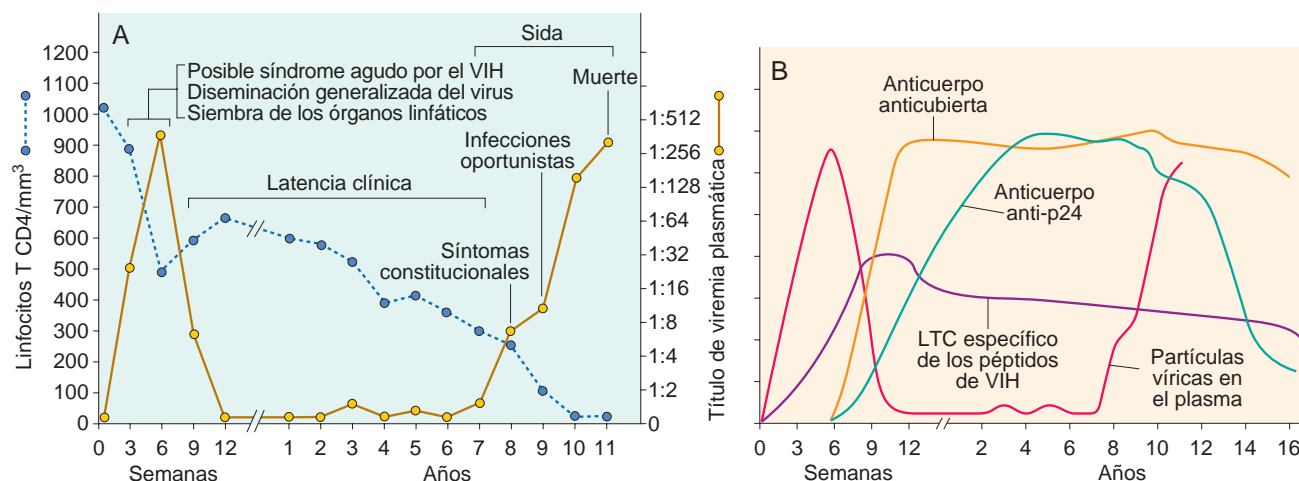


FIGURA 6-48 Evolución clínica de la infección por VIH. **A.** Durante el período temprano después de la infección primaria hay diseminación del virus, aparición de una respuesta inmunitaria frente a VIH y, con frecuencia, un síndrome vírico agudo. Durante el período de latencia clínica, continúa la replicación del virus y el recuento de linfocitos T CD4+ disminuye gradualmente, hasta que alcanza un nivel crítico por debajo del cual hay un riesgo importante de enfermedades asociadas al sida. (Reproducido de Fauci AS, Lane HC: Human immunodeficiency virus disease: AIDS and related conditions. In Fauci AS, et al (eds): Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1997, p 1791.) **B.** Respuesta inmunitaria frente a la infección por el VIH. Se puede detectar una respuesta mediada por los linfocitos T citotóxicos (LTC) frente al VIH de 2 a 3 semanas después de la infección inicial, y alcanza su máximo a las 9-12 semanas. Durante este período, se produce una marcada expansión de clones de linfocitos T CD8+ específicos del virus, y hasta el 10% de los LTC de un paciente pueden ser específicos del VIH a las 12 semanas. La respuesta inmunitaria humoral frente al VIH alcanza su máximo a las 12 semanas.

del VIH en la sangre del paciente. El virus se disemina por todo el cuerpo e infecta a linfocitos T cooperadores, macrófagos y células dendríticas de los tejidos linfáticos periféricos.

A medida que se propaga la infección por el VIH, el individuo genera respuestas inmunitarias antivíricas humorales y celulares.¹⁴⁹ Estas respuestas se manifiestan por la seroconversión (habitualmente de 3 a 7 semanas después de la supuesta exposición) y por la aparición de linfocitos T citotóxicos CD8+ específicos del virus. *Los linfocitos T CD8+ específicos del VIH se detectan en la sangre aproximadamente en el momento en el que los títulos víricos comienzan a disminuir, y muy probablemente son responsables de la contención inicial de la infección por VIH.* Estas respuestas inmunitarias controlan en parte la infección y la producción de virus, y este control se refleja por una disminución de la viremia hasta concentraciones bajas, pero detectables aproximadamente 12 semanas después de la exposición inicial.

El *síndrome retroviro agudo* es la manifestación clínica de la propagación inicial del virus y de la respuesta del anfitrión.¹⁵⁰ Se estima que presenta el síndrome del 40 al 90% de los pacientes que adquieren una infección primaria. Típicamente, se produce de 3 a 6 semanas después de la infección, y se resuelve espontáneamente en 2 a 4 semanas. Clínicamente, esta fase se asocia a una enfermedad aguda autolimitada con síntomas inespecíficos, como faringitis, mialgias, fiebre, pérdida

de peso y astenia, similar a un síndrome gripal. También puede haber otros datos, como exantema, adenopatía vírica, diarrea y vómitos.

La cantidad de virus al final de la fase aguda refleja el equilibrio alcanzado entre el virus y la respuesta del anfitrión, y en un paciente dado puede permanecer bastante estable durante varios años. Este nivel de viremia en estado de equilibrio, o «punto de ajuste» vírico, es un factor predictivo de la velocidad de disminución de los linfocitos T CD4+ y, por lo tanto, de la progresión de la enfermedad por VIH. En un estudio, sólo el 8% de los pacientes con una viremia inferior a 4.350 copias de ARNm vírico por microlitro de sangre progresó hasta sida clínico en 5 años, mientras que el 62% de los que tenían una viremia mayor de 36.270 copias habían presentado sida en el mismo período.¹⁵¹ Por lo tanto, desde el punto de vista práctico, *la magnitud de la viremia, medida como la concentración del ARN de VIH-1, es un marcador indirecto útil de la progresión de la enfermedad por VIH y tiene utilidad clínica para el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH.*

Como la pérdida de la contención inmunitaria se asocia a disminución del recuento de los linfocitos T CD4+, la clasificación de la infección por VIH de los *Centers for Disease Control* (CDC) estratifica a los pacientes en tres categorías de acuerdo con el recuento de linfocitos CD4+: linfocitos CD4+ ≥ 500 linfocitos/ μ l, 200 a 499 linfocitos/ μ l y <200 linfocitos/ μ l (tabla 6-13). Para el manejo

TABLA 6-13 Categorías de clasificación de la infección por el VIH de los CDC

Categorías clínicas	Categorías de linfocitos T CD4+		
	1 ≥ 500 linfocitos/ μ l	2 200-499 linfocitos/ μ l	3 <200 linfocitos/ μ l
A. Asintomático, infección aguda (primaria) por el VIH o linfadenopatía generalizada persistente	A1	A2	A3
B. Sintomático, enfermedades no A ni C	B1	B2	B3
C. Enfermedades indicadoras del SIDA: incluyendo enfermedad constitucional, enfermedad neurológica o neoplasia			

Datos tomados de CDC. Centers for Disease Control and Prevention: 1993 revised classification system and expanded surveillance definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 41(RR-17):1, 1992.

clínico el recuento sanguíneo de linfocitos T CD4+, tal vez sea el indicador más fiable a corto plazo de progresión de la enfermedad. Por este motivo, el recuento de linfocitos CD4+, y no la viremia, es la medida clínica principal que se utiliza para determinar cuándo se debe iniciar la terapia antirretrovírica combinada.

Infección crónica: fase de latencia clínica. En la siguiente fase de la enfermedad, fase crónica, los ganglios linfáticos y el bazo son focos de replicación continua del VIH y de destrucción celular (v. fig. 6-47). Durante este período de la enfermedad, hay pocas manifestaciones clínicas, o ninguna, de la infección por el VIH. Por lo tanto, esta fase de la enfermedad por el VIH se llama período de latencia clínica. Aunque la mayoría de los linfocitos T de la sangre periférica no contiene el virus, durante esta fase continúa la destrucción de linfocitos T CD4+ en los tejidos linfáticos, y el número de linfocitos T CD4+ circulantes en la sangre periférica disminuye continuamente. Más de 90% de los aproximadamente 10^{12} linfocitos T del cuerpo se encuentra normalmente en los tejidos linfáticos, y se estima que el VIH destruye hasta 1×10^9 a 2×10^9 linfocitos T CD4+ al día. En fases tempranas de la evolución de la enfermedad, el cuerpo puede seguir formando nuevos linfocitos T CD4+, por lo que se pueden reponer los linfocitos T CD4+ casi tan rápidamente como se destruyen. En esta fase, hasta el 10% de los linfocitos T CD4+ de los órganos linfáticos pueden estar infectados, pero la frecuencia de linfocitos T CD4+ circulantes que están infectados en cualquier momento puede ser menor del 0,1% del número total de linfocitos T CD4+. Finalmente, en un período de años, el ciclo continuo de infección por el virus, muerte de los linfocitos T y nueva infección da lugar a una disminución continua del número de linfocitos T CD4+ en los tejidos linfáticos y en la circulación.

Simultáneamente, a esta pérdida de linfocitos T CD4+ las defensas del anfitrión empiezan a disminuir, y la proporción de linfocitos CD4+ supervivientes infectados con VIH aumenta, al igual que la cantidad de virus en cada linfocito CD4+. No es un hallazgo inesperado que la concentración de ARN del VIH pueda comenzar a aumentar a medida que el anfitrión comienza a perder la batalla contra el virus. No está totalmente claro cómo el VIH escapa al control inmunitario, aunque se han propuesto varios mecanismos.^{152,153} Estos incluyen destrucción de los linfocitos T CD4+, que son críticos para una inmunidad eficaz, variación antigénica y modulación inhibidora de las moléculas del CPH de clase I sobre las células infectadas, de modo que los antígenos víricos no son reconocidos por los LTC CD8+. Durante este período, el virus puede evolucionar y pasar de depender únicamente de CCR5 para entrar en sus células diana a depender de CXCR4 o de CCR5 y CXCR4. Este cambio de correceptor se asocia a una disminución más rápida del recuento de linfocitos T CD4+, probablemente debido a una mayor infección de los linfocitos T.

En esta fase crónica de la infección, los pacientes están asintomáticos o tienen infecciones oportunistas leves, como candidiasis oral (muguet), candidiasis vaginal, herpes zóster y tal vez tuberculosis (esta última es particularmente frecuente en regiones pobres, como el África subsahariana). También se puede detectar trombocitopenia autoinmunitaria (v. capítulo 14).

Sida. La fase final es la *progresión hasta el sida*, que se caracteriza por desorganización de las defensas del anfitrión, aumento importante de la viremia plasmática y enfermedad clínica grave y potencialmente mortal. Típicamente, el paciente consulta con fiebre prolongada (>1 mes), astenia, pérdida de peso y diarrea. Después de un período variable, aparecen infecciones oportunistas graves, neoplasias secundarias o enfermedad neurológica clínica (que se agrupan bajo el epígrafe *enfermedades indicadoras del sida*, que se analiza más adelante), y se dice que el paciente ya presenta sida.

Si no se administra tratamiento, la mayoría de los pacientes con infección por el VIH, aunque no todos, progresan hasta sida después de una fase crónica que dura de 7 a 10 años. Las excepciones a esta evolución clínica se manifiestan por los pacientes que tienen progresión rápida y los que no presentan progresión a largo plazo. En los pacientes que *tienen progresión rápida*, la fase crónica media se acorta hasta 2 a 3 años después de la infección primaria. Aproximadamente del 5 al 15% de los pacientes infectados *no tiene progresión a largo plazo*, lo que se define como pacientes infectados por el VIH-1 y no tratados que permanecen asintomáticos durante 10 años o más, con recuentos estables de linfocitos T CD4+ y valores bajos de viremia plasmática (habitualmente menos de 500 copias de ARN vírico por mililitro).¹⁵⁴ De forma notable, aproximadamente el 1% de los pacientes infectados tiene cantidades indetectables de virus plasmático (50-75 copias de ARN/mL); a estos pacientes se les ha denominado *controladores de élite*. Los pacientes con esta evolución clínica infrecuente han atraído mucha atención, con la esperanza de que su estudio pueda arrojar luz sobre los factores del anfitrión y del virus que influyen en la progresión de la enfermedad. Hasta la fecha, estos estudios indican que este grupo es heterogéneo en relación con las variables que influyen en la evolución de la enfermedad. En la mayoría de los casos, los aislados clínicos no muestran alteraciones cualitativas, lo que indica que la evolución de la enfermedad no se puede atribuir a un virus «débil». En todos los casos hay datos de una respuesta inmunitaria vigorosa contra el VIH, aunque todavía se desconocen los correlatos inmunitarios de la protección. Algunos de estos pacientes tienen niveles elevados de respuesta específica contra el VIH por parte de los linfocitos T CD4+ y CD8+, y estos niveles se mantienen durante el transcurso de la infección. Se espera que estudios posteriores ofrezcan las respuestas a esta y a otras preguntas críticas para el conocimiento de la progresión de la enfermedad.

Características clínicas del sida

Las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH se pueden inferir fácilmente a partir de la discusión previa. Varían desde una enfermedad aguda leve hasta una enfermedad grave. Como las principales características clínicas de las fases temprana aguda y media crónica de la infección por el VIH ya se han descrito, aquí resumimos las manifestaciones clínicas de la fase terminal, el sida. Desde el comienzo se debe señalar que las manifestaciones clínicas y las infecciones oportunistas asociadas a la infección por el VIH pueden diferir en diferentes partes del mundo. Además, la evolución de la enfermedad se ha modificado mucho con las nuevas terapias antirretrovíricas, y muchas complicaciones que en otro tiempo eran devastadoras son actualmente infrecuentes.

En los EE. UU., el paciente adulto típico con sida consulta por fiebre, pérdida de peso, diarrea, linfadenopatía generalizada, múltiples infecciones oportunistas, enfermedad neurológica y, en muchos casos, neoplasias secundarias. Las infecciones y neoplasias que se enumeran en la tabla 6-14 se incluyen en la definición de caso de sida.

Infecciones oportunistas

Las infecciones oportunistas son responsables de la mayoría de las muertes en los pacientes con sida no tratados. Muchas de estas infecciones representan la reactivación de infecciones latentes, que normalmente se mantienen controladas por un sistema inmunitario robusto, pero que no se erradican por completo, porque los microorganismos infecciosos han evolucionado hasta coexistir con sus anfitriones. La frecuencia real de las infecciones varía en diferentes regiones del mundo,

TABLA 6-14 Infecciones oportunistas y neoplasias definitorias del sida que se encuentran en pacientes con infección por el VIH**INFECCIONES PROTOZOARIAS Y HELMÍNTICAS**

Criptosporidiosis o isosporidiosis (enteritis)
Toxoplasmosis (neumonía o infección de la SNC)

INFECCIONES FÚNGICAS

Neumocistosis (neumonía o infección diseminada)
Candidiasis (esofágica, traqueal o pulmonar)
Criptococosis (infección de la SNC)
Coccidioidomicosis (diseminada)
Histoplasmosis (diseminada)

INFECCIONES BACTERIANAS

Micobacteriosis («atípica», p. ej., *Mycobacterium avium-intracellulare*, diseminada o extrapulmonar; *M. tuberculosis*, pulmonar o extrapulmonar)
Nocardiosis (neumonía, meningitis, diseminada)
Infecciones por *Salmonella*, diseminadas

INFECCIONES VÍRICAS

Citomegalovirus (pulmonar, intestinal, retinitis o infecciones de la SNC)
Virus del herpes simple (localizada o diseminada)
Virus de la varicela-zóster (localizada o diseminada)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva

SNC, sistema nervioso central.

y se ha reducido mucho con la introducción de la terapia antirretrovírica de gran actividad (TARGA).¹⁵⁵ Aquí se ofrece un breve resumen de algunas infecciones oportunistas seleccionadas.

Aproximadamente del 15 al 30% de los pacientes infectados por VIH no tratados presenta neumonía en algún momento de la evolución de la enfermedad, producida por el hongo *Pneumocystis jiroveci* (reactivación de una infección latente previa). Antes de la introducción de la TARGA, esta infección era la característica inicial aproximadamente en el 20% de los casos, pero la incidencia es mucho menor en pacientes que responden a la TARGA.

Muchos pacientes consultan con una infección oportunista distinta a la neumonía por *P. jiroveci*. Entre los patógenos más frecuentes están *Candida*, citomegalovirus, micobacterias atípicas y típicas, *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, virus del herpes simple, papovavirus e *Histoplasma capsulatum*.

La *candidiasis* es la micosis más frecuente en pacientes con sida, y las infecciones de la cavidad oral, la vagina y el esófago son sus manifestaciones clínicas más frecuentes. En pacientes infectados por el VIH y asintomáticos, la candidiasis oral es un signo de descompensación inmunitaria, y con frecuencia precede a la transición hacia el sida. La candidiasis invasiva es infrecuente en pacientes con sida, y habitualmente se produce cuando hay neutropenia inducida por fármacos o cuando se utilizan catéteres residentes.

El *citomegalovirus* puede producir enfermedad diseminada, aunque con más frecuencia afecta al ojo y el tubo digestivo. Se veía coriorretinitis aproximadamente en el 25% de los pacientes antes de la introducción de la TARGA, aunque esta cifra ha disminuido mucho después del inicio de la TARGA. La retinitis por citomegalovirus se produce casi exclusivamente en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ menores de 50 por microlitro. La enfermedad digestiva, que se ve en el 5 al 10% de los casos, se manifiesta como esofagitis y colitis, esta última asociada a múltiples ulceraciones mucosas.

La infección bacteriana diseminada por *micobacterias atípicas* (principalmente *M. avium-intracellulare*) también aparece de forma

tardía, en el contexto de una inmunodepresión grave. Coincidiendo con la epidemia de sida, la incidencia de tuberculosis ha aumentado mucho. En todo el mundo, casi un tercio de las muertes en pacientes por sida se puede atribuir a la tuberculosis, aunque esta complicación sigue siendo infrecuente en los EE. UU. Los pacientes con sida tienen reactivación de la enfermedad pulmonar latente, además de episodios de infección primaria. Al contrario de la infección por micobacterias atípicas, *M. tuberculosis* se manifiesta en fases tempranas de la evolución del sida. Al igual que la tuberculosis en otros contextos, la infección puede estar confinada a los pulmones o puede afectar a múltiples órganos. El patrón de expresión depende del grado de inmunodepresión; la diseminación es más frecuente en pacientes con recuentos muy bajos prelinfocitos T CD4+. Son muy preocupantes los trabajos que indican que un número creciente de aislados es resistente a múltiples fármacos antimicobacterianos.

Se produce *criptococosis* aproximadamente en el 10% de los pacientes con sida. Como en otros contextos de inmunodepresión, la meningitis es la principal manifestación clínica de la criptococosis. *Toxoplasma gondii*, otro frecuente invasor del sistema nervioso central en el sida, produce encefalitis y es responsable del 50% de todas las lesiones con efecto de masa en el sistema nervioso central.

El virus JC, un papovavirus humano, es otra causa importante de infección del sistema nervioso central en pacientes infectados por VIH. Produce leucoencefalopatía multifocal progresiva (v. capítulo 28). La *infección por el virus del herpes simple* se manifiesta por ulceraciones mucocutáneas que afectan a la boca, el esófago, los genitales externos y la región perianal. La *diarrea persistente*, que es frecuente en pacientes no tratados con sida avanzado, con frecuencia está producida por infecciones por protozoos, como *Cryptosporidium*, *Isospora belli* o microsporidios. Estos pacientes tienen diarrea acuosa abundante crónica con pérdida masiva de líquido. También se puede producir diarrea por la infección por bacterias entéricas, como *Salmonella* y *Shigella*, así como por *M. avium-intracellulare*.

Tumores

Los pacientes con sida tienen una incidencia elevada de algunos tumores, especialmente *sarcoma de Kaposi* (SK), linfoma no hodgkiniano de linfocitos B, cáncer cervical en mujeres y cáncer anal en hombres.¹⁵⁶ Se estima que del 25 al 40% de los pacientes infectados por VIH y no tratados finalmente presentarán una neoplasia maligna. Una característica frecuente de estos tumores es que se piensa que están producidos por virus de ADN oncogénos, como virus del herpes del sarcoma de Kaposi (sarcoma de Kaposi), VEB (linfoma de linfocitos B) y virus del papiloma humano (carcinoma cervical y anal). Incluso en personas sanas, cualquiera de estos virus puede causar infecciones latentes que son controladas por un sistema inmunitario competente. El aumento del riesgo de neoplasias malignas en pacientes con sida se debe principalmente a la imposibilidad de contener las infecciones y a la reactivación de los virus, además de una disminución de la inmunidad antitumoral.

Sarcoma de Kaposi. El sarcoma de Kaposi, un tumor vascular que suele considerarse infrecuente en EE. UU., es la neoplasia más frecuente en pacientes con sida. La morfología del SK y su aparición en pacientes no infectados por VIH se discuten en el capítulo 11. Al inicio de la epidemia de sida, hasta el 30% de los hombres homosexuales o bisexuales infectados tenía SK, pero en los últimos años, con el uso de la TARGA, ha habido una disminución marcada de su incidencia, desde 15 casos por cada 1.000 personas-años hasta menos de 5 casos.¹⁵⁷

Las lesiones del SK se caracterizan por proliferación de células fusiformes que expresan marcadores de células endoteliales (vasculares

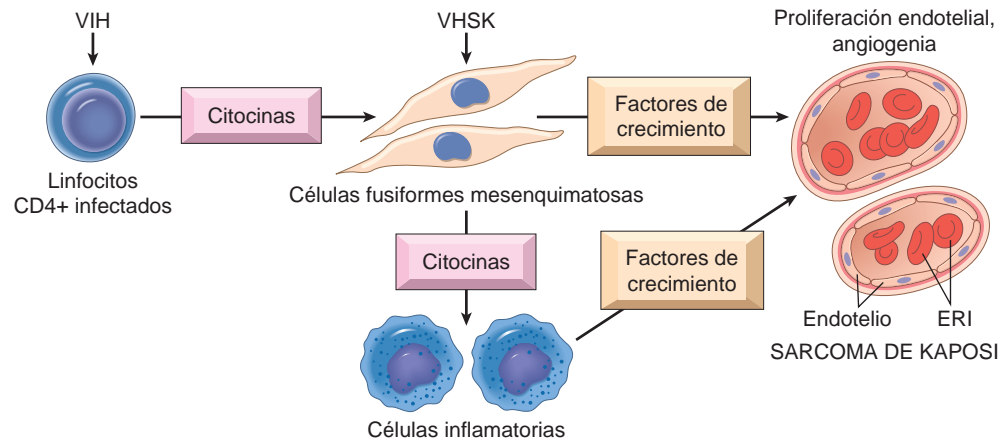


FIGURA 6-49 Supuesta patogenia del sarcoma de Kaposi (SK). Participación propuesta del VIH, el virus del herpes del SK (VHSK; VHH8) y las citocinas en la aparición del SK. Las citocinas son sintetizadas por las células mesenquimatosas infectadas por el VHSK, o por los linfocitos CD4+ infectados por el VIH. Los linfocitos B también se pueden infectar por el VHSK; son las probables células de los linfomas de las cavidades corporales, también asociados a la infección por el VHSK, aunque no está clara su participación en el SK.

o linfáticas) y de células musculares lisas (v. capítulo 11). También hay profusión de espacios vasculares similares a hendiduras, lo que indica que las lesiones se pueden originar en precursores mesenquimatosos primitivos de conductos vasculares. Además, las lesiones del SK tienen infiltrados de células inflamatorias crónicas. Muchas de las características del SK indican que no es un tumor maligno (a pesar de su ominoso nombre).¹⁵⁸ Por ejemplo, las células fusiformes de muchas lesiones de SK son policlonales u oligoclonales, aunque las lesiones más avanzadas habitualmente muestran monoclonalidad. Las células fusiformes de muchas lesiones de SK son diploides y dependen de factores de crecimiento para su proliferación. Cuando estas células se implantan por vía subcutánea en ratones inmunodeficientes, no forman tumores, sino que inducen transitoriamente la formación de nuevos vasos sanguíneos similares a hendiduras y la presencia de infiltrados inflamatorios en el tejido circundante. Estos elementos recuerdan a las características del SK humano, pero, sorprendentemente, son de origen murino, y cuando las células del SK humano involucionan, estos elementos también regresan. De acuerdo con estas observaciones, el modelo actual de la patogenia del SK es que las células fusiformes producen factores proinflamatorios y angiogénicos que atraen a los componentes inflamatorio y neovascular de la lesión, y estos últimos componentes aportan señales que favorecen la supervivencia o el crecimiento de las células fusiformes (fig. 6-49).

Pero ¿qué inicia este ciclo de acontecimientos? Hay datos convincentes de que el propio VIH no es el responsable, y que el SK está producido por el *virus herpes del SK* (VHSK), también llamado *virus herpes humano 8* (VHH8).¹⁵⁹ Estudios epidemiológicos y moleculares han establecido el vínculo entre el VHSK y la aparición del SK. El ADN del VHSK se encuentra en prácticamente todas las lesiones del SK, incluyendo las que aparecen en poblaciones negativas para el VIH, y en las lesiones el VHSK está sorprendentemente localizado en las células fusiformes, que presentan una infección predominantemente latente. Sin embargo, la infección por el VHSK, aunque es necesaria para la aparición del SK, no es suficiente, y son necesarios factores adicionales. En la forma relacionada con el sida, ese cofactor es claramente el VIH. (Todavía se desconocen los cofactores importantes en el SK no asociado al VIH.) Sigue habiendo debate sobre cómo contribuye exactamente el VIH a la aparición del SK. El modelo más sencillo es que la inmunodepresión mediada por el VIH permite la diseminación generalizada del VHSK en el anfitrión, lo que permite que acceda a más células fusiformes y las ponga en el camino hacia

un crecimiento incontrolado. Otra idea es que los linfocitos T infectados por el VIH producen citocinas u otras proteínas que favorecen la proliferación y la supervivencia de las células fusiformes. Es evidente que estas posibilidades no son mutuamente excluyentes.

Tampoco está claro el mecanismo exacto por el que la infección por el VHSK produce SK.¹⁵⁸ Al igual que otros virus del herpes, el VHSK establece una infección latente durante la cual se producen varias proteínas con posibles funciones en la estimulación de la proliferación de las células fusiformes y la prevención de la apoptosis. Las mismas incluyen un homólogo vírico de la ciclina D y varios inhibidores de p53. Estas proteínas podrían dar a las células con infección latente una ventaja de supervivencia y crecimiento *in vivo* que les permitiría comenzar a proliferar. Pero, además de la infección latente, una pequeña subpoblación de células del SK experimenta replicación vírica lítica, con muerte celular y liberación de la progenie vírica. El ciclo lítico del VHSK es notable por su producción de numerosas moléculas de transducción de señales paracrinas, como un homólogo vírico de la citocina IL-6 y varias quimiocinas. Estas últimas probablemente tienen funciones importantes en el desencadenamiento de los infiltrados inflamatorios, que son una característica importante del SK. Todavía no está clara la contribución de la IL-6 vírica. Otra proteína vírica que se produce durante la infección lítica es un receptor acoplado a una proteína G y activo de forma constitutiva. Esta proteína ha atraído atención, porque su expresión activa la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que puede favorecer la angiogénica en el tejido circundante. Es interesante señalar que la expresión del receptor vírico acoplado a la proteína G en ratones transgénicos da lugar a la aparición de espacios neovasculares que recuerdan vagamente a los del SK. Por lo tanto, hay muchos motivos para creer que la infección tanto latente como lítica por el VHSK contribuye a la patogenia del SK.

La infección por el VHSK no está restringida a las células endoteliales. El virus se relaciona filogenéticamente con la subfamilia linfotrópica de los virus del herpes (virus del herpes- γ); en concordancia con esto, su genoma se encuentra en los linfocitos B de los pacientes infectados. De hecho, la infección por VHSK también está asociada a linfomas poco frecuentes de linfocitos B en pacientes con sida (llamados *linfomas primarios de derrames de cavidades corporales*) y con la enfermedad de Castleman multicéntrica, un trastorno linfoproliferativo de los linfocitos B.

Desde el punto de vista clínico, el SK asociado al sida es bastante diferente de la forma esporádica (v. capítulo 11). En los pacientes

infectados por VIH, el tumor habitualmente es generalizado y afecta a la piel, las membranas mucosas, el tubo digestivo, los ganglios linfáticos y los pulmones. Los tumores también tienden a ser más agresivos que el SK clásico.

Linfomas. Los *linfomas relacionados con el sida* se pueden dividir en tres grupos de acuerdo con su localización: linfomas sistémicos, linfomas primarios del sistema nervioso central y linfomas de las cavidades corporales.¹⁶⁰ Los linfomas sistémicos afectan a los ganglios linfáticos además de a focos viscerales, extraganglionares; constituyen el 80% de todos los linfomas relacionados con el sida. El sistema nervioso central es la localización extraganglionar que se afecta con más frecuencia, seguida por el tubo digestivo y, con menos frecuencia, prácticamente cualquier otra localización, como la órbita, las glándulas salivales y el pulmón. La inmensa mayoría de estos linfomas son tumores agresivos de linfocitos B que aparecen a una edad avanzada (v. capítulo 13). Además de estar afectado con frecuencia por linfomas no hodgkinianos sistémicos, el sistema nervioso central es también la localización primaria de la afectación linfomatosas en el 20% de los pacientes infectados por el VIH que presentan linfomas. El linfoma primario del sistema nervioso central es 1.000 veces más frecuente en pacientes con sida que la población general. Los linfomas de las cavidades corporales son infrecuentes, pero han atraído la atención debido a su manifestación poco habitual como derrames pleurales, peritoneales o pericárdicos.

La patogenia de los linfomas de linfocitos B asociados al sida probablemente incluya una activación policlonal mantenida de los linfocitos B, seguida por la aparición de poblaciones monoclonales u oligoclonales de linfocitos B. Se piensa que durante el frenesí de la proliferación, algunos clones experimentan mutaciones o translocaciones cromosómicas que afectan a oncogenes o genes supresores tumorales, y posteriormente experimentan transformación neoplásica (v. capítulo 7). Hay datos morfológicos de activación de los linfocitos B en los ganglios linfáticos, y se piensa que esta activación de los linfocitos B es multifactorial. Los pacientes con sida tienen concentraciones elevadas de varias citocinas, algunas de las cuales, como la IL-6, son factores de crecimiento de los linfocitos B. Además, parece estar implicado el VEB, que se sabe que es un mitógeno policlonal de los linfocitos B. La mitad de los linfomas sistémicos de linfocitos B y prácticamente todos los linfomas primarios del sistema nervioso central tienen una infección latente por el VEB. Otro dato de la infección por el VEB es la leucoplaquia vellosa bucal (proyecciones blancas en la lengua), debida a una proliferación epidermoide de la mucosa oral dirigida por el VEB (v. capítulo 16). Los casos en los que no se pueden detectar las huellas moleculares de la infección por el VEB, otros virus y microorganismos distintos pueden iniciar la proliferación policlonal de los linfocitos B. No hay evidencia de que por sí mismo el HIV sea capaz de producir una transformación neoplásica. De forma uniforme, los infrecuentes linfomas primarios con derrame de las cavidades corporales están infectados de forma latente por el VHSK, como ya se ha discutido.

Con la prolongación de la supervivencia ha aumentado continuamente el número de pacientes con sida que presenta linfoma no hodgkiniano. Actualmente, se piensa que aproximadamente el 6% de los pacientes con sida presenta linfoma a lo largo de toda su vida. Así, el riesgo de presentar linfoma no hodgkiniano es aproximadamente 120 veces mayor que en la población general. Al contrario del SK, la inmunodeficiencia está claramente implicada como factor predisponente fundamental. Parece que los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ menores de 50 por microlitro tienen un riesgo muy elevado.

Otros tumores. Además del SK y de los linfomas, los pacientes con sida también tienen un aumento de la incidencia de carcinoma del

cuello uterino y de cáncer anal. Esto se debe muy probablemente a la reactivación de la infección latente por el virus del papiloma humano (VPH) como consecuencia de la inmunodepresión.¹⁶¹ Se piensa que este virus está íntimamente asociado al carcinoma epidermoide del cuello uterino y a sus lesiones precursoras, displasia cervical y carcinoma *in situ* (v. capítulos 7 y 22). La displasia cervical asociada al VPH es 10 veces más frecuente en mujeres infectadas por VIH que en mujeres no infectadas que acuden a clínicas de planificación familiar. Por lo tanto, se recomienda que la exploración ginecológica forme parte del estudio sistemático de las mujeres infectadas por VIH.

Enfermedad del sistema nervioso central

La afectación del sistema nervioso central es una manifestación frecuente e importante del sida. El 90% de los pacientes tiene alguna forma de afectación neurológica en la autopsia, y del 40 al 60% tiene disfunción neurológica evidente clínicamente. Es importante señalar que, en algunos pacientes, las manifestaciones neurológicas pueden ser la única manifestación, o la manifestación más temprana, de la infección por el VIH. Además de las infecciones oportunistas y las neoplasias, se producen varias alteraciones neuropatológicas determinadas por el virus, como meningoencefalitis autolimitada, que se produce en el momento de la seroconversión, meningitis aséptica, mielopatía vacuolar, neuropatías periféricas y, con más frecuencia, encefalopatía progresiva, denominada clínicamente complejo de sida-demenia (v. capítulo 28).

Efecto del tratamiento con fármacos antirretrovíricos sobre la evolución clínica de la infección por VIH

La introducción de nuevos fármacos antirretrovíricos que actúan sobre la transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa del virus ha modificado la manifestación clínica del sida. Estos fármacos se administran combinados para reducir la aparición de mutantes que presenten resistencia a cualquiera de ellos en forma aislada; los regímenes terapéuticos habitualmente se denominan *tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA)* o *tratamiento antirretrovírico combinado*. Se han desarrollado más de 25 fármacos antirretrovíricos de seis clases de fármacos diferentes para el tratamiento de la infección por el VIH. Cuando se utiliza una combinación de al menos tres fármacos eficaces en un paciente motivado y cumplidor, de forma invariable la replicación del VIH se reduce hasta por debajo del nivel de cuantificación (<50 copias de ARN por mililitro). Aun cuando aparezca un virus resistente a un fármaco, hay varias opciones de segunda y de tercera línea para suprimir de nuevo el virus. Una vez que se ha suprimido el virus, se detiene la pérdida progresiva de linfocitos T CD4+. Durante un período de varios años aumenta lentamente el recuento de linfocitos T CD4+ periféricos, y con frecuencia vuelve hasta un nivel normal (aunque por motivos que no están claros una proporción significativa de pacientes con supresión de la viremia no llega a reconstituir por completo el recuento normal de linfocitos T CD4+). Con el uso de estos fármacos, en EE. UU. la tasa de mortalidad anual por sida ha disminuido desde su máximo de 16 a 18 por cada 100.000 personas en 1995-1996, hasta aproximadamente 4 por cada 100.000 en 2005. Muchos trastornos asociados al sida, como las infecciones oportunistas por *P. jiroveci* y el SK, son muy infrecuentes actualmente. Debido a la gran reducción de la mortalidad, un número creciente de personas vive con VIH, pero como no están libres del virus, hay un riesgo elevado de propagar la infección.

A pesar de estas llamativas mejoras, se han producido varias complicaciones asociadas a la infección por el VIH y a su tratamiento. Algunos pacientes con enfermedad avanzada que reciben terapia

antirretrovírica presentan un deterioro clínico paradójico durante el período de recuperación del sistema inmunitario. Esto se produce a pesar de un aumento del recuento de los linfocitos T CD4+ y de la reducción de la viremia. Esto se ha denominado *síndrome inflamatorio de la reconstitución inmunitaria*.¹⁶² Se desconoce su causa, aunque se ha propuesto que es una regulación inadecuada de la respuesta del anfitrión a la elevada carga antigénica de los microorganismos persistentes. Tal vez la complicación más importante de la TARGA a largo plazo se refiere a una serie evolutiva de efectos tóxicos a largo plazo, que incluyen, entre otros, lipoatrofia (pérdida de la grasa facial), lipohipertrofia (exceso de depósito central de grasa), elevación de los lípidos, resistencia insulínica, neuropatía periférica, enfermedad cardiovascular prematura, nefropatía y disfunción hepática. No se han definido los mecanismos subyacentes a estos efectos tóxicos. Finalmente, actualmente se acepta que la morbilidad no relacionada con el sida es mucho más frecuente que la morbilidad clásica relacionada con el sida en los pacientes tratados a largo plazo con TARGA. Las principales causas de morbilidad son cáncer (incluyendo cánceres que no se piensa que se relacionen con VIH), enfermedad cardiovascular acelerada, nefropatía y hepatopatía. Muchas de estas complicaciones se producen a una edad más temprana en pacientes infectados por VIH que en personas no infectadas por este virus. Se desconoce el mecanismo de estas complicaciones no relacionadas con el sida, aunque puede estar implicada la inflamación persistente y/o la disfunción de los linfocitos T.

Morfología. Los cambios anatómicos de los tejidos (con la excepción de las lesiones del encéfalo) no son específicos ni diagnósticos. En general, las características anatomopatológicas del sida incluyen las de las infecciones oportunistas generalizadas, el SK y los tumores linfocíticos. La mayoría de estas lesiones se analiza en otros capítulos, porque también aparecen en personas que no tienen infección por VIH. Las lesiones del sistema nervioso central se describen en el capítulo 28.

Las piezas de biopsia de los ganglios linfáticos aumentados de tamaño en las fases iniciales de la infección por el VIH muestran una **marcada hiperplasia folicular**. Las zonas del manto que rodean a los folículos están atenuadas, por lo que los centros germinales parecen fusionarse con el área interfolicular. Estos cambios, que afectan principalmente a las áreas de linfocitos B del ganglio, son los reflejos morfológicos de la activación policlonal de los linfocitos B y la hipergammaglobulinemia que se ven en pacientes con sida. Mediante microscopía electrónica e hibridación *in situ*, se pueden detectar partículas del VIH en los centros germinales. Aquí parecen concentrarse en las prolongaciones de las células dendríticas foliculares, posiblemente atrapadas en forma de inmunocomplejos. Durante la fase temprana de la infección por VIH, se puede encontrar el ADN vírico en el interior de los núcleos de los linfocitos T CD4+ localizados predominantemente en las regiones parafooliculares. La hiperplasia de los linfocitos B también se manifiesta en la médula ósea, que típicamente contiene números elevados de células plasmáticas, y en los frotis de la sangre periférica, que con frecuencia demuestran eritrocitos en pila de monedas, el apilamiento anormal de los eritrocitos que se debe a la hipergammaglobulinemia.

Con la progresión de la enfermedad desaparece el frenesí de la proliferación de los linfocitos B, y da lugar a un patrón

de involución folicular grave. Los folículos tienen depleción celular y **se altera la red organizada de las células dendríticas foliculares**. Los centros germinales incluso se pueden hialinizar. Durante esta fase avanzada, se reduce la cantidad de virus en los ganglios, en parte debido a la alteración de las células dendríticas foliculares. Estos folículos «agotados» están atróficos y son pequeños, y pueden albergar numerosos patógenos oportunistas. Debido a la profunda inmunodepresión, la respuesta inflamatoria frente a infecciones tanto en los ganglios linfáticos como en las localizaciones extraganglionares puede ser escasa o atípica. Por ejemplo, las micobacterias pueden no dar lugar a la formación de granulomas, porque hay deficiencia de los linfocitos CD4+. En los ganglios linfáticos de aspecto vacío y en otros órganos, la presencia de los microorganismos infecciosos no puede ser evidente fácilmente sin tinciones especiales. Como cabría esperar, la depleción linfocítica no está limitada a los ganglios; en fases posteriores del sida, el bazo y el timo también parecen estar «desiertos».

A pesar de los espectaculares avances en el conocimiento de la infección por el VIH, el pronóstico de los pacientes con sida sigue siendo sombrío. Aunque con un tratamiento farmacológico eficaz la tasa de mortalidad ha disminuido en EE. UU., los pacientes tratados siguen teniendo ADN vírico en los tejidos linfáticos. De hecho, hay datos convincentes de que incluso los pacientes tratados que permanecen asintomáticos, con concentraciones plasmáticas del virus prácticamente indetectables durante años, presentan infección activa si interrumpen el tratamiento. ¿Puede haber una curación con el virus persistente? Aunque se han hecho muchos esfuerzos para elaborar una vacuna, aún se deben superar muchos obstáculos antes de que la profilaxis con vacunas sea una realidad.^{163,164} Análisis moleculares han mostrado un alarmante grado de polimorfismo en los aislados víricos de diferentes pacientes, lo que hace que la tarea de fabricar una vacuna sea muy difícil. Esta tarea se complica aún más por el hecho de que todavía no se conocen del todo los correlatos de la protección inmunitaria. Por lo tanto, actualmente la prevención, las medidas eficaces de salud pública y los fármacos antirretrovíricos siguen siendo los pilares de la lucha contra el sida.

Amiloidosis

Se sospecha que mecanismos inmunitarios contribuyen a un gran número de enfermedades, además de las que se han descrito en estos capítulos. Algunas de las entidades se analizan en los capítulos que tratan cada órgano y sistema individual. La amiloidosis se describe aquí, porque es una enfermedad sistémica que puede afectar a componentes del sistema inmunitario, aunque probablemente la patogenia de la enfermedad se relacione con un plegamiento anormal de la proteína, y las alteraciones inmunitarias se asocian únicamente a algunas formas de amiloidosis.

El amiloide es una sustancia proteínica patológica que se deposita en el espacio extracelular de diversos tejidos y órganos del cuerpo en una amplia variedad de situaciones clínicas. Como el depósito de amiloide aparece insidiosamente y en ocasiones de forma misteriosa, su reconocimiento clínico en último término depende de la identificación morfológica de esta sustancia diferenciada en piezas de biopsia adecuadas. Con microscopía óptica y tinciones de hematoxilina y eosina, el amiloide

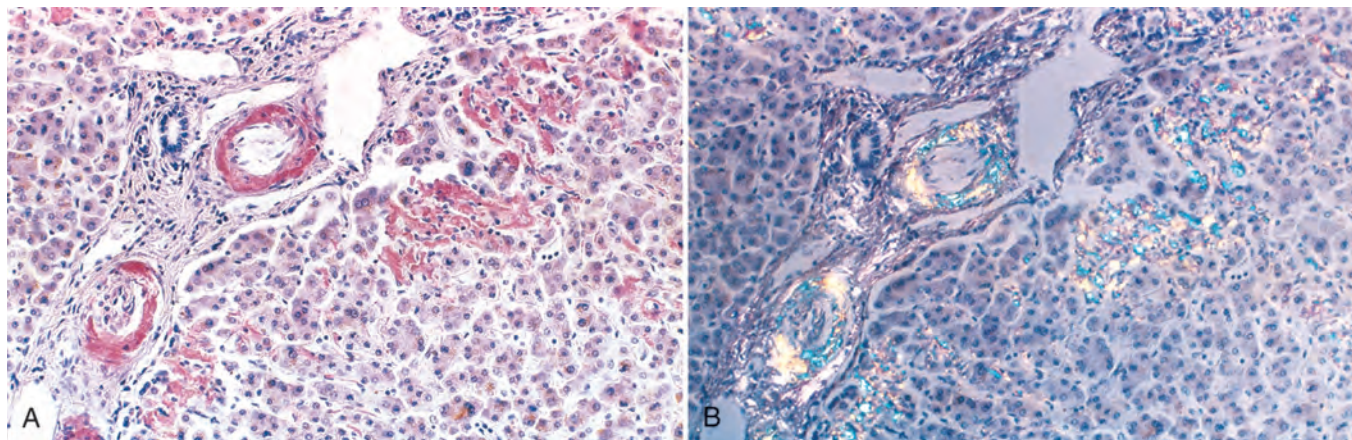


FIGURA 6-50 Amiloidosis. **A.** Un corte del hígado teñido con rojo Congo muestra depósitos de color rosa-rojo de amiloide en las paredes de los vasos sanguíneos y a lo largo de los sinusoides. **B.** Obsérvese la birrefringencia verde manzana de los depósitos cuando se observan con microscopio de luz polarizada. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell and Sandy Hinton, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas TX.)

aparece como una sustancia extracelular hialina, eosinófila y amorfa, que cuando se acumula de forma progresiva envuelve las células adyacentes y produce atrofia por presión de las mismas. Para diferenciar el amiloide de otros depósitos hialinos (p. ej., colágeno y fibrina) se utilizan diversas técnicas histoquímicas, que se describen más adelante. Tal vez la más utilizada sea la tinción de rojo Congo, que con luz normal da un color rosa o rojo a los depósitos tisulares, aunque es más llamativa y específica la birrefringencia verde manzana del amiloide teñido cuando se observa con microscopio de luz polarizada (fig. 6-50).

Aunque todos los depósitos tienen un aspecto y unas características tintoriales uniformes, *el amiloide no es una entidad diferenciada químicamente*.¹⁶⁵ Hay tres formas bioquímicas mayores y varias menores, que se depositan mediante mecanismos patogénicos diferentes, por lo que *no se debe considerar que la amiloidosis sea una única enfermedad; por el contrario, es un grupo de enfermedades que tienen en común el depósito de proteínas de aspecto similar*. En el centro de la similitud morfológica está la organización física notablemente uniforme de la proteína del amiloide, que consideraremos primero.

Propiedades de las proteínas del amiloide

Naturaleza física del amiloide

Con microscopía electrónica se ve que el amiloide está formado en gran medida por fibrillas continuas y no ramificadas, con un diámetro de aproximadamente 7,5 a 10 nm. Esta estructura que se ve en la microscopía electrónica es idéntica en todos los tipos de amiloidosis. La cristalografía de rayos X y la espectroscopia infrarroja muestran una conformación característica en lámina plegada β con reticulación (fig. 6-51). Se ve esta configuración independientemente de la situación clínica o de la composición química, y es responsable de la tinción diferencial con rojo Congo y de la birrefringencia del amiloide.

Naturaleza química del amiloide

Aproximadamente el 95% del material del amiloide está formado por proteínas fibrilares, y el 5% restante es el componente P y otras proteínas. *De las más de 20 formas bioquímicamente diferentes de proteínas del amiloide que se han identificado, tres son las más frecuentes:* 1) el amiloide AL (*cadena ligera del amiloide*) procede de las cadenas ligeras de las Ig producidas por las células plasmáticas; 2) el amiloide AA (*asociada al amiloide*) procede de una proteína diferenciada distinta a las Ig que es sintetizada por el hígado, y 3) el amiloide A β es produ-

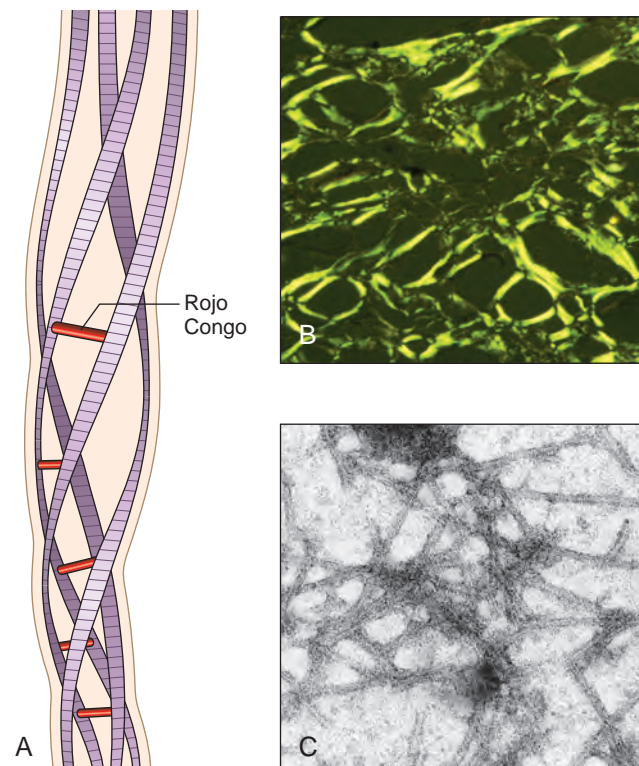


FIGURA 6-51 Estructura del amiloide. **A.** Esquema de una fibra de amiloide que muestra cuatro fibrillas (puede haber hasta seis en cada fibra) enroscadas unas alrededor de otras con una unión espaciada regularmente del colorante de rojo Congo. **B.** La tinción con rojo Congo muestra birrefringencia de color verde manzana con luz polarizada, una característica diagnóstica del amiloide. **C.** Microfotografía electrónica de fibrillas de amiloide de 7,5 a 10 nm. (Reproducido de Merlini G and Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. N Engl J Med 349:583–596, 2003, con autorización de la Massachusetts Medical Society.)

cido a partir de la proteína precursora del amiloide β y se encuentra en las lesiones cerebrales de la enfermedad de Alzheimer.

- La proteína AL está formada por cadenas ligeras de inmunoglobulinas completas, los fragmentos aminoterminales de las cadenas ligeras o ambos. La mayor parte de las proteínas AL analizadas está formada por cadenas ligeras λ o sus fragmentos, aunque en

algunos casos se han identificado cadenas κ . La proteína de la fibrilla de amiloide del tipo AL se produce a partir de las cadenas ligeras de Ig libre secretadas por una población monoclonal de células plasmáticas, y su depósito se asocia a determinadas formas de tumores de células plasmáticas (v. capítulo 13).

- La segunda clase principal de proteína de las fibrillas de amiloide (AA) no tiene homología estructural con las inmunoglobulinas. Tiene un peso molecular de 8.500 y está formada por 76 residuos de aminoácidos. Las fibrillas AA se originan por la proteólisis de un precursor de mayor tamaño (12.000 dalton) del suero llamado proteína SAA (asociada al amiloide sérico), que se sintetiza en el hígado y circula asociada a lipoproteínas de alta densidad. La producción de la proteína SAA está aumentada en estados inflamatorios como parte de la «respuesta de fase aguda»; por lo tanto, esta forma de amiloidosis se asocia a inflamación crónica, y con frecuencia se la llama *amiloidosis secundaria*.
- La proteína de β -amiloide ($A\beta$) es un péptido de 4.000 dalton que constituye el núcleo de las placas cerebrales que se encuentran en la enfermedad de Alzheimer, además de encontrarse en los depósitos de amiloide de las paredes de los vasos sanguíneos de pacientes con esta enfermedad. La proteína $A\beta$ se origina por la proteólisis de una glucoproteína transmembranaria de un tamaño mucho mayor, llamada *proteína precursora del amiloide*. Esta forma de amiloide se analiza en el capítulo 28.

Se han encontrado otras diversas proteínas diferentes desde el punto de vista bioquímico en depósitos de amiloide en diversas situaciones clínicas. Algunas de las más frecuentes son las siguientes:

- La *transtiretina (TTR)* es una proteína sérica normal que se une a la tiroxina y al retinol para transportarlos. Una forma mutante de TTR (y sus fragmentos) se deposita en un grupo de trastornos determinados genéticamente y denominados polineuropatías

amiloidóticas familiares.¹⁶⁷ Se han identificado varias mutaciones de la proteína TTR que contribuyen a su depósito en los tejidos en forma de amiloide. La TTR también se deposita en el corazón de los ancianos (amiloidosis sistémica senil), pero en estos casos la secuencia de aminoácidos de la molécula de la TTR es normal.

- Se ha identificado a la β_2 -microglobulina, un componente de las moléculas del CPH de clase I y una proteína sérica normal, como la subunidad de la fibrilla del amiloide ($A\beta_2m$) de la amiloidosis que aparece como complicación de la evolución de los pacientes sometidos a *hemodiálisis a largo plazo*.
- En una pequeña proporción de casos de enfermedades por priones del sistema nervioso central, las proteínas del prion con un plegamiento anómalo se agregan en el espacio extracelular y adquieren las características estructurales y tintoriales de la proteína del amiloide. Por lo tanto, en ocasiones se considera que las enfermedades por priones son ejemplos de amiloidosis local.

Además, siempre están presentes otros componentes menores en el amiloide. Estos incluyen el componente P del amiloide sérico, proteoglucanos y glucosaminoglucanos muy sulfatados. La proteína P del amiloide sérico puede contribuir al depósito de amiloide al estabilizar las fibrillas y reducir su eliminación.

Patogenia de la amiloidosis

La amiloidosis se debe al plegamiento anormal de las proteínas, que se depositan en forma de fibrillas en los tejidos extracelulares, y alteran la función normal.^{165,166} Las proteínas con un plegamiento anómalo con frecuencia son inestables y se agregan, lo que en último término lleva a la formación de oligómeros y fibrillas que se depositan en los tejidos. El motivo por el que diversas enfermedades se asocian a amiloidosis puede ser que todas ellas dan lugar a la producción excesiva de proteínas que son propensas a un plegamiento anormal (fig. 6-52). Las proteínas

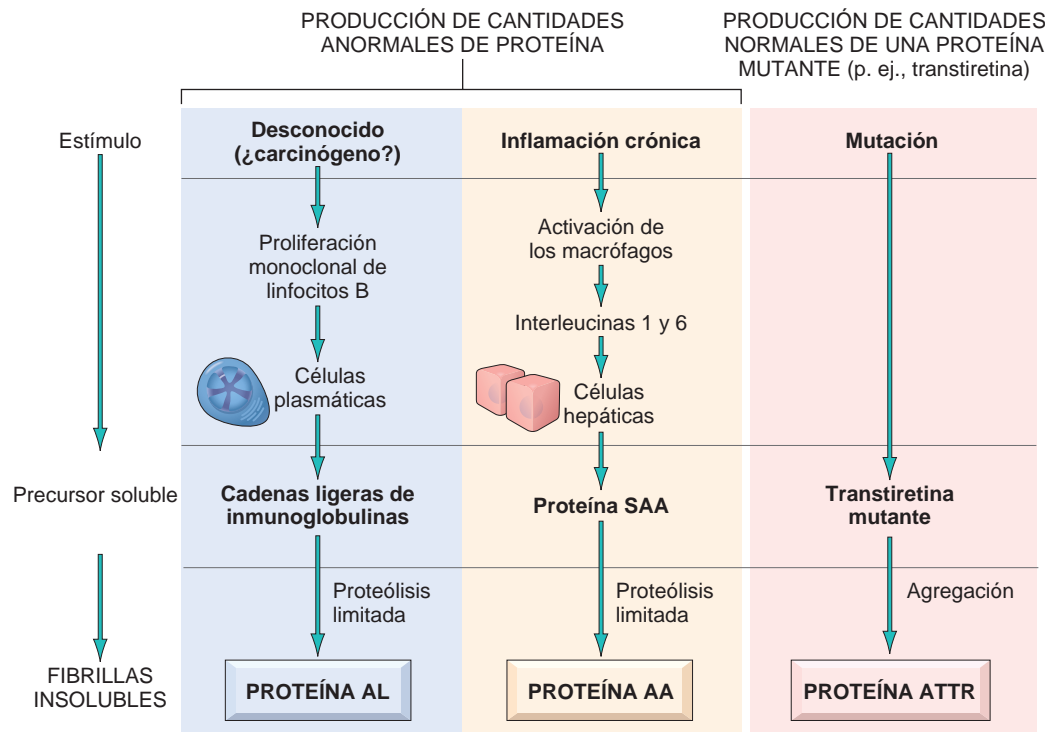


FIGURA 6-52 Patogenia de la amiloidosis, que muestra los mecanismos propuestos subyacentes al depósito de las principales formas de fibrillas de amiloide. Véanse las abreviaturas en el texto.

TABLA 6-15 Clasificación de la amiloidosis

Categoría clínico-patológica	Enfermedades asociadas	Principal proteína de las fibrillas	Proteína precursora relacionada químicamente
AMILOIDOSIS SISTÉMICA (GENERALIZADA)			
Discrasias de los inmunocitos con amiloidosis (amiloidosis primaria)	Mieloma múltiple y otras proliferaciones monoclonales de células plasmáticas	AL	Cadenas ligeras de inmunoglobulinas, principalmente del tipo λ
Amiloidosis sistémica reactiva (amiloidosis secundaria)	Enfermedades inflamatorias crónicas	AA	SAA
Amiloidosis asociada a hemodiálisis	Insuficiencia renal crónica	A β_2 m	β_2 -microglobulina
AMILOIDOSIS HEREDITARIA			
Fiebre mediterránea familiar		AA	SAA
Neuropatías amiloidóticas familiares (varios tipos)		ATTR	Transtiretina
AMILOIDOSIS SENIL SISTÉMICA		ATTR	Transtiretina
AMILOIDOSIS LOCALIZADA			
Cerebral senil	Enfermedad de Alzheimer	Ab	APP
Endocrina		A Cal	Calcitonina
Carcinoma medular de tiroides	Diabetes de tipo 2	AIAPP	Péptido amiloide de los islotes
Islotes de Langerhans		AANF	Factor natriurético auricular
Amiloidosis auricular aislada			

que forman amiloide se encuadran en dos categorías generales: 1) proteínas normales que tienen una tendencia inherente a plegarse de forma inadecuada, asociarse y formar fibrillas, y a hacerlo cuando se producen en cantidades elevadas, y 2) proteínas mutantes que son propensas al plegamiento anormal y a su posterior agregación.

En condiciones normales, las proteínas que tienen un plegamiento anormal son degradadas en el interior de la célula en los proteasomas, o extracelularmente por los macrófagos. Parece que en la amiloidosis fallan estos mecanismos de control de calidad, de modo que se acumula fuera de las células una cantidad excesiva de una proteína plegada inadecuadamente. Este mecanismo propuesto puede explicar la mayor parte de las formas de amiloidosis. Por ejemplo, la proteína SAA es sintetizada por las células hepáticas bajo la influencia de citocinas como IL-6 e IL-1, que se producen durante la inflamación; por lo tanto, una inflamación prolongada da lugar a una elevación de la concentración de SAA. Sin embargo, el aumento de la producción de SAA en sí mismo no es suficiente para el depósito de amiloide. Hay dos posibles explicaciones para este fenómeno. De acuerdo con una de ellas, la proteína SAA normalmente es degradada para dar productos finales solubles por la acción de enzimas derivadas de los monocitos. Cabe esperar que los individuos que presentan amiloidosis tengan un defecto enzimático que lleva a una escisión incompleta de la proteína SAA, lo que genera moléculas insolubles de AA. De forma alternativa, una alteración estructural determinada genéticamente de la propia molécula de SAA hace que sea resistente a la degradación por los macrófagos.

En la amiloidosis familiar, el depósito de TTR en forma de fibrillas de amiloide no se debe a la sobreproducción de TTR. Se ha propuesto que alteraciones estructurales determinadas genéticamente hacen que la TTR sea propensa al plegamiento anormal y a la agregación, y que sea resistente a la proteólisis.

Clasificación de la amiloidosis

Como una determinada forma bioquímica de amiloide (p. ej., AA) se puede asociar a depósito de amiloide en diversas situaciones clí-

nicas, en nuestro análisis seguimos una clasificación bioquímica-clínica combinada (tabla 6-15). El depósito de amiloide puede ser *sistémico* (generalizado), con afectación de varios sistemas orgánicos, o puede estar *localizado*, cuando los depósitos están limitados a un único órgano, como el corazón.

Según los datos clínicos, el patrón sistémico, o generalizado, se clasifica en *amiloidosis primaria*, cuando se asocia a algún trastorno de los inmunocitos, y *amiloidosis secundaria*, cuando aparece como complicación de una enfermedad inflamatoria crónica o un proceso destructor de tejidos.¹⁶⁷ La *amiloidosis hereditaria* o *familiar* constituye un grupo distinto, aunque heterogéneo, con varios patrones diferenciados de afectación orgánica.

Amiloidosis primaria: discrasias de inmunocitos con amiloidosis

El amiloide de esta categoría habitualmente tiene distribución sistémica y es del tipo AL. Con aproximadamente 1.275 a 3.200 nuevos casos cada año en EE. UU., es la forma más frecuente de amiloidosis. En muchos casos, los pacientes tienen alguna forma de discrasia de células plasmáticas. La mejor definida es la aparición de amiloidosis sistémica en el 5 al 15% de pacientes con mieloma múltiple, un tumor de células plasmáticas que se caracteriza por múltiples lesiones osteolíticas en todo el sistema esquelético (v. capítulo 13). Característicamente, los linfocitos B malignos sintetizan cantidades anormales de una única Ig específica (gammapatía monoclonal), que produce una espiga de proteína M (del mieloma) en la electroforesis del suero. Además de la síntesis de moléculas de Ig completas, se pueden elaborar únicamente las cadenas ligeras (denominadas *proteína de Bence-Jones*) de la variedad κ o λ , y se pueden encontrar en el suero. En virtud del pequeño tamaño molecular de la proteína de Bence-Jones, con frecuencia se excreta en la orina. Los depósitos de amiloide contienen la misma proteína de la cadena ligera. Casi todos los pacientes con mieloma que presentan amiloidosis tienen proteínas de Bence-Jones en el suero o en la orina, o en ambos, aunque la inmensa

mayoría de pacientes con mieloma que tienen cadenas ligeras libres no presenta amiloidosis. Por lo tanto, es evidente que *la presencia de las proteínas de Bence-Jones, aunque es necesaria, en sí misma no es suficiente para producir amiloidosis*. Otros factores, como el tipo de cadena ligera producida (*potencial amiloidógeno*) y la susceptibilidad a la degradación, pueden influir en si las proteínas de Bence-Jones se depositan o no como amiloide.

La inmensa mayoría de pacientes con amiloide AL no tiene mieloma múltiple clásico ni ninguna otra neoplasia evidente de linfocitos B; tradicionalmente, se han clasificado estos casos como amiloidosis primaria, porque los datos clínicos derivan de los efectos del depósito de amiloide, sin ninguna otra enfermedad asociada. Sin embargo, en prácticamente todos estos casos se pueden encontrar inmunoglobulinas monoclonales o cadenas ligeras libres, o ambas, en el suero o en la orina. La mayoría de estos pacientes también tiene un ligero aumento del número de células plasmáticas en la médula ósea, que probablemente secretan los precursores de la proteína AL. Es evidente que estos pacientes tienen una discrasia de células plasmáticas subyacente en la que la producción de una proteína anormal, y no la producción de masas tumorales, es la manifestación predominante.

Amiloidosis sistémica reactiva

Los depósitos de amiloide en este patrón tienen distribución sistémica y están formados por la proteína AA. Esta categoría se denominaba previamente *amiloidosis secundaria*, porque es secundaria a una enfermedad inflamatoria asociada. En otro tiempo, la tuberculosis, las bronquiectasias y la osteomielitis crónica eran las enfermedades subyacentes más importantes, pero con la introducción de una quimioterapia antimicrobiana eficaz ha disminuido la importancia de estas enfermedades. Actualmente es más frecuente que la amiloidosis sistémica reactiva aparezca como complicación de la artritis reumatoide, de otros trastornos del tejido conjuntivo (como la espondilitis anquilosante) y de la enfermedad inflamatoria intestinal, particularmente la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. De estas enfermedades, la que se asocia con más frecuencia a amiloidosis es la artritis reumatoide. Se ha descrito que se produce amiloidosis aproximadamente en el 3% de los pacientes con artritis reumatoide, y es clínicamente significativa en la mitad de los pacientes afectados. Los consumidores de heroína que se inyectan la droga por vía subcutánea también tienen una elevada tasa de incidencia de amiloidosis generalizada por amiloide AA. Las infecciones cutáneas crónicas asociadas a la inyección subcutánea (*skin-popping*) de los narcóticos parecen ser responsables de la amiloidosis. También se puede producir amiloidosis sistémica reactiva asociada a tumores no derivados de los inmunocitos, de los cuales los más frecuentes son el carcinoma de células renales y el linfoma de Hodgkin.

Amiloidosis asociada a la hemodiálisis

Los pacientes tratados con hemodiálisis a largo plazo por insuficiencia renal presentan amiloidosis como consecuencia del depósito de β_2 -microglobulina. Esta proteína está presente a concentraciones elevadas en el suero de los pacientes con nefropatía y se retiene en la circulación, porque no se puede filtrar a través de las membranas de diálisis. Los pacientes con frecuencia consultan por síndrome del túnel carpiano debido al depósito de β_2 -microglobulina. En algunas series, más de la mitad de los pacientes sometidos a diálisis a largo plazo (>20 años) presentaron depósitos de amiloide en las membranas sinoviales, las articulaciones o las vainas tendinosas.

Amiloidosis heredofamiliar

Se han descrito diversas formas familiares de amiloidosis. La mayoría de ellas es poco frecuente y aparece en zonas geográficas limitadas. La más frecuente y mejor estudiada es una enfermedad recesiva autosómica llamada *fiebre mediterránea familiar*.¹⁶⁸ Es un síndrome «autoinflamatorio» asociado a una producción anormalmente elevada de la citocina IL-1, y se caracteriza clínicamente por episodios de fiebre acompañada de inflamación de las superficies serosas, como peritoneo, pleura y membrana sinovial. El gen de la fiebre mediterránea familiar codifica una proteína llamada *pirina* (por su relación con la fiebre), que forma parte de un grupo de proteínas que regulan las reacciones inflamatorias mediante la producción de citocinas proinflamatorias (v. capítulo 2).^{169,170} Este trastorno aparece fundamentalmente en personas de origen armenio, judío sefardí y árabe. En ocasiones, se asocia a amiloidosis generalizada. Las proteínas de las fibrillas de amiloide están formadas por proteínas AA, lo que indica que esta forma de amiloidosis se relaciona con episodios recurrentes de inflamación.

Al contrario de la fiebre mediterránea familiar, un grupo de trastornos familiares dominantes autosómicos se caracteriza por depósito de amiloide predominantemente en los nervios periféricos y autónomos. Estas polineuropatías amiloidóticas familiares se han descrito en diversas partes del mundo. Como ya se ha mencionado, en todos estos trastornos genéticos las fibrillas están formadas por TTR mutante.

Amiloidosis localizada

En ocasiones, los depósitos de amiloide están limitados a un único órgano o tejido sin afectación de otra parte del cuerpo. Los depósitos pueden producir masas nodulares detectables macroscópicamente o pueden ser evidentes únicamente en el estudio microscópico. Los depósitos nodulares de amiloide se encuentran la mayoría de las veces en pulmón, laringe, piel, vejiga urinaria, lengua y región periocular. Con frecuencia hay infiltrados de linfocitos y células plasmáticas en la periferia de estas masas de amiloide. Al menos en algunos casos el amiloide está formado por la proteína AL, por lo que puede representar una forma localizada de amiloide derivado de inmunocitos.

Amiloide endocrino

Se pueden encontrar depósitos microscópicos de amiloide localizado en algunos tumores endocrinos, como carcinoma medular de la glándula tiroides, tumores insulares del páncreas, feocromocitomas y carcinomas indiferenciados del estómago, y en los islotes de Langerhans de pacientes con diabetes mellitus de tipo II. En estos contextos, las proteínas amiloidógenas parecen derivar de hormonas polipeptídicas (p. ej., carcinoma medular) o de proteínas únicas (p. ej., polipéptido amiloideo insular).

Amiloide senil

Con el envejecimiento se producen varias formas bien documentadas de depósito de amiloide. La *amiloidosis sistémica senil* se refiere al depósito sistémico de amiloide en ancianos (habitualmente en la octava y la novena décadas). Debido a la afectación dominante y la disfunción relacionada del corazón, esta forma se llamaba previamente *amiloidosis cardíaca senil*. Los pacientes sintomáticos tienen miocardiopatía restrictiva y arritmias (v. capítulo 12). El amiloide

de esta enfermedad está formado por la molécula de TTR normal. Además de la amiloidosis sistémica senil esporádica, también se ha reconocido otra forma que afecta predominantemente al corazón y que se debe al depósito de una forma mutante de TTR. Aproximadamente el 4% de la población negra estadounidense es portadora del alelo mutante, y se ha identificado miocardiopatía en pacientes tanto homocigotos como heterocigotos. Se desconoce la prevalencia precisa de los pacientes con esta mutación que presentan cardiopatía clínicamente evidente.

Morfología. No hay ningún patrón constante ni distintivo de distribución en distintos órganos o tejidos de los depósitos de amiloide en ninguna de las categorías citadas. Clásicamente están afectados los riñones, el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos, las suprarrenales y tiroides, además de otros muchos tejidos. Macroscópicamente, los órganos afectados con frecuencia están aumentados de tamaño y son firmes, y tienen aspecto céreo. Si los depósitos son suficientemente grandes, cuando se pinta la superficie cortada con yodo aparece un color amarillo que se transforma en azul violeta después de la aplicación de ácido sulfúrico.

Como ya se ha señalado, el diagnóstico histológico del amiloide se basa en sus características tintoriales. La técnica tintorial más utilizada utiliza el colorante **rojo Congo**, que con luz normal da color rosa o rojo a los depósitos de amiloide. Con luz polarizada, el amiloide teñido con rojo Congo muestra birrefringencia verde (v. fig. 6-50B). Esta reacción la comparten todas las formas de amiloide y se debe a la configuración plegada- β con formación de enlaces cruzados entre las fibrillas de amiloide. La confirmación se puede obtener mediante microscopía electrónica. Se puede distinguir el amiloide AA, AL y TTR en cortes histológicos con tinciones inmunohistoquímicas específicas. Como el patrón de afectación orgánica en las diferentes formas clínicas de amiloidosis es variable, se describe por separado la afectación de cada uno de los principales órganos.

Riñón. La amiloidosis renal es la forma más frecuente y potencialmente más grave de afectación orgánica. Macroscópicamente, los riñones pueden tener un tamaño y un color normales o, en casos avanzados, pueden estar contraídos debido a la isquemia producida por la estenosis vascular inducida por el depósito de amiloide en las paredes arteriales y arteriolas.

Histológicamente, el amiloide se deposita principalmente en los glomérulos, aunque también se afectan el tejido peritubular intersticial, las arterias y las arteriolas. Los depósitos glomerulares aparecen al principio como engrosamientos sutiles de la matriz mesangial, acompañados habitualmente por ensanchamiento irregular de las membranas basales de los capilares glomerulares. Con el tiempo, los depósitos mesangiales y los depósitos a lo largo de las membranas basales producen estenosis capilar y distorsión del penacho vascular glomerular. Con la progresión del amiloidosis glomerular se produce obliteración de las luces de los capilares, y el glomérulo obsoleto está inundado por masas confluentes o bandas anchas entrecruzadas de amiloide (fig. 6-53).

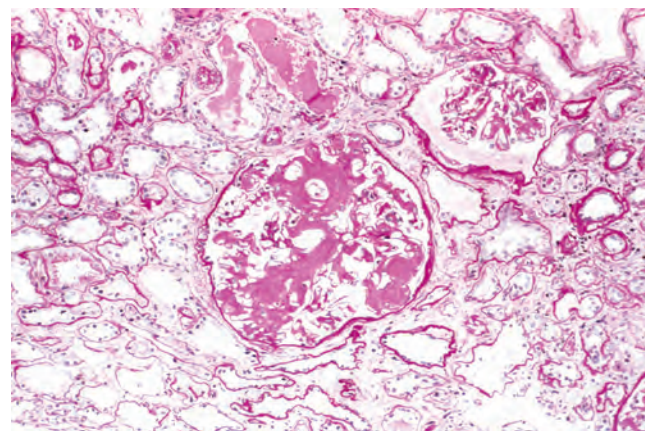


FIGURA 6-53 Amiloidosis renal. La arquitectura glomerular está obliterada casi totalmente por la acumulación masiva de amiloide.

Bazo. La amiloidosis del bazo puede pasar desapercibida macroscópicamente o puede producir una esplenomegalia moderada a marcada (hasta 800 g). Por motivos totalmente misteriosos, se pueden producir dos patrones de depósito. En uno de ellos los depósitos están limitados fundamentalmente a los folículos esplénicos, produciendo gránulos similares a tapioca en la inspección macroscópica, denominados **bazo de sagú**. En el otro patrón, el amiloide afecta a las paredes de los senos esplénicos y al armazón de tejido conjuntivo de la pulpa roja. La fusión de los depósitos iniciales da lugar a áreas grandes y geográficas de amiloidosis, dando lugar a lo que se ha denominado **bazo lardáceo**.

Hígado. Los depósitos pueden pasar desapercibidos macroscópicamente o pueden producir una hepatomegalia moderada a marcada. El amiloide aparece por primera vez en el espacio de Disse y después engloba progresivamente las células parenquimatosas hepáticas y los sinusoides adyacentes (v. fig. 6-50). Con el tiempo se produce deformidad, atrofia por presión y desaparición de los hepatocitos, dando lugar a la sustitución total de grandes áreas de parénquima hepático. Es frecuente la afectación vascular y los depósitos en las células de Kupffer. Habitualmente se conserva una función hepática normal a pesar de una afectación, en ocasiones grave, del hígado.

Corazón. Puede aparecer amiloidosis del corazón (v. capítulo 12) en cualquier forma de amiloidosis sistémica. También es el principal órgano afectado en la amiloidosis sistémica senil. El corazón puede estar aumentado de tamaño y ser firme, aunque la mayoría de las veces no muestra alteraciones en la inspección macroscópica. Histológicamente, los depósitos comienzan como acumulaciones subendocárdicas focales y dentro del miocardio entre las fibras musculares. La expansión de estos depósitos miocárdicos finalmente produce atrofia por presión de las fibras miocárdicas. Cuando los depósitos de amiloide son subendocárdicos, se puede lesionar el sistema de conducción, lo que explica las alteraciones electrocardiográficas que se observan en algunos pacientes.

Otros órganos. La amiloidosis de otros órganos generalmente se encuentra en la enfermedad sistémica. Las suprarre-

nales, el tiroides y la hipófisis son localizaciones habituales de esta afectación. Puede estar afectado el tubo digestivo a cualquier nivel, desde la cavidad oral (encía, lengua) hasta el ano. Las primeras lesiones afectan principalmente a los vasos sanguíneos, aunque finalmente se extienden hasta afectar a las áreas adyacentes de la mucosa, la muscular y la subserosa.

Los depósitos nodulares en la lengua pueden producir macroglosia, lo que da lugar a la denominación **amiloide formador de tumores de la lengua**. El aparato respiratorio puede estar afectado de forma focal o difusa desde la laringe en dirección distal hasta los bronquiolos más pequeños. Incluye las denominadas placas, además de afectar a los vasos sanguíneos (v. capítulo 28). La amiloidosis de los nervios periféricos y autónomos es una característica de varias neuropatías amiloidóticas familiares. Los depósitos de amiloide en pacientes sometidos a diálisis crónica son más llamativos en el ligamento carpiano de la muñeca, y dan lugar a la compresión del nervio mediano (síndrome del túnel carpiano). Estos pacientes también pueden tener un depósito extenso de amiloide en las articulaciones.

Características clínicas. La amiloidosis se puede encontrar como una alteración anatómica no sospechada, que no ha producido manifestaciones clínicas, o puede producir la muerte. Los síntomas dependen de la magnitud de los depósitos y de las localizaciones u órganos particulares afectados. Las manifestaciones clínicas al inicio con frecuencia son totalmente inespecíficas, como debilidad, pérdida de peso, mareo o síncope. Posteriormente, aparecen hallazgos algo más específicos, que en la mayoría de los casos se relacionan con la afectación renal, cardíaca y digestiva.

La *afectación renal* produce proteinuria, que puede ser suficientemente grave como para producir síndrome nefrótico (v. capítulo 20). La obliteración progresiva de los glomérulos en los casos avanzados en último término produce insuficiencia renal y uremia. La insuficiencia renal es una causa frecuente de muerte. La *amiloidosis cardíaca* se puede manifestar como insuficiencia cardíaca congestiva insidiosa. Los aspectos más graves de la amiloidosis cardíaca son trastornos de la conducción y arritmias, que pueden ser mortales. Ocasionalmente, la amiloidosis cardíaca produce un patrón restrictivo de miocardiopatía y simula una pericarditis constrictiva crónica (v. capítulo 12). La *amiloidosis digestiva* puede ser totalmente asintomática o se puede manifestar de diversas formas. La amiloidosis de la lengua puede producir un aumento del tamaño o una ausencia de elasticidad suficientes como para dificultar el habla y la deglución. Los depósitos en el estómago y el intestino pueden producir malabsorción, diarrea y trastornos digestivos.

El diagnóstico de amiloidosis depende de la demostración histológica de depósitos de amiloide en los tejidos. Las zonas que se biopsian con más frecuencia son el riñón, cuando hay manifestaciones renales, y los tejidos rectal o gingival en pacientes en los que se sospecha amiloidosis sistémica. La exploración de los aspirados de grasa abdominal teñidos con rojo Congo también se puede utilizar para el diagnóstico de amiloidosis sistémica. La prueba es bastante específica, pero su sensibilidad es baja. En los casos de sospecha de amiloidosis asociada a discrasias de inmunocitos, se debe realizar electroforesis e inmunoelectroforesis de las proteínas del suero y de la orina. En estos casos, los aspirados de médula ósea con frecuencia muestran plasmocitosis monoclonal, incluso en ausencia de un mieloma múltiple evidente. La gammagrafía con el componente P del amiloide sérico (SAP) radiomarcado es una prueba rápida y

específica, porque el SAP se une a los depósitos de amiloide y revela su presencia. También ofrece una medida de la extensión de la amiloidosis y se puede utilizar para seguir a los pacientes sometidos a tratamiento.

El pronóstico de los pacientes con amiloidosis generalizada es malo. Los que tienen amiloidosis derivada de inmunocitos (excepto mieloma múltiple) tienen una mediana de supervivencia de 2 años después del diagnóstico. Los pacientes con amiloidosis asociada a mieloma tienen peor pronóstico. La perspectiva de los pacientes con amiloidosis sistémica reactiva es algo mejor y depende en cierta medida del control de la enfermedad subyacente. Se ha descrito reabsorción del amiloide después del tratamiento de la enfermedad asociada, aunque es un fenómeno infrecuente. Se están desarrollando nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a corregir el plegamiento anormal de las proteínas e inhibir la fibrilogenia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Akira S, et al: Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124:783, 2006.
2. Krogsgaard M, Davis MM: How T cells "see" antigen. *Nat Immunol* 6:239, 2005.
3. Jung D, Alt FW: Unraveling V(D)J recombination; insights into gene regulation. *Cell* 116:299, 2004.
4. Kuhns MS, et al: Deconstructing the form and function of the TCR/CD3 complex. *Immunity* 24:133, 2006.
5. Carding SR, Egan PJ: Gammadelta T cells: functional plasticity and heterogeneity. *Nat Rev Immunol* 2:336, 2002.
6. Bendelac A, et al: The biology of NKT cells. *Annu Rev Immunol* 25:297, 2007.
7. Davis SJ, et al: The nature of molecular recognition by T cells. *Nat Immunol* 4:217, 2003.
8. Steinman RM, Banchereau J: Taking dendritic cells into medicine. *Nature* 449:419, 2007.
9. Allen CD, et al: Germinal-center organization and cellular dynamics. *Immunity* 27:190, 2007.
10. Lanier LL: NK cell recognition. *Annu Rev Immunol* 23:225, 2005.
11. Cyster JG: Chemokines and cell migration in secondary lymphoid organs. *Science* 286:2098, 1999.
12. von Andrian UH, Mempel TR: Homing and cellular traffic in lymph nodes. *Nat Rev Immunol* 3:867, 2003.
13. Bajenoff M, et al: Highways, byways and breadcrumbs: directing lymphocyte traffic in the lymph node. *Trends Immunol* 28:346, 2007.
14. von Andrian UH, Mackay CR: T-cell function and migration. Two sides of the same coin. *N Engl J Med* 343:1020, 2000.
15. Klein J, Sato A: The HLA system. *N Engl J Med* 343:702, 782, 2000.
16. Hennecke J, Wiley DC: T cell receptor-MHC interactions up close. *Cell* 104:1, 2001.
17. Trombetta ES, Mellman I: Cell biology of antigen processing in vitro and in vivo. *Annu Rev Immunol* 23:975, 2005.
18. Thorsby E, Lie BA: HLA associated genetic predisposition to autoimmune diseases: genes involved and possible mechanisms. *Transpl Immunol* 14:175, 2005.
19. Germain RN, Jenkins MK: In vivo antigen presentation. *Curr Opin Immunol* 16:120, 2004.
20. Greenwald RJ, et al: The B7 family revisited. *Annu Rev Immunol* 23:515, 2005.
21. Reiner SL: Development in motion: helper T cells at work. *Cell* 129:33, 2007.
22. Bettelli E, et al: T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol* 8:345, 2007.
23. Steinman L: A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med* 13:139, 2007.
24. McHeyzer-Williams LJ, et al: Helper T cell-regulated B cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 311:59, 2006.
25. Sallusto F, et al: Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol* 22:745, 2004.
26. Kay AB: Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med* 344:30, 2001.
27. Galli SJ, et al: The development of allergic inflammation. *Nature* 454:445, 2008.
28. Romagnani S: Cytokines and chemoattractants in allergic inflammation. *Mol Immunol* 38:881, 2002.
29. Stetson DB, et al: Th2 cells: orchestrating barrier immunity. *Adv Immunol* 83:163, 2004.

30. Rothenberg ME, Hogan SP: The eosinophil. *Annu Rev Immunol* 24:147, 2006.
31. Wills-Karp M, Ewart SL: Time to draw breath: asthma-susceptibility genes are identified. *Nat Rev Genet* 5:376, 2004.
32. Golden DB: What is anaphylaxis? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7:331, 2007.
33. Baumann U, Schmidt RE: The role of Fc receptors and complement in autoimmunity. *Adv Exp Med Biol* 495:219, 2001.
34. Jancar S, Sanchez Crespo M: Immune complex-mediated tissue injury: a multistep paradigm. *Trends Immunol* 26:48, 2005.
35. Nigrovic PA, Lee DM: Synovial mast cells: role in acute and chronic arthritis. *Immunol Rev* 217:19, 2007.
36. Gutcher I, Becher B: APC-derived cytokines and T cell polarization in autoimmune inflammation. *J Clin Invest* 117:1119, 2007.
37. Russell JH, Ley TJ: Lymphocyte-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol* 20:323, 2002.
38. Goodnow CC, et al: Cellular and genetic mechanisms of self tolerance and autoimmunity. *Nature* 435:590, 2005.
39. Singh NJ, Schwartz RH: Primer: mechanisms of immunologic tolerance. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:44, 2006.
40. Walker LS, Abbas AK: The enemy within: keeping self-reactive T cells at bay in the periphery. *Nat Rev Immunol* 2:11, 2002.
41. Mathis D, Benoist C: Back to central tolerance. *Immunity* 20:509, 2004.
42. Mathis D, Benoist C: A decade of AIRE. *Nat Rev Immunol* 7:645, 2007.
43. Nemazee D: Receptor editing in lymphocyte development and central tolerance. *Nat Rev Immunol* 6:728, 2006.
44. Schwartz RH: T cell anergy. *Annu Rev Immunol* 21:305, 2003.
45. Mueller DL: E3 ubiquitin ligases as T cell anergy factors. *Nat Immunol* 5:883, 2004.
46. Riley JL, June CH: The CD28 family: a T-cell rheostat for therapeutic control of T-cell activation. *Blood* 105:13, 2005.
47. Sakaguchi S, Powrie F: Emerging challenges in regulatory T cell function and biology. *Science* 317:627, 2007.
48. Zheng Y, Rudensky AY: Foxp3 in control of the regulatory T cell lineage. *Nat Immunol* 8:457, 2007.
49. Bidere N, et al: Genetic disorders of programmed cell death in the immune system. *Annu Rev Immunol* 24:321, 2006.
50. Rieux-Laucat F: Inherited and acquired death receptor defects in human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Curr Dir Autoimmun* 9:18, 2006.
51. Goodnow CC: Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell* 130:25, 2007.
52. Davidson A, Diamond B: Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 345:340, 2001.
53. Gregersen PK, Behrens TW: Genetics of autoimmune diseases—disorders of immune homeostasis. *Nat Rev Genet* 7:917, 2006.
54. Rioux JD, Abbas AK: Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature* 435:584, 2005.
55. Xavier RJ, Rioux JD: Genome-wide association studies: a new window into immune-mediated diseases. *Nat Rev Immunol* 8:631, 2008.
56. Gregersen PK, et al: PTPN22: setting thresholds for autoimmunity. *Semin Immunol* 18:214, 2006.
57. Cho JH, Abraham C: Inflammatory bowel disease genetics: Nod2. *Annu Rev Med* 58:401, 2007.
58. Bach JF: Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun* 25 (Suppl):74, 2005.
59. Vanderlugt CL, Miller SD: Epitope spreading in immune-mediated diseases: implications for immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2:85, 2002.
60. D'Cruz DP, et al: Systemic lupus erythematosus. *Lancet* 369:587, 2007.
61. Riemekasten G, Hahn BH: Key autoantigens in SLE. *Rheumatology (Oxford)* 44:975, 2005.
62. Migliorini P, et al: Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity* 38:47, 2005.
63. Hahn BH: Antibodies to DNA. *N Engl J Med* 338:1359, 1998.
64. Keren DF: Antinuclear antibody testing. *Clin Lab Med* 22:447, 2002.
65. Koike T, et al: Antiphospholipid antibodies: lessons from the bench. *J Autoimmun* 28:129, 2007.
66. Fischer MJ, et al: The antiphospholipid syndrome. *Semin Nephrol* 27:35, 2007.
67. Kyttaris VC, et al: Systems biology in systemic lupus erythematosus: integrating genes, biology and immune function. *Autoimmunity* 39:705, 2006.
68. Morel L: Genetics of human lupus nephritis. *Semin Nephrol* 27:2, 2007.
69. Harley JB, et al: Unraveling the genetics of systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol* 28:119, 2006.
70. Manderson AP, et al: The role of complement in the development of systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol* 22:431, 2004.
71. Fairhurst AM, et al: Systemic lupus erythematosus: multiple immunological phenotypes in a complex genetic disease. *Adv Immunol* 92:1, 2006.
72. Yurasov S, et al: B-cell tolerance checkpoints in healthy humans and patients with systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 1062:165, 2005.
73. Hoffman RW: T cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* 113:4, 2004.
74. Rahman AH, Eisenberg RA: The role of toll-like receptors in systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol* 28:131, 2006.
75. Banchereau J, Pascual V: Type I interferon in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Immunity* 25:383, 2006.
76. Mackay F, et al: B cells and the BAFF/APRIL axis: fast-forward on autoimmunity and signaling. *Curr Opin Immunol* 19:327, 2007.
77. White S, Rosen A: Apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 15:557, 2003.
78. Borchers AT, et al: Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci* 1108:166, 2007.
79. Sigal LH: Basic science for the clinician 42 handling the corpses: apoptosis, necrosis, nucleosomes and (quite possibly) the immunopathogenesis of SLE. *J Clin Rheumatol* 13:44, 2007.
80. Calamia KT, Balabanova M: Vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 22:148, 2004.
81. Schwartz MM: The pathology of lupus nephritis. *Semin Nephrol* 27:22, 2007.
82. Stojanovich L, et al: Psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 6:421, 2007.
83. Hanly JG: Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 31:273, 2005.
84. Tincani A, et al: Heart involvement in systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology (Oxford)* 45 (Suppl 4):iv8, 2006.
85. Patel P, Werth V: Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatol Clin* 20:373, 2002.
86. Garcia-Carrasco M, et al: Pathophysiology of Sjögren's syndrome. *Arch Med Res* 37:921, 2006.
87. Jonsson R, et al: Sjögren's syndrome—a plethora of clinical and immunological phenotypes with a complex genetic background. *Ann N Y Acad Sci* 1108:433, 2007.
88. Witte T: Antifodrin antibodies in Sjögren's syndrome: a review. *Ann N Y Acad Sci* 1051:235, 2005.
89. James JA, et al: Role of viruses in systemic lupus erythematosus and Sjögren syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 13:370, 2001.
90. Varga J, Abraham D: Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 117:557, 2007.
91. Boin F, Rosen A: Autoimmunity in systemic sclerosis: current concepts. *Curr Rheumatol Rep* 9:165, 2007.
92. Sakkas LI, et al: Mechanisms of disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:679, 2006.
93. Cepeda EJ, Reveille JD: Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 16:723, 2004.
94. Fonseca C, et al: A polymorphism in the CTGF promoter region associated with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 357:1210, 2007.
95. Lemaire R, et al: Fibrillin in Marfan syndrome and tight skin mice provides new insights into transforming growth factor-beta regulation and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 18:582, 2006.
96. Venables PJ: Mixed connective tissue disease. *Lupus* 15:132, 2006.
97. Jennette JC, Falk RJ: Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 19:10, 2007.
98. Guillevin L, Dornier T: Vasculitis: mechanisms involved and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther* 9 (Suppl 2):S9, 2007.
99. Rocha PN, et al: Effector mechanisms in transplant rejection. *Immunol Rev* 196:51, 2003.
100. Heeger PS: T-cell allorecognition and transplant rejection: a summary and update. *Am J Transplant* 3:525, 2003.
101. Colvin RB: Antibody-mediated renal allograft rejection: diagnosis and pathogenesis. *J Am Soc Nephrol* 18:1046, 2007.
102. Truong LD, et al: Acute antibody-mediated rejection of renal transplant: pathogenetic and diagnostic considerations. *Arch Pathol Lab Med* 131:1200, 2007.
103. Mitchell RN: Graft vascular disease: immune response meets the vessel wall. *Annu Rev Pathol* 4:19, 2009.
104. Tang IY, et al: Immunosuppressive strategies to improve outcomes of kidney transplantation. *Semin Nephrol* 27:377, 2007.
105. Girlanda R, Kirk AD: Frontiers in nephrology: immune tolerance to allografts in humans. *J Am Soc Nephrol* 18:2242, 2007.
106. Shlomchik WD: Graft-versus-host disease. *Nat Rev Immunol* 7:340, 2007.
107. Casanova JL, Abel L: Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science* 317:617, 2007.

108. Cunningham-Rundles C, Ponda PP: Molecular defects in T- and B-cell primary immunodeficiency diseases. *Nat Rev Immunol* 5:880, 2005.
109. Notarangelo L, et al: Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest 2005. *J Allergy Clin Immunol* 117:883, 2006.
110. Conley ME, et al: Genetic analysis of patients with defects in early B-cell development. *Immunol Rev* 203:216, 2005.
111. Schaffer AA, et al: Deconstructing common variable immunodeficiency by genetic analysis. *Curr Opin Genet Dev* 17:201, 2007.
112. Castigli E, Geha RS: Molecular basis of common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 117:740, 2006.
113. Latiff AH, Kerr MA: The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem* 44:131, 2007.
114. Durandy A, et al: Pathophysiology of B-cell intrinsic immunoglobulin class switch recombination deficiencies. *Adv Immunol* 94:275, 2007.
115. Sullivan KE: DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Adv Exp Med Biol* 601:37, 2007.
116. Buckley RH: Molecular defects in human severe combined immunodeficiency and approaches to immune reconstitution. *Annu Rev Immunol* 22:625, 2004.
117. Kovanen PE, Leonard WJ: Cytokines and immunodeficiency diseases: critical roles of the gamma(c)-dependent cytokines interleukins 2, 4, 7, 9, 15 and 21, and their signaling pathways. *Immunol Rev* 202:67, 2004.
118. Blackburn MR, Kellems RE: Adenosine deaminase deficiency: metabolic basis of immune deficiency and pulmonary inflammation. *Adv Immunol* 86:1, 2005.
119. Sobacchi C, et al: RAG-dependent primary immunodeficiencies. *Hum Mutat* 27:1174, 2006.
120. O'Shea JJ, et al: Jak3 and the pathogenesis of severe combined immunodeficiency. *Mol Immunol* 41:727, 2004.
121. Reith W, Mach B: The bare lymphocyte syndrome and the regulation of MHC expression. *Annu Rev Immunol* 19:331, 2001.
122. Cavazzana-Calvo M, et al: Gene therapy for severe combined immunodeficiency. *Annu Rev Med* 56:585, 2005.
123. Pike-Overzet K, et al: New insights and unresolved issues regarding insertional mutagenesis in X-linked SCID gene therapy. *Mol Ther* 15:1910, 2007.
124. Ochs HD, Thrasher AJ: The Wiskott-Aldrich syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 117:725, 2006.
125. Sjöholm AG, et al: Complement deficiency and disease: an update. *Mol Immunol* 43:78, 2006.
126. Cicardi M, et al: C1 inhibitor: molecular and clinical aspects. *Springer Semin Immunopathol* 27:286, 2005.
127. Smith LJ: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Clin Lab Sci* 17:172, 2004.
128. Frankel AD, Young JA: HIV-1: fifteen proteins and an RNA. *Annu Rev Biochem* 67:1, 1998.
129. Li L, et al: Roles of HIV-1 auxiliary proteins in viral pathogenesis and host-pathogen interactions. *Cell Res* 15:923, 2005.
130. Rohr O, et al: Regulation of HIV-1 gene transcription: from lymphocytes to microglial cells. *J Leukoc Biol* 74:736, 2003.
131. Stevenson M: HIV-1 pathogenesis. *Nat Med* 9:853, 2003.
132. Letvin NL, Walker BD: Immunopathogenesis and immunotherapy in AIDS virus infections. *Nat Med* 9:861, 2003.
133. Sierra S, et al: Basics of the virology of HIV-1 and its replication. *J Clin Virol* 34:233, 2005.
134. Lusso P: HIV and the chemokine system: 10 years later. *EMBO J* 25:447, 2006.
135. Arenzana-Seisdedos F, Parmentier M: Genetics of resistance to HIV infection: role of co-receptors and co-receptor ligands. *Semin Immunol* 18:387, 2006.
136. Harris RS, Liddament MT: Retroviral restriction by APOBEC proteins. *Nat Rev Immunol* 4:868, 2004.
137. Greene WC, Peterlin BM: Charting HIV's remarkable voyage through the cell: basic science as a passport to future therapy. *Nat Med* 8:673, 2002.
138. Hazenberg MD, et al: T cell depletion in HIV-1 infection: how CD4+ T cells go out of stock. *Nat Immunol* 1:285, 2000.
139. Simon V, Ho DD: HIV-1 dynamics in vivo: implications for therapy. *Nat Rev Microbiol* 1:181, 2003.
140. Grossman Z, et al: CD4+ T-cell depletion in HIV infection: are we closer to understanding the cause? *Nat Med* 8:319, 2002.
141. McCune JM: The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. *Nature* 410:974, 2001.
142. Verani A, et al: Macrophages and HIV-1: dangerous liaisons. *Mol Immunol* 42:195, 2005.
143. Larsson M: HIV-1 and the hijacking of dendritic cells: a tug of war. *Springer Semin Immunopathol* 26:309, 2005.
144. Blankson JN, et al: The challenge of viral reservoirs in HIV-1 infection. *Annu Rev Med* 53:557, 2002.
145. Wu L, KewalRamani VN: Dendritic-cell interactions with HIV: infection and viral dissemination. *Nat Rev Immunol* 6:859, 2006.
146. Gonzalez-Scarano F, Martin-Garcia J: The neuropathogenesis of AIDS. *Nat Rev Immunol* 5:69, 2005.
147. Haase AT: Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. *Nat Rev Immunol* 5:783, 2005.
148. Brenchley JM, et al: HIV disease: fallout from a mucosal catastrophe? *Nat Immunol* 7:235, 2006.
149. Gandhi RT, Walker BD: Immunologic control of HIV-1. *Annu Rev Med* 53:149, 2002.
150. Picker LJ: Immunopathogenesis of acute AIDS virus infection. *Curr Opin Immunol* 18:399, 2006.
151. Mellors JW, et al: Prognosis in HIV-1 infection predicted by the quantity of virus in plasma. *Science* 272:1167, 1996.
152. Peterlin BM, Trono D: Hide, shield and strike back: how HIV-infected cells avoid immune eradication. *Nat Rev Immunol* 3:97, 2003.
153. Johnson WE, Desrosiers RC: Viral persistence: HIV's strategies of immune system evasion. *Annu Rev Med* 53:499, 2002.
154. Deeks SG, Walker BD: Human immunodeficiency virus controllers: mechanisms of durable virus control in the absence of antiretroviral therapy. *Immunity* 27:406, 2007.
155. Kaplan JE, et al: Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 30 (Suppl 1):S5, 2000.
156. Scadden DT: AIDS-related malignancies. *Annu Rev Med* 54:285, 2003.
157. Yarchoan R, et al: Therapy insight: AIDS-related malignancies—the influence of antiviral therapy on pathogenesis and management. *Nat Clin Pract Oncol* 2:406, 2005.
158. Ganem D: KSHV infection and the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 1:273, 2006.
159. Moore PS, Chang Y: Molecular virology of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 356:499, 2001.
160. Carbone A, Ghoghini A: AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol* 130:662, 2005.
161. Einstein MH, Kadish AS: Anogenital neoplasia in AIDS. *Curr Opin Oncol* 16:455, 2004.
162. Murdoch DM, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther* 4:9, 2007.
163. McMichael AJ: HIV vaccines. *Annu Rev Immunol* 24:227, 2006.
164. Letvin NL: Correlates of immune protection and the development of a human immunodeficiency virus vaccine. *Immunity* 27:366, 2007.
165. Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 349:583, 2003.
166. Pepys MB: Amyloidosis. *Annu Rev Med* 57:223, 2006.
167. Obici L, et al: Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 1753:11, 2005.
168. van der Hilst JC, et al: Hereditary periodic fever and reactive amyloidosis. *Clin Exp Med* 5:87, 2005.
169. Stojanov S, Kastner DL: Familial autoinflammatory diseases: genetics, pathogenesis and treatment. *Curr Opin Rheumatol* 17:586, 2005.
170. Ting JP, et al: CATERPILLERS, pyrin and hereditary immunological disorders. *Nat Rev Immunol* 6:183, 2006.



Neoplasias

THOMAS P. STRICKER · VINAY KUMAR

Nomenclatura

Características de las neoplasias benignas y malignas

Diferenciación y anaplasia
 Velocidades de crecimiento
 Células madre cancerosas y estirpes celulares del cáncer
 Invasión local
 Metástasis
Vías de diseminación

Epidemiología

Incidencia del cáncer
 Factores geográficos y ambientales
 Edad
 Predisposición genética al cáncer
 Enfermedades predisponentes no hereditarias

Base molecular del cáncer

Alteraciones esenciales para la transformación maligna
 Autosuficiencia en las señales de crecimiento:
 oncogenes
 Protooncogenes, oncogenes y oncoproteínas
 Alteraciones de las tirosina cinasas sin receptor
 Insensibilidad a la inhibición del crecimiento y evasión
 de la senescencia: genes supresores tumorales
 Evasión de la apoptosis
 Potencial replicativo ilimitado: telomerasa
 Angiogenia
 Invasión y metástasis
 Invasión de la matriz extracelular
 Diseminación vascular y alojamiento de las células tumorales
 Genética molecular del desarrollo de las metástasis
 Inestabilidad genómica: facilitador de la malignidad
 Microambiente estromal y carcinogenia

Alteraciones metabólicas: el efecto Warburg

Desregulación del cáncer: genes asociados

Cambios cromosómicos
Amplificación génica
Cambios epigenéticos
ARNmi y cáncer

Base molecular de la carcinogenia en múltiples pasos

Agentes carcinógenos y sus interacciones celulares

Pasos implicados en la carcinogenia química
Agentes de acción directa
Agentes de acción indirecta
Iniciación y promoción de la carcinogenia química

Carcinogenia por radiación

Rayos ultravioleta
Radiación ionizante

Carcinogenia microbiana

Virus ARN oncógenos
Virus ADN oncógenos
Helicobacter pylori

Defensa del anfitrión contra los tumores: inmunidad tumoral

Antígenos tumorales
 Mecanismos efectores antitumorales
 Vigilancia y evasión inmunitaria

Aspectos clínicos de la neoplasia

Efectos locales y hormonales
Caquexia cancerosa
Síndromes paraneoplásicos

Gradación y estadificación de los tumores

Diagnóstico de laboratorio del cáncer

Perfiles moleculares de los tumores
Marcadores tumorales

El cáncer es la segunda causa de muerte en EE. UU.; sólo las enfermedades cardiovasculares arrancan una cuota más alta. Incluso más angustioso que la frecuencia de muerte es el sufrimiento emocional y físico infligido por las neoplasias. Los pacientes y la población a menudo se preguntan: «¿cuándo existirá una cura para el cáncer?» La respuesta a esta sencilla cuestión es difícil, porque el cáncer no es una enfermedad, sino muchos trastornos que comparten una alteración profunda de la regulación del crecimiento. Algunos cánceres, como el linfoma de Hodgkin, son curables, mientras que otros, como el adenocarcinoma pancreático, tienen una elevada mortalidad. La única esperanza para controlar el cáncer se encuentra en aprender más acerca de su causa y patogenia, y se han hecho grandes avances en el entendimiento de su base molecular. En efecto, se han producido algunas buenas noticias: la mortalidad del cáncer tanto para los hombres como para las mujeres en EE. UU. descendió durante la última década del siglo xx y ha continuado su evolución descendente en el xxi.¹ La exposición que sigue se relaciona con los tumores tanto benignos como malignos, centrándose en las propiedades morfológicas y biológicas básicas de los tumores y en la base molecular de la carcinogénesis. También tratamos las interacciones del tumor con el anfitrión y la respuesta del anfitrión a los tumores.

Nomenclatura

Neoplasia significa «nuevo crecimiento». *Tumor* se aplicó originalmente a la tumefacción causada por una inflamación, pero la utilización no neoplásica del término *tumor* casi ha desaparecido; por ello, ahora el término es equivalente a neoplasia. La *oncología* (del griego *oncos* = tumor) es el estudio de los tumores o neoplasias.

Aunque todos los médicos saben lo que quieren decir cuando usan el término *neoplasia*, ha sido sorprendentemente difícil desarrollar una definición exacta. El eminente oncólogo británico Willis² es el que más se ha acercado: «Una neoplasia es una masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede y está descoordinado con el de los tejidos normales, y persiste de la misma forma excesiva después de cesar los estímulos que desencadenaron el cambio.» Sabemos que la persistencia de los tumores, incluso después de pasar el estímulo incitante, se debe a *unas alteraciones genéticas que se transmiten a la progenie de las células tumorales. Estos cambios genéticos permiten una proliferación excesiva y no regulada que llega a hacerse autónoma (independiente de los estímulos de crecimiento fisiológicos)*, aunque los tumores generalmente siguen siendo dependientes del anfitrión para su nutrición e irrigación sanguínea. Como trataremos más tarde, toda la población de células neoplásicas en un tumor individual se origina de una única célula que ha sufrido un cambio genético y, por tanto, se dice que los tumores son *clonales*.

Se dice que un tumor es *benigno* cuando sus características microscópicas y macroscópicas se consideran relativamente inocentes, lo que implica que se mantendrá localizado, que no puede diseminarse a otras localizaciones y que generalmente es susceptible de extirpación quirúrgica local; el paciente suele sobrevivir. Debe señalarse, sin embargo, que los tumores benignos pueden producir masas no localizadas y, en ocasiones, son responsables de una enfermedad grave.

Los tumores malignos se denominan en conjunto *cánceres*, que deriva de la palabra latina que significa *cangrejo*, porque se adhieren a cualquier parte, que aprovechan de una manera obstinada, similar a un cangrejo. *Maligno*, aplicado a una neoplasia, implica que la

lesión puede invadir y destruir las estructuras adyacentes y diseminarse a localizaciones distantes (metastatizar) para causar la muerte. No todos los cánceres siguen una evolución tan mortal. Algunos se descubren pronto y se tratan con éxito, pero la designación *maligno* siempre se interpreta como una señal de amenaza.

Todos los tumores, benignos y malignos, tienen dos componentes básicos: 1) células neoplásicas clonales que constituyen su *parénquima*, y 2) *estroma* reactivo formado por tejido conjuntivo, vasos sanguíneos y cantidades variables de macrófagos y linfocitos. Aunque las células neoplásicas determinan en gran medida el comportamiento y las consecuencias patológicas del tumor, su crecimiento y evolución depende de forma crítica de su estroma. Una irrigación sanguínea estromal adecuada es un requisito para que las células tumorales vivan y se dividan, y el tejido conjuntivo del estroma proporciona el armazón estructural esencial para las células en crecimiento. Además, existe una comunicación cruzada entre las células tumorales y las células estromales que influye directamente en el crecimiento de los tumores. En algunos tumores, el estroma de soporte es escaso y, por ello, la neoplasia es blanda y carnosa. En otros casos, las células parenquimatosas estimulan la formación de un abundante estroma colágeno, lo que se denomina *desmoplasia*. Algunos tumores desmoplásicos (p. ej., algunos cánceres de la mama femenina) son duros pétreos o *escleróticos*. La nomenclatura de los tumores y su comportamiento biológico se basan principalmente en el componente parenquimatoso.

Tumores benignos. En general, los tumores benignos se designan añadiendo el sufijo *-oma* a la célula de origen. Los tumores de células mesenquimatosas generalmente siguen esta regla. Por ejemplo, un tumor benigno que se origina en el tejido fibroso se denomina *fibroma*, mientras que un tumor cartilaginoso benigno es un *condroma*. En cambio, la nomenclatura de los tumores epiteliales benignos es más compleja. Estos se clasifican de forma variable, algunos se basan en sus células de origen, otros en el patrón microscópico y aun otros en su arquitectura macroscópica.

Adenoma se aplica a una neoplasia epitelial benigna derivada de las glándulas, aunque pueden o no formar estructuras glandulares. Sobre esta base, una neoplasia epitelial benigna que se origina en las células tubulares renales y crece en forma de numerosas glándulas pequeñas muy agrupadas debería denominarse *adenoma*, al igual que una masa heterogénea de células corticales suprarrenales que crecen formando sábanas sólidas. Las neoplasias epiteliales benignas que producen proyecciones digitiformes o verrugosas desde las superficies epiteliales, visibles microscópicamente o macroscópicamente, se denominan *papilomas*. Las que forman grandes masas quísticas, como en el ovario, se conocen como *cistoadenomas*. Algunos tumores producen patrones papilares que protruyen a los espacios quísticos y se denominan *cistoadenomas papilares*. Cuando una neoplasia, benigna o maligna, produce una proyección macroscópicamente visible sobre una superficie mucosa y se proyecta, por ejemplo, a la luz gástrica o del colon, se denomina *pólipo* (fig. 7-1).

Tumores malignos. La nomenclatura de los tumores malignos sigue esencialmente el mismo esquema utilizado para las neoplasias benignas, con ciertos añadidos. *Los tumores malignos que se originan en el tejido mesenquimatoso generalmente se llaman sarcomas* (del griego *sar* = carnoso), porque tienen poco estroma de tejido conjuntivo y por ello son carnosos (p. ej., fibrosarcoma, condrosarcoma, leiomiomasarcoma y rabdomiosarcoma). Las neoplasias malignas de origen celular epitelial, derivadas de cualquiera de las tres capas germinales, se llaman *carcinomas*. Por tanto, un cáncer que se origina en la epidermis de origen ectodérmico es un

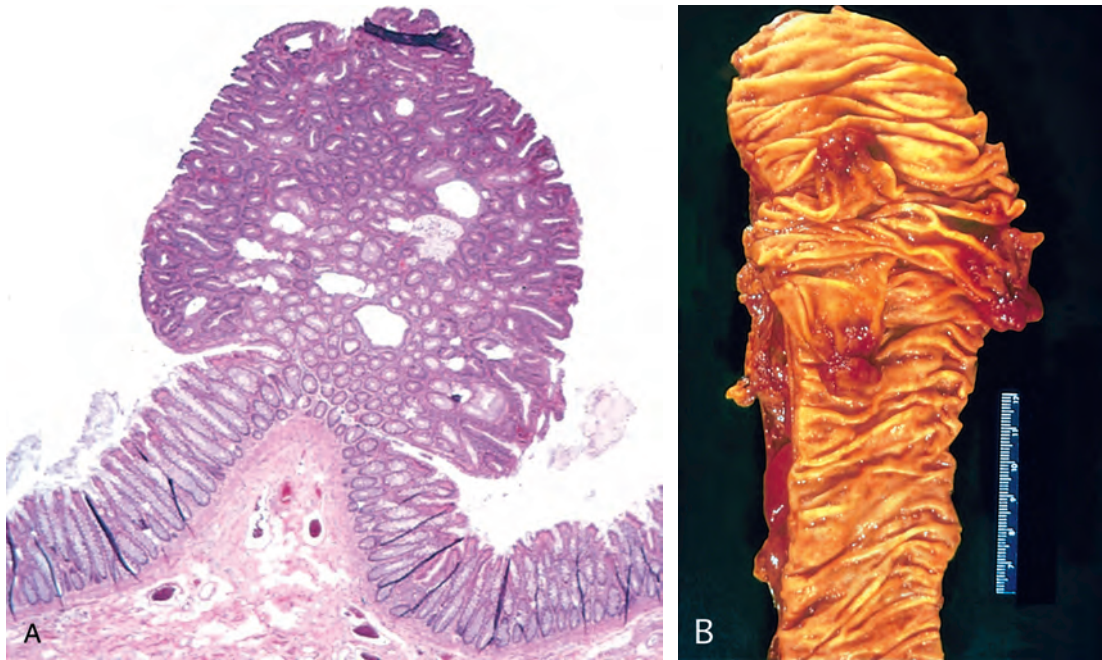


FIGURA 7-1 Pólipo del colon. **A.** Este tumor glandular benigno (adenoma) se proyecta a la luz del colon y está unido a la mucosa por un tallo diferenciado. **B.** Aspecto macroscópico de varios pólipos del colon.

carcinoma, al igual que un cáncer que se origina en las células derivadas del mesodermo de los túbulos renales y en las células derivadas del endodermo del revestimiento del aparato digestivo. Los carcinomas pueden clasificarse adicionalmente. *Carcinoma de células escamosas o epidermoide* denotaría un cáncer en el cual las células tumorales se asemejan al epitelio escamoso estratificado, y *adenocarcinoma* alude a una lesión en la que las células epiteliales neoplásicas crecen con un patrón glandular. En ocasiones, puede identificarse el tejido u órgano de origen, como sucede al hablar de adenocarcinoma de células renales o carcinoma de células escamosas broncogénico. No es raro, sin embargo, que un cáncer esté compuesto por células indiferenciadas de origen tisular desconocido y deba designarse meramente como un tumor maligno indiferenciado.

En muchas neoplasias benignas y malignas, las células parenquimatosas se parecen mucho entre sí, como si todas derivaran de una única célula. En efecto, las neoplasias son de origen monoclonal, como se demuestra más tarde. Infrecuentemente, una diferenciación divergente de un único clon neoplásico hacia dos estirpes da lugar a los llamados *tumores mixtos*. El mejor ejemplo de esto es el *tumor mixto de origen en la glándula salival*. Estos tumores contienen componentes epiteliales dispersos en un estroma mixoide que en ocasiones contiene islotes de cartílago o hueso (fig. 7-2). Se cree que todos estos elementos se originan de un único clon capaz de generar células epiteliales y mioepiteliales; por tanto, la designación preferida para estas neoplasias es *adenoma pleomórfico*. La gran mayoría de neoplasias, incluso los tumores mixtos, están compuestas por células representativas de una sola capa germinal. Los polifacéticos tumores mixtos no deben confundirse con un *teratoma*, que contiene células o tejidos maduros o inmaduros representativos de más de una capa celular germinal y, en ocasiones, de las tres a la vez. Los teratomas se originan de células totipotenciales, como las que están presentes de forma normal en el ovario y el testículo, y en ocasiones anormal-

mente presentes en restos embrionarios secuestrados en la línea media. Estas células tienen la capacidad de diferenciarse a cualquiera de los tipos celulares que se encuentran en el cuerpo adulto y, por eso, no sorprendentemente, dar lugar a neoplasias que imitan, de forma atropellada, trozos de hueso, epitelio, músculo, grasa, nervio y otros tejidos. Cuando todas las partes componentes están bien diferenciadas, es un *teratoma benigno (maduro)*; cuando están menos diferenciadas, es un *teratoma inmaduro*, potencialmente o manifestamente *maligno*. Un patrón particularmente frecuente se observa en el *teratoma quístico* (quiste dermoide) ovárico, que se diferencia principalmente a lo largo de líneas ectodérmicas para crear un tumor

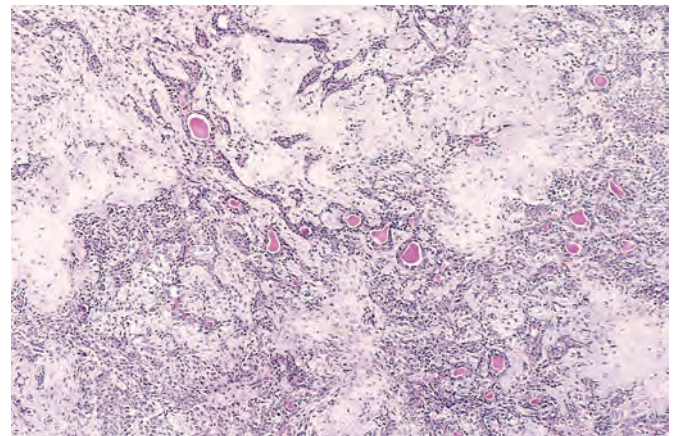


FIGURA 7-2 Este tumor mixto de la glándula parótida contiene células epiteliales que forman conductos y un estroma mixoide que se asemeja al cartílago. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

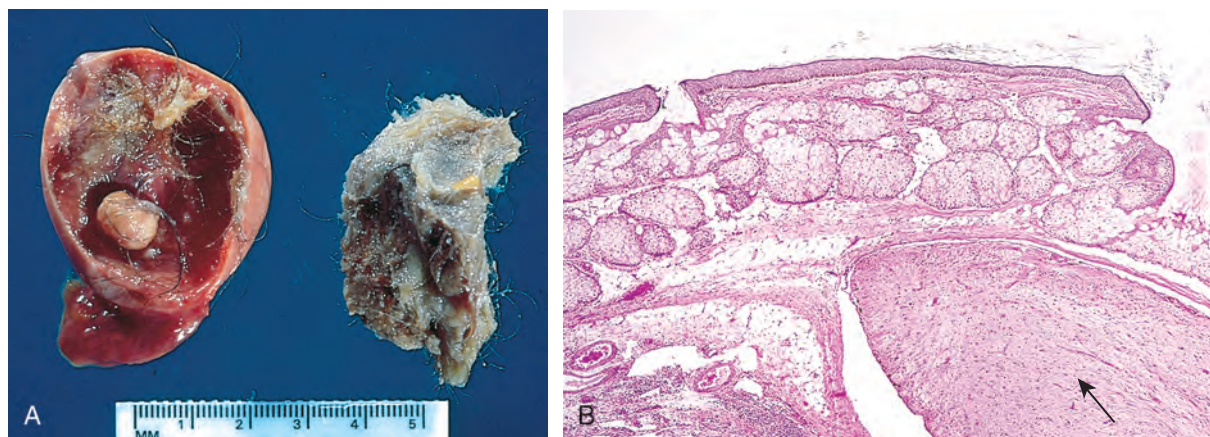


FIGURA 7-3 A. Aspecto macroscópico de un teratoma quístico del ovario abierto. Obsérvese la presencia de pelo, material sebáceo y diente. B. Una imagen microscópica de un tumor similar muestra piel, glándulas sebáceas, células grasas y un tracto de tejido nervioso (flecha).

quístico recubierto por piel llena de pelo, glándulas sebáceas y estructuras dentarias (fig. 7-3).

La nomenclatura de las formas más frecuentes de neoplasia se presenta en la tabla 7-1. Este resumen pone en clara evidencia que existen algunos usos inapropiados, pero profundamente afianzados. Durante generaciones, términos que sugieren benignidad, como linfoma, melanoma, mesotelioma y seminoma, se han utilizado para ciertas neoplasias malignas. Lo inverso también es cierto; pueden aplicarse términos ominosos a lesiones triviales. Los *hamartomas* se manifiestan como masas desorganizadas, pero de aspecto benigno compuestas por células autóctonas de la localización particular. Una vez se pensó que eran malformaciones del desarrollo, indignas de la designación -oma. Por ejemplo, el hamartoma condroide pulmonar contiene islotes de cartilago desorganizado, pero histológicamente normal, bronquios y vasos. Sin embargo, muchos hamartomas, incluyendo el hamartoma condroide pulmonar, tienen translocaciones recurrentes clonales que afectan a los genes que codifican ciertas proteínas de la cromatina.³ Por tanto, la biología molecular les ha permitido al final ganarse su designación -oma. Otro nombre inadecuado es el término *coristoma*. Esta anomalía congénita se describe mejor como un resto heterotópico de células. Por ejemplo, en la submucosa del estómago, el duodeno o el intestino delgado, puede encontrarse un pequeño nódulo de sustancia pancreática bien desarrollada y organizada normalmente. Este resto heterotópico puede estar repleto de islotes de Langerhans y glándulas exocrinas. El término *coristoma*, con connotaciones de neoplasia, imparte al resto heterotópico una gravedad mucho mayor que su significado trivial habitual. Aunque lamentablemente la terminología de las neoplasias no es sencilla, es importante, porque es el lenguaje por el cual se catalogan la naturaleza y el significado de los tumores.

Características de las neoplasias benignas y malignas

Nada es más importante para el individuo con un tumor que decirle «es benigno», y por eso la diferenciación entre tumores benignos y malignos es una de las distinciones más importantes que puede hacer un anatomopatólogo. En la gran mayoría de los casos, un tumor benigno puede distinguirse de otro maligno con una con-

fianza considerable basándose en la morfología. Ocasionalmente, a pesar de los mejores esfuerzos del anatomopatólogo, una neoplasia se resiste a la clasificación. Ciertas características anatómicas pueden sugerir inocencia, mientras que otras apuntan hacia un potencial canceroso. En unos pocos casos no existe una concordancia perfecta entre el aspecto de una neoplasia y su comportamiento biológico. En estos casos, el perfil molecular (v. más adelante) u otras pruebas moleculares antiguas pueden proporcionar una información útil. Aunque una cara inocente puede enmascarar una naturaleza desagradable, en general los tumores benignos y malignos pueden distinguirse basándose en la diferenciación y la anaplasia, la velocidad de crecimiento, la invasión local y las metástasis.

DIFERENCIACIÓN Y ANAPLASIA

Diferenciación se refiere al grado en el que las células parenquimatosas neoplásicas se asemejan a las células parenquimatosas normales correspondientes, tanto morfológica como funcionalmente; la ausencia de diferenciación se llama anaplasia. En general, los tumores benignos están bien diferenciados (figs. 7-4 y 7-5). La célula neoplásica de un tumor adiposo benigno (lipoma) recuerda de forma tan estrecha a la célula normal que puede ser imposible reconocerlo como un tumor mediante el examen microscópico de las células individuales. Sólo el crecimiento de estas células en una masa delimitada revela la naturaleza neoplásica de la lesión. Puedes ver tan de cerca el árbol que no ves el bosque. En los tumores benignos bien diferenciados, las mitosis son extremadamente escasas en número y tienen una configuración normal.

Las neoplasias malignas se caracterizan por amplias variaciones en la diferenciación celular parenquimatosas, que va desde células sorprendentemente bien diferenciadas (fig. 7-6) hasta otras completamente indiferenciadas. Ciertos adenocarcinomas del tiroides bien diferenciados, por ejemplo, pueden formar folículos de aspecto normal, y algunos carcinomas de células escamosas contienen células que no difieren citológicamente de las células epiteliales escamosas normales (fig. 7-7). Por ello, el diagnóstico morfológico de malignidad en los tumores bien diferenciados en ocasiones puede ser bastante difícil. Entre los dos extremos se encuentran los tumores que se conocen en términos generales como *moderadamente diferenciados*.

TABLA 7-1 Nomenclatura de los tumores

Tejido de origen	Benigno	Maligno
COMPUESTO DE UN TIPO DE CÉLULA PARENQUIMATOSA		
<i>Tumores de origen mesenquimatoso</i>		
Tejido conjuntivo y derivados	Fibroma Lipoma Condroma Osteoma	Fibrosarcoma Liposarcoma Condrosarcoma Osteosarcoma
<i>Endoteliales y tejidos relacionados</i>		
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Angiosarcoma
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Membrana sinovial		Sarcoma sinovial
Membrana mesotelial		Mesotelioma
Cubiertas encefálicas	Meningioma	Meningioma invasivo
<i>Células sanguíneas y células relacionadas</i>		
Células hematopoyéticas		Leucemias
Tejido linfóide		Linfomas
<i>Músculo</i>		
Liso	Leiomioma	Leiomiomasarcoma
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiomasarcoma
<i>Tumores de origen epitelial</i>		
Escamoso estratificado	Papiloma de células escamosas	Carcinoma epidermoide
Células basales de la piel o anexos		Carcinoma basocelular
Recubrimiento endotelial de glándulas o conductos	Adenoma Papiloma Cistoadenoma	Adenocarcinoma Carcinomas papilares Cistoadenocarcinoma
Vías respiratorias	Adenoma bronquial	Carcinoma broncogénico
Epitelio renal	Adenoma tubular renal	Carcinoma de células renales
Células hepáticas	Adenoma de células hepáticas	Carcinoma hepatocelular
Epitelio del aparato urinario (transicional)	Papiloma de células transicionales	Carcinoma de células transicionales
Epitelio placentario	Mola hidatídica	Coriocarcinoma
Epitelio testicular (células germinales)		Seminoma Carcinoma embrionario
<i>Tumores de los melanocitos</i>	Nevos	Melanoma maligno
MÁS DE UN TIPO DE CÉLULA NEOPLÁSICA: TUMORES MIXTOS, GENERALMENTE DERIVADA DE UNA CAPA CELULAR GERMINAL		
Glándulas salivales	Adenoma pleomórfico (tumor mixto de origen salival)	Tumor mixto maligno de origen en la glándula salival
Primordio renal		Tumor de Wilms
MÁS DE UN TIPO DE CÉLULA NEOPLÁSICA DERIVADA DE MÁS DE UNA CAPA CELULAR GERMINAL: TERATÓGENAS		
Células totipotenciales en las gónadas o en restos embrionarios	Teratoma maduro, quiste dermoide	Teratoma inmaduro, teratocarcinoma

Las neoplasias malignas que están compuestas por células poco diferenciadas se dice que son *anaplásicas*. La ausencia de diferenciación, o anaplasia, se considera un marcador de malignidad. El término *anaplasia* significa literalmente «formar hacia atrás», lo que implica una inversión de la diferenciación hasta un nivel más primitivo. Se cree, sin embargo, que la mayoría de los cánceres no representan un «diferenciación inversa» de las células normales maduras, sino que, en realidad, se originan de células menos maduras con propiedades «similares a la célula madre», como las células madre tisulares (v. capítulo 3). En los tumores bien diferenciados (v. fig. 7-7), las células hijas derivadas de estas «células madre cancerosas» conservan la capacidad de diferenciación, mientras que en los tumores poco diferenciados esa capacidad se pierde.

La ausencia de diferenciación, o anaplasia, a menudo se asocia a otros muchos cambios morfológicos.

- **Pleomorfismo.** Tanto las células como los núcleos desarrollan característicamente *pleomorfismo* o variación en el tamaño y la forma (fig. 7-8). Por ello, las células de un mismo tumor no son uniformes, sino que varían desde células grandes, muchas veces mayores que las vecinas, hasta extremadamente pequeñas y de aspecto primitivo.
- **Morfología nuclear anormal.** Característicamente, los núcleos contienen abundante cromatina y se tiñen oscuros (*hipercromáticos*). Los núcleos son desproporcionadamente grandes para la célula y la relación núcleo-citoplasma puede aproximarse a 1:1 en lugar de la normal de 1:4 o 1:6. La forma nuclear es variable y a menudo irregular, y la cromatina con frecuencia está agrupada de manera grosera y distribuida a lo largo de la membrana nuclear. En estos núcleos generalmente se reconocen nucléolos grandes.

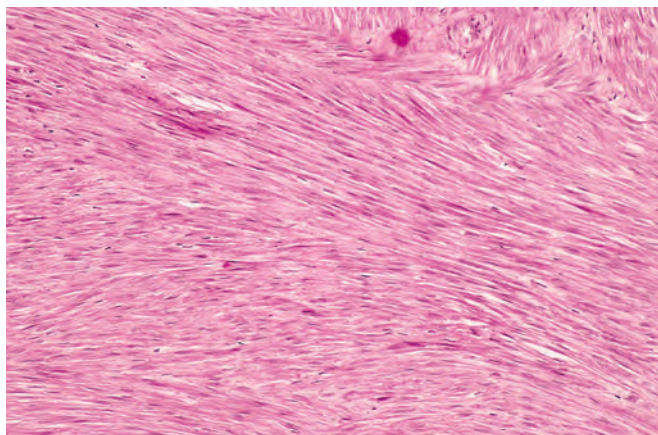


FIGURA 7-4 Leiomioma del útero. Este tumor benigno bien diferenciado contiene haces entrelazados de células musculares lisas neoplásicas que son virtualmente idénticas en su aspecto a las células musculares lisas normales del miometrio.

- **Mitosis.** En comparación con los tumores benignos y algunas neoplasias malignas bien diferenciadas, los tumores indiferenciados generalmente poseen un gran número de mitosis, lo que refleja la mayor actividad proliferativa de las células parenquimatosas. *La presencia de mitosis, sin embargo, no indica necesariamente que un tumor sea maligno o que el tejido sea neoplásico.* Muchos tejidos normales que muestran un rápido recambio, como la médula ósea, tienen numerosas mitosis y algunas proliferaciones no neoplásicas, como las hiperplasias, contienen muchas células en mitosis. Más importante, como característica morfológica de malignidad, son las figuras mitóticas atípicas, anormales, que en ocasiones producen husos tripolares, cuádrupolares o multipolares (fig. 7-9).
- **Pérdida de polaridad.** Además de las anomalías citológicas, la orientación de las células anaplásicas está marcadamente alterada (es decir, pierden la polaridad normal). Las sábanas o grandes masas de células tumorales crecen de forma anárquica, desorganizada.
- **Otros cambios.** Otra característica de la anaplasia es la formación de células gigantes tumorales, algunas de las cuales poseen sólo un enorme núcleo polimórfico único y otras tienen dos o más núcleos

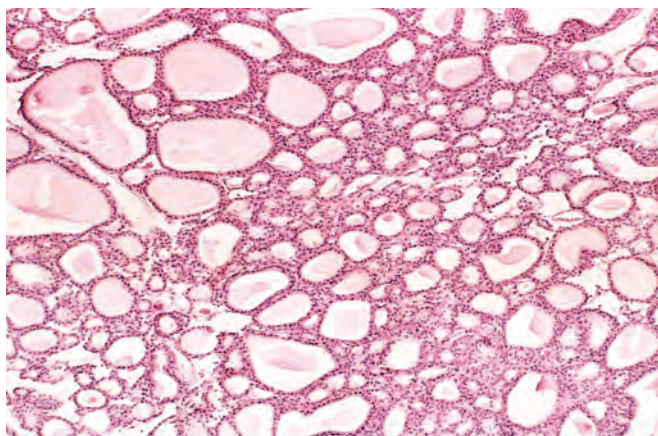


FIGURA 7-5 Tumor benigno (adenoma) del tiroides. Obsérvense los folículos tiroideos de aspecto normal (bien diferenciados), llenos de coloide. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

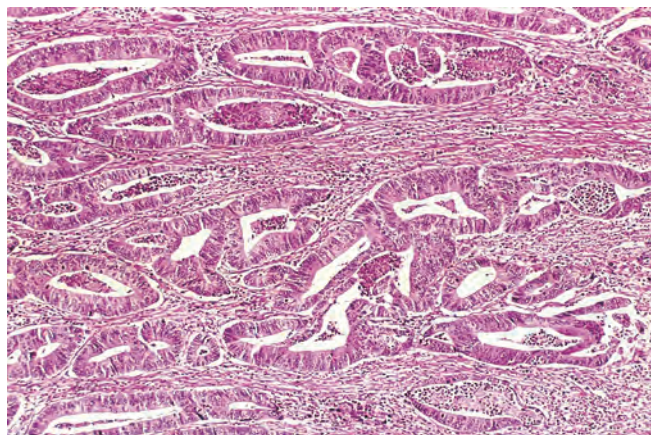


FIGURA 7-6 Tumor maligno (adenocarcinoma) del colon. Obsérvense que comparadas con las glándulas bien formadas y de aspecto normal características de un tumor benigno (v. fig. 7-5), las glándulas cancerosas son de forma y tamaño irregular y no se asemejan a las glándulas normales del colon. Este tumor se considera diferenciado, porque puede observarse formación glandular. Las glándulas malignas han invadido la capa muscular del colon. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

hipercromáticos grandes (v. fig. 7-8). Estas células gigantes no se deben confundir con las células gigantes de cuerpo extraño o de Langhans inflamatorias, que derivan de los macrófagos y contienen muchos núcleos pequeños de aspecto normal. Aunque las células tumorales en crecimiento obviamente requieren una irrigación sanguínea, a menudo el estroma vascular es escaso y en muchos tumores anaplásicos grandes áreas centrales sufren *necrosis isquémica*.

Antes de dejar el tema de la diferenciación y la anaplasia, debemos tratar la metaplasia y la displasia. *La metaplasia se define como la sustitución de un tipo de célula por otro tipo.* La metaplasia casi siempre se encuentra en asociación con lesión, reparación y regeneración tisular. A menudo el tipo celular sustitutivo es más susceptible a un cambio en el entorno. Por ejemplo, el reflujo gastroesofágico lesiona el epitelio escamoso del esófago, conduciendo a su sustitución por epitelio glandular (gástrico o intestinal), más adaptado al entorno

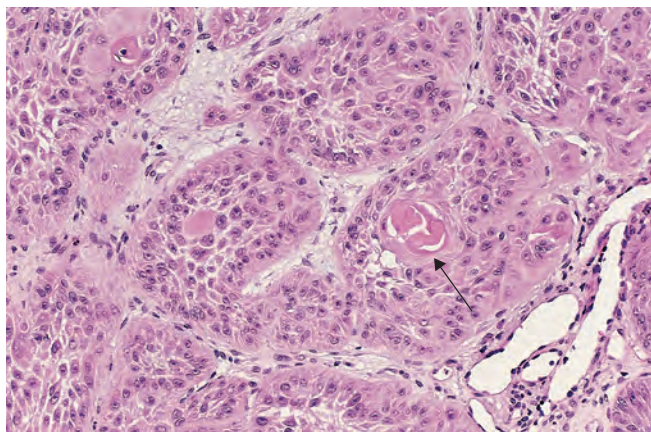


FIGURA 7-7 Carcinoma de células escamosas bien diferenciado de la piel. Las células tumorales son llamativamente similares a las células epiteliales escamosas normales, con puentes intercelulares y nidos de perlas de queratina (flecha). (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

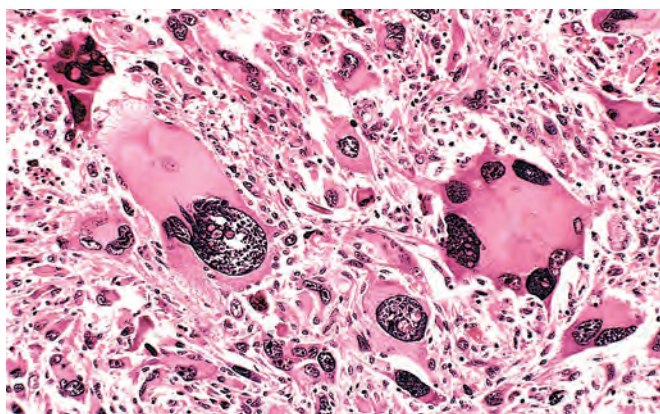


FIGURA 7-8 Tumor anaplásico del músculo esquelético (rabdiosarcoma). Obsérvense el marcado pleomorfismo celular y nuclear, los núcleos hiper cromáticos y las células gigantes tumorales. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

ácido. *Displasia* es un término que significa literalmente crecimiento desordenado. La displasia a menudo aparece en el epitelio metaplásico, pero no todo epitelio metaplásico es también displásico. La displasia se encuentra principalmente en los epitelios y se caracteriza por una constelación de cambios que incluyen una pérdida de uniformidad de las células individuales, así como una pérdida de su orientación arquitectural. Las células displásicas muestran un pleomorfismo considerable y a menudo contienen grandes núcleos hiper cromáticos con una alta relación núcleo-citoplasma. La arquitectura del tejido puede estar desordenada. Por ejemplo, en el epitelio escamoso, la maduración progresiva habitual de las células altas de la capa basal hasta las escamas aplanadas de la superficie puede perderse y ser reemplazada por células oscuras de aspecto basal desordenadas por todo el espesor epitelio. Las figuras mitóticas son más abundantes de lo habitual, aunque casi invariablemente tienen una configuración normal. Frecuentemente, sin embargo, las mitosis aparecen en localizaciones anormales en el epitelio. Por ejemplo, en el epitelio escamoso estratificado displásico, las mitosis no están limitadas a las capas basales, sino que pueden aparecer a todos los niveles, incluyendo las células de superficie. Cuando los cambios displásicos son marcados y afectan a todo el espesor del epitelio, pero la lesión sigue estando limitada por la membrana basal, se considera una neoplasia preinvasiva y se deno-

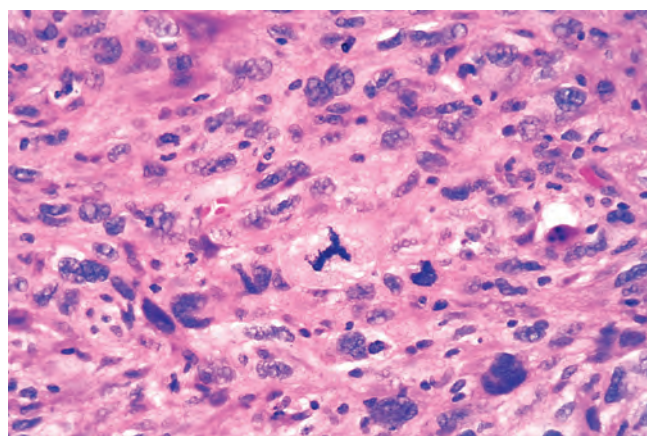


FIGURA 7-9 Tumor anaplásico que muestra variación en el tamaño y la forma celular y nuclear. La célula prominente en el centro del campo tiene un huso tripolar anormal.

mina *carcinoma in situ* (fig. 7-10). Una vez que las células tumorales rompen la membrana basal, se dice que el tumor es *invasivo*. Los cambios displásicos a menudo se encuentran adyacentes a los focos de carcinoma invasivo y, en algunas situaciones, como en los fumadores de larga evolución y en personas con esófago de Barret, la displasia epitelial grave frecuentemente antecede a la aparición del cáncer. Sin embargo, la *displasia no necesariamente progresa a cáncer*. Los cambios leves a moderados que no afectan a todo el espesor del epitelio pueden ser reversibles y, con la eliminación de las causas incitantes, el epitelio puede revertir a la normalidad. Incluso pueden pasar años para que el carcinoma *in situ* se convierta en invasivo.

Como pueden suponer, cuanto mejor sea la diferenciación de la célula transformada, más completamente mantiene las capacidades funcionales de sus homólogos normales. Por ello, las neoplasias benignas y los carcinomas de glándulas endocrinas bien diferenciados frecuentemente elaboran las hormonas características de su origen. Las concentraciones aumentadas de estas hormonas en sangre se utilizan clínicamente para detectar y seguir estos tumores. Los carcinomas de células escamosas bien diferenciados de la epidermis elaboran queratina, al igual que los carcinomas hepatocelulares bien diferenciados elaboran bilis. Las células no diferenciadas muy anaplásicas, cualquiera que sea su tejido de origen, pierden su semejanza con las células normales de las que se han originado. En algunos casos surgen funciones nuevas y no previstas. Algunos tumores pueden elaborar proteínas fetales que no producen células comparables en el adulto. Los carcinomas de origen no endocrino pueden producir varias hormonas. Por ejemplo, los carcinomas broncogénos pueden producir corticotropina, hormona similar a la paratiroides, insulina y glucagón, así como otras. *Aparte de las excepciones, cuanto más anaplásico y de más rápido crecimiento sea un tumor, menos probable es que tenga una actividad funcional especializada. Las células en los tumores benignos casi siempre están bien diferenciadas y se asemejan a las células normales de origen; las células en el cáncer están más o menos diferenciadas, pero siempre está presente cierto trastorno de la diferenciación.*

VELOCIDADES DE CRECIMIENTO

Un tema fundamental en la biología tumoral es entender los factores que afectan las velocidades de crecimiento de los tumores y su influencia en el pronóstico clínico y las respuestas terapéuticas. Se puede comenzar la consideración de la cinética celular tumoral preguntando: ¿cuánto tiempo tarda en producirse una masa tumoral clínicamente manifiesta? Es un cálculo razonable que la célula transformada original (aproximadamente 10 μm de diámetro) debe sufrir al menos 30 duplicaciones de la población para producir 10^9 células (que pesan aproximadamente 1 g), que es la masa más pequeña clínicamente detectable. En cambio, sólo se requieren 10 ciclos de duplicación adicionales para producir un tumor que contenga 10^{12} células (peso ~ 1 kg), que generalmente es el tamaño máximo compatible con la vida. Estos son cálculos mínimos, basados en la suposición de que todas las descendientes de la célula transformada conservan la capacidad para dividirse y que no existe pérdida de células del fondo común replicativo. Este concepto de tumor como una «dinamo patológica» no es totalmente correcto, como comentamos a continuación. No obstante, este cálculo pone de relieve un concepto extremadamente importante acerca del crecimiento tumoral: *hacia el momento en que un tumor sólido se detecta clínicamente, ya se ha completado una porción principal de su lapso de vida*. Este es un impedimento fundamental en el tratamiento del cáncer y subraya la necesidad de desarrollar marcadores diagnósticos para detectar los cánceres precoces.

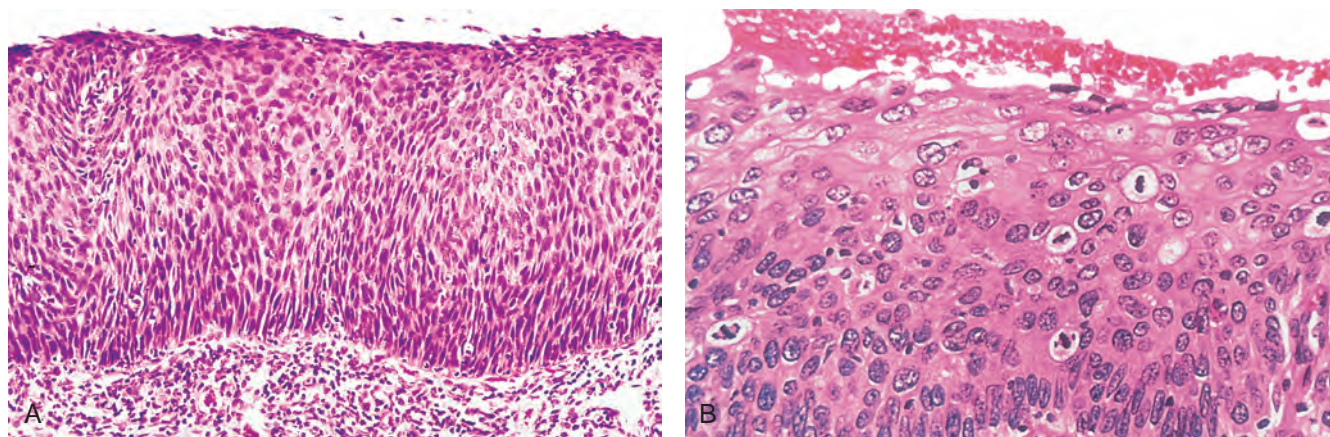


FIGURA 7-10 **A.** Carcinoma *in situ*. Esta imagen a bajo aumento muestra que todo el grosor del epitelio está sustituido por células displásicas atípicas. No existe una diferenciación ordenada de las células escamosas. La membrana basal está intacta y no existe tumor en el estroma subepitelial. **B.** Una imagen a gran aumento de otra región muestra fracaso de la diferenciación normal, pleomorfismo nuclear y celular marcado y numerosas figuras mitóticas que se extienden hacia la superficie. La membrana basal no se observa en esta sección.

La velocidad de crecimiento de un tumor se determina por tres factores principales: el tiempo de duplicación de las células tumorales, la fracción de células tumorales que están en el fondo común replicativo y la velocidad a la que se eliminan o mueren las células. Puesto que en la mayoría de los tumores los controles del ciclo celular están alterados, el ciclo de las células tumorales puede estar disparado sin las restricciones habituales. Las células en división, sin embargo, no necesariamente completan el ciclo celular más rápidamente que las células normales. En realidad, la duración total del ciclo celular para muchos tumores es igual o mayor que en las células normales correspondientes. Por ello, puede concluirse con seguridad que el crecimiento de los tumores no se asocia frecuentemente con un acortamiento de la duración del ciclo celular.

La proporción de células en la población tumoral que están en el fondo común proliferativo se denomina *fracción de crecimiento*. Los estudios clínicos y experimentales sugieren que durante la fase precoz, microscópica, del crecimiento tumoral, la inmensa mayoría de las células transformadas está en el fondo común proliferativo (fig. 7-11). Como los tumores continúan creciendo, las células abandonan el fondo común proliferativo en número cada vez mayor como resultado de su emisión, la falta de nutrientes, la necrosis, la apoptosis, la diferenciación y la reversión a la fase no proliferativa del ciclo celular (G_0). Por ello, hacia el momento en que un tumor es clínicamente detectable, la mayoría de las células no está en el fondo común replicativo. Incluso en algunos tumores que crecen rápidamente, la fracción de crecimiento es sólo de aproximadamente un 20% o menos.

En último término, el crecimiento progresivo de los tumores y la velocidad a la que crecen vienen determinados por un *exceso de producción celular sobre la pérdida celular*. En algunos tumores, especialmente aquellos con una fracción de crecimiento relativamente alta, el desequilibrio es grande, dando lugar a un crecimiento más rápido que en aquellos en los que la producción celular supera la pérdida celular sólo en un margen pequeño. Algunas leucemias y linfomas y ciertos cánceres pulmonares (p. ej., carcinoma de células pequeñas) tienen una fracción de crecimiento relativamente alta y su evolución clínica es rápida. En comparación, muchos tumores frecuentes, como los cánceres de colon y mama, tienen fracciones de crecimiento bajas y la producción celular supera la pérdida celular sólo aproximadamente en un 10%, y por eso tienden a crecer a un ritmo mucho más lento.

A partir de los estudios de la cinética celular tumoral pueden aprenderse varias lecciones conceptuales y prácticas importantes:

- Los tumores de rápido crecimiento pueden tener un alto *recambio celular*, lo que implica que las velocidades tanto de proliferación como de apoptosis son altas. Obviamente, si el tumor tiene que crecer, la velocidad de proliferación debe superar la de muerte celular.
- La fracción de crecimiento de las células tumorales tiene un profundo efecto sobre su susceptibilidad a la quimioterapia del cáncer. Puesto que la mayoría de las sustancias anticancerosas actúan sobre células que están en ciclo, no es difícil imaginar que un tumor que contiene un 5% de todas las células en el fondo común replicativo será de lento crecimiento, pero relativamente refractario al tratamiento con fármacos que matan las células en división. Una estrategia utilizada en el tratamiento de los tumores con baja fracción de crecimiento (p. ej., cáncer de colon y mama) es desplazar primero las células desde G_0 en el ciclo celular. Esto puede lograrse reduciendo la masa del tumor con cirugía o radiación. Las células tumorales supervivientes tienden a entrar en ciclo celular y, por ello, se hacen susceptibles al tratamiento farmacológico. Estas consideraciones constituyen la base de la modalidad combinada de tratamiento. Algunos tumores agresivos (como ciertos linfomas y leucemias) que contienen un gran fondo común de células en división literalmente desaparecen con la quimioterapia e incluso pueden curarse.

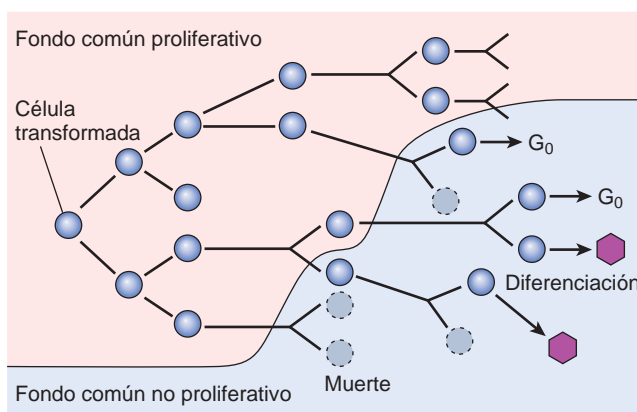


FIGURA 7-11 Representación esquemática del crecimiento tumoral. A medida que se expande la población celular, un porcentaje progresivamente mayor de células tumorales sale del fondo común replicativo mediante reversión a G_0 , diferenciación y muerte.

Ahora podemos volver a la pregunta planteada anteriormente: ¿cuánto tiempo tarda una célula transformada en producir un tumor clínicamente detectable que contenga 10^9 células? Si cada una de las células hijas permaneciera en ciclo celular y no se eliminara ni perdiera ninguna célula, podríamos prever que la respuesta sería 90 días (30 duplicaciones de la población, con una duración del ciclo celular de tres días). En realidad, *el período latente antes del cual un tumor se hace clínicamente detectable es impredecible, pero típicamente mucho más largo de 90 días, incluso muchos años para la mayoría de los tumores sólidos, enfatizando una vez más que los cánceres humanos se diagnostican sólo después de que están bastante avanzados en su ciclo vital*. Después de hacerse clínicamente detectables, el promedio de tiempo para que se duplique el volumen de asesinos tan frecuentes como el cáncer de pulmón y colon es cerca de 2 a 3 meses. Como podría preverse a partir de la explicación de las variables que influyen en la velocidad de crecimiento, sin embargo, los límites de los valores del tiempo de duplicación son extremadamente amplios, variando desde menos de 1 mes para algunos cánceres de la infancia hasta más de 1 año para ciertos tumores de la glándula salival. El cáncer es en efecto un grupo de trastornos impredecibles.

En general, *la velocidad de crecimiento de los tumores se correlaciona con su nivel de diferenciación y, por ello, los tumores más malignos crecen más rápidamente que las lesiones benignas*. Existen, sin embargo, muchas excepciones a esta simplificación excesiva. Algunos tumores benignos tienen una velocidad de crecimiento más alta que los tumores malignos. Además, la velocidad de crecimiento de las neoplasias tanto benignas como malignas puede no ser constante con el tiempo. Factores como la estimulación hormonal, lo adecuado de la irrigación sanguínea e influencias desconocidas pueden afectar su crecimiento. Por ejemplo, el crecimiento de los leiomiomas uterinos (tumores benignos del músculo liso) puede cambiar con el tiempo debido a variaciones hormonales. No es infrecuente que la exploración clínica repetida de las mujeres portadoras de estas neoplasias en el espacio de décadas no revele un incremento significativo del tamaño. Después de la menopausia, las neoplasias pueden atrofiarse y pueden ser reemplazadas en gran medida por tejido colágeno, en ocasiones calcificado. Durante la gestación, los leiomiomas frecuentemente entran en un crecimiento acelerado. Estos cambios reflejan la respuesta de las células tumorales a las concentraciones circulantes de hormonas esteroideas, particularmente estrógenos. Los cánceres muestran un amplio margen de crecimiento. Algunos tumores malignos crecen lentamente durante años y después súbitamente aumentan de tamaño, diseminándose explosivamente para causar la muerte a los pocos meses de su descubrimiento. Es posible que este comportamiento derive de la aparición de un subclon agresivo de células transformadas. En el otro extremo están las neoplasias malignas, que crecen más lentamente que los tumores benignos e incluso pueden entrar en períodos de latencia que duran años. En ocasiones, los cánceres disminuyen de tamaño e incluso desaparecen espontáneamente, pero estos «milagros» son lo suficientemente raros para que permanezcan como curiosidades intrigantes.

CÉLULAS MADRE CANCEROSAS Y ESTIRPES CELULARES DEL CÁNCER

El crecimiento continuado y el mantenimiento de muchos tejidos que contienen células de vida corta, como los elementos formes de la sangre y las células epiteliales del aparato gastrointestinal y la piel, requieren una población residente de células madre tisulares que tengan una vida larga y sean capaces de autorrenovación. Las células

madre tisulares son raras y existen en un nicho creado por las células de soporte, las cuales producen factores paracrinos que mantienen a las células madre.⁴ Recuérdese del capítulo 3 que las células madre tisulares se dividen asimétricamente para producir dos tipos de células hijas: aquellas que tienen un potencial proliferativo limitado, las cuales sufren diferenciación terminal y mueren, y aquellas que conservan el potencial de célula madre.

Los cánceres son inmortales y tienen una capacidad proliferativa ilimitada, lo que indica que, como los tejidos normales, también deben contener células con propiedades «de célula madre».^{5,6} El concepto de células madre cancerosas tiene varias implicaciones importantes. Lo más importante, si las células madre del cáncer son esenciales para la persistencia tumoral, sería preciso eliminarlas para curar al paciente afectado. Se supone que como las células madre normales, las células madre cancerosas tienen una elevada resistencia intrínseca a los tratamientos convencionales debido a su baja velocidad de división celular y a la expresión de factores, como el de resistencia a fármacos múltiples-1 (MDR1), que contrarrestan los efectos de los fármacos quimioterápicos.^{5,6} Por tanto, el éxito limitado de los tratamientos actuales puede explicarse en parte por su fracaso al matar las células madre malignas que subyacen en la raíz del cáncer. Las células madre cancerosas podrían originarse en las células madre tisulares normales o a partir de células más diferenciadas que, como parte del proceso de transformación, adquieren la propiedad de autorrenovación. Los estudios de ciertas leucemias (v. capítulo 13) apoyan ambas posibilidades. Por ejemplo, la leucemia mieloide crónica (LMC) se origina del equivalente maligno de una célula madre hematopoyética normal, mientras que ciertas leucemias mieloides agudas (LMA) derivan de precursores mieloides más diferenciados que adquieren una capacidad anormal de autorrenovación. La identificación de las «células madre de la leucemia» ha estimulado la investigación de las células madre cancerosas en los tumores sólidos. La mayoría de estos estudios se ha centrado en la identificación de las células iniciadoras de tumores (T-IC), que se definen como células que permiten que un tumor humano crezca y se mantenga a sí mismo indefinidamente cuando se trasplanta en un ratón inmunodeprimido. Las T-IC se han identificado en varios tumores humanos, incluyendo el carcinoma de mama, el glioblastoma multiforme, el cáncer de colon y la LMA,⁵⁻⁸ en la que constituyen un 0,1 a 2% de la celularidad total.

Estudios más recientes han demostrado que en algunos cánceres, las T-IC son muy frecuentes, representando un 25% de la celularidad total.⁹ Por tanto, algunos tumores pueden tener un pequeño número de T-IC que después se «diferencian» para formar la masa del tumor, mientras que otros tumores pueden estar compuestos principalmente de T-IC. En el futuro, será importante identificar la población oncogénica en cada tumor para dirigir el tratamiento contra las células madre tumorales. Un tema que surge es que los genes y las vías que mantienen las células madre cancerosas son los mismos que los que regulan la homeostasis de la célula madre tisular normal. Ejemplos incluyen el BMI1, un componente del complejo polycomb de remodelación de la cromatina que promueve la «maternidad» en las células madre tanto hematopoyéticas normales como leucémicas; y la vía WNT, un regulador clave de las células madre de las criptas del colon que se ha implicado en el mantenimiento de las «células madre» del adenocarcinoma de colon.^{9,10} Siguen existiendo preguntas importantes sobre si las T-IC son una medida exacta de las células madre cancerosas, si las células madre cancerosas siguen siendo dependientes en el «nicho» que mantiene las células madre normales, y si será posible contrarrestar de forma selectiva factores para la «maternidad» de la célula cancerosa.



FIGURA 7-12 Fibroadenoma de mama. El pequeño tumor encapsulado de tono bronceado está delimitado claramente del tejido mamario más blanco.

INVASIÓN LOCAL

Casi todos los tumores benignos crecen como masas expansivas cohesivas que permanecen localizadas en su lugar de origen y no tienen la capacidad de infiltrar, invadir o metastatizar a localizaciones distantes, como hacen los tumores malignos. Puesto que crecen y se expanden lentamente, generalmente desarrollan un margen de tejido conjuntivo comprimido, en ocasiones denominado *cápsula* fibrosa, que los separa del tejido anfitrión. Esta cápsula deriva en gran medida de la matriz extracelular del tejido nativo debido a atrofia de las células parenquimatosas normales bajo la presión de un tumor en expansión. Esta encapsulación no impide el crecimiento del tumor, pero mantiene la neoplasia benigna como una masa delimitada, fácilmente palpable y móvil que puede enuclearse quirúrgicamente (figs. 7-12 y 7-13). Aunque alrededor de la mayoría de los tumores benignos existe un plano de separación bien definido, en algunos está ausente. Por ejemplo, los hemangiomas (neoplasias compuestas por vasos sanguíneos enmarañados) a menudo no están encapsulados, y puede parecer que permean el lugar en el que se originan (frecuentemente la dermis de la piel).

El crecimiento de los cánceres se acompaña de infiltración, invasión y destrucción progresiva del tejido circundante. En general, los tumores malignos están poco delimitados del tejido normal circundante, y está ausente un plano de separación bien definido (figs. 7-14 y 7-15). Los tumores malignos de lenta expansión, sin embargo, pueden desarrollar una cápsula fibrosa que los limita aparentemente y que

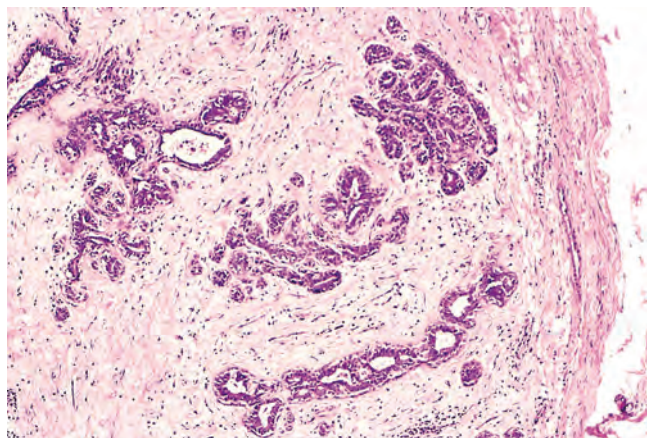


FIGURA 7-13 Imagen microscópica del fibroadenoma de mama de la figura 7-12. La cápsula fibrosa (derecha) delimita el tumor del tejido circundante. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

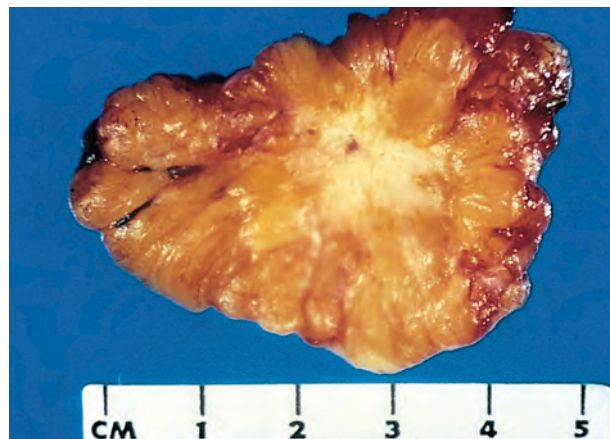


FIGURA 7-14 Sección de corte de un carcinoma ductal invasivo de mama. La lesión está retraída, infiltrando la sustancia mamaria circundante, y a la palpación sería dura pétrea.

puede empujar las estructuras normales adyacentes a lo largo de un frente amplio. El examen histológico de estas masas pseudoencapsuladas casi siempre muestra hileras de células que penetran en el borde e infiltran las estructuras adyacentes, un patrón de crecimiento similar a un cangrejo que constituye la imagen popular del cáncer.

En su mayoría, los tumores malignos son obviamente invasivos y puede esperarse que penetren en la pared del colon o el útero, por ejemplo, o que crezcan como un hongo a través de la superficie de la piel. No respetan los límites anatómicos normales. Esta capacidad de invasión hace difícil o imposible su resección quirúrgica, e incluso aunque el tumor parezca bien circunscrito es necesario extirpar un margen considerable de los tejidos aparentemente normales adyacentes a la neoplasia infiltrativa. Después del desarrollo de metástasis, la invasividad es la característica más fiable que diferencia los tumores malignos de los benignos. Anteriormente, señalamos que algunos cánceres parecen desarrollarse desde un estadio preinvasivo denominado *carcinoma in situ*. Este aparece frecuentemente en carcinomas de piel, mama y otras localizaciones, y está mejor representado por el carcinoma de cuello uterino (v. capítulo 22). Los cánceres

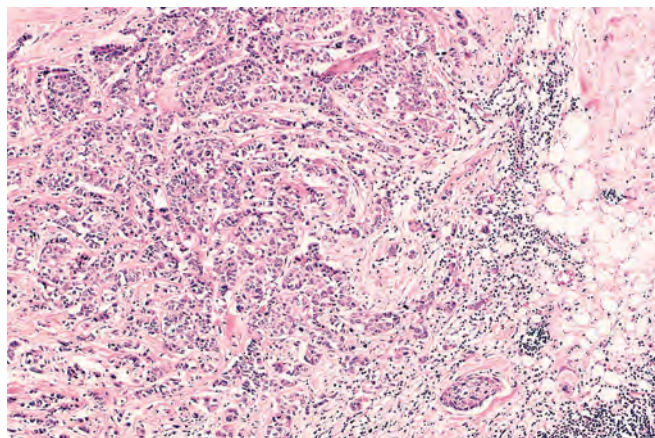


FIGURA 7-15 La imagen microscópica del carcinoma de mama que se observa en la figura 7-14 ilustra la invasión del estroma y la grasa mamaria por nidos y cordones de células tumorales (compárese con el fibroadenoma que se muestra en la fig. 7-13). Debe apreciarse la ausencia de una cápsula bien definida. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

epiteliales in situ presentan características citológicas de malignidad sin invasión de la membrana basal. Pueden considerarse un paso distante del cáncer invasivo; con el tiempo, la mayoría penetra en la membrana basal e invade el estroma subepitelial.

METÁSTASIS

Las metástasis son implantes tumorales sin continuidad con el tumor primario. *Las metástasis marcan de forma inequívoca un tumor como maligno, porque las neoplasias benignas no metastatizan.* La invasión de los cánceres los permite penetrar en los vasos sanguíneos y linfáticos y las cavidades corporales, proporcionando la oportunidad para la diseminación. *Con pocas excepciones, todos los tumores malignos pueden metastatizar.* Las principales excepciones son la mayoría de las neoplasias malignas de células gliales del sistema nervioso central, llamadas *gliomas*, y los carcinomas de células basales de la piel. Ambos son formas localmente invasivas de cáncer, pero raramente metastatizan. Es evidente, entonces, que las propiedades de invasión y metástasis son separables.

En general, cuanto más agresiva, de más rápido crecimiento y más grande sea la neoplasia primaria, mayor es la probabilidad de que metastatice o de que ya haya metastatizado. Existen innumerables excepciones, sin embargo. Las lesiones pequeñas, bien diferenciadas, de lento crecimiento en ocasiones metastatizan extensamente; por el contrario, algunas lesiones grandes de rápido crecimiento permanecen localizadas durante años. Están implicados muchos factores que se relacionan tanto con el invasor como con el anfitrión.

Aproximadamente el 30% de los individuos con tumores sólidos de nuevo diagnóstico (excluyendo los cánceres de piel diferentes a los melanomas) se manifiestan con metástasis. La diseminación metastásica reduce en gran medida la posibilidad de curación; de ahí que, aparte de la prevención del cáncer, ningún logro sería de mayor beneficio para los pacientes que los métodos para bloquear las metástasis.

Vías de diseminación

La diseminación de los cánceres puede producirse a través de una de tres vías: 1) siembra directa de las cavidades o superficies corporales; 2) extensión linfática, y 3) extensión hematológica. Aunque el trasplante directo de las células tumorales, como, por ejemplo, con instrumentos quirúrgicos, puede ocurrir teóricamente, es raro y no trataremos más este modo artificial de diseminación. Cada una de las tres vías principales se describe por separado.

Siembra de las cavidades y superficies corporales. La siembra de las cavidades y superficies corporales puede ocurrir siempre que una neoplasia maligna penetra en un «campo abierto» natural. La más frecuentemente afectada es la cavidad peritoneal (fig. 7-16), pero puede afectarse cualquier otra cavidad (pleural, pericárdica, subaracnoidea y espacio articular). Esta siembra es particularmente característica de los carcinomas que se originan en los ovarios, en los que, no infrecuentemente, todas las superficies peritoneales llegan a estar cubiertas por una capa densa de glaseado canceroso. Sorprendentemente, las células tumorales pueden permanecer limitadas a la superficie de las vísceras abdominales recubiertas sin penetrar en el órgano. En ocasiones, los carcinomas apendiculares secretores de moco llenan la cavidad peritoneal de una masa neoplásica gelatinosa que se conoce como *seudomixoma peritoneal*.

Diseminación linfática. El transporte a través de los linfáticos es la vía más frecuente para la diseminación inicial de los carcinomas (fig. 7-17) y los sarcomas también pueden usar esta ruta. Los tumores

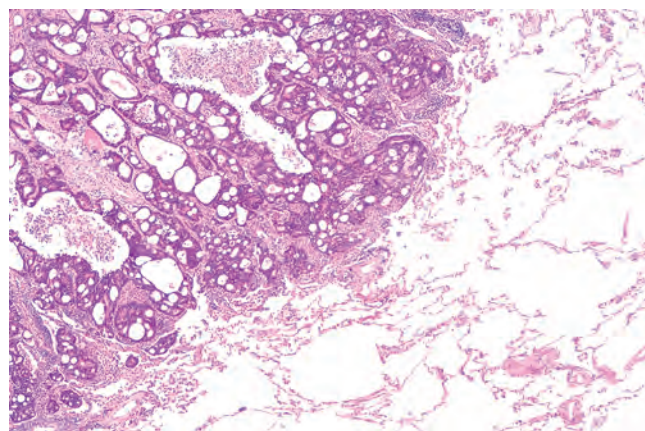


FIGURA 7-16 Carcinoma de colon que invade el tejido adiposo pericólico. (Por cortesía de la Dra. Melissa Upton, University of Washington, Seattle, WA.)

no contienen linfáticos funcionales, pero los vasos linfáticos localizados en los márgenes del tumor son aparentemente suficientes para la diseminación linfática de las células tumorales.¹¹ El énfasis en la diseminación linfática para los carcinomas y la diseminación hematológica para los sarcomas es erróneo, porque finalmente existen numerosas interconexiones entre el sistema vascular y linfático. *El patrón de afectación del ganglio linfático sigue las rutas naturales del drenaje linfático.* Puesto que los carcinomas de mama generalmente se originan en los cuadrantes superiores externos, generalmente se diseminan primero a los ganglios linfáticos axilares. Los cánceres de los cuadrantes internos drenan a los ganglios a lo largo de las arterias mamarias internas. Por ello, pueden llegar a afectarse los ganglios infraclaviculares y supraclaviculares. Los carcinomas de pulmón que se originan en las vías respiratorias principales metastatizan primero a los ganglios traqueobronquiales perihiliares y mediastínicos. Los ganglios linfáticos locales, sin embargo, pueden ser puenteados (las llamadas «metástasis saltatorias») por las anastomosis venosolinfáticas o debido a que la inflamación o la radiación ha obliterado los canales linfáticos.

En el cáncer de mama es muy importante determinar la afectación de los ganglios linfáticos axilares para valorar la evolución futura de la enfermedad y para seleccionar estrategias terapéuticas apropiadas.

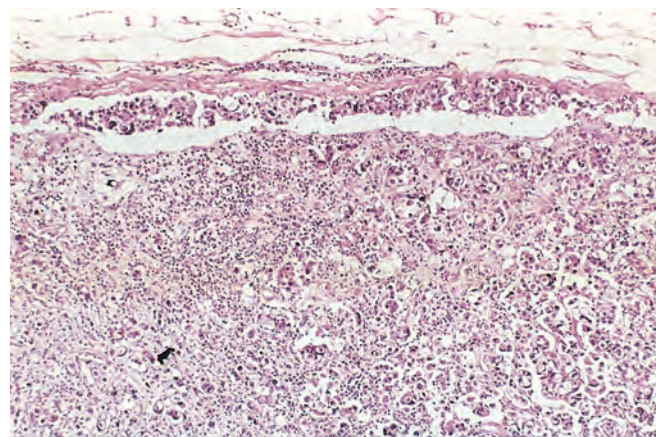


FIGURA 7-17 Ganglio linfático axilar con carcinoma de mama metastático. El seno subcapsular (*arriba*) está distendido por células tumorales. Los nidos de células tumorales también han invadido la cortical subcapsular. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

Para evitar la considerable morbilidad quirúrgica asociada con la disección completa de los ganglios linfáticos axilares, a menudo se utiliza la *biopsia de ganglio centinela* para valorar la presencia o ausencia de lesiones metastásicas en los ganglios linfáticos. Un ganglio linfático centinela se define como «el primer ganglio de un colector linfático regional que recibe el flujo linfático del tumor primario».¹² El mapeo del ganglio centinela puede hacerse mediante la inyección de marcadores etiquetados radiactivamente o colorante azul con posterior realización de un corte intraoperatorio en congelación del ganglio linfático centinela para orientar al cirujano sobre el tratamiento adecuado. La biopsia del ganglio centinela también se ha utilizado para detectar la diseminación de los melanomas, cánceres de colon y otros tumores.^{12,13}

En muchos casos, los ganglios regionales sirven como barreras eficaces contra la diseminación adicional del tumor, al menos durante un tiempo. Posiblemente las células, después de su detención en el ganglio, pueden ser destruidas por una respuesta inmunitaria específica para el tumor. El drenaje de los detritos celulares del tumor o los antígenos tumorales, o ambos, también induce cambios reactivos en los ganglios. Por tanto, el aumento de tamaño de los ganglios puede estar causado por: 1) la diseminación y crecimiento de las células cancerosas, o 2) hiperplasia reactiva (v. capítulo 13). Por ello, *el aumento de tamaño ganglionar en la proximidad de un cáncer, aunque debe hacer despertar la sospecha, no significa necesariamente diseminación de la lesión primaria.*

Diseminación hematológica. La diseminación hematológica es típica de los sarcomas, pero también se observa con los carcinomas. Las arterias, con sus paredes más gruesas, son menos fácilmente penetrables que las venas. Sin embargo, la diseminación arterial puede producirse cuando las células tumorales pasan a través de los lechos capilares pulmonares o derivaciones arteriovenosas pulmonares o cuando las propias metástasis pulmonares dan lugar a émbolos tumorales adicionales. Varios factores influyen en los patrones de distribución de las metástasis vasculares. Con la invasión venosa, las células que porta la sangre siguen el flujo venoso que drena la localización de la neoplasia y las células tumorales a menudo terminan reposando en el primer lecho capilar que encuentran. Comprensiblemente, el hígado y los pulmones son los más frecuentemente afectados en esta diseminación hematológica (figs. 7-18 y 7-19), porque todo el drenaje del área porta fluye hacia el hígado y todos los vasos cavos lo hacen hacia los pulmones. Los cánceres que se originan en cercana proximidad a la columna vertebral a menudo embolizan a través del plexo paravertebral, y esta vía está implicada en las frecuentes metástasis vertebrales de los carcinomas de tiroides y próstata.

Ciertos cánceres tienen propensión a la invasión de las venas. El carcinoma de células renales a menudo invade las ramas de la vena renal y después la propia vena renal para crecer en forma de serpiente hasta la vena cava inferior, alcanzando en ocasiones el lado derecho del corazón. Los carcinomas hepatocelulares a menudo penetran en las radículas portales y hepáticas para crecer dentro ellas hasta los principales canales venosos. Sorprendentemente, este crecimiento intravenoso puede no acompañarse de diseminación extensa. La evidencia histológica de penetración de los pequeños vasos en la localización de la neoplasia primaria es obviamente una característica ominosa. Estos cambios, sin embargo, deben contemplarse cautelosamente, porque, por razones que se comentan posteriormente, no indican el desarrollo inevitable de metástasis.

Muchas observaciones sugieren que la mera localización anatómica de la neoplasia y las vías naturales del drenaje venoso no explican completamente las distribuciones sistémicas de las metástasis. Por ejemplo, el carcinoma de mama se disemina de forma preferente

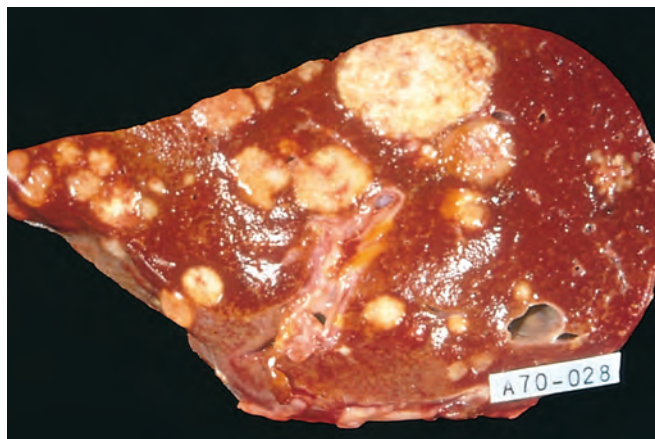


FIGURA 7-18 Hígado tachonado con cáncer metastásico.

al hueso, los carcinomas broncogénos tienden a afectar las suprarrenales y el cerebro, y los neuroblastomas se diseminan al hígado y los huesos. Por el contrario, los músculos esqueléticos y el bazo, a pesar del gran porcentaje de flujo sanguíneo que reciben y de los enormes lechos vasculares presentes, raramente son la localización de depósitos secundarios. La probable base de este acogimiento tisular específico de las células tumorales se comenta más adelante.

Las características distintivas de los tumores benignos y malignos tratadas en esta visión general se resumen en la tabla 7-2 y en la figura 7-20. Con estos antecedentes sobre la estructura y el comportamiento de las neoplasias, ahora tratamos el origen de los tumores, comenzando con el entendimiento obtenido a partir de la epidemiología del cáncer y siguiendo con la base molecular de la carcinogénesis.

Epidemiología

Puesto que el cáncer es un trastorno del crecimiento y el comportamiento celular, su causa final debe definirse a nivel celular y subcelular. El estudio de los patrones del cáncer en las poblaciones, sin embargo, puede contribuir sustancialmente al conocimiento acerca de los orígenes del cáncer. Los estudios epidemiológicos han establecido la relación causal entre fumar y el cáncer de pulmón, y la comparación de la dieta con la frecuencia del cáncer en el mundo occidental y África ha implicado a la dieta rica en grasa y baja en

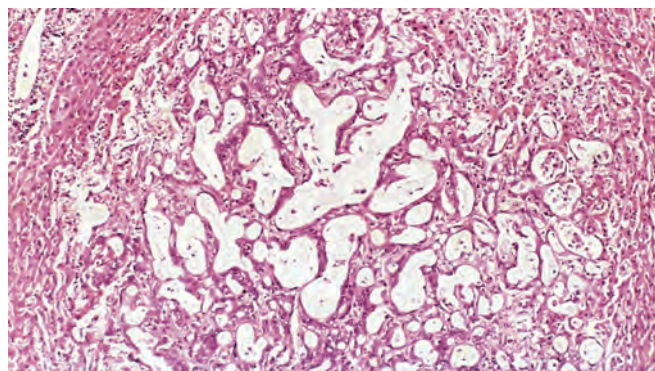


FIGURA 7-19 Imagen microscópica de metástasis hepática. Un adenocarcinoma pancreático ha formado un nódulo metastásico en el hígado. (Por cortesía del Dr. Trace Worrell, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

TABLA 7-2 Comparaciones entre tumores benignos y malignos

Características	Benignos	Malignos
Diferenciación/anaplasia	Bien diferenciados; estructura en ocasiones típica del tejido de origen	Cierta falta de diferenciación con anaplasia; estructura a menudo atípica
Velocidad de crecimiento	Generalmente progresiva y lenta; pueden llegar a estabilizarse o regresar; figuras mitóticas raras y normales	Errática, puede ser desde lenta hasta rápida; las figuras mitóticas pueden ser numerosas y anormales
Invasión local	Generalmente masas expansivas, cohesivas, bien delimitadas, que no invaden ni infiltran los tejidos normales circundantes	Localmente invasivos, infiltrando el tejido circundante; en ocasiones pueden ser aparentemente cohesivos y expansivos
Metástasis	Ausentes	Frecuentemente presentes; cuanto más grande y más indiferenciado sea el primario, más probables son las metástasis

fibra en el desarrollo del cáncer de colon. Se puede obtener una perspectiva general sobre la causa del cáncer mediante estudios epidemiológicos que relacionan influencias ambientales, raciales (posiblemente hereditarias) y culturales particulares con la aparición de neoplasias específicas. Ciertas enfermedades asociadas a un riesgo aumentado de desarrollar cáncer (trastornos preneoplásicos) también proporcionan claves para la patogenia del cáncer. En la siguiente explicación, primero resumimos la incidencia global del cáncer para conseguir comprender la magnitud del problema del cáncer, después revisamos algunos factores relacionados con el paciente y el ambiente que influyen en la predisposición al cáncer.

INCIDENCIA DEL CÁNCER

En cierta medida, la probabilidad de que un individuo desarrolle un cáncer se expresa por las tasas nacionales de incidencia y mortalidad.

Por ejemplo, los residentes de EE. UU. tienen aproximadamente una posibilidad de uno sobre cinco de fallecer de cáncer. Se calcula que en 2008 existieron aproximadamente 1.437.180 nuevos casos de cáncer y 565.650 muertes por cáncer, representando un 23% de toda la mortalidad,¹ una frecuencia sólo superada por las muertes causadas por las enfermedades cardiovasculares. Estos datos no incluyen un millón adicional, en su mayor parte fácilmente curables, de cánceres no melanomatosos de la piel y 122.000 casos de carcinoma *in situ*, en gran medida de mama femenina y melanomas.¹ Las principales localizaciones orgánicas afectadas y la frecuencia estimada de muertes por cáncer se muestran en la figura 7-21. Los tumores más frecuentes en hombres se originan en la próstata, el pulmón y el colon-recto. En mujeres, los cánceres de mama, pulmón y colon y recto son los más frecuentes. Los cánceres de pulmón, mama femenina, próstata y colon-recto constituyen más del 50% de los diagnósticos de cáncer y las muertes por cáncer en la población de EE. UU.¹

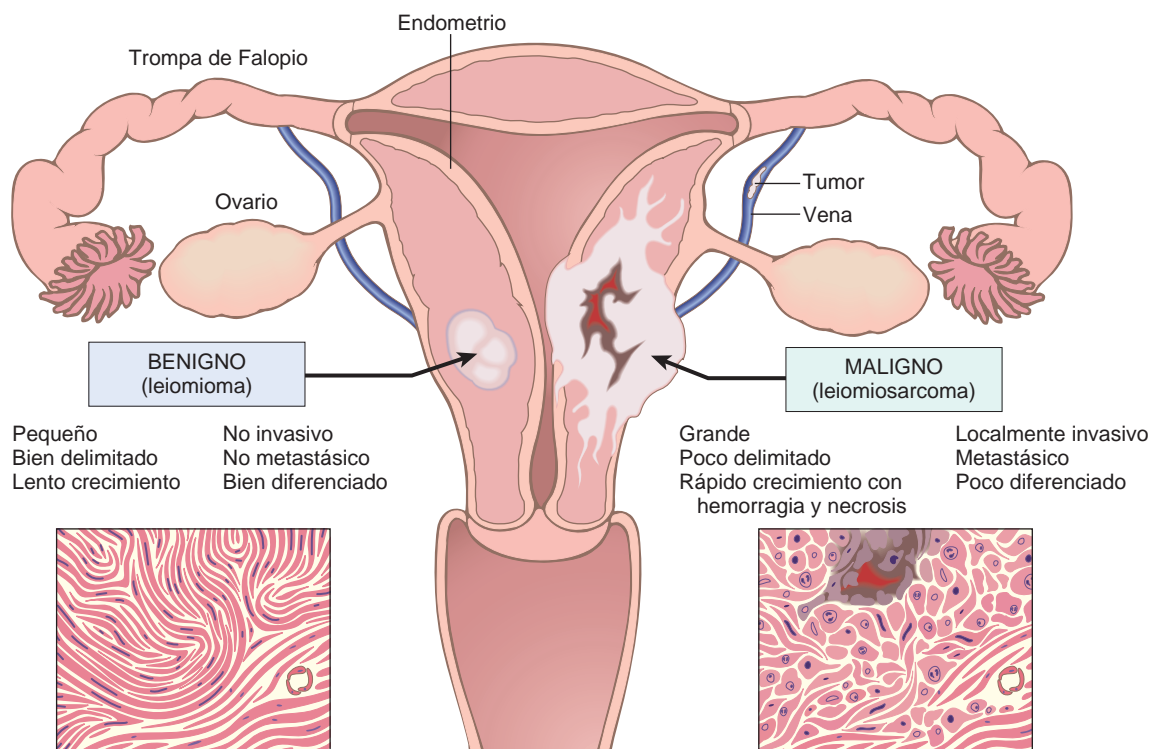


FIGURA 7-20 Comparación entre un tumor benigno del miometrio (leiomioma) y un tumor maligno del mismo origen (leiomiosarcoma).

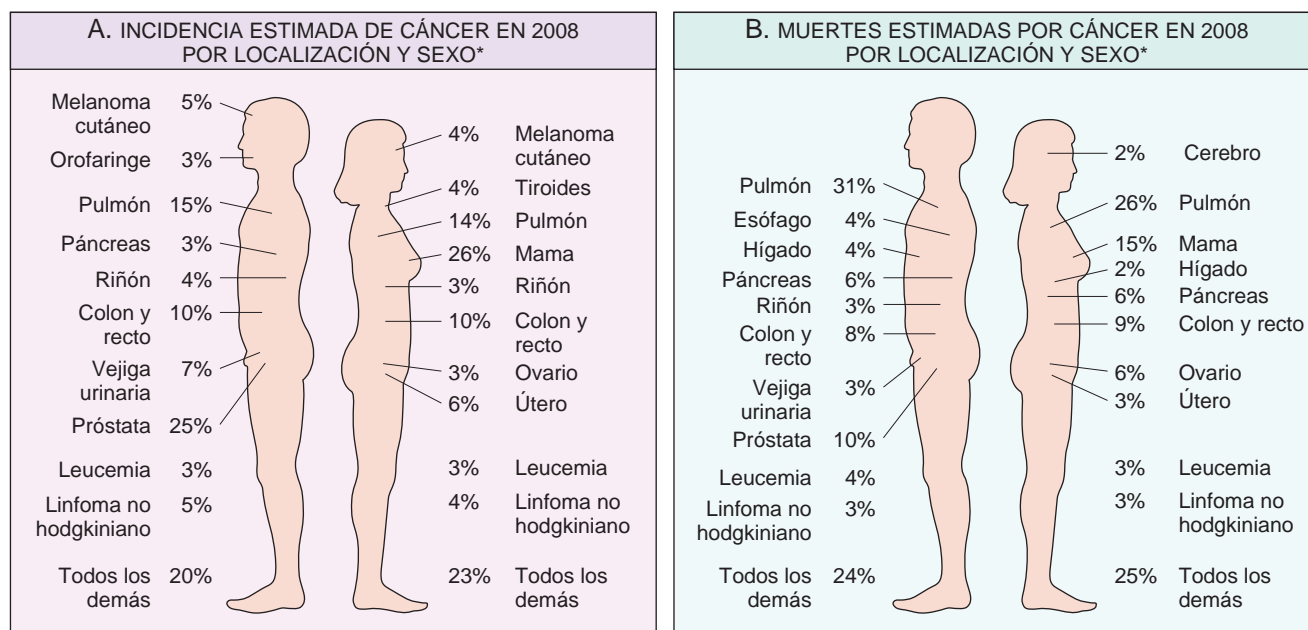


FIGURA 7-21 Incidencia y mortalidad del cáncer por localización y sexo. Excluye los carcinomas basocelulares y epidermoides de la piel y los carcinomas *in situ*, excepto los de vejiga urinaria. (Adaptado de Jemal A et al.: Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 58:2, 2008.)

Las tasas de mortalidad ajustadas por edad (número de muertes por 100.000 habitantes) para muchas formas de cáncer han cambiado significativamente con los años. Muchas de las comparaciones a largo plazo son dignas de mención. Durante los últimos 50 años del siglo xx, la tasa de mortalidad global del cáncer ajustada por edad aumentó significativamente tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, desde 1995, la tasa de incidencia del cáncer en hombres se ha estabilizado, y desde 1990 la tasa de mortalidad por cáncer en hombres ha disminuido en un 18,4%.¹ En mujeres, la tasa de incidencia del cáncer se estabilizó en 1995 y la tasa de mortalidad por cáncer ha disminuido en un 10,4% desde 1991.¹ En los hombres, cerca del 80% de la reducción total en las tasas de mortalidad por cáncer se explica por la reducción en la tasa de mortalidad por cánceres de pulmón, próstata y colorrectal desde 1990.¹ En las mujeres, cerca del 60% de la reducción en las tasas de mortalidad por cáncer se debe a las reducciones en las tasas de mortalidad por cáncer de mama y colorrectal.¹ Cerca del 40% de la reducción en las tasas de mortalidad por cáncer específica por sexo se explica por una reducción en las muertes por cáncer de pulmón en hombres y por cáncer de mama en mujeres.¹ La disminución en el uso de productos derivados del tabaco es responsable de la reducción en las muertes por cáncer de pulmón, mientras que la mejor detección y tratamiento son responsables de la disminución de la mortalidad por cáncer colorrectal, de mama femenina y de próstata.¹ La última mitad de siglo ha asistido a una disminución en el número de muertes causadas por cáncer cervical, que se relaciona con el diagnóstico más precoz que se ha hecho posible mediante la detección selectiva por la triple toma cervicovaginal. La tendencia descendente en las muertes por cáncer de estómago se ha atribuido a una disminución de ciertos carcinógenos de la dieta, como consecuencia de la mejor preservación de los alimentos o de cambios en los hábitos dietéticos. Lamentablemente, entre 1990-1991 y 2004 aumentaron sustancialmente las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres y por cáncer de hígado y vía biliar intrahepática en hombres, compensando parte de la mejoría de supervivencia en otros cánceres.¹ En efecto, aunque en mujeres los carcinomas de mama aparecen

aproximadamente 2,5 veces más frecuentemente que los de pulmón, el cáncer de pulmón se ha convertido en la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. Las muertes por cánceres de hígado primarios, que disminuyeron entre 1930 y 1970, se han duplicado aproximadamente durante los últimos 30 años. Se espera que este número aumente en las próximas décadas, a medida que un gran número de individuos infectados por el virus de la hepatitis C (VHC) comience a desarrollar carcinoma hepatocelular.

Aunque la raza no es una categoría biológica estricta, permite definir grupos de riesgo para ciertos cánceres.^{14,15} La disparidad en las tasas de mortalidad por cáncer entre americanos blancos y negros persiste, pero los afroamericanos tuvieron la mayor disminución en la mortalidad por cáncer durante la pasada década. Los hispanos que viven en EE. UU. tienen una frecuencia más baja de los tumores más frecuentes que la población blanca no hispana, pero una mayor incidencia de tumores de estómago, hígado, cuello uterino y vesícula biliar, así como ciertas leucemias infantiles.

FACTORES GEOGRÁFICOS Y AMBIENTALES

Aunque los desencadenantes genéticos y ambientales tienen una función en la patogenia del cáncer, se piensa que los factores ambientales son los que contribuyen más significativamente en los cánceres esporádicos más frecuentes. En un gran estudio, se encontró que la proporción de riesgo por causas ambientales era de un 65%, mientras que los factores hereditarios contribuían al riesgo de cáncer en un 26-42%. Las considerables diferencias encontradas en las tasas de incidencia y mortalidad de formas específicas de cáncer en distintos lugares del mundo también sugieren una papel de los factores ambientales.^{16,17} Por ejemplo, la tasa de mortalidad para el carcinoma de estómago tanto en hombres como en mujeres en siete a ocho veces más alta en Japón que en EE. UU. En cambio, la tasa de mortalidad para el carcinoma de pulmón es ligeramente más del doble en EE. UU. que en Japón. Aunque no pueden excluirse las predisposiciones raciales, generalmente se cree que la mayoría de estas diferencias geográficas son consecuencia de influencias ambientales. En efecto, la

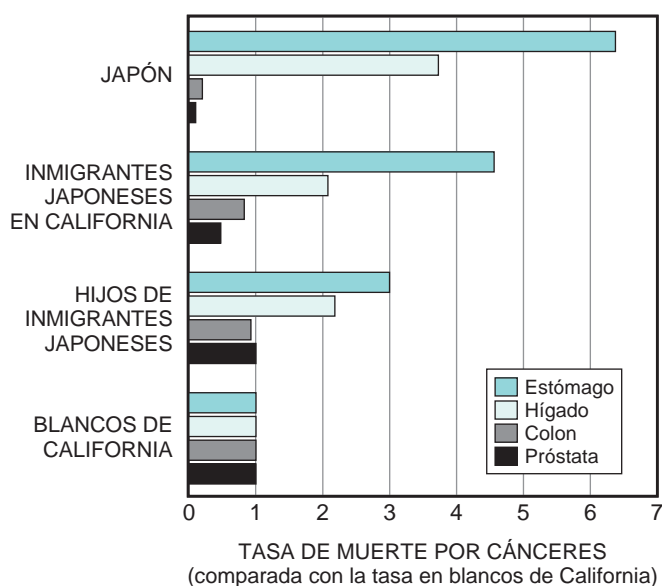


FIGURA 7-22 El cambio de incidencia de varios cánceres con la emigración de Japón a EE. UU. proporciona evidencias de que la aparición de los cánceres está relacionada con componentes del ambiente que difieren en los dos países. La incidencia de cada tipo de cáncer se expresa como el cociente de la tasa de muerte en la población que se considera entre la de una población blanca hipotética de California con la misma distribución de edad; las tasas de muerte para blancos se definen por tanto como 1. Las tasas de muerte entre inmigrantes e hijos de inmigrantes tienden de forma constante hacia las pautas de California. (Tomado de Cairns J: The cancer problem. In Readings from Scientific American—Cancer Biology. New York, WH Freeman, 1986, p 13.)

comparación de las tasas de mortalidad para inmigrantes japoneses en EE. UU. y japoneses nacidos en EE. UU. de padres inmigrantes (niseis) con las de los residentes a largo plazo en ambos países muestra que las tasas de mortalidad por cáncer para los inmigrantes japoneses de la primera generación son intermedias entre las de los nativos de Japón y los nativos de California, y que las dos tasas van acercándose con cada generación posterior (fig. 7-22). Esto apunta fuertemente a factores ambientales y culturales más que a una predisposición genética.

Los factores ambientales cancerígenos no son escasos y merodean en el medio ambiente, en el lugar de trabajo, en los alimentos y en las prácticas personales. Los individuos pueden estar expuestos a factores cancerígenos cuando salen al exterior (rayos ultravioleta [UV], niebla tóxica), cuando toman su medicación (metotrexato), en el trabajo (asbestos, cloruro de vinilo; tabla 7-3), o en el hogar (dieta rica en grasas, alcohol). Globalmente, los datos de mortalidad indican que los individuos con mayor sobrepeso en la población de EE. UU. tienen una tasa de mortalidad de un 52% (hombres) y un 62% (mujeres) más alta por cáncer que sus homólogos más delgados. En efecto, la obesidad se asocia aproximadamente con un 14% de las muertes por cáncer en hombres y un 20% en mujeres.¹⁸ El abuso de alcohol aislado incrementa el riesgo de carcinomas de bucofaringe (excluyendo el labio), laringe y esófago y, por el desarrollo de cirrosis alcohólica, de carcinoma hepatocelular. Fumar, particularmente cigarrillos, se ha implicado en el cáncer de boca, faringe, laringe, esófago, páncreas, vejiga y, de forma más significativa, con aproximadamente un 90% de las muertes por cáncer de pulmón (v. capítulo 9). Fumar cigarrillos se ha considerado el factor ambiental aislado más importante que contribuye a la muerte prematura en EE. UU. El alcohol y el tabaco juntos aumentan de forma sinérgica el peligro

de sufrir cánceres del aparato respiratorio y digestivo alto. El riesgo de cáncer cervical está relacionado con la edad del primer coito y el número de compañeros sexuales, y ahora se sabe que la infección por el virus del papiloma humano (VPH) transmitida de forma venérea contribuye a la displasia y el cáncer cervical. Parece que casi todo lo que se hace para ganarse la vida o por placer engorda, es inmoral, ilegal o, lo que es incluso peor, oncógeno.

EDAD

La edad tiene una influencia importante en la probabilidad de sufrir un cáncer. La mayoría de los carcinomas aparecen en los últimos años de la vida (>55 años). El cáncer es la principal causa de muerte en las mujeres de 40 a 79 años de edad y en los hombres de 60 a 79; la disminución en las muertes después de los 80 años se debe al menor número de individuos que alcanza esta edad. La incidencia creciente con la edad puede explicarse por la acumulación de mutaciones somáticas asociadas a la aparición de neoplasias malignas (que se tratan más adelante). La disminución en la competencia inmunitaria que acompaña al envejecimiento también puede ser un factor.

Sin embargo, los niños no están exentos; el cáncer explica algo más de un 10% de todas las muertes en niños menores de 15 años en EE. UU., después sólo de los accidentes. Sin embargo, los tipos de cánceres que predominan en niños son significativamente diferentes de los que se observan en adultos. Los carcinomas, el grupo general de tumor más frecuente en adultos, son extraordinariamente raros entre los niños. En su lugar, la leucemia aguda y las neoplasias primitivas del sistema nervioso central son responsables aproximadamente de un 60% de las muertes por cáncer en la infancia. Las neoplasias frecuentes de la lactancia y la infancia incluyen los llamados tumores de células azules redondas y pequeñas, como el neuroblastoma, el tumor de Wilms, el retinoblastoma, las leucemias agudas y los rabdomiosarcomas. Estas se tratan en el capítulo 10 y en otras partes del texto.

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA AL CÁNCER

Una pregunta que se hace frecuentemente es: «Mi madre y mi padre murieron de cáncer. ¿Significa eso que yo estoy condenado a tenerlo?» Basándose en el conocimiento actual, la respuesta debe matizarse cuidadosamente.^{19,20} La evidencia indica ahora que para un gran número de tipos de cáncer, incluyendo las formas más frecuentes, existen no sólo influencias ambientales, sino también predisposiciones hereditarias. Por ejemplo, el cáncer de pulmón está claramente relacionado en la mayoría de los casos con fumar cigarrillos, pero la mortalidad por cáncer de pulmón ha resultado cuatro veces mayor entre familiares no fumadores (padres y hermanos) de pacientes con cáncer de pulmón que entre familiares no fumadores de controles (los efectos del tabaquismo pasivo pueden confundir algunos de estos resultados). Menos de un 10% de los pacientes con cáncer tiene mutaciones hereditarias que predisponen al cáncer y la frecuencia es incluso más baja (alrededor de 0,1%) para ciertos tipos de tumores. A pesar de la baja frecuencia, el reconocimiento de la predisposición hereditaria al cáncer ha tenido un impacto fundamental en la comprensión de la patogenia del cáncer. Además, los genes que están asociados de forma causal con cánceres que tienen un fuerte componente hereditario generalmente también están implicados en las formas esporádicas mucho más frecuentes del mismo tumor. La predisposición genética al cáncer puede dividirse en tres grupos (tabla 7-4).

TABLA 7-3 Cánceres ocupacionales

Sustancias o grupos de sustancias	Localización del cáncer humano para el cual se dispone de pruebas razonables	Uso o aparición típicos
Arsénico y compuestos de arsénico	Pulmón, piel, hemangiosarcoma	Subproducto de la fusión de metales; componente de aleaciones, sistemas eléctricos y semiconductores, medicamentos y herbicidas, fungicidas y baños desinfectantes para animales
Asbestos	Pulmón, mesotelioma; aparato digestivo (esófago, estómago, intestino grueso)	Usados anteriormente en muchas aplicaciones debido a su resistencia al fuego, el calor y la fricción; aún se encuentran en la construcción en la actualidad, así como en tejidos resistentes al fuego, materiales de fricción (es decir, cubiertas de frenos), aislamiento de suelos y techos y baldosas
Benceno	Leucemia, linfoma de Hodgkin	Principal componente de aceites ligeros; a pesar del riesgo conocido, existen muchas aplicaciones en imprenta y litografía, pintura, caucho, limpieza en seco, adhesivos y revestimientos y en detergentes; anteriormente usado extensamente como disolvente y fumigante
Berilo y compuestos de berilo	Pulmón	Combustible de misiles y vehículos espaciales; endurecedor para aleaciones metálicas ligeras, particularmente en aplicaciones aeroespaciales y en reactores nucleares
Cadmio y compuestos de cadmio	Próstata	Sus usos incluyen pigmentos amarillos y fósforos; se encuentra en soldaduras; se utiliza en las pilas y en forma de aleación en placas y revestimientos metálicos
Compuestos de cromo	Pulmón	Componente de aleaciones metálicas, pinturas, pigmentos y conservantes
Compuestos de níquel	Nariz, pulmón	Placas de níquel; componente de aleaciones ferrosas, cerámica y pilas; subproducto de la soldadura con arco voltaico del acero inoxidable
Radón y productos de su desintegración	Pulmón	De la desintegración de minerales que contienen uranio; peligro potencialmente serio en canteras y minas subterráneas
Cloruro de vinilo	Angiosarcoma, hígado	Refrigerante; monómero para polímeros de vinilo; adhesivo para plásticos; anteriormente propelente inerte de aerosoles en contenedores presurizados

Modificado de Stellman JM, Stellman SD: Cancer and workplace. CA Cancer J Clin 46:70, 1996.

Síndromes cancerosos hereditarios autosómicos dominantes. Los síndromes cancerosos hereditarios incluyen varios cánceres bien definidos en los que la herencia de un único gen mutante autosómico dominante incrementa en gran medida el riesgo de desarrollar un tumor. La mutación hereditaria generalmente es una mutación puntual que se produce en un único alelo de un gen supresor tumoral. En las células somáticas se produce el silenciamiento del segundo alelo, generalmente como consecuencia de delección o recombinación. El *retinoblastoma* infantil es el ejemplo más llamativo en este grupo. Aproximadamente el 40% de los retinoblastomas son hereditarios. Los portadores de un mutante del *gen supresor tumoral del RB* tienen un riesgo 10.000 veces mayor de desarrollar retinoblastoma, generalmente bilateral. También tienen un riesgo muy aumentado de desarrollar un segundo cáncer, particularmente osteosarcoma. La poliposis adenomatosa familiar es un trastorno hereditario autosómico dominante causado por mutación del gen supresor tumoral de la poliposis adenomatosa del colon (*PAC*). Otros síndromes cancerosos autosómicos dominantes incluyen el síndrome de Li-Fraumeni resultante de mutaciones del gen *p53* en la línea germinal; las neoplasias endocrinas múltiples tipo 1 y 2 (NEM-1 y NEM-2) causadas por mutación de los genes que codifican el factor de transcripción de la menina y la tirosina cinasa RET, respectivamente; el cáncer de colon no polipósico hereditario (CCNPH), una enfermedad causada por la inactivación de un gen de reparación de

errores de emparejamiento del ADN (también enumerada más adelante entre los defectos de reparación); y varios más enumerados en la tabla 7-4.

Existen varios rasgos que caracterizan los síndromes cancerosos hereditarios:

- En cada síndrome, los tumores tienden a originarse en localizaciones y tejidos específicos, aunque pueden afectar más de una localización. No existe aumento en la predisposición a los cánceres en general. Por ejemplo, en la NEM-2 están afectados el tiroides, las paratiroides y las suprarrenales, mientras que en la NEM-1 están afectadas la hipófisis, las paratiroides y el páncreas. Los pacientes con poliposis adenomatosa familiar desarrollan innumerables adenomas poliposos del colon y virtualmente el 100% de los afectados desarrollan un adenocarcinoma de colon hacia la edad de 50 años. La única excepción a esta afectación tisular tumoral específica es el síndrome de Li-Fraumeni.
- Los tumores de este grupo a menudo se asocian con un fenotipo marcador específico. Por ejemplo, puede haber múltiples tumores benignos en el tejido afectado, como ocurre en la poliposis familiar del colon y en la NEM. En ocasiones, existen anomalías en el tejido que no son diana de la transformación (p. ej., nódulos de Lisch y manchas café con leche en la neurofibromatosis tipo 1; v. capítulo 27).

TABLA 7-4 Ejemplos de predisposición hereditaria al cáncer

SÍNDROMES CANCEROSOS HEREDITARIOS (AUTOSÓMICOS DOMINANTES)	
Gen	Predisposición hereditaria
RB	Retinoblastoma
p53	Síndrome de Li-Fraumeni (varios tumores)
p16/INK4A	Melanoma
APC	Poliposis adenomatosa familiar/cáncer de colon
NF1, NF2	Neurofibromatosis 1 y 2
BRCA1, BRCA2	Tumores de mama y ovario
MEN1, RET	Neoplasia endocrina múltiple 1 y 2
MSH2, MLH1, MSH6	Cáncer de colon no polipósico hereditario
PTCH	Síndrome de carcinoma de células basales nevoide
PTEN	Síndrome de Cowden (cánceres epiteliales)
LKB1	Síndrome de Peutz-Jeghers (cánceres epiteliales)
VHL	Carcinomas de células renales
SÍNDROMES RECESIVOS AUTOSÓMICOS HEREDITARIOS DE REPARACIÓN DEFECTIVA DEL ADN	
Xerodermia pigmentaria	
Ataxia-telangiectasia	
Síndrome de Bloom	
Anemia de Fanconi	
CÁNCERES FAMILIARES	
Agrupación familiar de casos, pero el papel de la predisposición hereditaria no es clara para cada individuo	
Cáncer de mama	
Cáncer ovárico	
Cáncer pancreático	

Como en otras enfermedades autosómicas dominantes, aparecen tanto penetrancia incompleta como expresividad variable.

Síndromes de reparación defectiva del ADN. Junto con los trastornos precancerosos heredados de forma dominante, un grupo de enfermedades predisponentes al cáncer se caracteriza colectivamente por defectos en la reparación del ADN y la consiguiente inestabilidad del ADN. Estas enfermedades generalmente tienen un patrón de herencia autosómico recesivo. En este grupo se incluyen la xerodermia pigmentaria, la ataxia-telangiectasia y el síndrome de Bloom, todas enfermedades raras caracterizadas por inestabilidad genética resultante de defectos en los genes de reparación del ADN. También está incluido aquí el CCNPH, una enfermedad autosómica dominante causada por inactivación de un gen de reparación de los errores de emparejamiento del ADN.²¹ El CCNPH es el síndrome de predisposición al cáncer más frecuente, incrementando la susceptibilidad al cáncer de colon, intestino delgado, endometrio y ovario (v. capítulo 17).

Cánceres familiares. Junto con los síndromes hereditarios de susceptibilidad al cáncer, el cáncer puede aparecer con mayor frecuencia en ciertas familias sin un patrón claramente definido de transmisión. Se ha comunicado que virtualmente todos los tipos frecuentes de cáncer que ocurren esporádicamente también aparecen en formas familiares. Incluyen ejemplos los carcinomas de colon, mama, ovario y cerebro, así como los melanomas y linfomas. *Los rasgos que caracterizan los cánceres familiares incluyen edad precoz de inicio, tumores que se originan en dos o más familiares cercanos del caso índice y, en ocasiones, tumores múltiples o bilaterales.* Los cánceres familiares no se asocian con fenotipos marcadores específicos. Por ejemplo, en contraste con el síndrome del pólipo adenomatoso familiar, los cánceres de colon familiares no se originan en pólipos benignos preexistentes. El patrón de transmisión de los cánceres familiares no es claro. En general, los hermanos tienen un riesgo entre dos y tres veces mayor que individuos no relacionados.

Los análisis de segregación de familias grandes generalmente muestran que la predisposición a los tumores es dominante, pero que no puede excluirse fácilmente una herencia multifactorial. Es probable que la susceptibilidad familiar al cáncer pueda depender de múltiples alelos de baja penetrancia, cada uno de los cuales contribuye sólo a un pequeño incremento en el riesgo de desarrollo del tumor. Los estudios de asociación genómica amplia muestran ser una gran promesa para la identificación de tales alelos (v. capítulo 5).²² Se ha calculado que un 10-20% de las pacientes con cáncer de mama u ovario tienen un familiar de primer o segundo grado con uno de esos tumores. Aunque se han identificado dos genes de susceptibilidad al cáncer de mama, denominados *BRCA1* y *BRCA2*, la mutación de estos genes ocurre en no más del 3% de los cánceres de mama.²⁰ Una situación similar ocurre en los melanomas familiares, en los que se ha identificado una mutación del gen supresor tumoral *p16*. Sin embargo, la mutación de este gen explica sólo cerca de un 20% de los gemelos con melanoma familiar, lo que sugiere que en la predisposición familiar están implicados otros factores.²³

Interacciones entre factores genéticos y no genéticos. ¿Qué podemos decir acerca de la influencia de la herencia en la mayoría de las neoplasias malignas? Podría argumentarse que son en gran medida de origen ambiental, pero la ausencia de antecedentes familiares no excluye un componente hereditario. Generalmente es difícil separar la base hereditaria y adquirida de un tumor, porque estos factores a menudo interaccionan de forma cercana. La interacción entre factores genéticos y no genéticos es particularmente compleja cuando el desarrollo del tumor depende de la acción de múltiples genes contributivos. Incluso en los tumores con un componente hereditario bien definido, el riesgo de desarrollar el tumor puede estar muy influenciado por factores no genéticos. Por ejemplo, el riesgo de cáncer de mama en portadoras femeninas de mutaciones del *BRCA1* o *BRCA2* es casi triple en mujeres nacidas después de 1940 en comparación con los riesgos en mujeres nacidas antes de ese

año.²⁰ Además, el genotipo pueden influir significativamente en la probabilidad de desarrollar cánceres inducidos ambientalmente. Las variaciones hereditarias (polimorfismos) de enzimas que metabolizan los procarcinógenos hasta sus formas cancerígenas activas (v. «Iniciación de la carcinogénesis») pueden influir en la susceptibilidad al cáncer. En este sentido, son de interés los genes que codifican las enzimas del citocromo P-450. Como se trata posteriormente en la «Carcinogénesis química», el polimorfismo en uno de los *loci* P-450 confiere susceptibilidad hereditaria a los cánceres de pulmón en fumadores de cigarrillos. Es probable encontrar más de tales asociaciones.

ENFERMEDADES PREDISPONENTES NO HEREDITARIAS

La única forma cierta de evitar el cáncer es no nacer; vivir es correr riesgos. Sin embargo, ciertas influencias predisponentes, como el ambiente, las conductas y enfermedades clínicas, pueden incrementar ese riesgo. Por ejemplo, las proliferaciones regenerativas, metaplásicas, hiperplásicas y displásicas constituyen un terreno fértil para el origen de un tumor maligno, porque la replicación celular está implicada en la transformación neoplásica. En efecto, en algunos contextos, la transformación neoplásica puede requerir proliferación, ya que, para la carcinogénesis, lo que se requiere son células en proliferación que acumulen las lesiones genéticas.

Inflamación crónica y cáncer. En 1863, Virchow propuso que *el cáncer se desarrolla en sitios con inflamación crónica*, y desde entonces se han estudiado las potenciales relaciones entre cáncer e inflamación.²⁴ Esto se ejemplifica por el aumento del riesgo de cáncer en individuos afectados por diversas enfermedades inflamatorias crónicas del aparato digestivo (tabla 7-5). Estas incluyen la colitis ulcerosa, la gastritis por *Helicobacter pylori*, la hepatitis vírica y la pancreatitis crónica. Aunque los mecanismos precisos que relacionan la inflamación con el desarrollo del cáncer no han sido establecidos, un trabajo reciente ha demostrado que en el seno de una inflamación crónica no resuelta, como ocurre en la hepatitis vírica o la gastritis crónica, la respuesta inmunitaria puede hacerse maladaptativa, promoviendo la oncogénesis.²⁴ Igual que sucede con cualquier causa de lesión tisular, existe una proliferación compensadora de las células para reparar el daño. Este proceso regenerativo depende de una plétora de factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas y otras sustancias bioactivas producidas por las células inmunitarias activadas que promueven la supervivencia celular, la remodelación tisular y la angiogénesis. En algunos casos, la inflamación crónica puede incrementar el fondo común de células madre tisulares, que termina estando sujeto al efecto de los mutágenos. Estos mediadores también causan tensión y mutaciones genómicas; adicionalmente, las células inmunitarias activadas producen especies reactivas de oxígeno que son directamente genotóxicas. Para añadir una agresión a la lesión, muchos de estos mediadores promueven la supervivencia celular, incluso frente al daño genómico. A corto plazo, esto puede ser adaptativo; el organismo debe sobrevivir, y las células dañadas pueden repararse o eliminarse más tarde. Sin embargo, en la inflamación crónica este comportamiento es maladaptativo, ya que permite la creación y fijación de tales mutaciones, conduciendo finalmente al cáncer. Cualquiera que sea el mecanismo preciso, la relación entre inflamación crónica y cáncer tiene implicaciones prácticas. Por ejemplo, la expresión de la enzima *ciclooxigenasa-2* (COX-2), que da lugar a la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas (v. capítulo 2), es inducida por estímulos inflamatorios y está aumentada en cánceres de colon y otros tumores.²⁵ El desarrollo de

inhibidores de la COX-2 para el tratamiento del cáncer es un área activa de investigación.²⁶

Enfermedades precancerosas. Ciertos trastornos no neoplásicos, como la *gastritis atrófica crónica de la anemia perniciosa*, la *queratosis solar de la piel*, la *colitis ulcerosa crónica* y la *leucoplasia de la cavidad oral*, la *vulva* y el *pene*, tienen una asociación tan bien definida con el cáncer que se han denominado *enfermedades precancerosas*. Esta designación es en cierto modo desafortunada, porque la gran mayoría de estas lesiones no generan una neoplasia maligna. No obstante, el término persiste, porque llama la atención hacia el aumento del riesgo. Ciertas formas de neoplasia benigna también constituyen enfermedades precancerosas. El adenoma vellosos del colon, a medida que aumenta de tamaño, se hace maligno hasta en un 50% de los casos. Podría preguntarse: ¿no existe riesgo con todas las neoplasias benignas? Aunque pueden tener cierto riesgo inherente, una gran experiencia acumulada indica que la mayoría de las neoplasias benignas no se hacen cancerosas. No obstante, podrían ofrecerse numerosos ejemplos de cánceres que se originan, aunque raramente, en tumores benignos; por ejemplo, se han descrito leiomiomas originados sobre un leiomioma y carcinomas sobre adenomas pleomórficos de larga evolución. Es imposible una generalización, porque cada tipo de neoplasia benigna se asocia con un nivel particular de riesgo que varía desde virtualmente nunca hasta frecuentemente. Sólo los estudios de seguimiento de series grandes de cada neoplasia pueden establecer el nivel de riesgo, y siempre persiste la pregunta: ¿surgió el cáncer de una célula no maligna en el tumor benigno, o el tumor benigno contenía, desde el principio, un foco maligno silente o indolente?

Base molecular del cáncer

La literatura médica sobre la base molecular del cáncer continúa proliferando a un ritmo tan rápido que es fácil perderse en la selva creciente de la información. Nosotros enumeramos algunos principios fundamentales antes de ahondar en los detalles de la base molecular del cáncer.

- *En la base de la carcinogénesis subyace un daño genético no letal.* Este daño genético (o mutación) puede adquirirse por la acción de agentes ambientales, como sustancias químicas, radiación o virus, o puede heredarse en la línea germinal.²⁶ El término *ambiental*, usado en este contexto, implica cualquier defecto adquirido causado por agentes exógenos o productos endógenos del metabolismo celular. Sin embargo, no todas las mutaciones están inducidas «ambientalmente». Algunas pueden ser espontáneas y estocásticas, entrando en el grupo de la mala suerte.
- *Un tumor se forma por la expansión clonal de una única célula precursora que ha sufrido daño genético (es decir, los tumores son monoclonales).* La clonalidad de los tumores puede valorarse en mujeres que son heterocigóticas para marcadores polimórficos ligados a X, como el receptor de andrógenos. El principio subyacente a tal análisis se ilustra en la figura 7-23. El método más frecuentemente utilizado para determinar la clonalidad tumoral implica el análisis de los patrones de metilación adyacentes al locus muy polimórfico del gen del receptor de andrógenos humano, AR.²⁷ La frecuencia de tales polimorfismos en la población general es mayor del 90%, de modo que es fácil establecer la clonalidad demostrando que todas las células de un tumor expresan el mismo alelo. Para tumores con aberraciones citogenéticas de cualquier tipo (p. ej., una translocación), su presencia

TABLA 7-5 Estados inflamatorios crónicos y cáncer

Trastorno patológico	Neoplasia(s) asociada(s)	Agente etiológico
Asbestosis, silicosis Bronquitis	Mesotelioma, carcinoma pulmonar Carcinoma pulmonar	Fibras de asbesto, partículas de sílice Sílice, asbestos, tabaco (nitrosaminas, peróxidos)
Cistitis, inflamación vesical Gingivitis, liquen plano Enfermedad intestinal inflamatoria Liquen escleroso Pancreatitis crónica Pancreatitis hereditaria Esofagitis por reflujo, esófago de Barret Sialoadenitis Síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto	Carcinoma vesical Carcinoma de células escamosas oral Carcinoma colorrectal Carcinoma de células escamosas Carcinoma pancreático Carcinoma pancreático Carcinoma esofágico Carcinoma de glándula salival Linfoma MALT	Sondas urinarias insertadas de forma crónica Alcoholismo Mutación del gen del tripsinógeno Ácidos gástricos
CÁNCERES ASOCIADOS CON AGENTES INFECCIOSOS		
Opisthorquiasis, colangitis	Colangiosarcoma, carcinoma de colon	Duelas hepáticas (<i>Opisthorchis viverrini</i>) Ácidos biliares
Colecistitis crónica Gastritis/úlceras Hepatitis Mononucleosis	Cáncer de vesícula biliar Adenocarcinoma gástrico, MALT Carcinoma hepatocelular Linfoma no hodgkiniano de células B y linfoma de Hodgkin	Bacterias, cálculos biliares <i>Helicobacter pylori</i> Virus de la hepatitis B y/o C Virus de Epstein-Barr
Sida	Linfoma no hodgkiniano, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi	Virus de la inmunodeficiencia humana, virus herpes humano tipo 8
Osteomielitis Enfermedad inflamatoria pélvica, cervicitis crónica Cistitis crónica	Carcinoma de los senos de drenaje Carcinoma ovárico, carcinoma cervical/anal Carcinoma vesical, hepático, rectal	Infección bacteriana Gonorrea, clamidia, virus del papiloma humano Esquistosomiasis

Adaptado de Tlsty TD, Coussens LM: Tumor stroma and regulation of cancer development. Ann Rev Pathol Mech Dis 1:119, 2006.

puede tomarse como evidencia de que la proliferación es clonal. Los reordenamientos del gen del receptor de inmunoglobulinas y del receptor de células T sirven como marcadores de clonalidad en los linfomas de células B y T, respectivamente.

- Las principales dianas del daño genético son cuatro clases de genes reguladores normales: los protooncogenes, promotores del crecimiento; los genes supresores tumorales, inhibidores del crecimiento; los genes que regulan la muerte celular programada (apoptosis) y los genes implicados en la reparación del ADN. Los alelos mutantes de los protooncogenes se consideran dominantes, porque transforman las células a pesar de la presencia de un equivalente normal. En cambio, típicamente deben dañarse ambos alelos normales de los genes supresores tumorales antes de que pueda producirse la transformación. Sin embargo, existen excepciones a esta regla; en ocasiones, la pérdida de un único alelo de un gen supresor tumoral reduce los niveles o la actividad de la proteína lo suficiente para liberar los frenos de la proliferación y la supervivencia celular. La pérdida de la función génica causada por la lesión de un único alelo se llama *haploinsuficiencia*. Este hallazgo indica que la dosificación del gen es importante y que se requieren dos copias para una función normal.²⁸ Los genes que regulan la apoptosis pueden comportarse como protooncogenes o genes supresores tumorales. Las mutaciones de los genes de reparación del ADN no transforman directamente las células, afectando la proliferación o la apoptosis. En su lugar, los genes de reparación del ADN afectan la proliferación o la supervivencia celular indirectamente, influenciando la capacidad del organismo para reparar el daño no letal en otros genes, incluyendo protooncogenes, genes supresores tumorales y genes que regulan la apoptosis. Una discapacidad en los genes de reparación del ADN puede predisponer a las células a mutaciones extensas en el genoma y, por

tanto, a transformación neoplásica. Se dice que las células con mutaciones en los genes de reparación del ADN han desarrollado un *fenotipo mutador*.²⁹ Es interesante que se ha descubierto recientemente una nueva clase de moléculas reguladoras, llamadas microARN (ARNmi) (v. capítulo 5). Incluso aunque no codifican proteínas, se ha demostrado que diferentes familias de ARNmi actúan como oncogenes o como supresores tumorales.^{29,30} Lo hacen influyendo en la traducción de otros genes, como se tratará posteriormente.

- La carcinogénesis es un proceso en múltiples pasos, tanto a nivel fenotípico como genético, resultante de la acumulación de mutaciones múltiples.³¹ Como se comentó anteriormente, las neoplasias malignas tienen varios atributos fenotípicos, como crecimiento excesivo, invasividad local y capacidad para formar metástasis distantes. Además, está bien establecido que en un período de tiempo muchos tumores se hacen más agresivos y adquieren un mayor potencial maligno. Este fenómeno se conoce como progresión tumoral y no es simplemente función de un incremento en el tamaño del tumor. Estudios clínicos y experimentales cuidadosos revelan que el incremento de la malignidad a menudo se adquiere de forma gradual. A nivel molecular, la progresión tumoral y la heterogeneidad asociada resultan más probablemente de mutaciones múltiples que se acumulan independientemente en diferentes células, generando subclones con capacidades variables de crecer, invadir, metastatizar y resistir (o responder) al tratamiento (fig. 7-24). Algunas de las mutaciones pueden ser letales; otras pueden estimular el crecimiento celular afectando protooncogenes o genes supresores tumorales adicionales. Aunque la mayoría de los tumores malignos son de origen monoclonal, en el momento en que se hacen clínicamente evidentes sus células constituyentes son extremadamente heterogéneas. Durante la

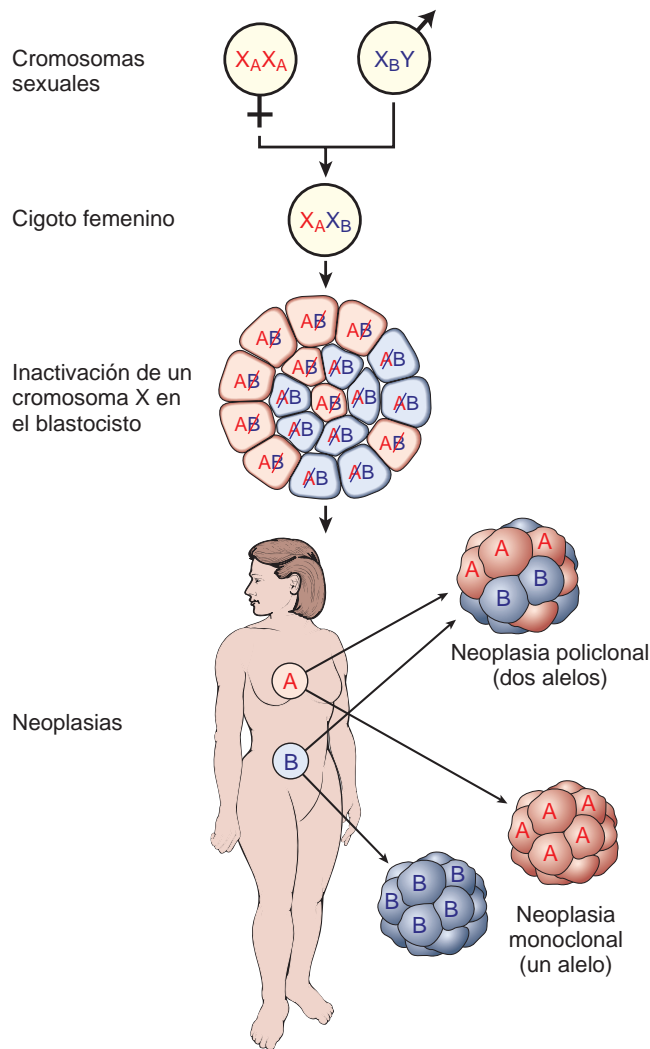


FIGURA 7-23 Uso de marcadores ligados a X como evidencia de la monoclonalidad de las neoplasias. Debido a inactivación aleatoria de X, todas las mujeres son mosaicos con dos poblaciones celulares (con alelos diferentes para el receptor de andrógenos etiquetados como A y B en este caso). Cuando se analizan neoplasias que se originan en mujeres que son heterocigóticas para marcadores ligados a X, están formadas por células que contienen el cromosoma X materno (X_A) o paterno (X_B) activo, pero no ambos.

progresión, las células tumorales están sometidas a presiones de selección inmunitaria y no inmunitaria. Por ejemplo, las células que son muy antigénicas son destruidas por las defensas del anfitrión, mientras que las que tienen requerimientos reducidos de factor de crecimiento son seleccionadas positivamente. Por ello, un tumor en crecimiento tiende a enriquecerse con subclones que «vencen las probabilidades» y están adaptados a la supervivencia, el crecimiento, la invasión y la metástasis.

ALTERACIONES ESENCIALES PARA LA TRANSFORMACIÓN MALIGNA

Con esta visión general, ahora podemos dedicarnos con cierto detalle a la patogenia molecular del cáncer y después tratar los agentes cancerígenos que infligen el daño genético. En las dos últimas décadas se han descubierto cientos de genes asociados al cáncer. Algunos, como *p53*, están mutados en muchos cánceres diferentes; otros, como

el *ABL1*, están afectados sólo en uno o unos pocos. Cada uno de los genes asociados al cáncer tiene una función específica, cuya desregulación contribuye al origen o la progresión de la malignidad. Es tradicional describir los genes asociados al cáncer basándose en su supuesta función. Sin embargo, es beneficioso considerar los genes relacionados con el cáncer en el contexto de *siete cambios fundamentales de la fisiología celular que juntos determinan el fenotipo maligno*.³² (Otro cambio importante para el desarrollo tumoral es la *evasión del ataque inmunitario*. Esta propiedad se trata más tarde en este capítulo.) Los siete cambios clave son los siguientes:

- **Autosuficiencia en las señales de crecimiento:** los tumores tienen la capacidad de proliferar sin estímulos externos, generalmente como consecuencia de la activación de oncogenes.
- **Insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento:** los tumores pueden no responder a las moléculas que son inhibitorias para la proliferación de las células normales, como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) e inhibidores directos de las cinasas dependientes de ciclina (CDKI).
- **Evasión de la apoptosis:** los tumores pueden ser resistentes a la muerte celular programada como consecuencia de la inactivación de *p53* o de la activación de genes antiapoptóticos.
- **Potencial replicativo ilimitado:** las células tumorales tienen una capacidad proliferativa no restringida, impidiendo la senescencia celular y la catástrofe mitótica.
- **Angiogenia mantenida:** las células tumorales, como las células normales, no son capaces de crecer sin la formación de un aporte vascular que lleve nutrientes y oxígeno y elimine los productos de desecho. Por tanto, los tumores deben inducir la angiogenia.
- **Capacidad para invadir y metastatizar:** las metástasis tumorales son la causa de la inmensa mayoría de las muertes por cáncer y dependen de procesos que son intrínsecos a la célula o que son iniciados por señales del entorno tisular.
- **Defectos en la reparación del ADN:** los tumores pueden no conseguir reparar el daño en el ADN causado por carcinógenos o sufrido durante la proliferación celular no regulada, conduciendo a inestabilidad genómica y mutaciones en los protooncogenes y los genes supresores tumorales.

En todos los cánceres se observan mutaciones en uno o más genes que regulan estos rasgos celulares. Sin embargo, las vías genéticas precisas que dan lugar a estos atributos difieren entre los cánceres individuales, incluso en el mismo órgano. Se cree de forma general que la aparición de mutaciones en los genes relacionados con el cáncer está condicionada por la robustez de la maquinaria de reparación del ADN, así como por mecanismos de protección, como la apoptosis y la senescencia, que impiden la proliferación de células con el ADN dañado. En efecto, estudios recientes en una variedad de tumores humanos, como el melanoma y el adenocarcinoma de próstata, han demostrado que la senescencia inducida por oncogenes, en la que la mutación de un protooncógeno conduce a las células a la senescencia en lugar de a la proliferación, es una importante barrera para la carcinogénesis.³³ Algunos límites para el crecimiento neoplásico son incluso físicos. Si un tumor tiene que crecer más de 1 a 2 mm, deben proporcionarse los mecanismos que permiten la liberación de nutrientes y la eliminación de los productos de desecho (angiogenia). Además, los epitelios están separados de la matriz intersticial por una membrana basal, compuesta por moléculas de matriz extracelular, que debe ser rota por las células del carcinoma invasivo. Debe abrirse una brecha en estas barreras protectoras, tanto intrínsecas como extrínsecas a la célula, y los ciclos de retroalimentación que normal-

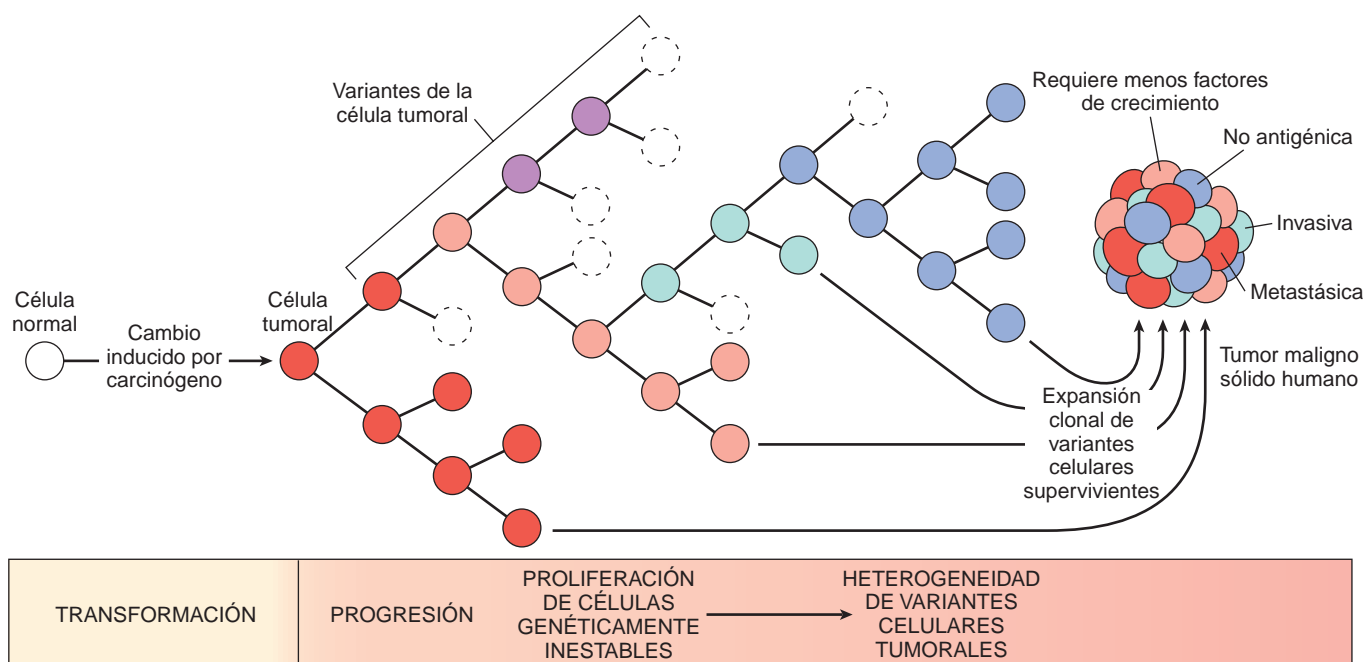


FIGURA 7-24 Progresión tumoral y generación de heterogeneidad. Se originan nuevos subclones de las descendientes de la célula transformada original mediante mutaciones múltiples. Con la progresión, la masa tumoral termina enriqueciéndose de variantes que son más expertas para evadir las defensas del anfitrión y, probablemente, son más agresivas.

mente impiden la división celular incontrolada deben ser inutilizados por mutaciones antes de que pueda surgir un tumor completamente maligno. Los principios fundamentales de la base molecular del cáncer se resumen de forma simplificada en la figura 7-25.

En los siguientes apartados tratamos la naturaleza de los genes implicados en cada una de las siete alteraciones biológicas enumeradas anteriormente. Terminamos con una explicación de los cambios epigenéticos y las anomalías cromosómicas en el cáncer.

AUTOSUFICIENCIA EN LAS SEÑALES DE CRECIMIENTO: ONCOGENES

Los genes que promueven el crecimiento celular autónomo en las células cancerosas se llaman *oncogenes*, y sus homólogos celulares no mutados se denominan *protooncogenes*. Los oncogenes se crean mediante mutaciones en los protooncogenes y se caracterizan por la capacidad para promover el crecimiento celular en ausencia de señales promotoras del crecimiento normales. Sus productos, llamados *oncoproteínas*, se asemejan a los productos normales de los protooncogenes, excepto porque las oncoproteínas a menudo están desprovistas de elementos reguladores internos importantes y su producción en las células transformadas no depende de factores de crecimiento ni de otras señales externas. De esta forma, el crecimiento celular se hace autónomo, libre de puntos de control y de la dependencia de señales externas. Para ayudar a entender la naturaleza y las funciones de las oncoproteínas, y su papel en el cáncer, es necesario mencionar brevemente los pasos secuenciales que caracterizan la proliferación celular normal. En condiciones fisiológicas, la proliferación celular puede determinarse fácilmente en los siguientes pasos:

- La unión de un factor de crecimiento a su receptor específico.
- Activación transitoria y limitada del receptor de factores de crecimiento que, a su vez, activa varias proteínas transductoras de la señal en la capa interna de la membrana plasmática.

- Transmisión de la señal transducida a través del citosol hasta el núcleo mediante mensajeros secundarios o por una cascada de moléculas de transducción de la señal.
- Inducción y activación de factores reguladores nucleares que inician la transcripción del ADN.
- Entrada y progresión de la célula en el ciclo celular, dando lugar finalmente a la división celular.

Con esta base, podemos identificar fácilmente las estrategias que usan las células cancerosas para adquirir autosuficiencia en las señales de crecimiento. Pueden agruparse basándose en su papel en las cascadas de transducción de señal mediada por factores de crecimiento y la regulación del ciclo celular.

Protooncogenes, oncogenes y oncoproteínas

Los protooncogenes tienen múltiples papeles, participando en funciones celulares relacionadas con el crecimiento y la proliferación. Las proteínas codificadas por protooncogenes pueden funcionar como factores de crecimiento o sus receptores, transductores de señal, factores de transcripción o componentes del ciclo celular. Las oncoproteínas codificadas por oncogenes generalmente cumplen funciones similares a sus homólogas normales (tabla 7-6). Sin embargo, *las mutaciones convierten los protooncogenes en oncogenes celulares activos de forma constitutiva, que están implicados en el desarrollo tumoral, porque las oncoproteínas que codifican dotan a la célula de autosuficiencia en el crecimiento.*³⁴

Se siguen dos cuestiones: 1) ¿Cuáles son las funciones de los productos oncogénicos, las oncoproteínas?, y 2) ¿Cómo se vuelven los protooncogenes normalmente «civilizados» en «enemigos internos»? Estos temas se tratan a continuación.

Factores de crecimiento. Las células normales requieren la estimulación por factores de crecimiento para sufrir proliferación. La mayor parte de los factores de crecimiento solubles formados por un

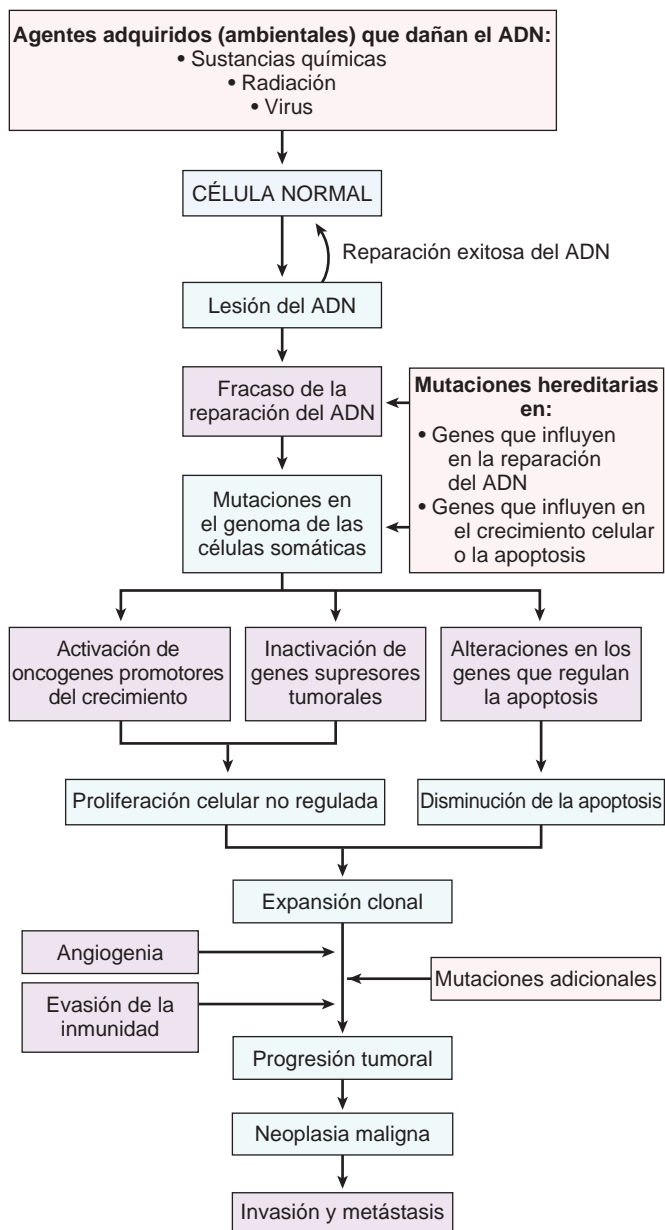


FIGURA 7-25 Organigrama que representa un esquema simplificado de la base molecular del cáncer.

tipo celular actúan sobre una célula vecina para estimular la proliferación (acción paracrina). Muchas células cancerosas, sin embargo, adquieren la capacidad para sintetizar los mismos factores de crecimiento a los que responden, generando un ciclo autocrino. Por ejemplo, muchos glioblastomas secretan factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y expresan el receptor PDGF y muchos sarcomas forman tanto el factor de crecimiento transformante α (TGF- α) como su receptor. Aunque se considera que un ciclo autocrino es un elemento importante en la patogenia de varios tumores, en la mayoría de los casos no está alterado ni mutado el propio gen del factor de crecimiento. Más frecuentemente, los productos de otros oncogenes que se sitúan a lo largo de muchas vías de transducción de señal, como RAS, causan una sobreexpresión de los genes de factor de crecimiento, forzando así las células a secretar grandes cantidades de factores de crecimiento, como TGF- α . No obstante, la producción

incrementada de factor de crecimiento no es suficiente para la transformación neoplásica. Con toda probabilidad, la proliferación conducida por factor de crecimiento contribuye al fenotipo maligno mediante un incremento del riesgo de mutaciones espontáneas o inducidas en la población celular en proliferación.

Receptores de factor de crecimiento. Se han encontrado varios oncogenes que codifican receptores de factor de crecimiento. Para entender cómo afectan las mutaciones la función de estos receptores, debe recordarse que una clase importante de receptores de factor de crecimiento son las proteínas transmembrana con un dominio externo de unión de ligando y un dominio citoplasmático para la tirosina cinasa (v. capítulo 3). En las formas normales de estos receptores, la cinasa se activa *transitoriamente* por la unión de los factores de crecimiento específicos, seguido rápidamente por la dimerización del receptor y la fosforilación con tirosina de varios sustratos que forman parte de la cascada de señales. *Las versiones oncógenas de estos receptores se asocian con la dimerización y la activación constitutivas sin unión al factor de crecimiento.* Por tanto, los receptores mutantes liberan señales mitógenas continuas a la célula, incluso en ausencia de factor de crecimiento en el entorno.

Los receptores de factor de crecimiento pueden activarse constitutivamente en los tumores mediante múltiples mecanismos diferentes, incluyendo mutaciones, redistribuciones génicas y sobreexpresión. El protooncogén *RET*, un receptor de tirosina cinasa, ejemplifica la conversión oncógena a través de mutaciones y redistribuciones génicas.³³ La proteína *RET* es un receptor para el factor neurotrófico derivado de la línea celular glial y proteínas relacionadas estructuralmente que promueven la supervivencia celular durante el desarrollo neural. *RET* se expresa normalmente en las células neuroendocrinas, como las células C parafoliculares del tiroides, la médula suprarrenal y los precursores de las células paratiroides. Las mutaciones puntuales en el protooncogén *RET* se asocian con las NEM tipos 2A y 2B de herencia autosómica dominante y con el carcinoma medular de tiroides familiar (v. capítulo 24). En la NEM-2A, las mutaciones puntuales en el dominio extracelular de *RET* causan dimerización y activación constitutivas, conduciendo a carcinomas medulares de tiroides y a tumores suprarrenales y paratiroides. En la NEM-2B, las mutaciones puntuales en el dominio catalítico citoplasmático de *RET* alteran el sustrato específico de la tirosina cinasa y conducen a tumores tiroideos y suprarrenales sin afectación de la paratiroides. En todas estas enfermedades familiares, los individuos afectados heredan la mutación *RET* en la línea germinal. Los carcinomas medulares de tiroides esporádicos están asociados con redistribuciones somáticas del gen *RET*, generalmente similares a las que se encuentran en la NEM-2B.^{35,36}

Se han encontrado conversiones oncógenas por mutaciones y redistribuciones en otros genes del receptor de factores de crecimiento. En las leucemias mieloides se han detectado mutaciones puntuales en *FLT3*, el gen que codifica el receptor de tirosina cinasa 3 similar a FMS, que conduce a la señal constitutiva. En ciertas leucemias mielomonocíticas crónicas con la translocación (5;12), todo el dominio citoplasmático del receptor PDGF está fusionado con un segmento de un factor de transcripción de la familia ETS, dando lugar a una dimerización permanente del receptor PDGF. Más del 90% de los tumores del estroma gastrointestinal tienen una mutación activadora constitutiva en el receptor c-KIT o PDGFR de tirosina cinasa, que son los receptores para el factor de la célula madre y para PDGF, respectivamente. Estas mutaciones son susceptibles de inhibición específica por el inhibidor de tirosina cinasa mesilato de imatinib. Este tipo de tratamiento, dirigido a una alteración específica en la célula cancerosa, se llama *tratamiento diana*.³⁷

TABLA 7-6 Oncogenes seleccionados, modo de activación y tumores humanos asociados

Clasificación	Protooncogén	Modo de activación	Tumor humano asociado
FACTORES DE CRECIMIENTO			
Cadena β del PDGF	<i>SIS</i> (nombre oficial <i>PBGFB</i>)	Sobreexpresión	Astrocitoma Osteosarcoma
Factores de crecimiento fibroblásticos	<i>HST1</i> <i>INT2</i> (nombre oficial <i>FGF3</i>)	Sobreexpresión Amplificación	Cáncer de estómago Cáncer de vejiga Cáncer de mama Melanoma
TGF- α	<i>TGFA</i>	Sobreexpresión	Astrocitomas Carcinomas hepatocelulares
HGF	<i>HGF</i>	Sobreexpresión	Cáncer de tiroides
RECEPTORES DE FACTORES DE CRECIMIENTO			
Familia del receptor EGF	<i>ERBB1</i> (<i>EGFR</i>), <i>ERBB2</i>	Sobreexpresión	Carcinoma de células escamosas de pulmón, gliomas
Tirosina cinasa 3 similar a FMS Receptor para factores neurotróficos	<i>FLT3</i> <i>RET</i>	Amplificación Mutación puntual Mutación puntual	Cánceres de mama y ovario Leucemia Neoplasia endocrina múltiple 2A y B, carcinomas medulares de tiroides familiares Gliomas, leucemias
Receptor PDGF	<i>PDGFRB</i>	Sobreexpresión, translocación	Tumores estromales gastrointestinales, seminomas, leucemias
Receptor para el factor de células madre (de acero)	<i>KIT</i>	Mutación puntual	
PROTEÍNAS IMPLICADAS EN LA TRANSDUCCIÓN DE SEÑAL			
Unión a GTP	<i>KRAS</i> <i>HRAS</i> <i>NRAS</i>	Mutación puntual Mutación puntual Mutación puntual	Tumores de colon, pulmón y pancreáticos Tumores de vejiga y riñón Melanomas, tumores malignos hematológicos
Tirosina cinasa sin receptor	<i>ABL</i>	Translocación	Leucemia mieloide crónica Leucemia linfoblástica aguda
Transducción de señal RAS Transducción de señal WNT	<i>BRAF</i> β -catenina	Mutación puntual Mutación puntual Sobreexpresión	Melanomas Hepatoblastomas, carcinoma hepatocelular
PROTEÍNAS REGULADORAS NUCLEARES			
Activadores transcripcionales	<i>C-MYC</i> <i>N-MYC</i>	Translocación Amplificación	Linfoma de Burkitt Neuroblastoma, carcinoma de pulmón de células pequeñas
	<i>L-MYC</i>	Amplificación	Carcinoma de pulmón de células pequeñas
REGULADORES DEL CICLO CELULAR			
Ciclina	Ciclina D	Translocación Amplificación	Linfoma de células del manto Cánceres de mama y esofágicos
Cinasa dependiente de ciclina	Ciclina E <i>CDK4</i>	Sobreexpresión Amplificación o mutación puntual	Cáncer de mama Glioblastoma, melanoma, sarcoma

Mucho más frecuente que las mutaciones de estos protooncogenes es la sobreexpresión de formas normales de los receptores de factor de crecimiento. En algunos tumores, el aumento de expresión del receptor deriva de amplificación génica, pero en muchos casos la base molecular del incremento de expresión del receptor no se conoce completamente. Los mejor descritos son dos miembros de la familia del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF). La forma normal de *ERBB1*, el gen del receptor de EGF se sobreexpresa hasta en un 80% de los carcinomas de células escamosas de pulmón, en el 50% o más de los *glioblastomas* (v. capítulo 28) y en el 80-100% de los tumores de cabeza y cuello.^{38,39} De forma similar, el gen *ERBB2* (también llamado *HER-2/NEU*), el segundo miembro de la familia del receptor de EGF, está amplificado en aproximadamente un 25% de los cánceres de mama y en los adenocarcinomas humanos que se originan en el ovario, el pulmón, el estómago y las glándulas sa-

liviales.³⁶ Puesto que la alteración molecular en *ERBB2* es específica de las células cancerosas, se han desarrollado nuevas sustancias terapéuticas consistentes en anticuerpos monoclonales específicos para *ERBB2* y en la actualidad están en uso clínicamente, proporcionando otro ejemplo más de tratamiento frente a una diana.^{38,39}

Proteínas transductoras de la señal. Se han encontrado varios ejemplos de oncoproteínas que imitan la función de las proteínas transductoras de señal citoplasmáticas normales. En su mayoría, estas proteínas se localizan estratégicamente en la capa interna de la membrana plasmática, donde reciben señales del exterior de la célula (p. ej., mediante activación de los receptores de factor de crecimiento) y las transmiten al núcleo de la célula. Bioquímicamente, las proteínas transductoras de la señal son heterogéneas. *El ejemplo mejor estudiado de una oncoproteína transdutora de señal es la familia RAS de proteínas que se unen a la guanosina trifosfato (GTP) (proteínas G).*

El oncogén RAS. Los genes RAS, de los cuales existen tres en el genoma humano (*HRAS*, *KRAS*, *NRAS*), se descubrieron inicialmente en retrovirus transformantes. La *mutación puntual de los genes de la familia RAS es la anomalía aislada más frecuente de los proto-oncogenes en tumores humanos*. Aproximadamente el 15-20% de todos los tumores humanos contiene versiones mutadas de las proteínas RAS.⁴⁰ La frecuencia de estas mutaciones varía en los diferentes tumores, pero en algunos tipos de cánceres es muy alta. Por ejemplo, el 90% de los adenocarcinomas pancreáticos y colangiocarcinomas contienen una mutación puntual RAS, así como el 50% de los cánceres de colon, endometrio y tiroides, y el 30% de los adenocarcinomas de pulmón y las leucemias mieloides.^{41,42} En general, los carcinomas (particularmente de colon y páncreas) tienen mutaciones de *KRAS*, los tumores de vejiga tienen mutaciones *HRAS* y los tumores hematopoyéticos portan mutaciones *NRAS*. Las mutaciones RAS son infrecuentes en otros cánceres, como los que se originan en el cuello uterino o la mama.

RAS tiene un importante papel en las cascadas de señales a favor de corriente de los receptores de factor de crecimiento, dando lugar a mitosis. Por ejemplo, la abolición de la función RAS bloquea la respuesta proliferativa a EGF, PDGF y CSF-1. Las proteínas RAS normales están unidas a la cara citoplasmática de la membrana plasmática, así como a las membranas del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. Pueden activarse mediante la unión del factor de crecimiento a receptores de la membrana plasmática.⁴⁰ RAS es un miembro de una familia de proteínas G pequeñas que se unen

a los nucleótidos de guanina (guanosina trifosfato, GTP y guanosina difosfato, GDP), de forma similar a las proteínas G trimoleculares más grandes. Normalmente, las proteínas RAS oscilan entre un estado excitado de transmisión de la señal y un estado quiescente. En el estado inactivo, las proteínas RAS se unen a GDP. La estimulación de las células mediante factores de crecimiento conduce al intercambio de GDP por GTP y los consiguientes cambios de conformación que genera el RAS activo (fig. 7-26). El RAS activado estimula los reguladores de la proliferación a favor de corriente, como la *cascada de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP)*, que inunda el núcleo de señales para la proliferación celular.

El ciclo ordenado de la proteína RAS depende de dos reacciones: 1) intercambio de nucleótidos (GDP por GTP), que activa la proteína RAS, y 2) hidrólisis de GTP, que convierte el RAS activo, unido a GTP, en la forma inactiva, unida a GDP. Ambos procesos están regulados extrínsecamente por otras proteínas. La eliminación de GDP y su reemplazo por GTP durante la activación de RAS están catalizados por una familia de proteínas liberadoras de nucleótidos de guanina. Inversamente, la actividad GTPasa intrínseca a las proteínas RAS normales es espectacularmente acelerada por las *proteínas activadoras de GTPasa (GAP)*. Estas proteínas ampliamente distribuidas se unen al RAS activo y aumentan su actividad GTPasa más de 1.000 veces, conduciendo a una terminación de la transducción de la señal. Por tanto, las GAP funcionan como «frenos» que evitan la actividad RAS incontrolada.

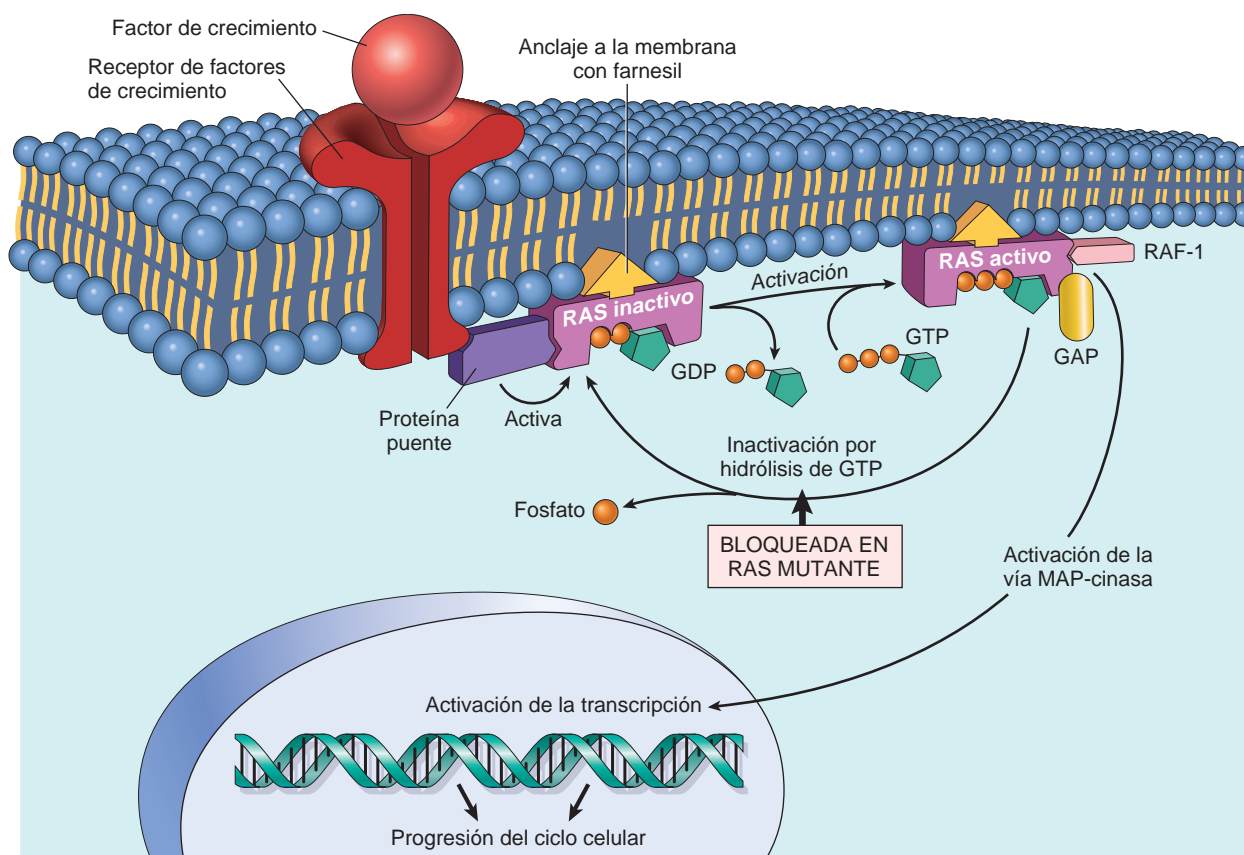


FIGURA 7-26 Modelo de la acción de los genes *RAS*. Cuando una célula normal es estimulada a través de un receptor de factores de crecimiento, RAS inactivo (unido a GDP) se activa hasta un estado unido a GTP. RAS activado recluta RAF y estimula la vía de la MAP-cinasa para transmitir señales promotoras del crecimiento al núcleo. La proteína RAS mutada está permanentemente activada debido a la incapacidad para hidrolizar la GTP, conduciendo a una estimulación continua de las células sin ningún desencadenante externo. El anclaje de RAS a la membrana celular mediante la molécula de farnesil es esencial para su acción. Véanse las abreviaturas en el texto.

Se han identificado varias mutaciones puntuales de *RAS* diferentes en las células cancerosas. Los residuos afectados se sitúan en el bolsillo de unión de GTP o bien en la región enzimática esencial para la hidrólisis de GTP, y, por ello, reducen considerablemente la actividad GTPasa de la proteína *RAS*. El *RAS* mutado queda atrapado en su forma activada unida a GTP, y la célula se ve forzada a un estado continuo de proliferación. De este escenario se sigue que las consecuencias de las mutaciones de la proteína *RAS* serían imitadas por mutaciones de las *GAP* que no consiguen activar la actividad GTPasa y, por tanto, refrenan las proteínas *RAS* normales. En efecto, la mutación discapacitante de la neurofibromina 1, una *GAP*, se asocia con el síndrome canceroso hereditario de neurofibromatosis familiar tipo 1 (v. capítulo 27).

Además de *RAS*, los miembros a favor de corriente de la cascada de señales de *RAS* (cinasa *RAS/RAF/MAP*) también pueden estar alterados en las células cancerosas, dando lugar a un fenotipo similar. Así, las mutaciones de *BRAF*, uno de los miembros de la familia *RAF*, se han detectado en más del 60% de los melanomas y en más del 80% de los nevus benignos.^{44,45} Esto sugiere que la desregulación de la vía de la cinasa *RAS/RAF/MAP* puede ser uno de los fenómenos de iniciadores en el desarrollo de los melanomas, aunque por sí misma no es suficiente para causar oncogenia. En efecto, las mutaciones *BRAF* solas conducen a senescencia inducida por oncogén, que da lugar a *nevi* benignos más que a melanoma maligno. Por tanto, la senescencia inducida por oncogenes es una barrera para la carcinogénesis que debe ser superada mediante mutación e inutilización de mecanismos protectores clave, como los proporcionados por el gen *p53* (se explica más adelante).³³

Como *RAS* está mutado tan frecuentemente en cánceres humanos, se ha invertido mucho esfuerzo en el desarrollo de modalidades anti-*RAS* de tratamiento diana. Por desgracia, ninguna de estas estrategias se ha probado tanto como para ser exitosa para su utilización clínica.

Alteraciones de las tirosina cinasas sin receptor

Las mutaciones que desencadenan la actividad oncogénica latente se producen en varias tirosina cinasas no asociadas a receptor, que normalmente intervienen en las vías de transducción de la señal que regulan el crecimiento celular (v. capítulo 3). Igual que sucede con las tirosina cinasas ligadas a receptor, en algunos casos las mutaciones se deben a translocaciones o reordenamientos cromosómicos que dan lugar a genes de fusión que codifican tirosina cinasas activas de forma constitutiva. Un ejemplo importante de este mecanismo oncogénico implica la tirosina cinasa c-*ABL*. En la LMC y algunas leucemias linfoblásticas agudas, el gen *ABL* sufre una translocación desde su localización normal en el cromosoma 9 hasta el cromosoma 22 (fig. 7-27), donde se fusiona con el gen *BCR* (v. comentario sobre las translocaciones cromosómicas más adelante en este capítulo). El gen quimérico resultante codifica una tirosina cinasa *BCR-ABL* oncogénica constitutivamente activa. Varias características estructurales de la proteína de fusión *BCR-ABL* contribuyen al aumento de la actividad cinasa, pero la más importante es que la fracción *BCR* promueve la autoasociación *BCR-ABL*. Este es un tema frecuente, ya que muchas tirosina cinasas oncogénicas diferentes constan de proteínas de fusión en las cuales la parte no tirosina cinasa conduce la autoasociación.⁴⁶ El tratamiento de la LMC se ha revolucionado con el desarrollo del mesilato de imatinib, un fármaco «de diseño» con baja toxicidad y elevada eficacia terapéutica que inhibe la cinasa *BCR-ABL*.⁴⁷⁻⁴⁹ Este es otro ejemplo del diseño racional de fármacos, que surge del entendimiento de la base molecular

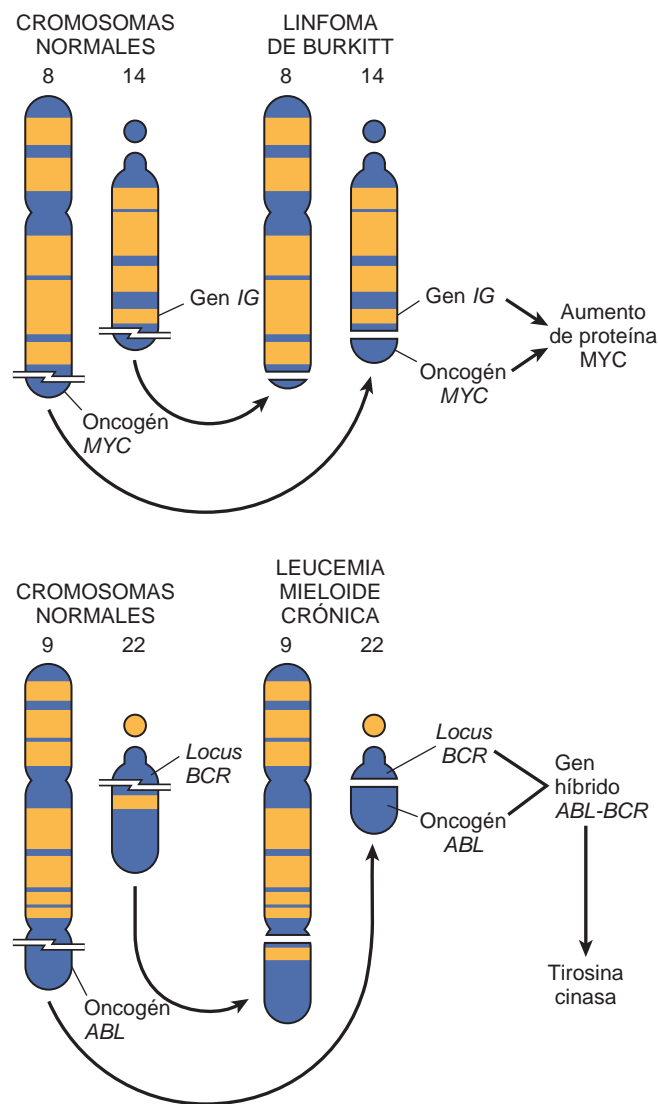


FIGURA 7-27 La translocación cromosómica y los oncogenes asociados en el linfoma de Burkitt y la leucemia mieloide crónica.

del cáncer. También es un ejemplo del concepto de adicción oncogénica.⁵⁰ A pesar de la acumulación de numerosas mutaciones en todo el genoma, la señal a través del gen *BCR-ABL* se requiere para que el tumor persista, de ahí que la inhibición de su actividad sea un tratamiento eficaz. La translocación *BCR-ABL* es un fenómeno precoz, quizás iniciador, durante la leucemiogénesis. Las mutaciones restantes se seleccionan y se acumulan, para la señal constante a través de *BCR-ABL*. La señal *BCR-ABL* puede considerarse como el mástil central alrededor del cual se construye la estructura. Cuando se elimina el mástil mediante la inhibición de la cinasa *BCR-ABL*, la estructura se colapsa.

En otros casos, las tirosina cinasas no asociadas a receptor se activan mediante mutaciones puntuales que anulan la función de dominios reguladores negativos que normalmente mantienen la actividad enzimática bajo control. Por ejemplo, varios trastornos mieloproliferativos, particularmente la policitemia vera y la mielofibrosis primaria, se asocian a menudo a mutaciones puntuales activadoras de la tirosina cinasa *JAK2* (v. capítulo 13).⁵¹ La cinasa *JAK2* aberrante a su vez activa factores de transcripción de la familia *STAT*,

que promueven la proliferación independiente de factor de crecimiento y la supervivencia de las células tumorales. El reconocimiento de esta lesión molecular ha conducido a ensayos de inhibidores de JAK2 en los trastornos mieloproliferativos y ha estimulado investigaciones de las mutaciones activadoras de otras tirosina cinasas sin receptor en una amplia variedad de cánceres humanos.

Factores de transcripción. Al igual que todos los caminos conducen a Roma, todas las vías de transducción de la señal convergen en el núcleo, donde se activa un gran banco de genes respondedores que orquestan el avance ordenado de la célula a través del ciclo mitótico. En efecto, la consecuencia final de la señal a través de oncogenes como *RAS* o *ABL* es la estimulación inapropiada y continua de factores de transcripción nucleares que conducen genes promotores del crecimiento. Los factores de transcripción contienen secuencias de aminoácidos o unidades repetitivas específicas que les permiten unirse al ADN o dimerizarse para unirse al ADN. La unión de estas proteínas a secuencias específicas del ADN genómico activa la transcripción de los genes. La autonomía del crecimiento puede producirse, por tanto, como consecuencia de mutaciones que afectan a los genes que regulan la transcripción. Una gran cantidad de oncoproteínas, incluyendo productos de los oncogenes *MYC*, *MYB*, *JUN*, *FOS* y *REL*, son factores de transcripción que regulan la expresión de genes promotores del crecimiento, como las ciclinas. De estos, *MYC* es el más frecuentemente implicado en tumores humanos y, por tanto, justifica una breve revisión general de su función.

El oncogén MYC. El protooncogén *MYC* se expresa virtualmente en todas las células eucariotas y pertenece a los genes de respuesta precoz inmediata, que son inducidos rápidamente cuando las células quiescentes reciben una señal para dividirse (v. la explicación de la regeneración del hígado en el capítulo 3). Después de un incremento transitorio del ARN mensajero *MYC*, la expresión disminuye hasta un nivel basal. La base molecular de la función *MYC* en la replicación celular no está totalmente aclarada. Como con muchos factores de transcripción, se piensa que *MYC* está implicado en la carcinogénesis mediante genes activadores que están implicados en la proliferación. En efecto, se sabe que algunos de sus genes diana, como los de la ornitina decarboxilasa y la ciclina D2, están asociados con la proliferación celular. Sin embargo, la gama de actividades moduladas por *MYC* es muy amplia e incluye acetilación de histonas, reducción de la adhesión celular, aumento de la motilidad celular, aumento de actividad de la telomerasa, aumento de la síntesis de proteínas, disminución de la actividad de proteinasa y otros cambios del metabolismo celular que permiten una elevada velocidad de división de la célula.⁵² El mapeo genómico de los sitios de unión de *MYC* ha identificado miles de localizaciones diferentes y un número equivalente de genes que podrían ser regulados.⁵³ Sin embargo, existe poca superposición de los genes diana *MYC* en los diferentes cánceres, impidiendo la identificación de un programa canónico de carcinogénesis *MYC*. Es interesante que recientemente se ha sugerido que *MYC* interacciona con componentes de la maquinaria de replicación del ADN y tiene un papel en la selección de los orígenes de la replicación.⁵⁴ Por tanto, la sobreexpresión de *MYC* puede dirigir la activación de más orígenes de los necesarios para la división celular normal, o puentear puntos de control implicados en la replicación, conduciendo a daño genómico y acumulación de mutaciones. Finalmente, *MYC* es uno de un conjunto de factores de transcripción que pueden actuar concertadamente para reprogramar las células somáticas hacia células madre pluripotenciales (v. capítulo 3); *MYC* también puede intensificar la autorrenovación, bloquear la diferenciación o ambas.

Mientras que, por una parte, la activación de *MYC* está ligada a la proliferación, por otra parte, las células en cultivo sufren apoptosis

si la activación de *MYC* se produce en ausencia de señales de supervivencia (factores de crecimiento).⁵⁵ El protooncogén *MYC* contiene dominios diferentes que codifican las actividades promotoras del crecimiento y apoptóticas, pero no está claro si la apoptosis inducida por *MYC* se produce *in vivo*.

En contraste con la expresión regulada de *MYC* durante la proliferación celular normal, la expresión persistente, y en algunos casos la sobreexpresión de la proteína *MYC*, se encuentran frecuentemente en tumores. La desregulación de la expresión de *MYC* resultante de translocación del gen aparece en el linfoma de Burkitt, un tumor de células B (v. fig. 7-27). *MYC* está amplificado en algunos casos de cáncer de mama, colon, pulmón y muchos otros carcinomas. Los genes relacionados N-*MYC* y L-*MYC* están amplificados en los neuroblastomas (fig. 7-28) y en cánceres de células pequeñas del pulmón, respectivamente.

Ciclinas y cinasas dependientes de ciclina. El resultado final de todos los estímulos promotores del crecimiento es la entrada de células quiescentes en el ciclo celular. Los cánceres pueden crecer de forma autónoma si los genes que conducen el ciclo celular dejan de estar regulados por mutaciones o amplificación. Como se describió en el capítulo 3, la progresión ordenada de las células a través de las diferentes fases del ciclo celular está orquestada por cinasas dependientes de ciclina (CDK), que se activan mediante la unión a las ciclinas, denominadas así debido a la naturaleza cíclica de su producción y degradación. Los complejos CDK-ciclina fosforilan proteínas diana cruciales que conducen la célula a través del ciclo celular. Al finalizar esta tarea, las concentraciones de ciclina disminuyen rápidamente. Se han identificado más de 15 ciclinas; las ciclinas D, E, A y B aparecen secuencialmente durante el ciclo celular y se unen a una o más CDK. Por ello, el ciclo celular puede contemplarse como una carrera de relevos en la que cada vuelta está regulada

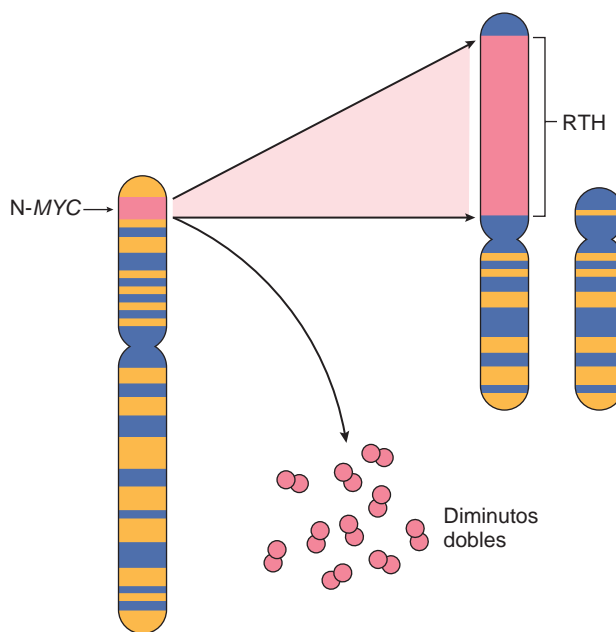


FIGURA 7-28 Amplificación del gen N-*MYC* en neuroblastomas humanos. El gen N-*MYC*, normalmente presente en el cromosoma 2p, se amplifica y se observa como diminutos dobles cromosómicos extra o bien como una región de tinción homogénea (RTH) integrada cromosómicamente. La integración incluye otros autosomas, como 4, 9 o 13. (Modificado de Brodeur GM: Molecular correlates of cytogenetic abnormalities in human cancer cells: implications for oncogene activation. In Brown EB (ed): Progress in Hematology, Vol 14. Orlando, FL, Grune & Stratton, 1986, p 229–256.)

por un grupo definido de ciclinas y cuando un grupo de ciclinas abandona la pista, lo releva el siguiente (fig. 7-29 y tabla 7-7).

Con estas bases es fácil apreciar que las mutaciones que alteran la regulación de la actividad de las ciclinas y las CDK favorecen la proliferación celular. Los contratiempos que afectan la expresión de ciclina D o de CDK4 parecen constituir un fenómeno frecuente en la transformación neoplásica. Los genes de ciclina D se sobreexpresan en muchos cánceres, incluyendo los que afectan la mama, el esófago, el hígado y un subgrupo de linfomas. La amplificación del gen *CDK4* aparece en melanomas, sarcomas y glioblastomas. También ocurren mutaciones que afectan a las ciclinas B y E y otras CDK, pero son mucho menos frecuentes.

Mientras que las ciclinas activan a las CDK, sus inhibidores (CKI), de los que existen muchos, las silencian y ejercen un control negativo sobre el ciclo celular. La familia CIP/WAF de los CKI, compuesta por tres proteínas llamadas p21 (CDKN1A), p27 (CDKN1B) y p57 (CDKN1C), inhibe de forma extensa a las CDK, mientras que la familia INK4 de los CKI, formada por p15

(CDKN2B), p16 (CDKN2A), p18 (CDKN2C) y p19 (CDKN2D), tiene efectos selectivos sobre la ciclina D/CDK4 y la ciclina D/CDK6. La expresión de estos inhibidores está regulada negativamente por vías de señal mitógenas, promoviendo así la progresión del ciclo celular. Por ejemplo, p27 (CDKN1B), un CKI que inhibe la ciclina E, se expresa en toda la fase G₁. Las señales mitógenas apagan la actividad de p27 en una variedad de formas, liberando la inhibición de ciclina E-CDK2 y, por tanto, permitiendo que continúe el ciclo celular.⁵⁶ Los CKI están mutados frecuentemente o, por el contrario, silenciados en muchos tumores malignos humanos. Las mutaciones de p16 (CDKN2A) en la línea germinal se asocian con un 25% de los gemelos predispuestos al melanoma.²³ La delección o inactivación adquirida somáticamente de p16 se observa en el 75% de los carcinomas pancreáticos, el 40 al 70% de los glioblastomas, el 50% de los cánceres esofágicos, el 20 al 70% de las leucemias linfoblásticas agudas, y el 20% de los carcinomas pulmonares de células no pequeñas, los sarcomas de partes blandas y los cánceres de vejiga.⁵⁷

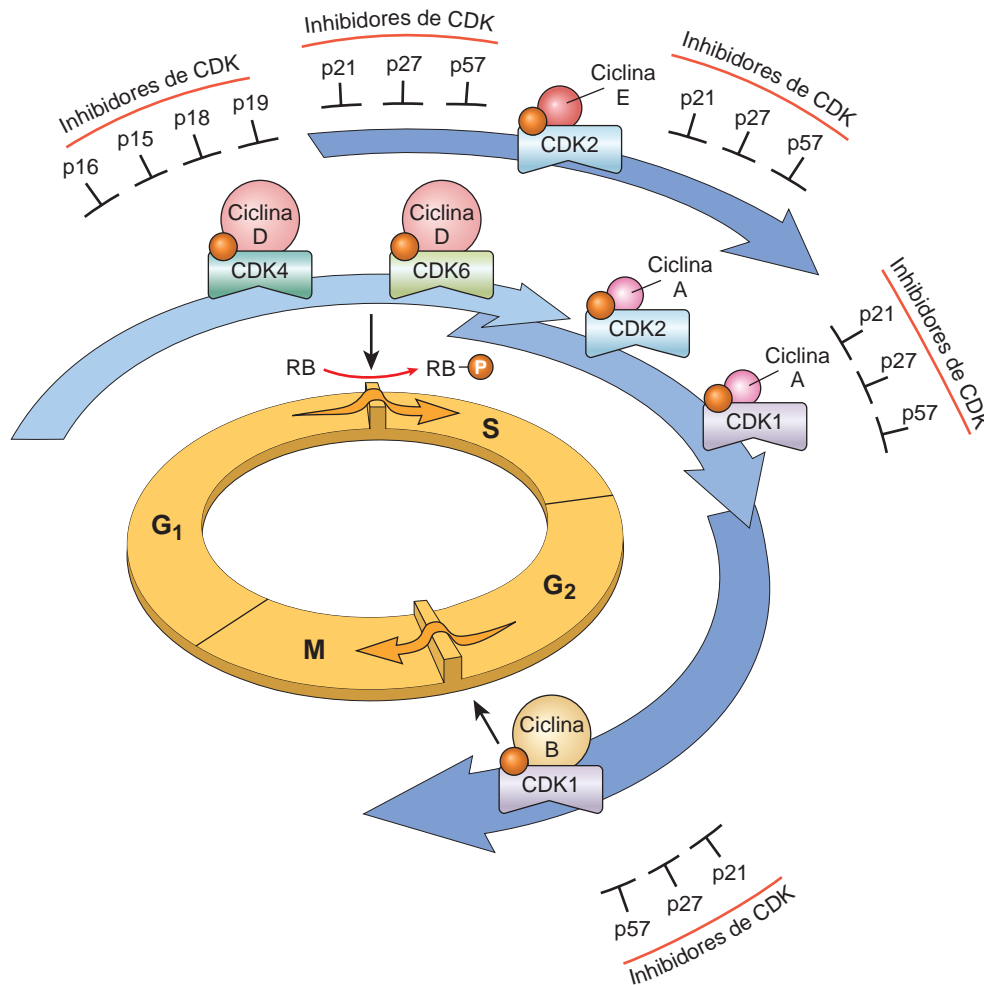


FIGURA 7-29 Ilustración esquemática del papel de las ciclinas, las CDK y los inhibidores de CDK (CKI) en la regulación del ciclo celular. Las flechas sombreadas representan las fases del ciclo celular durante las cuales son activos los complejos ciclina-CDK específicos. Como se ilustra, ciclina D-CDK4, ciclina D-CDK6 y ciclina E-CDK2 regulan la transición G₁ a S mediante fosforilación de la proteína RB (RB-P). Ciclina A-CDK2 y ciclina A-CDK1 son activas en la fase S. Ciclina B-CDK1 es esencial para la transición G₂ a M. Dos familias de CKI pueden bloquear la actividad de las CDK y la progresión a través del ciclo celular. Los llamados inhibidores INK4, formados por p16, p15, p18 y p19, actúan sobre ciclina D-CDK4 y ciclina D-CDK6. La otra familia de tres inhibidores, p21, p27 y p57, puede inhibir todas las CDK.

TABLA 7-7 Principales componentes del ciclo celular y sus inhibidores

Componente del ciclo celular	Función principal
CINASAS DEPENDIENTES DE CICLINA	
CDK4	Forma un complejo con ciclina D que fosforila RB, permitiendo a la célula progresar a través del punto de restricción G ₁
CDK2	Forma un complejo con ciclina E al final de G ₁ , que está implicado en la transición G ₁ /S. Forma un complejo con ciclina A en la fase S, que facilita la transición G ₂ /M
CDK1	Forma un complejo con ciclina B, que facilita la transición G ₂ /M
INHIBIDORES	
Familia CIP/KIP: p21, p27 (CDKN2A-C)	Bloquea el ciclo celular mediante su unión a los complejos CDK-ciclina; p21 es inducido por el supresor tumoral p53; p27 responde a supresores del crecimiento como TGF-β
Familia INK4/ARF (CDKN1A-D)	p16/INK4a se une a ciclina D-CDK4 y promueve los efectos inhibitorios de RB; p14/ARF aumenta las concentraciones de p53 al inhibir la actividad MDM2
COMPONENTES DE LOS PUNTOS DE CONTROL	
p53	Gen supresor tumoral alterado en la mayoría de los cánceres; causa detención del ciclo celular y apoptosis. Actúa principalmente a través de p21 para causar una detención del ciclo celular. Causa apoptosis mediante inducción de la transcripción de genes proapoptóticos como BAX. Las concentraciones de p53 están reguladas negativamente por MDM2 a través de un circuito de retroalimentación. p53 se requiere para el punto de control G ₁ /S y es un componente principal del punto de control G ₂ /M
Ataxia-telangiectasia mutada	Activada mediante mecanismos que detectan roturas de ADN de doble cadena. Transmite señales para detener el ciclo celular después del daño del ADN. Actúa a través de p53 en el punto de control G ₁ /S. En el punto de control G ₂ /M, actúa tanto a través de mecanismos dependientes de p53 como a través de la inactivación de CDC25 fosfatasa, que altera el complejo ciclina B-CDK1. Componente de una red de genes que incluye BRCA1 y BRCA2, que relacionan el daño del ADN con la detención del ciclo celular y la apoptosis

Antes de cerrar esta explicación del ciclo celular y su regulación, debemos tratar brevemente los controles internos del ciclo celular llamados *puntos de control*, ya que la explicación posterior de los genes supresores tumorales ilustrará la importancia de los puntos de control del ciclo celular en el mantenimiento de la integridad genómica. Existen dos puntos de control principales del ciclo celular, uno en la transición G₁/S y el otro en G₂/M. La fase S es el punto de no retorno del ciclo celular. Antes de que una célula realice la obligación final de replicarse, el punto de control G₁/S comprueba si existe daño del ADN; si está presente un daño, se ponen en movimiento la maquinaria de reparación del ADN y los mecanismos que detienen el ciclo celular. El retraso en la progresión del ciclo celular proporciona el tiempo necesario para la reparación del ADN; si el daño no es reparable, se activan las vías apoptóticas para matar la célula. Por tanto, el punto de control G₁/S impide la replicación de las células que tienen defectos en el ADN, los cuales podrían perpetuarse como mutaciones o roturas cromosómicas en la progenie de la célula. El ADN dañado después de su replicación aún puede repararse mientras las cromátidas no se hayan separado. El punto de control G₂/M monitoriza la finalización de la replicación del ADN y comprueba si la célula puede iniciar la mitosis de forma segura y separar las cromátidas hermanas. Este punto de control es particularmente importante en las células expuestas a radiación ionizante. Las células dañadas por la radiación ionizante activan el punto de control G₂/M y se detienen en G₂; los defectos de este punto de control dan lugar a anomalías cromosómicas. Para funcionar adecuadamente, los puntos de control del ciclo celular requieren sensores de lesión del ADN, transductores de señal y moléculas efectoras.⁵⁸ Los sensores y transductores del daño del ADN parecen ser similares a los puntos de control G₁/S y G₂/M. Incluyen, como sensores, proteínas de la familia RAD y la proteína mutada de la ataxia telangiectasia (ATM) y como transductores las familias de la cinasa CHK.⁵⁹ Las moléculas efectoras del punto de control difieren

dependiendo de la fase del ciclo celular en la que actúan. En el punto de control G₁/S, la detención del ciclo celular está mediada en su mayor parte por p53, que induce el inhibidor del ciclo celular p21. La detención del ciclo celular alrededor del punto de control G₂/M implica mecanismos tanto dependientes de p53 como independientes de p53. *Los defectos de los componentes del punto de control del ciclo celular son una causa fundamental de inestabilidad genética en las células cancerosas.*

INSENSIBILIDAD A LA INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO Y EVASIÓN DE LA SENESCENCIA: GENES SUPRESORES TUMORALES

El fracaso en la inhibición del crecimiento es una de las alteraciones fundamentales en el proceso de la carcinogénesis. Mientras que los oncogenes dirigen la proliferación de las células, los productos de los genes supresores tumorales aplican frenos a la proliferación celular (tabla 7-8). Se ha hecho evidente que las proteínas supresoras de tumores forman una red de puntos de control que impiden el crecimiento incontrolado. Muchos supresores tumorales, como RB y p53, son parte de una red reguladora que reconoce la tensión genotóxica de cualquier origen y responde clausurando la proliferación. En efecto, la expresión de un oncogén en una célula por lo demás completamente normal conduce a la quiescencia o a una detención permanente del ciclo celular (senescencia inducida por oncogenes), en lugar de a proliferación incontrolada. Finalmente, las vías inhibitorias del crecimiento pueden empujar las células a la apoptosis. Otro grupo de supresores tumorales parece estar implicado en la diferenciación celular, haciendo que las células entren en un fondo común diferenciado posreplicativo posmitótico sin potencial replicativo. De forma similar a las señales mitógenas, las señales inhibitorias del crecimiento, prodiferenciación se ori-

TABLA 7-8 Genes supresores tumorales seleccionados implicados en neoplasias humanas

Localizaciones subcelulares	Gen	Función	Tumores asociados con mutaciones somáticas	Tumores asociados con mutaciones hereditarias
Superficie celular	Receptor de TGF- β E-cadherina	Inhibición del crecimiento Adhesión celular	Carcinomas de colon Carcinoma de estómago	Desconocidos Cáncer gástrico familiar
Cara interna de la membrana plasmática	<i>NF1</i>	Inhibición de transducción de la señal RAS y del inhibidor del ciclo celular p21	Neuroblastomas	Neurofibromatosis tipo 1 y sarcomas
Citoesqueleto	<i>NF2</i>	Estabilidad citoesquelética	Schwannomas y meningiomas	Neurofibromatosis tipo 2, schwannomas acústicos y meningiomas
Citosol	<i>APC</i> / β -catenina	Inhibición de la transducción de la señal	Carcinomas de estómago, colon, páncreas; melanoma	Poliposis adenomatosa familiar de colon/cáncer de colon
	<i>PTEN</i>	Transducción de señal PI3 cinasa	Cánceres endometriales y de próstata	Síndrome de Cowden
	<i>SMAD2</i> y <i>SAMD4</i>	Transducción de señal TGF- β	Tumores de colon, páncreas	Desconocidos
Núcleo	<i>RB1</i>	Regulación del ciclo celular	Retinoblastoma; osteosarcoma; carcinomas de mama, colon, pulmón	Retinoblastomas, osteosarcoma
	<i>p53</i>	Detención del ciclo celular y apoptosis en respuesta a daño del ADN	La mayoría de cánceres humanos	Síndrome de Li-Fraumeni; múltiples carcinomas y sarcomas
	<i>WT1</i> <i>p16/INK4a</i>	Transcripción nuclear Regulación del ciclo celular mediante inhibición de cinasas dependientes de la ciclina	Tumor de Wilms Cánceres pancreáticos, de mama y esofágicos	Tumor de Wilms Melanoma maligno
	<i>BRCA1</i> y <i>BRCA2</i>	Reparación del ADN	Desconocidos	Carcinomas de la mama femenina y de ovario; carcinomas de la mama masculina

PI3 cinasa, fosfatidilinositol 3-cinasa.

ginan fuera de la célula y usan receptores, transductores de señal y reguladores de la transcripción nuclear para llevar a cabo sus efectos; los supresores tumorales constituyen una porción de estas redes.

En esta sección describimos los genes supresores tumorales, sus productos y los posibles mecanismos por los cuales la pérdida de su función contribuye al crecimiento celular no regulado. Los productos proteicos de los genes supresores tumorales pueden funcionar como factores de transcripción, inhibidores del ciclo celular, moléculas de transducción de la señal, receptores de superficie celular y reguladores de las respuestas celulares al daño del ADN. En la siguiente sección, tratamos las funciones de los genes supresores tumorales más importantes y cómo contribuyen sus defectos a la carcinogénesis.

Comenzamos nuestra explicación con *RB*, el primer, y prototípico, gen supresor tumoral descubierto. Como muchos descubrimientos en medicina, *RB* se descubrió estudiando una enfermedad rara, en este caso el retinoblastoma. Aproximadamente el 60% de los retinoblastomas son esporádicos y el resto son familiares, transmitiéndose la predisposición a desarrollar el tumor como un rasgo autosómico dominante. Los pacientes con retinoblastoma familiar también tienen un riesgo muy aumentado de desarrollar osteosarcoma y otros sarcomas de partes blandas. Para explicar la aparición hereditaria y esporádica de un tumor aparentemente idéntico, Knudson propuso su ahora canónica hipótesis de la oncogenia «en dos golpes».^{19,60} En términos moleculares, la hipótesis de Knudson puede plantearse como sigue (fig. 7-30):

- Se requieren dos mutaciones (golpes) que afectan ambos alelos de *RB* en el locus cromosómico 13q14 para producir un retinoblastoma. En algunos casos, el daño genético es lo suficientemente grande para ser visible en forma de una delección de 13q14.
- En los casos familiares, los niños heredan una copia defectiva del gen *RB* en la línea germinal (un golpe); la otra copia es normal (v. fig. 7-30). El retinoblastoma se desarrolla cuando el alelo *RB* normal está mutado en los retinoblastos como consecuencia de una mutación somática espontánea (segundo golpe). Puesto que sólo se requiere una única mutación somática para la pérdida de función de *RB* en las familias con retinoblastoma, el retinoblastoma familiar se hereda como rasgo autosómico dominante.
- En los casos esporádicos, ambos alelos *RB* normales deben sufrir mutación somática en el mismo retinoblasto (dos golpes). El resultado final es el mismo: una célula retiniana que ha perdido completamente la función *RB* se vuelve cancerosa.

En este punto deberíamos clarificar cierta terminología. Un niño portador de un alelo *RB* mutante hereditario en todas las células somáticas es perfectamente normal (excepto por el aumento de riesgo de desarrollar cáncer). Puesto que ese niño es heterocigótico en el locus *RB*, esto implica que la heterocigosidad para el gen *RB* no afecta al comportamiento celular. *El cáncer se desarrolla cuando la célula se convierte en homocigótica para el alelo mutante o, dicho de otra forma, cuando la célula pierde la heterocigosidad para el gen RB normal (un trastorno conocido como LOH, por la pérdida de heterocigosidad).* El gen *RB* se establece como prototipo de varios

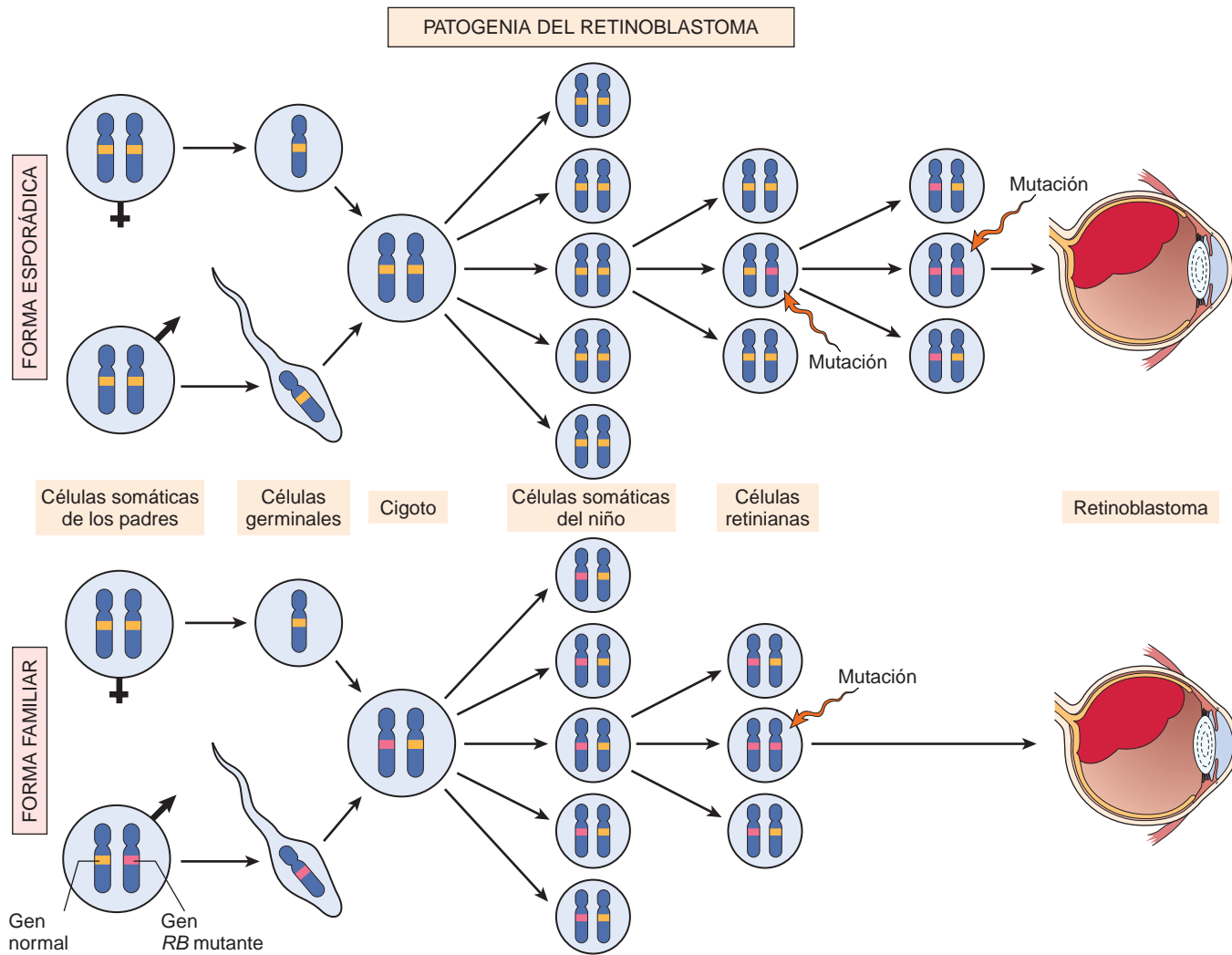


FIGURA 7-30 Patogenia del retinoblastoma. Dos mutaciones del *locus RB* en el cromosoma 13q14 conducen a proliferación neoplásica de las células retinianas. En la forma esporádica, ambas mutaciones en el *locus RB* son adquiridas por las células retinianas después del nacimiento. En la forma familiar, todas las células somáticas heredan un gen *RB* mutante de un padre portador. La segunda mutación afecta al *locus RB* en una de las células retinianas después del nacimiento.

genes más que actúan de forma similar. Por ejemplo, uno o más genes en el brazo corto del cromosoma 11 tienen una función en la formación del tumor de Wilms, el hepatoblastoma y el rabdomiosarcoma. El gen von Hippel-Lindau (*VHL*) es un gen supresor tumoral que causa carcinomas renales de células claras familiares y también está implicado en las formas esporádicas del mismo tumor.⁶¹ La LOH concordante y no aleatoria ha proporcionado claves importantes para la localización de varios genes supresores tumorales.

RB. La proteína RB, el producto del gen *RB*, es una fosfoproteína nuclear que se expresa de forma ubicua y tiene un papel clave en la regulación del ciclo celular. RB existe en estado hipofosforilado activo en las células quiescentes y en estado hiperfosforilado inactivo en la transición G_1/S del ciclo celular (fig. 7-31). La importancia de RB se encuentra en su imposición de G_1 , o el intervalo entre la mitosis (M) y la replicación del ADN (S). En embriones, las divisiones celulares se continúan con una sujeción asombrosa en la que la replicación del ADN comienza inmediatamente después de terminar la mitosis. Sin embargo, a medida que continúa el desarrollo, se incorporan dos intervalos al ciclo celular: el intervalo 1 (G_1) entre la mitosis (M) y la replicación del ADN (S), y el intervalo 2 (G_2)

entre la replicación del ADN (S) y la mitosis (M) (v. fig. 7-29). Aunque cada fase del circuito del ciclo celular está cuidadosamente controlada, se cree que la transición desde G_1 hasta S es un punto de control extremadamente importante en el reloj del ciclo celular. Una vez que las células cruzan el punto de control G_1 , pueden pausar el ciclo celular por un tiempo, pero están obligadas a completar la mitosis. En G_1 , sin embargo, las células pueden salir del ciclo celular, bien temporalmente, lo que se llama quiescencia, o bien permanentemente, la llamada senescencia. Por tanto, en G_1 se integran diversas señales para determinar si la célula debe entrar en el ciclo celular, salir del ciclo celular y diferenciarse, o morir. RB es un nodo clave en este proceso decisivo. Para entender por qué RB es un jugador tan crucial, debemos revisar los mecanismos que vigilan la fase G_1 .⁶²

La iniciación de la replicación del ADN requiere la actividad de complejos de ciclina E-CDK2 y la expresión de la ciclina E depende de factores de transcripción de la familia E2F. Al principio de G_1 , RB está en su forma activa hipofosforilada y se une a los factores de transcripción de la familia E2F inhibiéndolos, lo que impide la transcripción de ciclina E. RB hipofosforilada bloquea la transcripción

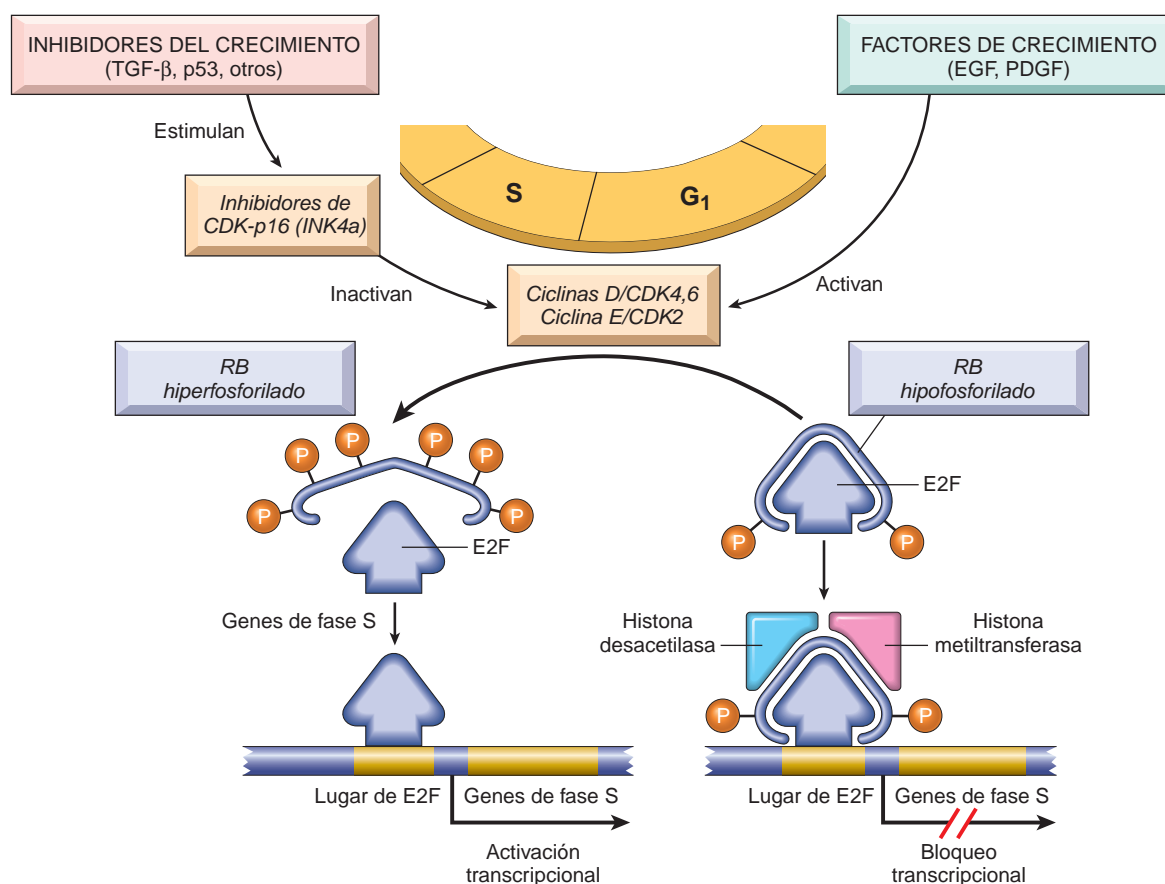


FIGURA 7-31 Papel de RB en la regulación del punto de control G₁-S del ciclo celular. RB hipofosforilado en el complejo con los factores de transcripción E2F se une al ADN, recluta factores de remodelación de la cromatina (histona desacetilasa e histona metiltransferasa) e inhibe la transcripción de genes cuyos productos se requieren para la fase S del ciclo celular. Cuando RB es fosforilado por los complejos ciclina D-CDK4 y ciclina E-CDK2, libera E2F. Entonces, este último activa la transcripción de genes de fase S. La fosforilación de RB es inhibida por los CDK1, porque inactivan los complejos ciclina-CDK. Virtualmente, todas las células cancerosas muestran desregulación del punto de control G₁-S como resultado de mutación de uno de cuatro genes que regulan la fosforilación de RB; estos genes son *RB1*, *CDK4*, los genes que codifican las proteínas de la ciclina D y *CDKN2A* (p16). EGF, factor de crecimiento epidérmico; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF-β, factor de crecimiento transformante-beta.

mediada por E2F al menos de dos formas (v. fig. 7-31). En primer lugar, secuestra E2F impidiendo su interacción con otros activadores de la transcripción. En segundo lugar, RB recluta proteínas que remodelan la cromatina, como histona desacetilasas e histona metiltransferasas, las cuales se unen a los genes que responden a promotores de E2F como la ciclina E. Estas enzimas modifican la cromatina de modo que hacen los promotores insensibles a los factores de transcripción. Las señales mitógenas conducen a la expresión de ciclina D y la activación de complejos de ciclina D-CDK4/6. Estos complejos fosforilan RB, inactivando la proteína y liberando E2F para inducir genes diana como el de ciclina E. Después, la expresión de ciclina E estimula la replicación de ADN y la progresión a través del ciclo celular. Cuando las células entran en fase S, están destinadas a dividirse sin estimulación adicional por factor de crecimiento. Durante la fase M subsiguiente los grupos fosfato son eliminados de RB mediante fosfatasas celulares, regenerando la forma hipofosforilada de RB. Los factores E2F no son los únicos efectores de la detención en G₁ mediada por RB. RB también controla la estabilidad del inhibidor del ciclo celular p27.^{63,64}

Si RB está ausente (como resultado de mutaciones génicas) o su capacidad para regular los factores de transcripción E2F está descarrilada, se liberan los frenos moleculares del ciclo celular y la célula se desliza a través del ciclo. Las mutaciones de los genes *RB* que se

encuentran en tumores se localizan en una región de la proteína RB, llamada «bolsillo de RB», que está implicada en la unión a E2F. Sin embargo, se ha demostrado que la versátil proteína RB también se une a varios factores de transcripción más que regulan la diferenciación celular.⁶⁵ Por ejemplo, RB estimula factores de transcripción específicos de los miocitos, adipocitos, melanocitos y macrófagos. Por tanto, la vía RB acopla el control de la progresión del ciclo celular en G₁ con la diferenciación, lo que puede explicar cómo se asocia la diferenciación con la salida del ciclo celular. Además de estas actividades duales, RB también puede inducir la senescencia, lo que se trata más adelante.

Se mencionó antes que la pérdida o las mutaciones del gen *RB* en la línea germinal predisponen a la aparición de retinoblastomas y en menor medida de osteosarcomas. Además, las mutaciones *RB* adquiridas somáticamente se han descrito en glioblastomas, carcinomas pulmonares de células pequeñas, cánceres de mama y carcinomas de vejiga. Dada la presencia de RB en todas las células y su importancia en el control del ciclo celular, surgen dos preguntas: 1) ¿Por qué los pacientes con mutación del locus *RB* en la línea germinal desarrollan principalmente retinoblastomas?, y 2) ¿Por qué las mutaciones de *RB* inactivadoras son mucho más frecuentes en cánceres humanos? La razón para la aparición de tumores limitados a la retina en personas que heredan un alelo defectivo de *RB* no se

comprende completamente, pero algunas explicaciones posibles han surgido del estudio de ratones con una alteración dirigida del *locus rb*. Por ejemplo, los miembros de la familia RB pueden complementar parcialmente su función en tipos celulares diferentes de los retinoblastos. En efecto, RB es un miembro de una pequeña familia de proteínas, las llamadas proteínas bolsillo, que también incluye p107 y p130.⁶⁶ Las tres proteínas se unen a los factores de transcripción E2F. La complejidad crece; existen siete proteínas E2F (denominadas E2F1 a E2F7) cuya función es activadora o represora de la transcripción. Se piensa que todas las proteínas bolsillo regulan la progresión a través del ciclo celular, así como la diferenciación de forma similar a la descrita anteriormente para RB. Sin embargo, cada miembro de esta familia de proteínas se une a un grupo diferente de proteínas E2F y también se expresa en diferentes momentos del ciclo celular. Por ello, aunque existe cierta redundancia en la red, sus funciones no se superponen completamente. La complejidad de la red proteína bolsillo-E2F se está desentrañando ahora. Por ejemplo, en un modelo de retinoblastoma en ratones, se ha demostrado que la mutación de miembros diferentes de la red en varias combinaciones genera retinoblastomas no sólo desde los retinoblastos, sino también desde células diferenciadas de la retina, como las interneuronas horizontales.⁶⁷

Con respecto a la segunda pregunta (es decir, por qué la pérdida de RB no es más frecuente en los tumores humanos), la respuesta es mucho más simple: las mutaciones de otros genes que controlan la fosforilación de RB pueden imitar el efecto de la pérdida de RB, y estos genes están mutados en muchos cánceres que pueden tener genes RB normales. Por ello, por ejemplo, la activación mutacional de la ciclina D o de CDK4 favorecería la proliferación celular facilitando la fosforilación de RB. Como se comentó previamente, la ciclina D está sobreexpresada en muchos tumores debido a amplificación o translocación génica. La inactivación mutacional de los CDKI también conduciría el ciclo celular mediante una activación no regulada de las ciclinas y las CDK. Por lo tanto, *el paradigma que surge es que la pérdida de control del ciclo celular normal es central para la transformación maligna y que al menos uno de cuatro reguladores clave del ciclo celular (p16/INK4a, ciclina D, CDK4, RB) aparecen desregulados en la inmensa mayoría de los cánceres humanos*.⁶⁸ En las células que albergan mutaciones en cualquiera de estos otros genes, la función de RB está alterada, aunque el propio gen RB no esté mutado.³⁴

Las proteínas transformadoras de varios virus ADN oncógenos animales y humanos parecen actuar, en parte, mediante la neutralización de las actividades de RB inhibitorias del crecimiento. En estos casos, la proteína RB es inactivada funcionalmente mediante la unión de una proteína vírica y ya no actúa más como un inhibidor del ciclo celular. Los antígenos T grandes del virus 40 del simio y del poliomavirus, la proteína E1A de los adenovirus y la proteína E7 del VPH se unen a la forma hipofosforilada de RB. La unión se produce en el mismo bolsillo de RB que normalmente secuestra los factores de transcripción E2F; en el caso del VPH, la unión es particularmente potente para algunos tipos víricos, como el VPH tipo 16, que confieren un alto riesgo para el desarrollo de carcinomas cervicales. Por ello, la proteína RB, incapaz de unirse a los factores de transcripción E2F, se inactiva funcionalmente y los factores de transcripción están libres para causar la progresión del ciclo celular.

Varias vías más de regulación del crecimiento celular, algunas de las cuales se tratan en más detalle después, también convergen en RB (v. fig. 7-31):

p53: guardián del genoma. El gen *p53* se localiza en el cromosoma 17p13.1 y es la diana más frecuente para la alteración genética en

tumores humanos.⁶⁹ (El nombre oficial del gen es *TP53* y la proteína es p53; con el fin de simplificar, nos referimos a ambos como «p53».) *Poco más del 50% de los tumores humanos contienen mutaciones de este gen.* La pérdida homocigótica de *p53* se encuentra virtualmente en todos los tipos de cáncer, incluyendo carcinomas de pulmón, colon y mama, las tres causas principales de muerte por cáncer. En la mayoría de los casos, las mutaciones inactivadoras afectan ambos alelos *p53* y son adquiridas en las células somáticas (no heredadas en la línea germinal). Con menos frecuencia, algunos individuos heredan un alelo *p53* mutante. Al igual que con el gen *RB*, la herencia de un alelo mutante predispone a los individuos a desarrollar tumores malignos, porque sólo se necesita un «golpe» adicional para inactivar el segundo alelo, normal. Estos individuos, que sufren el *síndrome de Li-Fraumeni*, tienen una probabilidad 25 veces mayor que la población general de desarrollar un tumor maligno antes de los 50 años de edad.⁷⁰ En contraste con los individuos que heredan un alelo *RB* mutante, el espectro de tumores que se desarrolla en personas con el síndrome de Li-Fraumeni es bastante variado; los tipos más frecuentes de tumores son sarcomas, cáncer de mama, leucemia, tumores cerebrales y carcinomas de la corteza suprarrenal. En comparación con los tumores esporádicos, los que afligen a los pacientes con el síndrome de Li-Fraumeni aparecen a una edad más joven, y un individuo dado puede desarrollar múltiples tumores primarios.⁷¹

El hecho de que las mutaciones de *p53* sean frecuentes en diversos tumores humanos sugiere que la proteína p53 funciona como un guardián crítico contra la formación del cáncer. En efecto, es evidente que p53 actúa como un «policía molecular» que impide la propagación de células genéticamente dañadas. p53 es un factor de transcripción que está en el centro de una gran red de señales que detectan tensión celular, como daños del ADN, telómeros acortados e hipoxia. Muchas actividades de la proteína p53 están relacionadas con su función como factor de transcripción. Se ha demostrado que varios cientos de genes están regulados por p53 en numerosos contextos diferentes, pero aún no está claro qué genes son la clave para la respuesta a p53. Aproximadamente el 80% de las mutaciones puntuales de *p53* presentes en cánceres humanos se localiza en el dominio de unión al ADN de la proteína. Sin embargo, los efectos de diferentes mutaciones puntuales varían considerablemente; en algunos casos existe una abolición completa de las capacidades de transcripción, mientras que otros mutantes conservan la capacidad para unirse a un subgrupo de genes y activarlos. Además de mediante mutaciones somáticas y hereditarias, las funciones de p53 pueden ser inactivadas por otros mecanismos. Igual que sucede con RB, las proteínas transformadoras de varios virus ADN, incluyendo la proteína E6 del VPH, pueden unirse a p53 y promover su degradación. También, de forma análoga a RB, se piensa que en la mayoría de tumores sin una mutación de *p53* la función de la vía p53 está bloqueada por una mutación de otro gen que regula su función. Por ejemplo, MDM2 y MDMX estimulan la degradación de p53; estas proteínas están sobreexpresadas frecuentemente en los tumores malignos en los que el gen que codifica p53 no está mutado. En efecto, MDM2 está amplificado en el 33% de los sarcomas humanos, causando de ese modo una pérdida funcional de p53 en estos tumores.^{72,73}

p53 frustra la transformación neoplásica mediante tres mecanismos entrelazados: activación de la detención transitoria del ciclo celular (quiescencia), inducción de una detención permanente del ciclo celular (senescencia) o desencadenamiento de la muerte celular programada (apoptosis).

En células sanas no sometidas a tensión, p53 tiene una vida media corta (20 min) debido a su asociación con MDM2, una

proteína de la que es diana para su destrucción. Cuando la célula está sometida a tensión, por ejemplo por una agresión a su ADN, p53 sufre modificaciones postranscripcionales que la liberan de MDM2 y aumentan su vida media. Separada de MDM2, p53 también llega a activarse como un factor de transcripción. Se han encontrado cientos de genes cuya transcripción está desencadenada por p53.^{74,75} Pueden agruparse en dos categorías amplias: los que causan detención del ciclo celular y los que causan apoptosis. Si el daño del ADN puede repararse durante la detención del ciclo celular, la célula revierte a su estado normal; si la reparación falla, p53 induce apoptosis o senescencia. Sin embargo, últimamente esto se ha complicado. Se ha sabido que la represión de un subgrupo de genes proliferativos y antiapoptóticos es clave para la respuesta a p53, pero no estaba claro cómo conseguía p53 la represión, ya que en la mayoría de ensayos parecía ser un activador de la transcripción. En este punto entran los últimamente famosos ARNm, los

chicos pequeños con grandes palos. Se ha demostrado que p53 activa la transcripción de la familia mir34 de los ARNm (mir34a-mir34c).⁷⁶ Los ARNm, como se comentó en el capítulo 5, se unen a secuencias s en la región no traducida 3' de los ARNm, impidiendo la traducción (fig. 7-32B). Resulta interesante que el bloqueo de los mir34 dificulta gravemente la respuesta a p53 en las células, mientras que la expresión ectópica de mir34 sin activación de p53 es suficiente para inducir la detención del crecimiento y la apoptosis. Por tanto, los microARN mir34 son capaces de recapitular muchas de las funciones de p53 y son necesarios para estas funciones, demostrando la importancia de los mir34 en la respuesta a p53. Las dianas de los mir34 incluyen genes proliferativos, como las ciclinas, y genes antiapoptóticos, como *BCL2*. La regulación de p53 por los mir34 explica, al menos en parte, cómo p53 es capaz de reprimir la expresión génica, y parece que la regulación de este ARNm es crucial para la respuesta a p53.

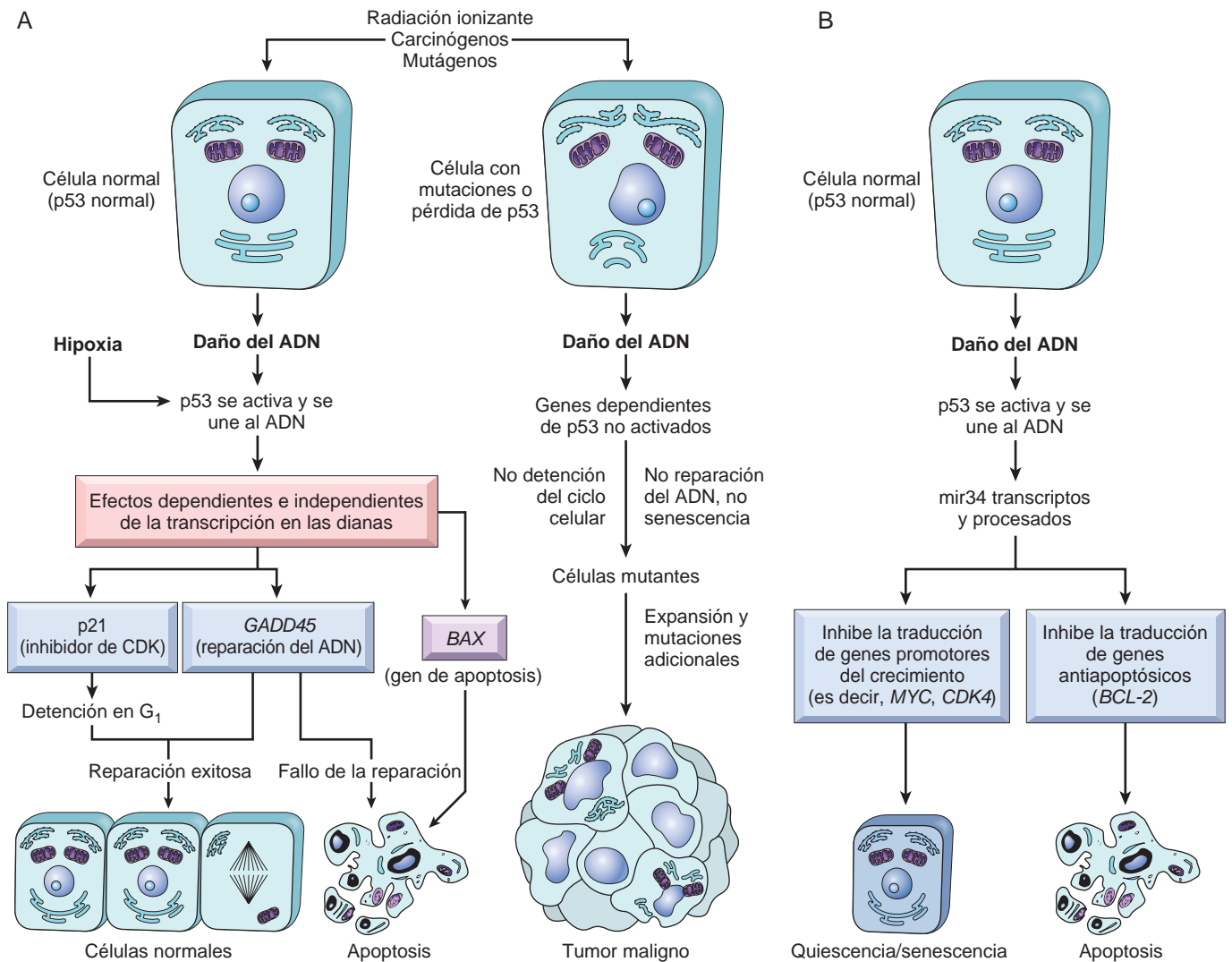


FIGURA 7-32 **A.** Papel de p53 en el mantenimiento de la integridad del genoma. La activación de p53 normal por agentes que dañan el ADN o por hipoxia conduce a detención del ciclo celular en G₁ y a inducción de la reparación del ADN mediante regulación transcripcional positiva del inhibidor de cinasa dependiente de ciclina *CDKN1A* (p21) y de los genes *GADD45*. La reparación exitosa del ADN permite a las células continuar el ciclo celular; si la reparación del ADN falla, p53 desencadena apoptosis o bien senescencia. En las células con pérdida o mutaciones de p53, el daño del ADN no induce la detención del ciclo celular o la reparación del ADN y las células genéticamente dañadas proliferan, dando lugar finalmente a neoplasias malignas. **B.** p53 media la represión génica mediante activación de la transcripción de los ARNm. p53 activa la transcripción de la familia mir34 de ARNm. Los mir34 reprimen la traducción tanto de genes proliferativos, como las ciclinas, como de genes antiapoptóticos como *BCL2*. La represión de estos genes puede promover la quiescencia o bien la senescencia, así como la apoptosis.

Está comenzando a entenderse la forma en que p53 detecta el daño del ADN y determina si la reparación del ADN es adecuada. Los iniciadores clave de la vía de lesión del ADN son dos proteínas relacionadas: *mutada de la ataxia-telangiectasia (ATM)* y *relacionada con la ataxia-telangiectasia y Rad3 (ATR)*.^{77,78} Como su nombre implica, el gen *ATM* se identificó originalmente como la mutación en la línea germinal en individuos con ataxia-telangiectasia. Las personas con esta enfermedad, que se caracteriza por una incapacidad para reparar ciertos tipos de lesión del ADN, sufren una incidencia aumentada de cáncer. Los tipos de daño detectados por ATM y ATR son diferentes, pero las vías proximales que activan son similares. Una vez activadas, ATM y ATR fosforilan diversas dianas, incluyendo p53 y las proteínas de reparación del ADN. La fosforilación de estas dos dianas conduce a una pausa en el ciclo celular y a la estimulación de las vías de reparación del ADN, respectivamente.

La detención del ciclo celular mediada por p53 puede considerarse la respuesta primordial a un daño del ADN (v. fig. 7-32). Se produce tardíamente en la fase G₁ y está causada principalmente por la transcripción dependiente de p53 del inhibidor de CDK *CDKN1A (p21)*. Como se comentó, p21 inhibe los complejos ciclina-CDK y la fosforilación de RB, impidiendo así que las células entren en fase G₁. Esta pausa en el ciclo celular es bienvenida, porque da a las células un «tiempo de respiro» para reparar el daño del ADN. p53 también ayuda en el proceso mediante la inducción de ciertas proteínas, como *GADD45 (growth arrest and DNA damage-detención del crecimiento y daño del ADN)*, que ayudan a la reparación del ADN.⁷⁵ p53 también puede estimular las vías de reparación del ADN mediante mecanismos independientes de la transcripción. Si el daño del ADN se repara con éxito, p53 regula positivamente la transcripción de *MDM2*, conduciendo a su propia destrucción y, por tanto, liberando el bloqueo del ciclo celular. Si la lesión no puede repararse, la célula puede entrar en senescencia inducida por p53 o sufrir apoptosis dirigida por p53.

La senescencia inducida por p53 es una detención permanente del ciclo celular caracterizada por cambios específicos en la morfología y la expresión génica que la diferencia de la quiescencia o detención reversible del ciclo celular. La senescencia requiere la activación de p53 y/o RB y la expresión de sus mediadores, como los inhibidores de CDK, y generalmente es irreversible, aunque puede requerir la expresión continuada de p53. Los mecanismos de la senescencia no son claros, pero incluyen cambios epigenéticos que dan lugar a la formación de heterocromatina en diferentes *loci* en todo el genoma.⁸⁰ Estos focos de heterocromatina asociados a la senescencia incluyen genes proproliferativos regulados por E2F; esto altera drásticamente y permanentemente la expresión de estas dianas de E2F. Como todas las respuestas a p53, la senescencia puede estimularse en respuesta a una variedad de tensiones, como señales oncógenas sin oposición, hipoxia y telómeros acortados.

La apoptosis inducida por p53 de las células con daño irreversible del ADN es el mecanismo protector final contra la transformación neoplásica. p53 dirige la transcripción de varios genes proapoptóticos, como *BAX* y *PUMA* (nombre aprobado *BBC3*; descritos más tarde). No está claro exactamente cómo decide una célula si reparar su ADN o entrar en apoptosis. Parece que la afinidad de p53 por los promotores e intensificadores de los genes de reparación del ADN es más fuerte que su afinidad por los genes proapoptóticos.⁸⁰ Por ello, primero se estimula la vía de reparación del ADN, mientras p53 continúa acumulándose. Finalmente, si el daño del ADN no se repara, se acumula suficiente p53 para estimular la transcripción de los genes proapoptóticos y la célula muere. Aunque este esquema

generalmente es correcto, también parecen existir importantes respuestas específicas del tipo celular y algunos tipos de células sucumben precozmente a la apoptosis, mientras que otros optan por la senescencia.⁸⁰ Estas respuestas diferenciales pueden estar relacionadas con las funciones de otros miembros de la familia p53 expresados en diferentes tipos celulares (v. más adelante).

Para resumir, p53 relaciona el daño celular con la reparación del ADN, la detención del ciclo celular y la apoptosis. En respuesta al daño del ADN, p53 es fosforilado por genes que detectan la lesión y están implicados en la reparación del ADN. p53 ayuda a la reparación del ADN causando una parada en G₁ e induciendo los genes de reparación del ADN. Una célula con ADN dañado que no puede repararse es dirigida por p53 para sufrir apoptosis (v. fig. 7-32). *A la vista de estas actividades, p53 se ha llamado justamente un «guardián del genoma».* Con la pérdida de función de p53, el daño del ADN queda sin reparar, las mutaciones se acumulan en las células en división y la célula camina a lo largo de un callejón sin salida que conduce a la transformación maligna.

La capacidad de p53 para controlar la apoptosis en respuesta al daño del ADN tiene implicaciones terapéuticas prácticas importantes. La irradiación y la quimioterapia, las dos modalidades frecuentes de tratamiento del cáncer, median sus efectos induciendo daño del ADN y posterior apoptosis. Los tumores que conservan el p53 normal tienen más probabilidad de responder a este tratamiento que los tumores que llevan alelos mutados del gen. Este es el caso de los teratocarcinomas testiculares y las leucemias linfoblásticas agudas de la infancia. Por el contrario, tumores como los cánceres de pulmón y los cánceres colorrectales, que frecuentemente llevan mutaciones p53, son relativamente resistentes a la quimioterapia y la irradiación. Se están investigando varias modalidades terapéuticas orientadas a incrementar la actividad p53 normal en las células tumorales que conservan este tipo de actividad o a matar selectivamente las células con función p53 defectiva.

El descubrimiento de los miembros de la familia del p53, p63 y p73 ha revelado que p53 tiene colaboradores. En efecto, p53, p63 y p73 son jugadores en una compleja red con comunicación cruzada significativa que sólo está comenzando a desentrañarse.^{81,82} p53 se expresa de forma ubicua, mientras que p63 y p73 muestran más especificidad tisular. Por ejemplo, p63 es esencial para la diferenciación de los epitelios escamosos estratificados, mientras que p73 tiene intensos efectos proapoptóticos después de la lesión del ADN inducida por agentes quimioterápicos. Además, tanto p63 como p73, y probablemente también p53, se expresan en diferentes isoformas, algunas de las cuales actúan como activadores de la transcripción y otros que funcionan como negativos dominantes. Un ejemplo ilustrativo de las acciones concertadas de estos tres mosqueteros se observa en el llamado subgrupo basal de cánceres de mama, que tiene un mal pronóstico. Se ha demostrado que estos tumores tienen mutaciones de p53 y adicionalmente expresan una versión negativa dominante de p63, que antagoniza la actividad apoptótica de p73. Esta perturbación de la red p53-p63-p73 contribuye a la quimiorresistencia y al mal pronóstico de estos tumores.⁸³

Vía de la APC/ β -catenina. Los genes de la poliposis adenomatosa del colon (APC) representan una clase de genes supresores tumorales cuya función principal es la regulación negativa de señales que promueven el crecimiento. Las mutaciones de los *loci APC* (5q21) en la línea germinal se asocian con la poliposis adenomatosa familiar, en la que todos los individuos nacidos con un alelo mutante desarrollan miles de pólipos adenomatosos en el colon durante la adolescencia o la tercera década de la vida (poliposis adenomatosa familiar; v. capítulo 17). Casi invariablemente, uno o más de estos

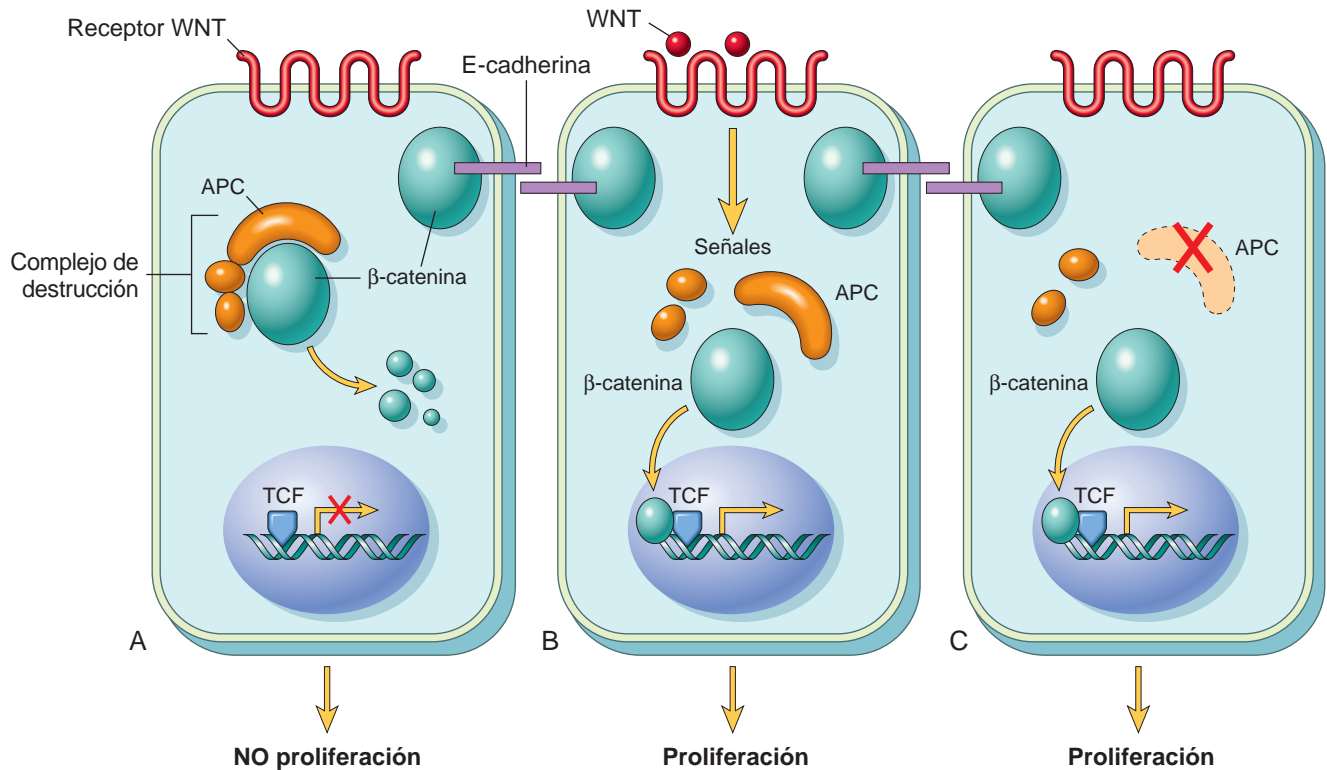


FIGURA 7-33 **A.** Papel de APC en la regulación de la estabilidad y función de β -catenina. APC y β -catenina son componentes de la vía de señal WNT. En las células en reposo (no expuestas a WNT), β -catenina forma un complejo macromolecular que contiene la proteína APC. Este complejo conduce a la destrucción de β -catenina y las concentraciones intracelulares de β -catenina son bajas. **B.** Cuando las células son estimuladas por moléculas WNT, el complejo de destrucción se desactiva, no se produce la degradación de β -catenina y las concentraciones citoplasmáticas aumentan. La β -catenina se transloca al núcleo, donde se une a TCF, un factor de transcripción que activa los genes implicados en la progresión del ciclo celular. **C.** Cuando APC está mutado o ausente, no puede producirse la destrucción de β -catenina. La β -catenina se transloca al núcleo y coactiva genes que promueven la entrada en el ciclo celular, y las células se comportan como si estuvieran bajo estimulación constante por la vía WNT.

pólipos sufre transformación maligna, dando lugar a un cáncer de colon. Como con otros genes supresores tumorales, deben perderse ambas copias del gen APC para que se origine un tumor. Esta conclusión está apoyada por el desarrollo de adenomas de colon en ratones con alteración dirigida de los genes *apc* en la mucosa del colon.⁸⁴ Como se comenta posteriormente, deben ocurrir varias mutaciones adicionales para que se desarrollen cánceres sobre los adenomas. Además de estos tumores, que tienen una fuerte predisposición hereditaria, el 70-80% de los carcinomas colorrectales no familiares y de los adenomas esporádicos también muestran una pérdida homocigótica del gen APC, lo que implica firmemente a la pérdida de APC en la patogenia de los tumores de colon.⁸⁵

APC es un componente de la vía de señal WNT, que tiene un papel fundamental en el control del destino celular, la adhesión y la polaridad celular durante el desarrollo embrionario (fig. 7-33). Las señales WNT también se requieren para la autorrenovación de las células madre hematopoyéticas. WNT señala a través de una familia de receptores de superficie celular llamados *frizzled* (FRZ), y estimula varias vías, de las cuales la central implica la β -catenina y APC.

Una función importante de la proteína APC es regular negativamente a la β -catenina. En ausencia de señales WNT, APC causa la degradación de β -catenina, evitando su acumulación en el citoplasma.⁸⁵ Para ello se forma un complejo macromolecular con β -catenina, axina y GSK3 β , el cual conduce a la fosforilación y finalmente ubiquitinación de β -catenina y destrucción por el proteasoma. Las señales de WNT bloquean el complejo de destrucción APC-AXIN-GSK3 β , permitiendo la translocación de β -catenina desde el citoplasma

hasta el núcleo. En el núcleo celular, β -catenina forma un complejo con TCF, un factor de transcripción que regula positivamente la proliferación celular, incrementando la transcripción de *c-MYC*, *ciclina D1* y otros genes. Dado que la inactivación del gen APC altera el complejo de destrucción, la β -catenina sobrevive y se transloca al núcleo, donde puede activar la transcripción cooperando con TCF.⁸⁵ Por tanto, las células con pérdida de APC se comportan como si estuvieran bajo señal continua de WNT. La importancia de la vía de señal APC/ β -catenina en la oncogenia se atestigua por el hecho de que los tumores de colon que tienen genes APC normales albergan mutaciones de β -catenina que impiden su destrucción por APC, permitiendo que la proteína mutante se acumule en el núcleo. La desregulación de la vía APC/ β -catenina no está limitada a los cánceres de colon; las mutaciones del gen de β -catenina están presentes en más del 50% de los hepatoblastomas y aproximadamente en un 20% de los carcinomas hepatocelulares.⁸⁶ Como se mencionó en el capítulo 3, la β -catenina se une a la cola citoplasmática de E-cadherina, una proteína de superficie celular que mantiene la adhesividad intercelular. La pérdida de contacto célula-célula, como en una herida o lesión del epitelio, altera la interacción entre E-cadherina y β -catenina, y permite que la β -catenina viaje hasta el núcleo y estimule la proliferación; esta es una respuesta adecuada a la lesión que puede ayudar a reparar la herida. El restablecimiento de estos contactos de E-cadherina a medida que cicatriza la herida conducen a que la β -catenina sea secuestrada de nuevo en la membrana y a una reducción de la señal proliferativa; se dice que estas células están «contacto-inhibidas». La pérdida de la inhibición del contacto, por

mutación del eje E-cadherina/ β -catenina o por otros métodos, es una característica clave de los carcinomas. Además, la pérdida de cadherinas puede favorecer el fenotipo maligno, al permitir una fácil desagregación de las células, las cuales pueden entonces invadir localmente o metastatizar. La expresión reducida de E-cadherina en la superficie celular se ha apreciado en muchos tipos de cánceres, incluyendo los que se originan en el esófago, colon, mama, ovario y próstata.⁸⁷ Las mutaciones del gen de E-cadherina en la línea germinal pueden predisponer al carcinoma gástrico familiar, y la mutación del gen y la disminución de la expresión de E-cadherina están presentes en una proporción variable de cánceres gástricos de tipo difuso. La base molecular de la disminución de expresión de E-cadherina es variada. En una pequeña proporción de casos existen mutaciones del gen de E-cadherina (localizado en 16q); en otros cánceres, la expresión de E-cadherina está reducida como un efecto secundario de mutaciones en los genes de β -catenina. Adicionalmente, la E-cadherina puede estar regulada negativamente por represores de la transcripción, como SNAIL, que se han implicado en la transición de epitelial a mesenquimatoso y en las metástasis⁸⁸ (v. más adelante).

Otros genes que funcionan como supresores tumorales. Existen pocas dudas de que quedan por descubrir muchos más genes supresores tumorales. A menudo, su localización se sospecha por la detección de localizaciones constantes de *deleciones cromosómicas* o por el análisis de la *LOH*. Algunos de los genes supresores tumorales que están asociados con síndromes clínicos bien definidos se describen brevemente a continuación (v. tabla 7-8):

INK4a/ARF. También llamado el *locus* del gen *CDKN2A*, el locus *INK4a/ARF* codifica dos productos proteicos; el CDKI p16/INK4a, que bloquea la fosforilación de RB mediada por ciclina D/CDK2, mantiene en su lugar el punto de control RB. El segundo producto génico, p14/ARF, activa la vía p53 al inhibir a MDM2 e impedir la destrucción de p53. Ambos productos proteicos funcionan como supresores tumorales y, por ello, la mutación o el silenciamiento de este *locus* impacta en las vías tanto de RB como de p53. p16, en particular, es crucial para la inducción de la senescencia. Las mutaciones en este *locus* se han detectado en tumores de vejiga, cabeza y cuello, leucemias linfoblásticas agudas y colangiocarcinomas. En algunos tumores, como el cáncer cervical, p16/INK4a frecuentemente está silenciado por la hipermetilación del gen, sin la presencia de una mutación (v. explicación de los cambios epigenéticos). Los otros CDKI también funcionan como supresores tumorales y frecuentemente están mutados, o de lo contrario silenciados, en muchos tumores malignos humanos, incluyendo el 20% de melanomas familiares, el 50% de adenocarcinomas pancreáticos esporádicos, y carcinomas epidermoides del esófago.

La vía TGF- β . En la mayoría de las células epiteliales, endoteliales y hematopoyéticas normales, TGF- β es un potente inhibidor de la proliferación. Regula los procesos celulares mediante la unión a un complejo serina-treonina cinasa compuesto de receptores TGF- β I y II. La dimerización del receptor por la unión del ligando conduce a la activación de la cinasa y la fosforilación de receptores SMAD (R-SMAD). Mediante fosforilación, los R-SMAD pueden entrar en el núcleo, unirse a SMAD-4 y activar la transcripción de genes, incluyendo los CDKI p21 y p15/INK4b. Además, la señal de TGF- β conduce a la represión de c-MYC, CDK2, CDK4 y ciclinas A y E. Como puede inferirse de nuestra explicación anterior, estos cambios dan lugar a una disminución de la fosforilación de RB y a la detención del ciclo celular.

En muchas formas de cáncer, los efectos inhibitorios del crecimiento de las vías TGF- β están afectados por mutaciones en la vía de señal de TGF- β . Estas mutaciones pueden afectar al receptor

TGF- β tipo II o interferir con moléculas SMAD que sirven para transducir señales antiproliferativas desde el receptor hasta el núcleo. Las mutaciones que afectan al receptor tipo II se observan en cánceres de colon, estómago y endometrio. La inactivación mutacional de SMAD4 es frecuente en los cánceres pancreáticos. *En el 100% de los cánceres pancreáticos y en el 83% de los cánceres de colon está mutado al menos un componente de la vía TGF- β .* Sin embargo, en muchos cánceres, la pérdida de inhibición del crecimiento mediada por TGF- β se produce distal al centro de la vía de señal, por ejemplo, a nivel de pérdida de p21 y/o expresión persistente de c-MYC. Estas células tumorales pueden usar entonces otros elementos del programa inducido por TGF- β , incluyendo la supresión/evasión del sistema inmunitario o la promoción de la angiogenia, para facilitar la progresión tumoral.⁸⁹ Por ello, TGF- β puede funcionar impidiendo o promoviendo el crecimiento tumoral, dependiendo del estado de otros genes en la célula.

PTEN. PTEN (homólogo de la fosfatasa y la tensina) es una fosfatasa asociada a la membrana, codificada por un gen del cromosoma 10q23 que está mutado en el síndrome de Cowden, un trastorno autosómico dominante marcado por crecimientos benignos frecuentes, como tumores de los apéndices cutáneos, y por un aumento de incidencia de cánceres epiteliales, particularmente de mama (v. capítulo 23), endometrio y tiroides. PTEN actúa como supresor tumoral al servir como freno en la vía promotora de la supervivencia y el crecimiento PI3K/AKT.^{90,91} Como recordarán del capítulo 3, esta vía normalmente es estimulada (junto con las vías RAS y JAK/STAT) cuando los ligandos se unen al receptor de tirosina cinasas e implica una cascada de fenómenos de fosforilación. Primero, PI3K (fosfoinosítido 3-cinasa) fosforila el lípido inosítido-3-fosfato para dar lugar a inosítido-3,4,5-trifosfato, que se une a la cinasa PDK1 y la activa. PDK1 y otros factores a su vez fosforilan y activan la serina/treonina cinasa AKT, que es un nodo fundamental de la vía con varias funciones importantes. Mediante la fosforilación de una serie de sustratos, incluyendo BAD y MDM2, AKT intensifica la supervivencia celular. AKT también inactiva el complejo TSC1/TSC2. TSC1 y TSC2 son los productos de dos genes supresores tumorales que están mutados en la esclerosis tuberosa (v. capítulo 28), un trastorno autosómico dominante asociado con malformaciones del desarrollo y neoplasias benignas poco habituales como rabdomiomas cardíacos (v. capítulo 12), angiomiolipomas renales y astrocitomas de células gigantes. La inactivación de TSC1/TSC2 desencadena aún la actividad de otra cinasa llamada mTOR (diana de rapamicina en los mamíferos, un potente fármaco inmunosupresor), que estimula la captación de nutrientes, como glucosa y aminoácidos, que son necesarios para el crecimiento, y aumenta la actividad de varios factores que se requieren para la síntesis de proteínas. Aunque la pérdida adquirida de función de PTEN es una de las vías más frecuentes por las que se regula positivamente la señal de PI3K/AKT en varios cánceres, muchos otros componentes de la vía, incluyendo la propia PI3K, también pueden estar mutados incrementando la señal. Considerando todas estas lesiones moleculares colectivamente, se dice que esta puede ser la vía mutada más frecuentemente en el cáncer humano. Como consecuencia, existe un gran interés en conseguir bloquear la vía PI3K/AKT con inhibidores de mTOR, AKT y otras cinasas de la vía.

NF1. Los individuos que heredan un alelo mutante del gen *NF1* desarrollan neurofibromas benignos numerosos y gliomas del nervio óptico como resultado de inactivación de la segunda copia del gen.⁹² Esta enfermedad se denomina *neurofibromatosis tipo 1* (v. capítulo 27). Algunos de los neurofibromas desarrollan más tarde tumores malignos de la vaina nerviosa periférica. La *neurofibromina*, el producto proteico

del gen *NF1*, contiene un dominio activador de GTPasa que regula la transducción de la señal a través de proteínas RAS. Recuérdese que RAS transmite señales promotoras del crecimiento y oscila entre estados de unión a GDP (inactivos) y de unión a GTP (activos). La neurofibromina facilita la conversión de RAS desde un estado activo a uno inactivo. Con la pérdida de función de neurofibromina, RAS queda atrapado en un estado de transmisión de señales activo.

NF2. Las mutaciones del gen *NF2* en la línea germinal predisponen al desarrollo de *neurofibromatosis tipo 2*.⁹³ Como se comentó en el capítulo 27, los individuos con mutaciones de *NF2* desarrollan schwannomas benignos bilaterales del nervio acústico. Además, las mutaciones somáticas que afectan ambos alelos de *NF2* también se han encontrado en meningiomas y ependimomas esporádicos. El producto del gen *NF2*, llamado *neurofibromina 2* o *merlina*, muestra una gran cantidad de homología con la proteína 4.1 del citoesqueleto de la membrana de los eritrocitos (v. capítulo 14) y se relaciona con la familia ERM (ezrina, radixina y moesina) de las proteínas asociadas al citoesqueleto de membrana. Aunque no se conoce el mecanismo por el cual la deficiencia de *merlina* conduce a carcinogénesis, las células que carecen de esta proteína no son capaces de establecer uniones célula-célula estables y son insensibles a las señales de detención del crecimiento normales generadas por el contacto célula-célula. La merlina es un miembro clave de la vía supresora tumoral Salvador-Warts-Hippo (SWH), descrita originalmente en la *Drosophila*. La vía de señales controla el tamaño orgánico mediante la modulación del crecimiento, la proliferación y la apoptosis celular. Muchos homólogos humanos de los genes de la vía SWH se han implicado en cánceres humanos.⁹⁴

VHL. Las mutaciones en la línea germinal del gen von Hippel Lindau (*VHL*) del cromosoma 3p se asocian con cánceres de células renales, feocromocitomas, hemangioblastomas del sistema nervioso central, angiomas retinianos y quistes renales hereditarios.⁶⁰ Las mutaciones del gen *VHL* también se han apreciado en cánceres de células renales esporádicos (v. capítulo 20). La proteína VHL es parte de un complejo ubiquitina ligasa. Un sustrato crítico para esta actividad es HIF1 α (factor de transcripción 1 α inducido por hipoxia). En presencia de oxígeno, HIF1 α es hidroxilado y se une a la proteína VHL, conduciendo a la ubiquitinación y degeneración proteasómica. Esta reacción de hidroxilación requiere oxígeno; en entornos hipóxicos, la reacción no puede producirse y HIF1 α escapa del reconocimiento de VHL y la consiguiente degradación. Entonces HIF1 α puede translocarse al núcleo y poner en marcha muchos genes, como los factores de crecimiento/angiogénicos, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y PDGF. La ausencia de actividad VHL impide la ubiquitinación y degradación de HIF1 α y se asocia con niveles aumentados de factores de crecimiento angiogénicos.

WT1. El gen *WT1*, localizado en el cromosoma 11p13, se asocia con el desarrollo de tumor de Wilms, un cáncer de riñón pediátrico.⁹⁵ Aparecen formas tanto hereditarias como esporádicas de tumor de Wilms, y la inactivación mutacional del *locus WT1* se ha observado en ambas formas. La proteína WT1 es un activador de la transcripción de genes implicados en la diferenciación renal y gonadal. Regula la transición mesenquimatoso a epitelial que tiene lugar en el desarrollo del riñón. Aunque no se conoce de forma precisa, es probable que el efecto oncogénico de la deficiencia de WT1 esté íntimamente conectado con el papel del gen en la diferenciación de los tejidos genitourinarios. Es interesante que, aunque WT1 es un supresor tumoral en el tumor de Wilms, también se ha demostrado una sobreexpresión de WT1 en una variedad de cánceres de los adultos, incluyendo leucemias y carcinomas de mama. Puesto que estos tejidos normalmente no expresan WT1 en absoluto, se ha sugerido que WT1 puede funcionar como un oncogén en estos cánceres. Otro

gen del Wilms, *WT2*, localizado en 11p15, se asocia con el síndrome de Beckwith-Wiedeman (v. capítulo 10).

Patched (PTCH). *PTCH1* y *PTCH2* son genes supresores tumorales que codifican una proteína de membrana celular (PATCHED) que funciona como receptor para una familia de proteínas llamada *Hedgehog*.⁹⁶ La vía Hedgehog/PATCHED regula varios genes, incluyendo *TGF- β* y *PDGFRA* y *PDGFRB*. Las mutaciones de *PTCH* están relacionadas con el síndrome de Gorlin, una enfermedad hereditaria también conocida como síndrome del carcinoma de células basales nevoide (v. capítulo 26). Las mutaciones *PTCH* están presentes en un 20-50% de los casos esporádicos de carcinoma de células basales. Aproximadamente la mitad de dichas mutaciones son del tipo causado por la exposición UV.

EVASIÓN DE LA APOPTOSIS

La acumulación de células neoplásicas puede derivar no sólo de la activación de oncogenes promotores del crecimiento o de la inactivación de genes supresores tumorales inhibidores del crecimiento, sino también de mutaciones de los genes que regulan la apoptosis.⁹⁷⁻⁹⁹ Por ello, la apoptosis representa una barrera que debe superarse para que aparezca el cáncer. En el adulto, la muerte celular por apoptosis es una respuesta fisiológica a varios trastornos patológicos que podrían contribuir a la malignidad si las células siguen siendo viables. Una célula con una lesión genómica puede ser inducida a morir, impidiendo la acumulación de células con mutaciones. Una variedad de señales, que van desde el daño del ADN hasta la pérdida de adhesión a la membrana basal (denominada *anoikis*), pueden desencadenar la apoptosis. Se ha identificado una gran familia de genes que regulan la apoptosis. Antes de que podamos entender cómo evaden la apoptosis las células tumorales, es esencial revisar brevemente las vías bioquímicas de la apoptosis.

Como se comentó en el capítulo 1, existen dos programas diferentes que activan la apoptosis, las vías extrínseca e intrínseca. La figura 7-34 muestra, de forma simplificada, la secuencia de fenómenos que conducen a la apoptosis mediante señales a través del receptor de muerte CD95/Fas (vía extrínseca) y mediante el daño del ADN (vía intrínseca). La vía extrínseca se inicia cuando CD95/Fas se une a su ligando, CD95L/FasL, conduciendo a trimerización del receptor y sus dominios de muerte citoplasmáticos, que atraen la proteína adaptadora intracelular FADD. Esta proteína recluta procaspasa 8 para formar el complejo de señal inductor de muerte. La procaspasa 8 se activa mediante la división en subunidades más pequeñas, generando caspasa 8. Después, la caspasa 8 activa caspasas distales, como la caspasa 3, una típica *caspasa ejecutora* que rompe el ADN y otros sustratos para causar la muerte celular. Adicionalmente, la caspasa 8 puede romper y activar la proteína BID sólo-BH3, activando también la vía intrínseca. La vía intrínseca de la apoptosis se activa por diversos estímulos, incluyendo la retirada de factores de supervivencia, tensión y lesión. La activación de esta vía conduce a una permeabilización de la membrana externa mitocondrial, con la consiguiente liberación de moléculas, como el citocromo c, que inician la apoptosis. La integridad de la membrana externa mitocondrial está regulada por miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia de proteínas BCL2.¹⁰⁰ Para la apoptosis se requieren las proteínas proapoptóticas BAX y BAK, que promueven directamente la permeabilización mitocondrial. Su acción es inhibida por miembros antiapoptóticos de esta familia ejemplificados por BCL2 y BCL-XL. Un tercer grupo de proteínas (las llamadas proteínas sólo-BH3), incluyendo BAD, BID y PUMA, regula el equilibrio entre los miembros pro- y antiapoptóticos de la familia

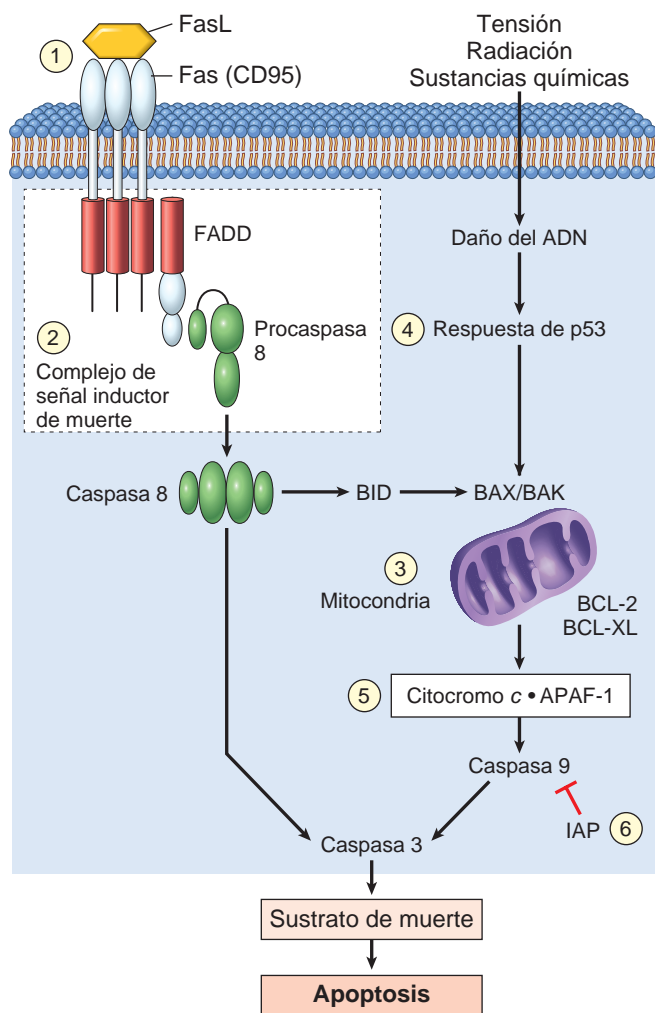


FIGURA 7-34 Vías de la apoptosis inducidas por el receptor CD95 y desencadenadas por el daño del ADN y mecanismos utilizados por las células tumorales para evadir la muerte celular. 1, Nivel reducido de CD95. 2, inactivación del complejo de señal inductor de muerte por la proteína FLICE (caspasa 8; peptidasa de cisteína relacionada con la apoptosis). 3, salida reducida de citocromo c de la mitocondria como resultado de regulación positiva de BCL2. 4, niveles reducidos de BAX proapoptótico como resultado de la pérdida de p53. 5, pérdida del factor 1 activador de peptidasa apoptótica (APAF1). 6, regulación positiva de inhibidores de la apoptosis (IAP). FADD, dominio de muerte asociado a Fas.

BCL2. Las proteínas sólo-BH3 detectan los estímulos inductores de muerte y promueven la apoptosis, neutralizando las acciones de proteínas antiapoptóticas como BCL2 y BCL-XL. Cuando la suma total de todas las proteínas BH3 expresadas «aplasta» la barrera proteica antiapoptótica BCL2/BCL-XL, BAX y BAK se activan y forman poros en la membrana mitocondrial. El citocromo c sale al citosol, donde se une a APAF1, activando la caspasa 9. Al igual que la caspasa 8 de la vía extrínseca, la caspasa 9 puede partir y activar las caspasas ejecutoras. Las caspasas pueden ser inhibidas por una familia de proteínas llamadas proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP). Algunos tumores impiden la apoptosis mediante regulación positiva de estas proteínas, y existe interés en el desarrollo de fármacos que pueden bloquear la interacción entre las IAP y las caspasas. Debido al efecto proapoptótico de las proteínas sólo-BH3, están en marcha esfuerzos para desarrollar fármacos miméticos de BH3.

Con este esquema es posible ilustrar las múltiples localizaciones en las que la apoptosis se frustra por las células cancerosas¹⁰¹ (v. fig. 7-34). Comenzando desde la superficie, las concentraciones reducidas de CD95/Fas pueden hacer a las células tumorales menos susceptibles a la apoptosis mediante CD95/FasL. Algunos tumores tienen concentraciones elevadas de FLIP, una proteína que puede unirse al complejo de señal inductor de muerte e impedir la activación de caspasa 8. De todos estos genes, quizás la función mejor establecida es la de BCL2 en la protección de las células tumorales de la apoptosis. Como se comenta más tarde, aproximadamente el 85% de los linfomas de células B de tipo folicular (v. capítulo 13) llevan una translocación t(14;18) (q32;q21) característica. Recuérdese que 14q32, la localización donde se encuentran los genes de la cadena pesada de la inmunoglobulina (IgH), también está implicado en la patogenia del linfoma de Burkitt. La yuxtaposición de este locus activo a nivel transcripcional con BCL2 (localizado en 18q21) causa una sobreexpresión de la proteína BCL2. Esto, a su vez, incrementa el tampón BCL2/BCL-XL, protegiendo los linfocitos de la apoptosis y permitiéndoles sobrevivir durante largos periodos; por lo tanto, existe una acumulación estable de linfocitos B que da lugar a linfadenopatía e infiltración de la médula ósea. Dado que los linfomas con sobreexpresión de BCL2 se originan en gran parte por una reducción de la muerte celular en lugar de por proliferación celular explosiva, tienden a ser indolentes (crecimiento lento) en comparación con otros muchos linfomas.

Como se mencionó anteriormente, p53 es un importante gen proapoptótico que induce la apoptosis en las células que son incapaces de reparar el daño del ADN. Las acciones de p53 están mediadas en parte por la activación transcripcional de BAX, pero también existen otras conexiones entre p53 y la maquinaria apoptótica. Por tanto, la maquinaria apoptótica en el cáncer puede frustrarse por mutaciones que afectan directamente a las proteínas componentes, así como por la pérdida de detectores de la integridad genómica, como p53.

POTENCIAL REPLICATIVO ILIMITADO: TELOMERASA

Como se comentó en la sección del envejecimiento celular (v. capítulo 1), la mayor parte de las células humanas normales tiene capacidad para 60 a 70 duplicaciones. Después de esto, las células pierden su capacidad para dividirse y se hacen senescentes. Este fenómeno se ha atribuido a un acortamiento progresivo de los telómeros en los extremos de los cromosomas. En efecto, los telómeros cortos parecen ser reconocidos por la maquinaria de reparación del ADN como roturas del ADN de doble cadena, y esto conduce a la detención del ciclo celular mediada por p53 y RB.¹⁰² En las células en las que los puntos de control están inutilizados por mutaciones de p53 o RB1, se activa la vía de unión de extremos no homólogos como un esfuerzo desesperado para salvar la célula uniendo los extremos acortados de dos cromosomas.¹⁰³ Este sistema de reparación activado inadecuadamente da lugar a cromosomas dicéntricos que son separados en la anafase, dando lugar a nuevas roturas del ADN de doble cadena. La inestabilidad genómica resultante de los ciclos puente-fusión-rotura repetitivos finalmente produce una catástrofe mitótica caracterizada por muerte celular masiva. Se sigue que para que los tumores crezcan indefinidamente, como lo hacen con frecuencia, la pérdida de limitaciones del crecimiento no es suficiente. Las células tumorales también deben desarrollar formas de evitar tanto la senescencia celular como la catástrofe mitótica (fig. 7-35). Si durante la crisis una célula consigue reactivar la telomerasa, los ciclos puente-fusión-rotura cesan y la célula logra evitar la muerte. Sin embargo, durante el período de inestabilidad genómica que precede a la acti-

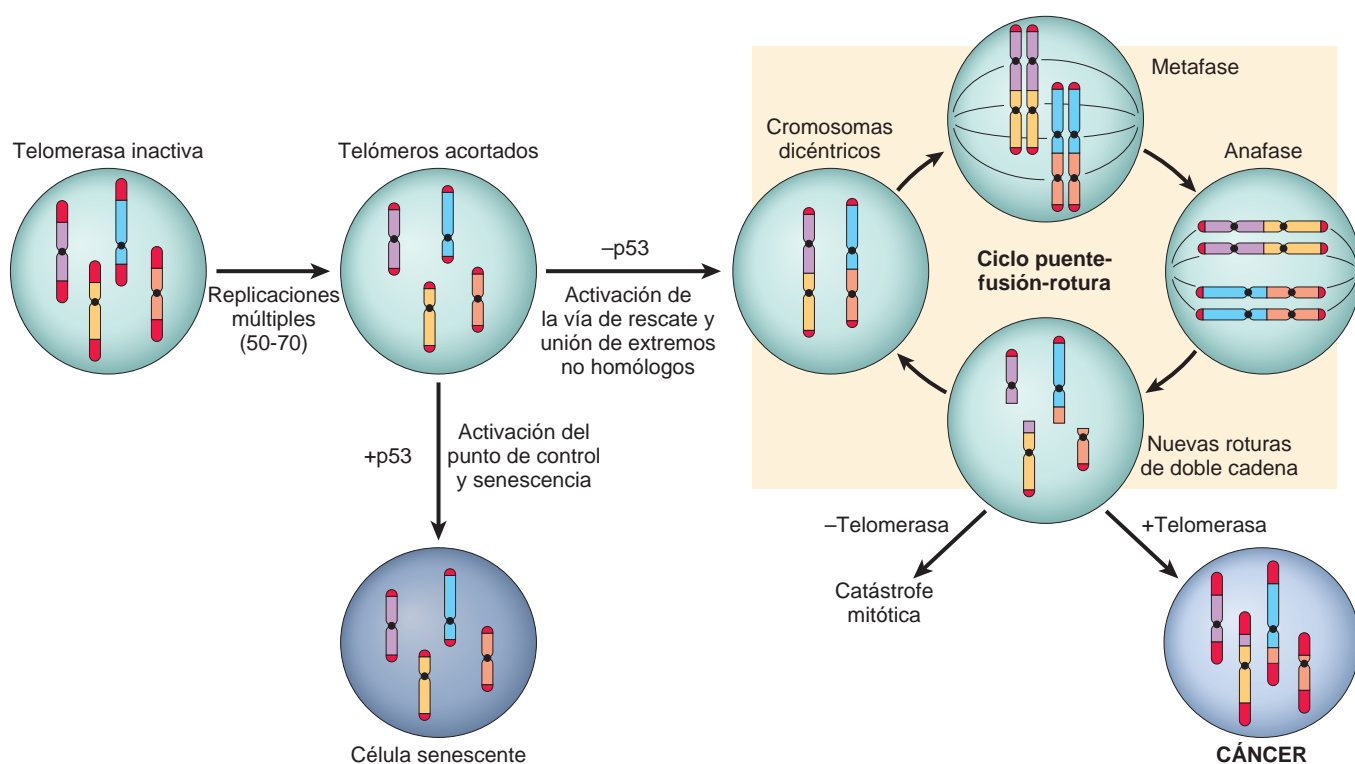


FIGURA 7-35 Secuencia de fenómenos en el desarrollo del potencial replicativo ilimitado. La replicación de las células somáticas, que no expresan telomerasa, conduce a telómeros acortados. En presencia de puntos de control competentes, las células sufren una parada y entran en senescencia no replicativa. En ausencia de puntos de control, las vías de reparación del ADN se activan de forma inadecuada, conduciendo a la formación de cromosomas dicéntricos. En la mitosis, los cromosomas dicéntricos son separados, generando roturas de doble cadena aleatorias que entonces activan las vías de reparación del ADN conduciendo a la asociación aleatoria de extremos de doble cadena y la formación, de nuevo, de cromosomas dicéntricos. Las células sufren numerosas series de este ciclo puente-fusión-rotura que genera una inestabilidad cromosómica masiva y numerosas mutaciones. Si las células no consiguen volver a expresar la telomerasa, finalmente sufren una catástrofe mitótica y muerte. La reexpresión de telomerasa permite a las células escapar del ciclo puente-fusión-rotura, promoviendo así su supervivencia y la oncogenia.

vacación de la telomerasa, podrían acumularse numerosas mutaciones, ayudando a que la célula progrese hacia la malignidad. El paso a través de un período de inestabilidad genómica puede explicar los cariotipos complejos que se observan frecuentemente en los carcinomas humanos. La telomerasa, activa en las células madre normales, normalmente está ausente o se expresa a niveles muy bajos en la mayoría de las células somáticas. En cambio, la conservación del telómero se observa en virtualmente todos los tipos de cánceres. En el 85-95% de los cánceres, esto se debe a una regulación positiva de la enzima telomerasa. Unos pocos tumores utilizan otros mecanismos, denominados *alargamiento alternativo de los telómeros*, que probablemente dependen de recombinación del ADN. Es interesante que en la progresión del adenoma de colon a adenocarcinoma de colon, las lesiones precoces tenían un alto grado de inestabilidad genómica con baja expresión de telomerasa, mientras que las lesiones malignas tenían cariotipos complejos con altos niveles de actividad de telomerasa, lo que es congruente con un modelo de oncogenia conducida por telómeros en el cáncer humano. Posteriormente se tratan varios mecanismos más de inestabilidad genómica.

ANGIOGENIA

Incluso con todas las anomalías genéticas comentadas antes, los tumores sólidos no pueden crecer más de 1 a 2 mm de diámetro a menos que estén vascularizados. Al igual que los tejidos normales, los tumores requieren aporte de oxígeno y nutrientes, y eliminación de los productos de desecho; supuestamente, la zona de 1 a 2 mm

representa la distancia máxima a través de la cual pueden difundir el oxígeno, los nutrientes y los desechos desde y hacia los vasos sanguíneos. Las células cancerosas pueden estimular la neoangiogenia, durante la cual brotan nuevos vasos desde capilares existentes previamente o, en algunos casos, la vasculogenia, en la que se reclutan células endoteliales de la médula ósea (v. capítulo 3). La vascularización tumoral es anormal, sin embargo. Los vasos están agujereados y dilatados y tienen un patrón de conexión caótico. La neovascularización tiene un efecto doble sobre el crecimiento tumoral: la perfusión cubre las necesidades de nutrientes y oxígeno, y las células endoteliales neoformadas estimulan el crecimiento de las células tumorales adyacentes mediante la secreción de factores de crecimiento, como factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), PDGF y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos. La angiogenia se requiere no sólo para el crecimiento tumoral continuado, sino también para su acceso a la vascularización y, por tanto, para las metástasis. *La angiogenia es, por ello, un correlato biológico necesario para la malignidad.*¹⁰⁴

¿Cómo desarrollan una irrigación sanguínea los tumores en crecimiento? El paradigma es que la angiogenia tumoral está controlada por el equilibrio entre promotores e inhibidores de la angiogenia. Precocemente durante su crecimiento, la mayoría de los tumores humanos no inducen angiogenia. Continúan siendo pequeños o *in situ*, posiblemente durante años, hasta que el *interruptor angiogénico* finaliza este estado de quiescencia vascular.¹⁰⁵ La base molecular del interruptor angiogénico implica un aumento de producción de factores angiogénicos y/o la pérdida de inhibidores angiogénicos. Estos factores pueden

ser producidos directamente por las propias células tumorales o por células inflamatorias (p. ej., macrófagos) u otras células estromales asociadas con los tumores. Las proteasas, elaboradas por las células tumorales directamente o bien por las células estromales en respuesta al tumor, también están implicadas en la regulación del equilibrio entre factores angiogénicos y antiangiogénicos. Muchas proteasas pueden liberar los factores de crecimiento fibroblástico básicos proangiogénicos (bFGF) almacenados en la MEC; por el contrario, tres potentes inhibidores de la angiogenia (angiostatina, endostatina y vasculostatina) son producidos por la rotura proteolítica del plasminógeno, el colágeno y la transtiretina, respectivamente. El interruptor angiogénico está controlado por varios estímulos fisiológicos, como la hipoxia. La falta relativa de oxígeno estimula HIF1 α , un factor de transcripción sensible al oxígeno mencionado anteriormente, que entonces activa la transcripción de una diversidad de citocinas proangiogénicas, como VEGF y bFGF. Estos factores crean un gradiente angiogénico que estimula la proliferación de células endoteliales y dirige el crecimiento de nuevos vasos hacia el tumor. VEGF también incrementa la expresión de ligandos que activan la vía de señal Notch, que tiene un papel crucial en la regulación de la ramificación y la densidad de los nuevos vasos (v. capítulo 3). Tanto los factores proangiogénicos como los antiangiogénicos están regulados por muchos otros genes que están mutados frecuentemente en el cáncer. Por ejemplo, en las células normales, p53 puede estimular la expresión de moléculas antiangiogénicas, como la trombospodina-1, y reprimir la expresión de moléculas proangiogénicas, como VEGF. Por tanto, la pérdida de p53 en las células tumorales no sólo elimina los puntos de control del ciclo celular enumerados anteriormente, sino que también proporciona un entorno más permisivo para la angiogenia. La transcripción de VEGF también está influenciada por señales de la vía RAS-MAP cinasa y las mutaciones de RAS o MYC regulan positivamente la producción de VEGF. Los mecanismos por los cuales bFGF, VEGF y la vía Notch trabajan juntos para coordinar la angiogenia se trataron en el capítulo 3. bFGF y VEGF se expresan frecuentemente en muchos tipos de células tumorales y pueden detectarse concentraciones elevadas en el suero y la orina de una fracción significativa de pacientes con cáncer. De hecho, recientemente se ha aprobado un anticuerpo monoclonal anti-VEGF, bevacizumab, para su utilización en el tratamiento de múltiples cánceres.¹⁰⁶ Otra estrategia emergente implica el uso de anticuerpos que inhiben la activación Notch. Estos anticuerpos hacen que los nuevos vasos estén tan mal formados que no puedan llevar la sangre eficazmente al tumor.^{107,108}

INVASIÓN Y METÁSTASIS

La invasión y la metástasis son los marcadores biológicos de los tumores malignos. Son la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionada con cáncer y, por ello, son objeto de un intenso examen. Los estudios en ratones y humanos revelan, que aunque se liberen millones de células a la circulación cada día desde un tumor primario, sólo se producen unas pocas metástasis. De hecho, las células tumorales pueden detectarse frecuentemente en la sangre y la médula ósea de pacientes con cáncer de mama que no han desarrollado ni desarrollan nunca enfermedad metastásica macroscópica. ¿Por qué es el proceso metastásico tan ineficaz? Cada paso del proceso está sometido a multitud de controles; por tanto, la célula escindida puede no sobrevivir en cualquier punto de la secuencia.¹⁰⁹ Para que las células tumorales se liberen de una masa primaria, entren en los vasos sanguíneos o los linfáticos y produzcan un crecimiento secundario en una localización distante, deben atravesar una serie de pasos (resumidos en la fig. 7-36). Con el propósito de esta explicación, la cascada metastásica

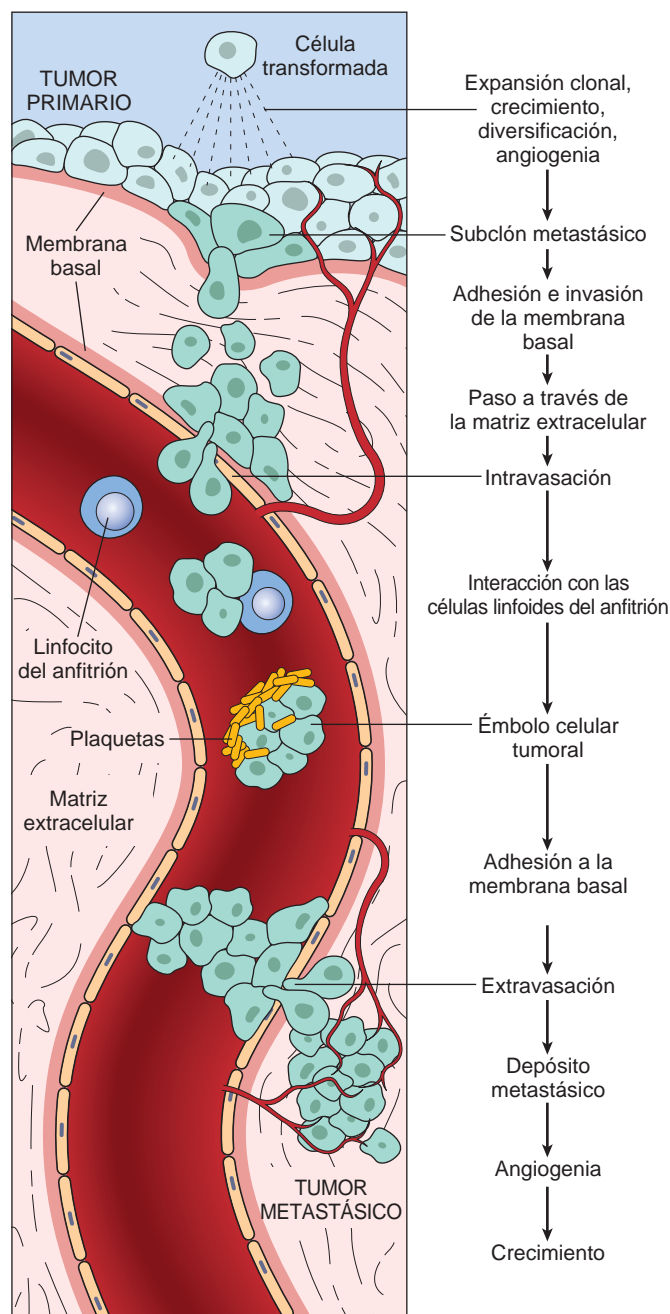


FIGURA 7-36 Cascada metastásica. Pasos secuenciales implicados en la diseminación hematogénea de un tumor.

se dividirá en dos fases: 1) invasión de la matriz extracelular (MEC), y 2) diseminación vascular, alojamiento de las células tumorales y colonización. Posteriormente se presentará la genética molecular de la cascada metastásica tal y como se entiende actualmente.

Invasión de la matriz extracelular

La organización estructural y la función de los tejidos normales está determinada en gran medida por interacciones entre las células y la MEC.¹¹⁰ Como tratamos en el capítulo 3, los tejidos están organizados en compartimentos separados entre sí por dos tipos de MEC: membrana basal y tejido conjuntivo intersticial. Aunque organizados de forma

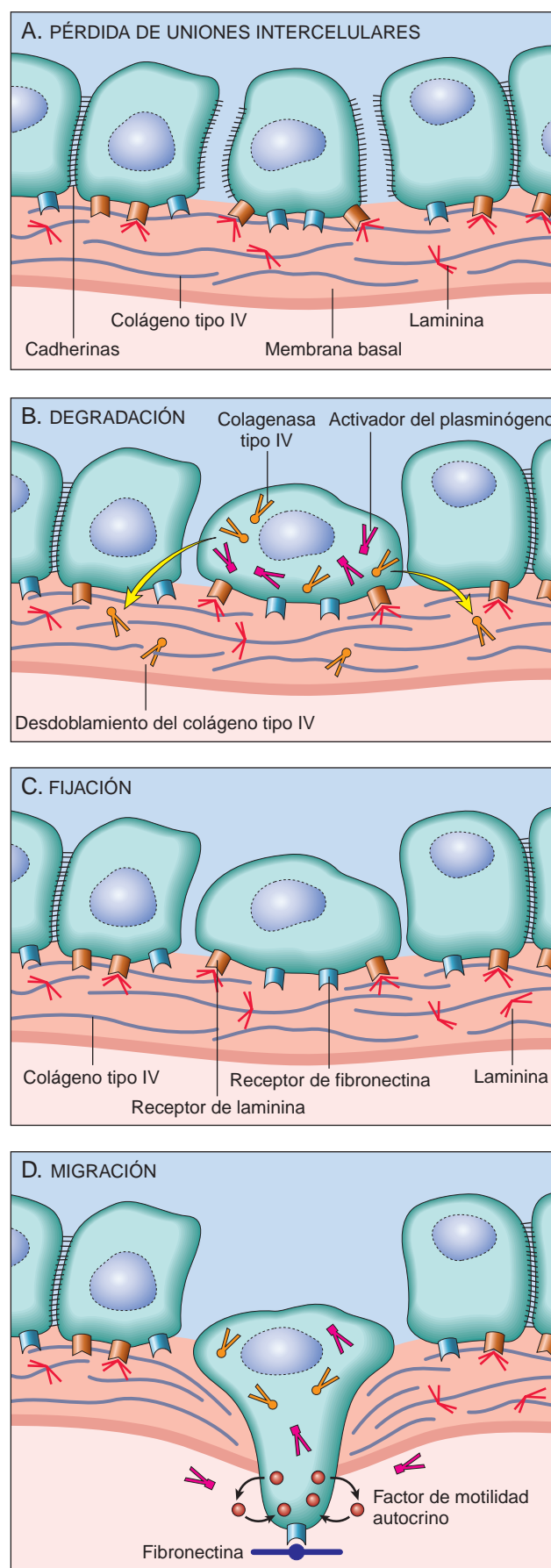
FIGURA 7-37 A-D. Secuencia de fenómenos en la invasión de las membranas basales epiteliales por las células tumorales. Las células tumorales se separan unas de otras debido a una adhesividad reducida, después secretan enzimas proteolíticas degradando la membrana basal. Luego siguen la fijación a lugares de unión generados proteolíticamente y la migración de la célula tumoral.

diferente, cada uno de estos componentes de la MEC está formado por colágeno, glucoproteínas y proteoglucanos. Como se muestra en la figura 7-36, las células tumorales deben interactuar con la MEC en varias fases de la cascada metastásica. Un carcinoma primero debe romper la membrana basal subyacente, después atravesar el tejido conjuntivo intersticial y finalmente obtener acceso a la circulación, penetrando en la membrana basal vascular. Este proceso se repite a la inversa cuando los émbolos celulares tumorales se extravasan en una localización distante. La invasión de la MEC inicia la cascada metastásica y es un proceso activo que puede determinarse en varios pasos (fig. 7-37):

- Cambios en las interacciones célula-célula del tumor («suelta»).
- Degradación de la MEC.
- Fijación a nuevos componentes de la MEC.
- Migración de las células tumorales.

La disociación de las células entre sí a menudo es el resultado de alteraciones en las moléculas de adhesión intercelular. Las células normales están cuidadosamente pegadas entre sí y a sus alrededores por una variedad de moléculas de adhesión.¹¹¹ Las interacciones célula-célula están mediadas por la familia de glucoproteínas transmembrana de la cadherina. Las E-cadherinas median las adhesiones homotípicas en el tejido epitelial, sirviendo así para mantener juntas las células epiteliales y transmitir señales entre las células; intracelularmente las E-cadherinas están conectadas con β -catenina y con el citoesqueleto de actina. En varios tumores epiteliales, incluyendo adenocarcinomas de colon y mama, existe una regulación negativa de la expresión de E-cadherina. Supuestamente, esta regulación negativa reduce la capacidad de las células para adherirse entre sí y facilita su liberación del tumor primario y su avance hacia los tejidos circundantes. Las E-cadherinas están unidas al citoesqueleto por las *cateninas*, proteínas que se encuentran bajo la membrana plasmática (v. fig. 7-33). La función normal de E-cadherina depende de su unión a las cateninas. En algunos tumores, E-cadherina es normal, pero su expresión está reducida debido a mutaciones del gen para α catenina.

El segundo paso en la invasión es la *degradación local de la membrana basal y el tejido conjuntivo intersticial*. Las células tumorales pueden secretar enzimas proteolíticas por sí mismas o bien inducir las células estromales (p. ej., fibroblastos y células inflamatorias) para que elaboren proteasas. En la invasión celular tumoral se han implicado muchas familias diferentes de proteasas, como las metaloproteinasas de la matriz (MMP), la cathepsina D y el activador de la plasminógeno urocinasa. Las MMP regulan la invasión tumoral no sólo mediante la remodelación de componentes insolubles de la membrana basal y la matriz intersticial, sino también liberando factores de crecimiento secuestrados en la MEC. De hecho, los productos de la degradación del colágeno y los proteoglucanos también tienen efectos quimiotácticos, angiogénicos y promotores del crecimiento.¹¹² Por ejemplo, MMP9 es una gelatinasa que rompe el colágeno tipo IV de la membrana basal epitelial y vascular, y también estimula la liberación de VEGF de los fondos secuestrados en la MEC. Los tumores benignos de mama, colon y estómago



muestran poca actividad colagenasa tipo IV, mientras que sus homólogos malignos sobreexpresan esta enzima. Al mismo tiempo, las concentraciones de inhibidores de la metaloproteínasa están reducidas, de modo que el equilibrio está muy inclinado hacia la degradación tisular. De hecho, se ha comunicado la sobreexpresión de las MMP y otras proteasas en muchos tumores. Sin embargo, experimentos recientes de imagen *in vivo* han mostrado que las células tumorales pueden adoptar un segundo modo de invasión, denominado *migración ameboide*.¹¹³ En este tipo de migración, la célula se mete a través de espacios en la matriz en lugar de cortar en ella su camino. Esta migración ameboide es mucho más rápida y las células tumorales parecen ser capaces de usar las fibras de colágeno como vías de alta velocidad en sus viajes. Las células tumorales, al menos *in vitro*, parecen ser capaces de cambiar entre las dos formas de migración, lo que quizás explica los decepcionantes resultados de los inhibidores de MMP en ensayos clínicos.

El tercer paso de la invasión implica *cambios en la fijación de las células tumorales a las proteínas de la MEC*. Las células epiteliales normales tienen receptores, como las integrinas, para la laminina y el colágeno de la membrana basal, que están polarizados en su superficie basal; estos receptores ayudan a mantener las células en un estado diferenciado de reposo. La pérdida de adhesión en las células normales conduce a la inducción de la apoptosis, mientras que, no sorprendentemente, las células tumorales son resistentes a esta forma de muerte celular. Adicionalmente, la propia matriz se modifica de formas que promueven la invasión y metástasis. Por ejemplo, la degradación de las proteínas, el colágeno IV y la laminina de la membrana basal por MMP2 o MMP9 generan nuevos sitios de unión a los receptores de las células tumorales y estimula la migración.

La *locomoción* es el paso final de la invasión, impulsando las células tumorales a través de las membranas basales degradadas y las zonas de proteólisis de la matriz. La migración es un proceso complejo en múltiples pasos, que implica muchas familias de receptores y proteínas de señal que finalmente vulneran el citoesqueleto de actina. Las células deben fijarse a la matriz en el extremo conductor, separarse de la matriz en el extremo de arrastre y contraer el citoesqueleto de actina para propulsarse. Este movimiento parece estar potenciado y dirigido por citocinas derivadas de la célula tumoral, como factores de motilidad autocrinos. Además, los productos de la degradación de componentes de la matriz (p. ej., colágeno, laminina) y algunos factores de crecimiento (p. ej., IGF I y II) tienen actividad quimiotáctica para las células tumorales. También, la degradación proteolítica libera factores de crecimiento unidos a las moléculas de la matriz. Las células estromales también producen efectores paracrinos de la motilidad celular, como el factor de crecimiento-factor dispersante de los hepatocitos, que se une a receptores en las células tumorales. Las concentraciones de factor de crecimiento-factor dispersante de los hepatocitos están elevadas en los extremos de avance del tumor cerebral altamente invasivo glioblastoma multiforme, apoyando su papel en la motilidad.

En los últimos años se ha hecho claro que la MEC y las células estromales que rodean las células tumorales no representan meramente una barrera estática a atravesar por las células tumorales, sino que representan un entorno diverso en el que la señal recíproca entre las células tumorales y las células estromales puede promover o bien impedir la oncogenia y/o la progresión tumoral.²⁴ Las células estromales que interactúan con los tumores incluyen células inmunitarias innatas y adaptativas (que se tratan más tarde), así como fibroblastos. Diversos estudios han demostrado que los fibroblastos asociados al tumor muestran una expresión alterada de los genes que codifican las moléculas de la MEC, proteasas, inhibidores de la proteasa y varios factores de crecimiento. Por tanto, las células tumorales viven en un

entorno complejo y siempre cambiante compuesto por MEC, factores de crecimiento, fibroblastos y células inmunitarias, con una comunicación cruzada significativa entre todos los componentes. Los tumores más exitosos pueden ser aquellos que pueden apropiarse de este ambiente y adaptarse a él para sus propios fines inicuos.

Diseminación vascular y alojamiento de las células tumorales

Una vez en la circulación, las células tumorales son vulnerables a la destrucción por diversos mecanismos, incluyendo tensión mecánica de corte, apoptosis estimulada por la pérdida de adhesión (que se ha denominado *anoikis*) y defensas inmunitarias innatas y adaptativas. Los detalles de la inmunidad tumoral se considerarán más tarde.

En la circulación, las células tumorales tienden a agregarse en grupos. Esto está favorecido por las adhesiones homotípicas entre las células tumorales, así como por la adhesión heterotípica entre las células tumorales y las células sanguíneas, particularmente las plaquetas (v. fig. 7-36). La formación de agregados plaquetarios-tumorales puede intensificar la supervivencia y la capacidad de implantación de las células tumorales. Las células tumorales también pueden unirse a factores de coagulación y activarlos, dando lugar a la formación de émbolos. La detención y extravasación de los émbolos tumorales en localizaciones distantes implica adhesión al endotelio seguida de egreso a través de la membrana basal. En estos procesos están implicadas moléculas de adhesión (integrinas, receptores de laminina) y enzimas proteolíticas, que se tratan posteriormente. De particular interés es la molécula de adhesión CD44, que se expresa en los linfocitos T normales y es utilizada por estas células para migrar a localizaciones selectivas en el tejido linfático. Esta migración se consigue mediante la unión de CD44 a hialuronato en las vénulas de endotelios altos, y la sobreexpresión de CD44 puede favorecer la diseminación metastásica. En la nueva localización, las células tumorales deben proliferar, desarrollar una irrigación vascular y evadir las defensas del anfitrión.¹⁰⁹

El lugar en que las células tumorales circulantes salen de los capilares para formar depósitos secundarios está relacionado, en parte, con la localización anatómica del tumor primario y la mayoría de las metástasis aparecen en el primer lecho capilar disponible para el tumor. Muchas observaciones, sin embargo, sugieren que las vías naturales de drenaje no explican completamente la distribución de las metástasis. Por ejemplo, el carcinoma prostático se disemina preferentemente al hueso, los carcinomas broncogénicos tienden a afectar las suprarrenales y el cerebro, y los neuroblastomas se diseminan al hígado y los huesos. Este tropismo orgánico puede estar relacionado con los siguientes mecanismos:

- Puesto que el primer paso en la extravasación es la adhesión al endotelio, las células tumorales pueden tener moléculas de adhesión cuyos ligandos se expresan preferentemente en las células endoteliales del órgano diana. De hecho, se ha demostrado que las células endoteliales de los lechos vasculares de varios tejidos difieren en su expresión de ligandos para las moléculas de adhesión.
- Las quimiocinas tienen un importante papel en la determinación de los tejidos diana de las metástasis. Por ejemplo, algunas células de cáncer de mama expresan los receptores de quimiocinas CXCR4 y CCR7.¹¹⁴ Las quimiocinas que se unen a estos receptores se expresan mucho en los tejidos en los que metastatizan frecuentemente los cánceres de mama. El bloqueo de la interacción entre CXCR4 y su receptor disminuye las metástasis del cáncer de mama a los ganglios linfáticos y los pulmones. Algunos órganos diana pueden liberar quimiotaxinas que reclutan las células tumorales hacia la zona. Incluyen ejemplos los IGF I y II.

- En algunos casos, el tejido diana puede constituir un ambiente no permisivo –terreno desfavorable, por así decir, para el crecimiento de los semilleros tumorales–. Por ejemplo, aunque bien vascularizados, los músculos esqueléticos raramente son la localización de metástasis.

A pesar de su «inteligencia» para escapar de sus localizaciones de origen, las células tumorales son bastante ineficaces para colonizar órganos distantes. Incluso los tumores pequeños emiten millones de células tumorales diariamente. Estas células pueden detectarse en el torrente sanguíneo y en pequeños focos en la médula ósea, incluso en pacientes que nunca desarrollan lesiones metastásicas macroscópicas. De hecho, el concepto de latencia, referido a la supervivencia prolongada de micrometástasis sin progresión, está bien descrito en el melanoma y en el cáncer de mama y de próstata. Aunque los mecanismos moleculares de la colonización están empezando a desentrañarse en modelos en ratón, un patrón constante parece ser que las células tumorales secretan citocinas, factores de crecimiento y moléculas de la MEC que actúan sobre las células estromales residentes, las cuales, a su vez, hacen la localización metastásica habitable para la célula cancerosa.¹¹⁵ Por ejemplo, las metástasis de cáncer de mama en el hueso son osteolíticas, debido a la activación de los osteoclastos en la localización metastásica. Las células del cáncer de mama secretan proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), que estimula los osteoblastos para producir el ligando RANK (RANKL). Después, RANKL activa los osteoclastos, que degradan la matriz ósea y liberan factores de crecimiento incluidos en ella, como IGF y TGF- β . Con un mejor entendimiento molecular de los mecanismos de la metástasis, nuestra capacidad para dirigirnos a ellos terapéuticamente aumentará grandemente.

Genética molecular del desarrollo de las metástasis

¿Por qué sólo metastatizan algunos tumores? ¿Cuáles son los cambios genéticos que permiten las metástasis? ¿Por qué es tan ineficaz el proceso metastático? Se han propuesto varias teorías que están en disputa para explicar cómo se origina el fenotipo metastático. El modelo de evolución clonal sugiere que, a medida que las mutaciones se acumulan en las células cancerosas genéticamente inestables y el tumor se hace heterogéneo (fig. 7-38A), un subgrupo de subclones celulares tumorales desarrolla la combinación correcta de productos génicos para completar todos los pasos implicados en las metástasis. Por tanto, los subclones metastáticos derivan de evolución clonal, y es rara la célula que adquiere todas las alteraciones genéticas necesarias y puede completar todos los pasos. Sin embargo, experimentos recientes en los que se han comparado los perfiles de expresión génica de los tumores primarios y los depósitos metastáticos cuestionan esta hipótesis. Por ejemplo, un subgrupo de cánceres de mama tiene una firma de expresión génica similar a la que se encuentra en las metástasis, aunque no sean evidentes datos clínicos de metástasis. En estos tumores, parece que la mayor parte, si no todas, las células desarrollan una predilección por la diseminación metastásica durante fases precoces de la carcinogénesis. Las metástasis, de acuerdo con esta visión, no dependen de la generación estocástica de subclones metastáticos postulada anteriormente. La hipótesis alternativa sugerida por estos datos es que la metástasis es el resultado de múltiples anomalías que ocurren en muchas, quizás en la mayoría, células de un tumor primario y quizás precozmente en el desarrollo del tumor (fig. 7-38B y C). Estas anomalías dan a la mayoría de las células del tumor una predisposición general para las metástasis, a menudo llamada la «firma de la metástasis».¹¹⁶ Esta

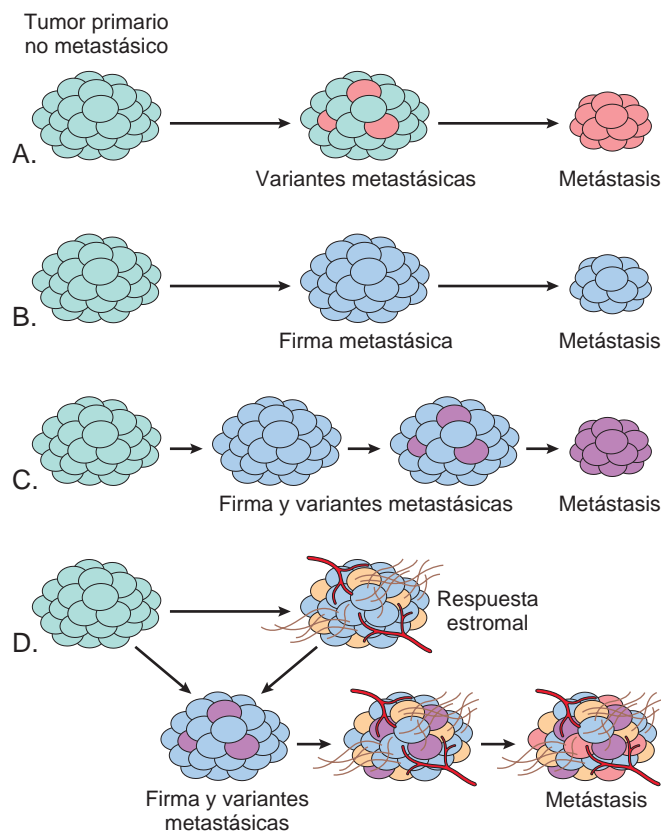


FIGURA 7-38 Mecanismos del desarrollo de metástasis en un tumor primario. Se muestra un tumor primario no metastático (azul claro) en el lado izquierdo de todos los diagramas. Se presentan cuatro modelos: **A.** La metástasis está causada por raros clones variantes que se desarrollan en el tumor primario; **B.** La metástasis está causada por el patrón de expresión génica de la mayoría de las células del tumor primario, conocido como firma metastásica; **C.** Una combinación de **A** y **B**, en la que las variantes metastáticas aparecen en un tumor con una firma génica metastásica; **D.** El desarrollo de metástasis está muy influenciado por el estroma tumoral, que puede regular la angiogénesis, la invasividad local y la resistencia a la eliminación inmunitaria, permitiendo que las células del tumor primario se hagan metastáticas, como en **C**.

firma puede afectar no sólo a las propiedades intrínsecas de las células cancerosas, sino también a las características de su microambiente, como los componentes del estroma, la presencia de células inmunitarias infiltrativas y la angiogénesis (fig. 7-38D). Debe apreciarse, sin embargo, que los análisis de expresión génica como los descritos anteriormente no detectarían un pequeño subgrupo de subclones metastáticos en un tumor grande. Quizás sean operativos ambos mecanismos y los tumores agresivos adquieren un patrón de expresión génica permisiva para las metástasis precozmente durante la oncogénesis que requiere algunas mutaciones aleatorias adicionales para completar el fenotipo metastático. Una tercera hipótesis sugiere que la variación genética de base y la variación resultante en la expresión génica, contribuyen a la generación de metástasis en la población humana. En modelos en ratón, los cánceres inducidos con las mismas mutaciones oncogénicas pueden tener resultados metastáticos muy diferentes dependiendo de la raza (es decir, el trasfondo genético) de ratón utilizada. Incluso los oncogenes muy potentes pueden estar influidos significativamente por el trasfondo genético. La cuarta hipótesis es un corolario de la hipótesis de la célula madre tumoral, que sugiere que si los tumores derivan de células madre tumorales raras, las metástasis requieren la diseminación de las propias células madre tumorales.

Una pregunta abierta en el campo es, ¿existen genes cuya contribución principal o única es controlar las metástasis? Esta cuestión es de interés más que académico, porque si las formas alteradas de ciertos genes promueven o suprimen el fenotipo metastásico, su detección en un tumor primario tendría implicaciones tanto pronósticas como terapéuticas. Puesto que las metástasis son un fenómeno complejo que implica diversos pasos y vías descritos anteriormente, se piensa que, al contrario que la transformación en la que un subgrupo de proteínas como p53 y RB parecen tener un papel clave, los genes que funcionan como «oncogenes de metástasis» o «supresores metastásicos» son raros. Un gen supresor de metástasis se define como un gen cuya pérdida promueve el desarrollo de metástasis sin un efecto sobre el tumor primario. Correspondientemente, la expresión de un oncogén de metástasis favorece el desarrollo de metástasis sin efecto sobre el tumor primario. Se ha confirmado que al menos una docena de genes que se pierden en las lesiones metastásicas funcionan como «supresores de metástasis».^{117,118} Sus funciones moleculares son diversas y aún no completamente claras; sin embargo, la mayoría parece influir en varias vías de señal. Es interesante que un trabajo reciente ha sugerido que dos ARNm, mir335 y mir126, suprimen las metástasis del cáncer de mama, mientras que un segundo grupo (mir10b) promueve las metástasis.^{119,120}

Entre los candidatos a oncogenes de metástasis están SNAIL y TWIST, que codifican factores de transcripción cuya función principal es promover un proceso llamado transición epitelial a mesenquimatoso (TEM).⁸⁸ En la TEM, las células del carcinoma regulan negativamente ciertos marcadores epiteliales (p. ej., E-cadherina) y regulan positivamente ciertos marcadores mesenquimatosos (p. ej., vimentina y actina del músculo liso). Se cree que estos cambios favorecen el desarrollo de un fenotipo promigratorio que es esencial para la metástasis. La pérdida de expresión de E-cadherina parece ser un fenómeno clave en la TEM, y SNAIL y TWIST son represores de la transcripción que regulan negativamente la expresión de E-cadherina.¹²¹ La TEM se ha documentado principalmente en cánceres de mama; queda por establecer si éste es un fenómeno general.

INESTABILIDAD GENÓMICA: FACILITADOR DE LA MALIGNIDAD

Aunque los seres humanos literalmente nadan en agentes ambientales que son mutagénicos (p. ej., sustancias químicas, radiación, luz solar), los cánceres son resultados relativamente raros de estos encuentros. Este estado de acontecimientos deriva de la capacidad de las células normales para reparar el daño del ADN, la muerte de las células con daño irreparable¹²² (v. «Evasión de la apoptosis» anteriormente) y otros mecanismos, como la senescencia inducida por oncogenes y la vigilancia inmunitaria (que se trata más tarde). La importancia de la reparación del ADN para mantener la integridad del genoma se pone de relieve por varios trastornos hereditarios en que los genes que codifican las proteínas implicadas en la reparación del ADN son defectivos. *Los individuos nacidos con estos defectos hereditarios de las proteínas de reparación del ADN tienen un riesgo muy aumentado de desarrollar cáncer.* Además, en cánceres humanos esporádicos están presentes defectos en los mecanismos de reparación. *Los propios genes de reparación del ADN no son oncógenos, pero sus anomalías permiten mutaciones de otros genes durante el proceso de la división celular normal.* Típicamente, la inestabilidad genómica se produce cuando se pierden ambas copias del gen de reparación del ADN; sin embargo, un trabajo reciente ha sugerido que al menos un subgrupo de estos genes puede promover el cáncer de forma haploinsuficiente. A los diferentes tipos de cánceres contribuyen los defectos en tres tipos de sistemas de repa-

ración del ADN: reparación de errores de emparejamiento, reparación de la escisión de nucleótidos y reparación de la recombinación.

Síndrome de cáncer de colon no polipósico hereditario. El síndrome de CCNPH, caracterizado por carcinomas familiares del colon que afectan predominantemente al ciego y el colon proximal (v. capítulo 17), deriva de defectos en los genes implicados en la reparación de los errores de emparejamiento del ADN.¹²³ Cuando una cadena del ADN se está replicando, estos genes actúan como «controladores del delecteo». Por ejemplo, si existe un apareamiento erróneo de G con T en lugar del normal de A con T, los genes de reparación de errores de emparejamiento corrigen el defecto. Sin estos «correctores», los errores se acumulan gradualmente de forma aleatoria en el genoma y algunos de estos errores pueden afectar protooncogenes y genes supresores tumorales. Uno de los marcadores de los pacientes con defectos de la reparación del emparejamiento es la inestabilidad microsatélite.²¹ Los microsatélites son repeticiones en tándem de uno a seis nucleótidos que se encuentran por todo el genoma. En personas normales, la longitud de estos microsatélites se mantiene constante. Sin embargo, en personas con CCNPH, estos satélites son inestables y aumentan o disminuyen de longitud en las células tumorales, creando alelos que no se encuentran en las células normales del mismo paciente. De los diversos genes de reparación de errores de emparejamiento del ADN, se han implicado al menos cuatro en la patogenia del CCNPH, pero las mutaciones en la línea germinal de los genes *MSH2* (2p16) y *MLH1* (3p21) suponen cada una aproximadamente un 30% de los casos. Los casos restantes tienen mutaciones de otros genes de reparación de errores de emparejamiento. Cada individuo afectado hereda una copia defectiva de un gen de reparación de errores de emparejamiento del ADN y adquiere el segundo golpe en las células epiteliales del colon. Por tanto, los genes de reparación del ADN se comportan como genes supresores tumorales en su modo de herencia, pero, en contraste con los genes supresores tumorales (y los oncogenes), influyen en el crecimiento celular sólo indirectamente –permitiendo mutaciones de otros genes durante el proceso de la división celular normal–. Aunque el CCNPH supone sólo un 2-4% de todos los cánceres de colon, la inestabilidad microsatélite puede detectarse aproximadamente en el 15% de los cánceres de colon esporádicos. Los genes reguladores del crecimiento que están mutados en los tumores del CCNPH aún no se han caracterizado completamente, pero incluyen los genes que codifican el receptor II de TGF- β , el componente TCF de la vía de la β -catenina, *BAX* y otros oncogenes y genes supresores tumorales.¹²⁴

Xerodermia pigmentaria. Los individuos con otro trastorno hereditario de reparación defectuosa del ADN, la xerodermia pigmentaria, tienen un mayor riesgo de desarrollar cánceres de la piel, particularmente tras la exposición a la luz UV que contienen los rayos solares.¹²⁵ La radiación UV causa unión cruzada de residuos de pirimidina, impidiendo la replicación normal del ADN. Este daño del ADN es reparado por el sistema de reparación de escisión de nucleótidos. En la reparación de la escisión de nucleótidos están implicadas varias proteínas, y una pérdida hereditaria de cualquiera de ellas puede dar lugar a la xerodermia pigmentaria.

Trastornos con defectos de la reparación del ADN por recombinación homóloga. Un grupo de trastornos autosómicos recesivos, que comprende el síndrome de Bloom, la ataxia-telangiectasia y la anemia de Fanconi, se caracteriza por hipersensibilidad a otros agentes que dañan el ADN, como la radiación ionizante (síndrome de Bloom y ataxia-telangiectasia), o sustancias que producen uniones cruzadas en el ADN, como muchos fármacos quimioterápicos (anemia de Fanconi).^{126,127} Su fenotipo es complejo e incluye, además de predisposición al cáncer, características como síntomas neurológicos (ataxia-telangiectasia), aplasia de la médula ósea (anemia de Fanconi) y

defectos del desarrollo (síndrome de Bloom). Como se mencionó anteriormente, el gen mutado en la ataxia-telangiectasia, *ATM*, es importante en el reconocimiento y la respuesta a una lesión del ADN causada por la radiación ionizante. Las personas con síndrome de Bloom tienen predisposición a un espectro muy amplio de tumores. El gen defectivo se localiza en el cromosoma 15 y codifica una helicasa que participa en la reparación del ADN mediante recombinación homóloga. Existen 13 genes que componen el complejo de la anemia de Fanconi; la mutación de cualquiera de estos genes puede dar lugar al fenotipo.^{126,128} Es interesante que *BRCA2*, que está mutado en algunos individuos con cáncer de mama familiar, también está mutado en un subgrupo de personas con anemia de Fanconi. La evidencia del papel de los genes de reparación del ADN en el origen del cáncer también procede del estudio del cáncer de mama hereditario. Las mutaciones en dos genes, *BRCA1* (cromosoma 17q21) y *BRCA2* (cromosoma 13q12-13), suponen un 25% de los casos de cáncer de mama familiar. Además del cáncer de mama, las mujeres con mutaciones de *BRCA1* tienen un riesgo considerablemente más alto de cánceres epiteliales de ovario y los hombres tienen un riesgo ligeramente mayor de cáncer de próstata. Asimismo, las mutaciones del gen *BRCA2* incrementan el riesgo de cáncer de mama tanto en hombres como en mujeres, así como el de cáncer de ovario, próstata, páncreas, conductos biliares, estómago y melanocitos. Aunque las funciones de estos genes no se han dilucidado completamente, las células que carecen de estos genes desarrollan roturas cromosómicas y aneuploidía grave. De hecho, se ha demostrado que tanto *BRCA1* como *BRCA2* se asocian con diversas proteínas implicadas en la vía de reparación de recombinación homóloga. Las proteínas de la anemia de Fanconi y las proteínas BRCA forman una red de respuesta al daño del ADN cuyo propósito es resolver y reparar las uniones cruzadas intra- e intercatenarias del ADN inducidas por las sustancias químicas de unión cruzada. El fracaso para resolver estas uniones cruzadas antes de la separación de las dos cadenas conduciría a rotura cromosómica y a extremos cromosómicos expuestos. La generación de estos extremos, como con los telómeros cortos (v. anteriormente), conduciría a la activación de la vía de unión de extremos no homólogos rescatados, la formación de cromosomas dicéntricos, ciclos puente-fusión-rotura y aneuploidía masiva. De forma similar a otros genes supresores tumorales, para que se desarrolle un cáncer deben estar inactivadas ambas copias de *BRCA1* y *BRCA2*. Aunque la relación de *BRCA1* y *BRCA2* con cánceres de mama familiares está establecida, estos genes raramente están inactivados en los casos esporádicos de cáncer de mama. En este sentido, *BRCA1* y *BRCA2* son diferentes de otros genes supresores tumorales, como *APC* y *p53*, que están inactivados en cánceres tanto familiares como esporádicos.

MICROAMBIENTE ESTROMAL Y CARCINOGENIA

Aunque en nuestra explicación nos hemos centrado fundamentalmente en las células parenquimatosas neoplásicas, los tumores no están compuestos de un único tipo celular. De hecho, los tumores comprenden una mezcla compleja de células de numerosas estirpes, incluyendo las propias células tumorales, células inmunitarias innatas y adaptativas, fibroblastos, células endoteliales y otras. Adicionalmente, se han descrito numerosos ejemplos de comunicación cruzada entre la MEC y las células tumorales. Por ejemplo, la rotura de componentes de la matriz, como el colágeno tipo IV, libera factores angiogénicos (VEGF), y la degradación enzimática de la laminina-5 por MMP2 libera un fragmento proteolítico enigmático que favorece la motilidad de las células cancerosas.¹¹² La MEC también almacena factores de crecimiento en formas inactivas, que son liberadas por proteasas activas de la matriz. Estos factores incluyen PDGF, TGF- β

y bFGF, los cuales, a su vez, influyen en el crecimiento de las células tumorales de forma paracrina. Las células tumorales exitosas deben apropiarse de estas y otras interacciones y usarlas para promover su crecimiento e invasión. Más interesante es si las células dependen de estas interacciones para la proliferación, la supervivencia o las metástasis. Si es así, estas interacciones y las propias células estromales se convierten en potenciales dianas terapéuticas.

Se ha demostrado que tanto las células inflamatorias como los fibroblastos del tumor tienen una relación compleja con las células cancerosas y entre sí. El papel de la inflamación crónica en el desarrollo del cáncer ya se ha descrito (v. anteriormente). Varios mecanismos, como la expresión de citocinas para la supervivencia y la proliferación por las células inmunitarias, no sólo promueven el desarrollo del cáncer, sino que también promueven la supervivencia y progresión de las células tumorales. Adicionalmente, se ha sugerido que los macrófagos que infiltran el tumor pueden ser inducidos por las células tumorales para secretar factores que promueven las metástasis.¹²⁹ En un modelo de cáncer de mama en ratones, la delección genética de los macrófagos impedía las metástasis. Además, la imagen *in vivo* de tumores en modelos animales ha demostrado que los macrófagos que rodean los vasos sanguíneos secretan EGF, dando lugar a migración quimiotáctica de las células tumorales hacia la vascularización.¹¹³ Los fibroblastos también tienen un importante papel en los tumores. Los fibroblastos secretan la matriz que da lugar a la respuesta desmoplásica a los tumores. Es interesante que los experimentos *in vitro* que alteraban la firmeza de la matriz sola podían cambiar la agresividad de una línea celular cancerosa. Por tanto, la respuesta desmoplásica al cáncer puede estar estimulada por las células cancerosas y puede promover su crecimiento. Por otra parte, en un modelo de cáncer de próstata, la inyección de células inmortalizadas, pero no oncogénicas, junto con fibroblastos derivados de un tumor (fibroblastos asociados al cáncer), conducía al desarrollo de tumores poco diferenciados en ratones atímicos.¹³⁰ Estos carcinomas tenían múltiples anomalías genéticas que no estaban presentes en la línea celular parental, sugiriendo que el estroma puede conducir cambios genéticos que promueven la carcinogénesis. De hecho, algunas de las predicciones del comportamiento tumoral basadas en el perfil de expresión génica están acudiendo a basarse en los genes con expresión elevada en las células estromales, en lugar de en las células tumorales. Cómo se producen estos cambios sigue siendo un misterio, al igual que su relevancia para la carcinogénesis *in vivo*. Sin embargo, los resultados son lo suficientemente intrigantes como para merecer atención, ya que sugieren una nueva forma de tratamiento del cáncer que podría dirigirse hacia las células estromales. El papel de las células estromales en el crecimiento y la progresión tumorales se realiza en estudios recientes en los que los perfiles de expresión génica de las células estromales predecían el pronóstico clínico en el cáncer de mama humano.¹³¹

ALTERACIONES METABÓLICAS: EL EFECTO WARBURG

Incluso en presencia de oxígeno abundante, las células cancerosas desplazan el metabolismo de la glucosa desde la mitocondria, ávida de oxígeno pero eficaz, para la glucólisis.¹³²⁻¹³⁴ Este fenómeno, llamado efecto Warburg y también conocido como glucólisis aerobia, ha sido reconocido durante muchos años (de hecho, Otto Warburg recibió el premio Nobel por el descubrimiento del efecto que lleva su nombre en 1931), pero fue muy abandonado hasta hace poco. Esta alteración metabólica es tan frecuente en los tumores que algunos la llamarían el octavo marcador del cáncer. De hecho, clínicamente, el «hambre de glucosa» de los tumores se usa para visualizar los tumores mediante

la tomografía de emisión de positrones (PET), en la que se inyecta a los pacientes 18F-fluorodesoxiglucosa, un derivado no metabolizable de la glucosa que captan de forma preferente las células tumorales (así como los tejidos normales en división activa como la médula ósea). La mayoría de los tumores son PET-positivos y los de rápido crecimiento lo son marcadamente. Sin embargo, la relación causal entre la glucólisis aerobia y la progresión tumoral no es totalmente clara, ni la agresión inicial que conduce a estos cambios metabólicos.

De hecho, como es bien conocido, la glucólisis genera dos moléculas de ATP por molécula de glucosa, mientras que la fosforilación oxidativa en la mitocondria genera más de 20. ¿Cómo conduce un cambio a la glucólisis menos eficaz a una ventaja para el crecimiento de un tumor? Se han ofrecido varias hipótesis no excluyentes mutuamente. Una hipótesis atractiva para explicar el efecto Warburg es que el metabolismo alterado confiere una ventaja para el crecimiento en el microambiente tumoral hipóxico.¹³³⁻¹³⁴ Aunque la angiogenia genera un aumento de la vascularización, los vasos están mal formados y los tumores aún están relativamente hipóxicos en comparación con los tejidos normales. De hecho la activación de HIF1 α por la hipoxia no sólo estimula la angiogenia, sino que también aumenta la expresión de numerosas enzimas metabólicas de la vía glucolítica y regula negativamente genes implicados en la fosforilación oxidativa. De modo que la explicación más sencilla es economía básica: oferta y demanda. La disminución de demanda por las células tumorales individuales incrementa el aporte de oxígeno, aumentando así el número de células tumorales que pueden ser mantenidas por la vascularización y aumentando el tamaño del tumor.

Sin embargo, el efecto Warburg se refiere a la glucólisis aerobia; la glucólisis que ocurre frente a un oxígeno adecuado para la fosforilación oxidativa. Por tanto, los cambios que promueven el cambio del metabolismo durante la hipoxia deben hacerse fijos en la célula tumoral. Puede ser que las series continuas de hipoxia seguida de normoxia, como se observan frecuentemente en los tumores, seleccionen las células tumorales que regulen positivamente de forma constitutiva la glucólisis. Adicionalmente, o quizás alternativamente, las mutaciones de oncogenes y supresores de tumores que favorecen el crecimiento, como *RAS*, *p53* y *PTEN*, también estimulan cambios metabólicos en la célula, lo que nos lleva a la segunda parte de la ecuación oferta y demanda, que puede ayudar a explicar por qué las células tumorales optan por un conducto de producción de energía menos eficaz.

Además de duplicar su contenido de ADN anterior a la división, una célula en división activa (sea normal o transformada) también debe duplicar todos sus demás componentes, incluyendo membranas, proteínas y orgánulos. Esta tarea requiere aumentar la captación de nutrientes, particularmente glucosa (que produce la energía necesaria para la biosíntesis de estos componentes) y aminoácidos (que proporcionan los bloques de construcción utilizados para la síntesis de proteínas), así como incrementar la síntesis de los bloques de construcción necesarios. Detener la degradación de glucosa en el piruvato permite que estos carbonos se deriven a vías anabólicas, como la producción de lípidos y nucleótidos; adicionalmente, las células tumorales son capaces de derivar la glutamina a las vías tanto glucolíticas como anabólicas.¹³⁴⁻¹³⁵ Por tanto, los cambios metabólicos que sufren las células tumorales incrementan su capacidad para sintetizar los bloques de construcción que necesitan para la división celular. De hecho, las alteraciones de las vías de señal implicadas en el cáncer también estimulan la captación de glucosa y otros nutrientes, favorecen la glucólisis sobre la fosforilación oxidativa y aumentan las vías anabólicas en la célula. Normalmente, los factores de crecimiento estimulan la captación de glucosa y aminoácidos a través de la vía PI3K/AKT/mTOR, que está a favor de corriente de las tirosina cinasas

con receptor y otros receptores de factores de crecimiento; en tumores, estas señales son autónomas de la célula. Por ello, la mutación de supresores tumorales y oncogenes no sólo conduce a la activación constitutiva de las vías que favorecen la supervivencia y la proliferación, sino que también hacen de la glucólisis y la biosíntesis anabólica una parte integrante permanente de la célula tumoral.¹³⁵⁻¹³⁶

Ahora que se ha «redescubierto» el efecto Warburg, están surgiendo otras conexiones fascinantes entre metabolismo y neoplasia que implican tanto supresores tumorales como oncoproteínas. Un ejemplo de lo anterior implica a *LKB1*, un gen supresor tumoral que codifica una treonina cinasa y que está mutado en el síndrome de Peutz-Jeghers (v. capítulo 17), el cual se asocia con proliferaciones epiteliales benignas y malignas del aparato gastrointestinal. Al menos un aspecto de la actividad supresora tumoral de *LKB1* está mediado a través de su capacidad para activar la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK), un detector conservado del estado de energía celular que es un importante regulador negativo de mTOR. Por tanto, *LKB1* suprime la formación tumoral, al menos en parte, poniendo frenos al metabolismo anabólico. Cabe destacar que otros dos supresores tumorales que están mutados en la esclerosis tuberosa, *TSC1* y *TSC2* (v. capítulo 28), también regulan negativamente mTOR. Al otro lado del libro de cuentas, se ha afirmado que los efectos transformadores de muchas oncoproteínas, incluyendo tirosina cinasas con receptor mutadas y el notorio factor de transcripción oncogénico c-MYC, están mediados en parte a través de la inducción del «efecto Warburg». Este tipo de entendimiento ha estimulado muchos intentos recientes de dirigirse específicamente a las vías de señal que conducen el metabolismo anabólico en las células cancerosas, como la vía PI3K/AKT/mTOR.

Como se ha comentado anteriormente, las células tienen muchas barreras reguladoras para impedir un crecimiento inapropiado. Una respuesta adaptativa de las células normales a la privación de oxígeno y glucosa es la *autofagia*, un estado en el cual las células detienen su crecimiento y desmontan sus propias orgánulos, proteínas y membranas como fuentes de carbono para la producción de energía (v. capítulo 1). Si esta adaptación fracasa, la célula muere. Las células tumorales a menudo parecen ser capaces de crecer bajo condiciones ambientales marginales sin desencadenar la autofagia, lo que sugiere que las vías que inducen la autofagia están trastornadas. Para guardarse de esto, varios genes que promueven la autofagia son supresores tumorales, el más importante *PTEN* (un regulador negativo de la vía PI3K/AKT), que está mutado o epigenéticamente silenciado en una amplia variedad de cánceres humanos. Si la autofagia siempre es mala desde la posición de ventaja del tumor, sin embargo, es un tema de investigación y debate activos. Por ejemplo, en condiciones de privación de nutrientes grave, las células tumorales pueden usar la autofagia para hacerse «latentes», un estado de hibernación metabólica que permite a la célula sobrevivir a los momentos difíciles durante largos períodos. Se cree que estas células son resistentes a los tratamientos que matan activamente las células en división y por ello podrían ser responsables de los fracasos terapéuticos. Por tanto, la autofagia puede ser una amiga o una enemiga del tumor, dependiendo de cómo estén «conectadas» las vías de señal que la regulan en un tumor dado.

DESREGULACIÓN DEL CÁNCER: GENES ASOCIADOS

El daño genético que activa los oncogenes o inactiva los genes supresores tumorales puede ser sutil (p. ej., mutaciones puntuales) o puede afectar a segmentos de los cromosomas lo suficientemente grandes para ser detectado en un cariotipo rutinario. La activación de los oncogenes y la pérdida de función de los genes supresores tumorales por

mutaciones se comentaron anteriormente en este capítulo. Aquí tratamos las anomalías cromosómicas. Terminamos esta sección tratando los cambios epigenéticos que contribuyen a la carcinogénesis.

Cambios cromosómicos

En ciertas neoplasias, las anomalías del cariotipo son no aleatorias y frecuentes. En la mayoría de leucemias y linfomas, en muchos sarcomas y en un número creciente de carcinomas se han identificado anomalías cromosómicas específicas. Además, pueden añadirse o perderse cromosomas completos. Aunque los cambios en el número (aneuploidía) y la estructura de los cromosomas generalmente se consideran fenómenos tardíos en la progresión del cáncer, se ha sugerido que la aneuploidía y la inestabilidad cromosómica pueden ser los fenómenos iniciadores del crecimiento tumoral.

El estudio de los cambios cromosómicos en las células tumorales es importante por dos causas. En primer lugar, el clonado molecular de genes en la vecindad de puntos de rotura o deleciones cromosómicas ha sido extremadamente útil en la identificación de oncogenes (p. ej., *BCL2*, *ABL*) y genes supresores tumorales (p. ej., *APC*, *RB*). En segundo lugar, ciertas anomalías del cariotipo son lo suficientemente específicas para tener valor diagnóstico, y en algunos casos predicen la evolución clínica. Las translocaciones asociadas con el oncogén *ABL* en la LMC y con *c-MYC* en el linfoma de Burkitt se han mencionado anteriormente en el contexto de los defectos moleculares en las células cancerosas (v. fig. 7-27). Varias alteraciones más del cariotipo en las células cancerosas se presentan al tratar tumores específicos en capítulos posteriores.

Dos tipos de redistribuciones cromosómicas pueden activar protooncogenes: translocaciones e inversiones. Las translocaciones cromosómicas son mucho más frecuentes (tabla 7-9) y se tratan aquí. Las translocaciones pueden activar los protooncogenes de dos formas:

- En los tumores linfoides, translocaciones específicas dan lugar a sobreexpresión de protooncogenes mediante intercambio de sus elementos reguladores con los de otro gen.
- En muchos tumores hematopoyéticos, sarcomas y ciertos carcinomas, las translocaciones permiten que secuencias no relacionadas normalmente de dos cromosomas diferentes se recombinen y formen genes de fusión híbridos que codifican proteínas quiméricas que promueven de forma diversa el crecimiento y la supervivencia, o que refuerzan la autorrenovación y la diferenciación en bloque.

La sobreexpresión de un protooncogén causada por translocación está mejor ejemplificada por el linfoma de Burkitt. Todos estos tumores llevan una de tres translocaciones, cada una de las cuales afecta al cromosoma 8q24, donde se ha mapeado el gen *MYC*, así como uno de los tres cromosomas que lleva el gen de la inmunoglobulina. En su *locus* normal, *MYC* está controlado estrechamente y se expresa más en las células en división activa. En el linfoma de Burkitt, la forma más frecuente de translocación da lugar al movimiento del segmento que contiene *MYC* del cromosoma 8 hasta el cromosoma 14q32 (v. fig. 7-27), colocándolo cercano al gen *IGH*. La notación genética para la translocación es t(8;14)(q24;q32). Los mecanismos moleculares de la activación de *MYC* asociada a translocación son variables, como lo son los puntos de rotura precisos en el gen. En la mayoría de los casos, la translocación causa mutación o pérdida de las secuencias reguladoras del gen *MYC*, reemplazándolas por las regiones de control del *locus IGH*, que se expresan de forma elevada en los precursores de las células B. Como las secuencias de codificación permanecen intactas, el gen se expresa consti-

TABLA 7-9 Ejemplos seleccionados de oncogenes activados mediante translocación

Tumor maligno	Translocación	Genes afectados*
Leucemia mieloide crónica	(9;22)(q34;q11)	ABL 9q34 BCR 22q11
Leucemias agudas (LMA y LLA)	(8;21)(q22;q22) (15;17)(q22;q21)	AML 8q22 ETO 21q22 PML 15q22 RARA 17q21
Linfoma de Burkitt	(8;14)(q24;q32)	c-MYC 8q24 IGH 14q32
Linfoma de células del manto	(11;14)(q13;q32)	CCND1 11q13 IGH 14q32
Linfoma folicular	(14;18)(q32;q21)	IGH 14q32 BCL2 18q21
LLA de células T	(10;14)(q24;q11)	HOX 11 10q24 TCRA 14q11
Sarcoma de Ewing	(11;22)(q24;q12)	FLI1 11q24 EWSR1 22q12
Adenocarcinoma prostático	(21;21)(q22;q22) (7;21)(q22;q22) (17;21)(p21;q22)	TMPSR2 (21q22.3) ERG (21q22.2) ETV1 (7p21.2) ETV4 (17q21)

* Los genes en negrita están implicados en múltiples translocaciones. LLA, leucemia linfoblástica aguda; LMA, leucemia mieloide aguda.

tivamente a niveles altos. La presencia invariable del gen *MYC* translocado en los linfomas de Burkitt avala la importancia de la hiperactividad de *MYC* en la patogenia de este tumor.

Existen otros ejemplos de oncogenes translocados a los *loci* de receptores antigénicos en los tumores linfoides. Como se mencionó anteriormente, en el linfoma de células del manto el gen de la ciclina D1 (*CCND1*) del cromosoma 11q13 está sobreexpresado por yuxtaposición al *locus IGH* en 14q32. En los linfomas foliculares, una translocación t(14;18)(q32;q21), la translocación más frecuente en los tumores malignos linfoides, causa activación del gen *BCL2*. No inesperadamente, todos estos tumores en los que está implicado el gen de inmunoglobulina son de origen celular B. En una situación análoga, la sobreexpresión de varios protooncogenes en los tumores de células T deriva de translocaciones de oncogenes en el *locus* del receptor de antígeno de la célula T. Los oncogenes afectados son diversos, pero en la mayoría de los casos, como con *MYC*, codifican factores de transcripción nucleares.

El cromosoma Filadelfia, característico de la LMC y un subgrupo de leucemias linfoblásticas agudas, proporciona el ejemplo prototípico de un oncogén formado por la *fusión de dos genes diferentes*. En estos casos, una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 traslada una porción truncada del protooncogén *c-ABL* (desde el cromosoma 9) hasta *BCR* (breakpoint cluster región; región agrupada de puntos de rotura) en el cromosoma 22 (v. fig. 7-27). El gen de fusión híbrido *BCR-ABL* codifica una proteína quimérica que tiene una actividad tirosina cinasa constitutiva. Como se mencionó, la tirosina cinasa *BCR-ABL* ha servido como diana para el tratamiento de la leucemia, con un éxito considerable hasta ahora. Aunque las translocaciones son citogenéticamente idénticas en la LMC y las leucemias linfoblásticas agudas, generalmente difieren a nivel molecular. En la mayoría de los casos de LMC, la proteína quimérica tiene un peso molecular de 210 kD, mientras que en las leucemias agudas más agresivas típicamente se forma una proteína de fusión *BCR-ABL* de 190 kD.^{48,49}

Los factores de transcripción a menudo son los socios en las fusiones génicas que ocurren en las células cancerosas. Por ejemplo, se sabe que el gen *MLL* (leucemia mieloide, linfóide) en 11q23, que por sí mismo es un componente del complejo de remodelación de la cromatina, está implicado en 50 translocaciones diferentes con varios genes socios diferentes, algunos de los cuales codifica factores de transcripción (v. tabla 7-9). El sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (TNEP) se define por la translocación del gen del sarcoma de Ewing (*EWSR1*) en 22q12, que está implicado en numerosas translocaciones, y todos sus genes socios analizados hasta ahora también codifican un factor de transcripción. En el sarcoma de Ewing/TNEP, por ejemplo, el gen *EWSR1* se fusiona con el gen *FLI1*, también miembro de la familia del factor de transcripción ETS; la proteína quimérica resultante EWS-FLI1 tiene capacidad transformadora. Podríamos preguntarnos, ¿por qué las translocaciones particulares se asocian tan intensamente con tumores específicos? Esto se comprende de forma incompleta, pero un tema recurrente es que al menos uno de los genes afectados a menudo codifica un factor de transcripción que se requiere para el desarrollo y la diferenciación de las células normales de la misma estirpe que el tumor. Por ejemplo, en las leucemias agudas, muchos genes afectados por translocaciones recurrentes (como *MLL*) desempeñan un papel esencial en la regulación de la autorrenovación de las células madre hematopoyéticas y en la diferenciación normal de las células linfoides y mieloides. Las proteínas de fusión resultantes de translocaciones más a menudo inhiben, aunque ocasionalmente incrementan, la función transcripcional. Hasta hace poco, la mayor parte de las translocaciones conocidas se descubrieron en leucemias/linfomas y sarcomas; en carcinomas se han identificado translocaciones poco frecuentes, incluso aunque los carcinomas son más comunes. Los cariotipos complejos de la mayoría de los carcinomas han hecho difícil identificar las translocaciones. Recientemente, sin embargo, se encontró que una translocación que afectaba a un gen regulado por andrógenos, *TMPRSS2* (21q22), y a uno de tres factores de transcripción de la familia ETS (*ERG* [21q22], *ETV1* [7p22.2] o *ETV4* [17q21]) estaba presente en el 50% o más de los adenocarcinomas de próstata.^{137,138} El desarrollo de esta translocación parece ocurrir precozmente en la carcinogénesis, ya que también está presente en la neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, una lesión precursora. Aunque el mecanismo por el cual esta translocación causa cáncer no se comprende completamente, elimina el gen de la familia ETS de su región de control normal y lo fusiona a *TMPRSS2*, regulado por andrógenos. Por tanto, el factor de transcripción de la familia ETS se expresa inadecuadamente en las células de la próstata y, como se señaló antes para el sarcoma de Ewing, cuando las proteínas ETS se expresan inadecuadamente, tienen capacidad de transformación. Existe un interés significativo por identificar genes de fusión adicionales en otros carcinomas. Se piensa que muchos genes de fusión son iniciadores en la carcinogénesis, y se postula que muchos cánceres pueden ser «adictos» a sus propiedades, de forma similar a la adicción a oncogén observada en la LMC con la fusión BCR-ABL. Por ello, la inhibición de estos genes puede proporcionar una vía para el tratamiento dirigido.

Deleciones. Las deleciones cromosómicas son la segunda anomalía estructural más prevalente en las células tumorales. *Comparadas con las translocaciones, las deleciones son más frecuentes en los tumores sólidos no hematopoyéticos.* La deleción de regiones específicas de los cromosomas se asocia con la pérdida de genes supresores tumorales particulares. Como se comentó, las deleciones que afectan al cromosoma 13q14, la localización del gen *RB*, se asocian con el retinoblastoma. Las deleciones de 17p, 5q y 18q se han observado en cánceres colorrectales; estas regiones albergan tres genes supresores tumorales. La deleción de 3p, observada en varios tumores, es

extremadamente frecuente en los carcinomas pulmonares de células pequeñas, y la búsqueda está en uno o más genes supresores del cáncer en este escenario.

Amplificación génica

La activación de protooncogenes asociados con la sobreexpresión de sus productos puede derivar de reduplicación y *amplificación* de sus secuencias de ADN.¹³⁹ Esta amplificación puede producir varios cientos de copias del protooncogén en la célula tumoral. Los genes amplificados pueden detectarse fácilmente mediante hibridación molecular con sondas de ADN apropiadas. En algunos casos, los genes amplificados producen cambios cromosómicos que pueden identificarse microscópicamente. Se observan dos patrones mutuamente excluyentes: múltiples estructuras céntricas pequeñas, llamadas *diminutos dobles*, y *regiones de tinción homogénea*. Las últimas derivan de la inserción de los genes amplificados en nuevas localizaciones cromosómicas que pueden estar distantes de la localización normal de los genes afectados; puesto que las regiones que contienen genes amplificados carecen de un patrón en banda normal, aparecen homogéneas en un cariotipo de banda G (v. fig. 7-28). Los casos más interesantes de amplificación afectan a *N-MYC* en el neuroblastoma y a *ERBB2* en los cánceres de mama. *N-MYC* está amplificado en el 25-30% de los neuroblastomas y la amplificación se asocia con un mal pronóstico. En los neuroblastomas con amplificación de *N-MYC*, el gen está presente tanto en diminutos dobles como en regiones de tinción homogénea. La amplificación de *ERBB2* aparece aproximadamente en el 20% de los cánceres de mama, y el tratamiento con anticuerpos dirigidos contra este receptor ha probado ser eficaz en este subgrupo de tumores. La amplificación de *C-MYC*, *L-MYC* o *N-MYC* se correlaciona con la progresión de la enfermedad en el cáncer de pulmón de células pequeñas.

Cambios epigenéticos

La epigenética se refiere a los cambios reversibles, hereditarios en la expresión génica, que se producen sin mutación. Estos cambios implican modificaciones postraduccionales de las histonas y metilación del ADN, que afectan ambos a la expresión génica. En las células diferenciadas normales, la mayor parte del genoma no se expresa. Algunas porciones del genoma están silenciadas mediante metilación del ADN y modificaciones de la histona que conducen a la compactación del ADN en heterocromatina. Por otra parte, las células cancerosas se caracterizan por una hipometilación global del ADN y por hipermetilación localizada de promotores selectivos.¹⁴⁰ De hecho, durante los últimos años se ha hecho evidente que los genes supresores tumorales en ocasiones están silenciados por hipermetilación de secuencias promotoras más que por mutación. Un ejemplo es *CDKN2A*, un *locus* complejo que codifica dos supresores tumorales, p14/ARF y p16/INK4a, de dos marcos de lectura diferentes; p14/ARF está silenciado epigenéticamente en los cánceres de colon y gástricos, mientras que p16/INK4a está silenciado en una amplia variedad de cánceres. Puesto que este *locus* produce dos supresores tumorales que influyen en las vías p53 y Rb, el silenciamiento de este *locus* tiene el efecto grato (desde el punto de vista del cáncer) de eliminar dos puntos de control con una única alteración. Otros genes supresores tumorales sometidos a silenciamiento mediante metilación incluyen *BRCA1* en el cáncer de mama, *VHL* en carcinomas de células renales y el gen de reparación de errores de emparejamiento *MLH1* en el cáncer colorrectal.¹⁴⁰ Recordarán del capítulo 5 que la metilación también participa en el fenómeno lla-

mado *impronta genómica*, en el que el alelo materno o paterno de un gen o cromosoma se modifica por metilación y se inactiva. El fenómeno inverso, es decir, la desmetilación de un gen improntado que conduce a su expresión bialélica (pérdida de impronta), también puede ocurrir en las células tumorales.¹⁴¹ Ha existido un gran interés en desarrollar posibles sustancias terapéuticas que actúan desmetilando secuencias de ADN en los genes supresores tumorales. Los datos recientes que demuestran que la hipometilación genómica causa inestabilidad cromosómica e induce tumores en ratones refuerzan grandemente la noción de que los cambios epigenéticos pueden contribuir directamente al desarrollo tumoral.¹⁴¹

Los cambios de la cromatina que contribuyen a la carcinogénesis son menos comprendidos. El paradigma actual es que existe un código de histonas en el que varias modificaciones en las colas de las histonas, como acetilación o metilación, conducen a la activación o represión de la transcripción. Se ha demostrado que varias enzimas modificadoras de la cromatina, como EZH2, se sobreexpresan en los carcinomas de mama y próstata.¹⁴¹ EZH2 es el componente enzimático del complejo represor 2 polycomb multiproteico que coloca marcas de cromatina represora en el promotor de los genes. Aunque sus dianas en el cáncer *in vivo* aún no se han definido, en las líneas celulares, la sobreexpresión de EZH2 conduce a la represión de supresores tumorales, como p21. Es interesante que en moscas y en mamíferos los complejos represores polycomb se requieran para el mantenimiento de las células madre, así como para silenciar factores de transcripción específicos de estirpe hasta que las indicaciones apropiadas señalizan la diferenciación. La represión o expresión inadecuada de estos genes podría dar a las células cancerosas una cualidad indiferenciada similar a la de las células madre. Existe, naturalmente, comunicación cruzada entre las enzimas que remodelan la cromatina y la maquinaria de metilación del ADN. Por ejemplo, la colocación de marcas de cromatina represora por enzimas como EZH2 en las células cancerosas da lugar al reclutamiento de ADN metilasas, metilación de los promotores y represión duradera de la expresión génica.

ARNmi y cáncer

Como se comentó en el capítulo 5, los ARNmi son pequeños ARN de cadena simple que no codifican, de aproximadamente 22 nucleótidos de longitud, que están incorporados al complejo silenciador inducido por ARN. Los ARNmi median el reconocimiento específico de secuencia de los ARNm y, a través de la acción del complejo silenciador inducido por ARN, median el silenciamiento génico postranscripcional. Dado que los ARNmi controlan el crecimiento celular, la diferenciación y la supervivencia celular, no es sorprendente que tengan una función en la carcinogénesis.¹⁴² Se ha demostrado que los ARNmi sufren cambios en la expresión en las células cancerosas, y se han identificado frecuentes amplificaciones y deleciones de los *loci* ARNmi en muchos cánceres. Como se ilustra en la figura 7-39, los ARNmi pueden participar en la transformación neoplásica incrementando la expresión de oncogenes o bien reduciendo la expresión de genes supresores tumorales. Si un ARNmi inhibe la traducción de un oncogén, una reducción de la cantidad o la función de ese ARNmi conducirá a la producción excesiva del producto oncogénico; por ello, el ARNmi actúa como un supresor tumoral. Por el contrario, si la diana de un ARNmi es un gen supresor tumoral, entonces la hiperactividad del ARNmi puede reducir la proteína supresora tumoral; por tanto, el ARNmi actúa como un oncogén. Estas relaciones ya están establecidas mediante el perfil de los ARNmi en varios tumores humanos. Por ejemplo, la regulación negativa o delección de ciertos ARNmi en algunas leucemias y lin-

fomas da lugar a una expresión aumentada de BCL2, la proteína antiapoptótica. Por ello, mediante regulación negativa de BCL2, estos ARNmi se comportan como genes supresores tumorales. La regulación positiva similar mediada por ARNmi de los oncogenes RAS y MYC también se ha detectado en tumores de pulmón y en ciertas leucemias de células B, respectivamente. En algunos tumores cerebrales y de mama existe una expresión entre 5 y 100 veces mayor de ciertos ARNmi. Aunque las dianas de estos ARNmi no se han identificado, supuestamente son genes supresores tumorales cuyas actividades están reducidas por el ARNmi sobreexpresado.

Estos hallazgos no sólo proporcionan nuevos conocimientos sobre la carcinogénesis, sino que también tienen implicaciones prácticas. Por ejemplo, los fármacos que inhiben o aumentan las funciones de los ARNmi podrían ser útiles en quimioterapia. Puesto que los ARNmi regulan la diferenciación celular normal, los patrones de expresión de ARNmi («perfil de ARNmi») pueden proporcionar claves para la célula de origen y la clasificación de los tumores. Aún queda mucho por aprender acerca de estos ARNmi oncogénicos, o los llamados «oncomirs».

Base molecular de la carcinogénesis en múltiples pasos

La noción de que los tumores malignos surgen de una secuencia prolongada de fenómenos se apoya en estudios epidemiológicos, experimentales y moleculares. El estudio de los oncogenes y genes supresores tumorales ha proporcionado un equilibrio molecular firme para el concepto de carcinogénesis en múltiples pasos.¹⁴³

Dado que los tumores malignos deben adquirir varias anomalías fundamentales, comentadas anteriormente, se deduce que *cada cáncer debe ser consecuencia de la acumulación de múltiples mutaciones*. De hecho, el análisis de la secuencia amplia del genoma recientemente finalizado en los cánceres de mama y colon ha revelado que los tumores individuales acumulan una media de 90 genes mutantes. Un subgrupo mucho más pequeño de estos (11/tumor) estaban mutados con una frecuencia significativa.¹⁴⁴ Incluidos entre los genes mutados están algunos oncogenes y genes supresores tumorales conocidos, y otros que no se sabía previamente que estaban asociados a tumores. Aún no se ha establecido si estas mutaciones establecen el estado transformado, contribuyen a la progresión del tumor o son «pasajeros» (mutaciones neutrales) que aparecen en células genómicamente inestables y que meramente están «acompañando en el recorrido». Más directamente, sin embargo, ningún oncogén aislado puede transformar completamente las células no inmortalizadas *in vitro*, sino que *las células generalmente pueden transformarse por combinaciones de oncogenes*. Esta cooperación se requiere porque cada oncogén está especializado para inducir parte del fenotipo necesario para la transformación completa. Por ejemplo, el oncogén RAS induce a las células para que secreten factores de crecimiento y les permite crecer sin el anclaje a un sustrato normal (independencia de anclaje), mientras que el oncogén MYC hace las células más sensibles a los factores de crecimiento e inmortaliza las células. Estos dos genes, actuando en conjunción, pueden causar transformación neoplásica de fibroblastos de ratón en cultivo.

Además, parece que la evolución ha instalado una diversidad de «mecanismos supresores tumorales intrínsecos», como la apoptosis y la senescencia, que frustran las acciones de las mutaciones promotoras del crecimiento. De hecho, en las células con puntos de control competentes, la señal oncogénica a través de proteínas como

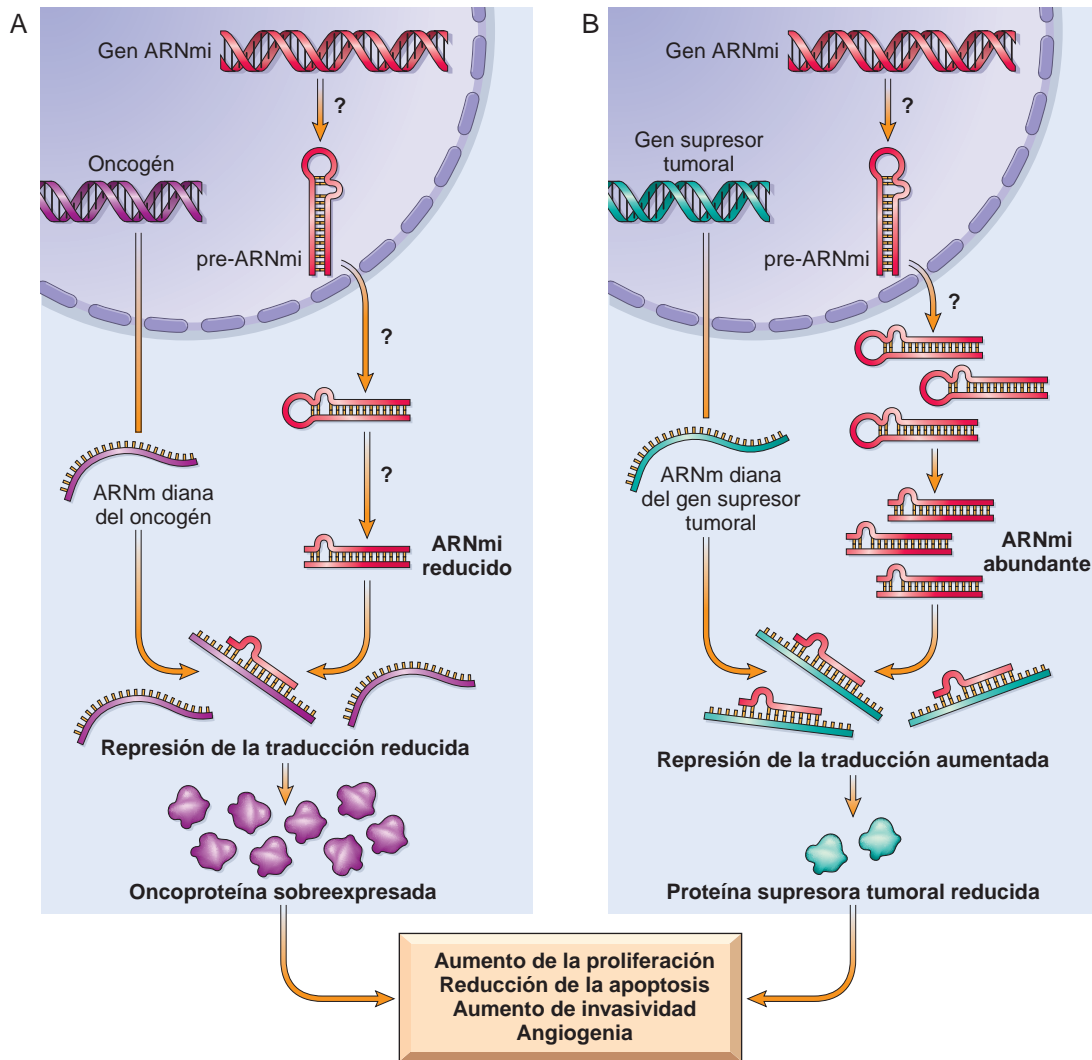


FIGURA 7-39 Papel de los ARNm en la oncogenia. **A.** La actividad reducida de un ARNm que inhibe la traducción de un oncogén da lugar a un exceso de oncoproteínas. **B.** La hiperactividad de un ARNm cuya diana es un gen supresor tumoral reduce la producción de proteína supresora tumoral. Los interrogantes en **A** y **B** indican que los mecanismos por los cuales cambia el nivel o la actividad del ARNm no se conocen completamente.

RAS no conduce a la transformación, sino a la senescencia o la apoptosis.³³ Por tanto, la aparición de tumores malignos requiere la pérdida mutacional de muchos genes, incluyendo aquellos que regulan la apoptosis y la senescencia.¹⁴⁵ Un ejemplo clásico de adquisición gradual del fenotipo maligno está documentado por el estudio del carcinoma de colon. Se cree que muchos de estos cánceres se desarrollan a través de una serie de fases identificables morfológicamente: hiperplasia epitelial de colon seguida por la formación de adenomas que aumentan de tamaño progresivamente y finalmente sufren transformación maligna (v. capítulo 17). Las correlaciones moleculares propuestas de esta secuencia adenoma-carcinoma se ilustran en la figura 7-40. De acuerdo con este esquema, primero se produce la inactivación del gen supresor tumoral APC, seguida por activación de RAS y, finalmente, por pérdida de un gen supresor tumoral en 18q y pérdida de *p53*. También se representa la vía de la senescencia si no ocurre pérdida de *p53*. De hecho, se ha demostrado que la mayoría de las células en la mayor parte de los adenomas son senescentes. Se piensa que la mutación de un protooncogén como RAS conduce a una célula a la senescencia en lugar de a proliferación³³ mediante activación del punto de

control de daño del ADN, como se comentó previamente. La pérdida de *p53* en los adenomas evita la senescencia inducida por oncogenes, permitiendo que las células adenomatosas continúen proliferando, generando un carcinoma. Aunque para la carcinogénesis se requieren mutaciones múltiples, incluyendo la ganancia de oncogenes y la pérdida de supresores tumorales, la secuencia temporal precisa de las mutaciones puede ser diferente en cada órgano y tipo de tumor.

Agentes carcinógenos y sus interacciones celulares

Hace más de 200 años, el cirujano londinense sir Percival Pott atribuyó correctamente el cáncer de piel escrotal en deshollinadores a la exposición crónica al hollín. Basándose en esta observación, el gremio danés de deshollinadores dictaminó que sus miembros debían bañarse a diario. Ninguna medida de salud pública desde esa época ha conseguido tanto en el control de una forma de cáncer.

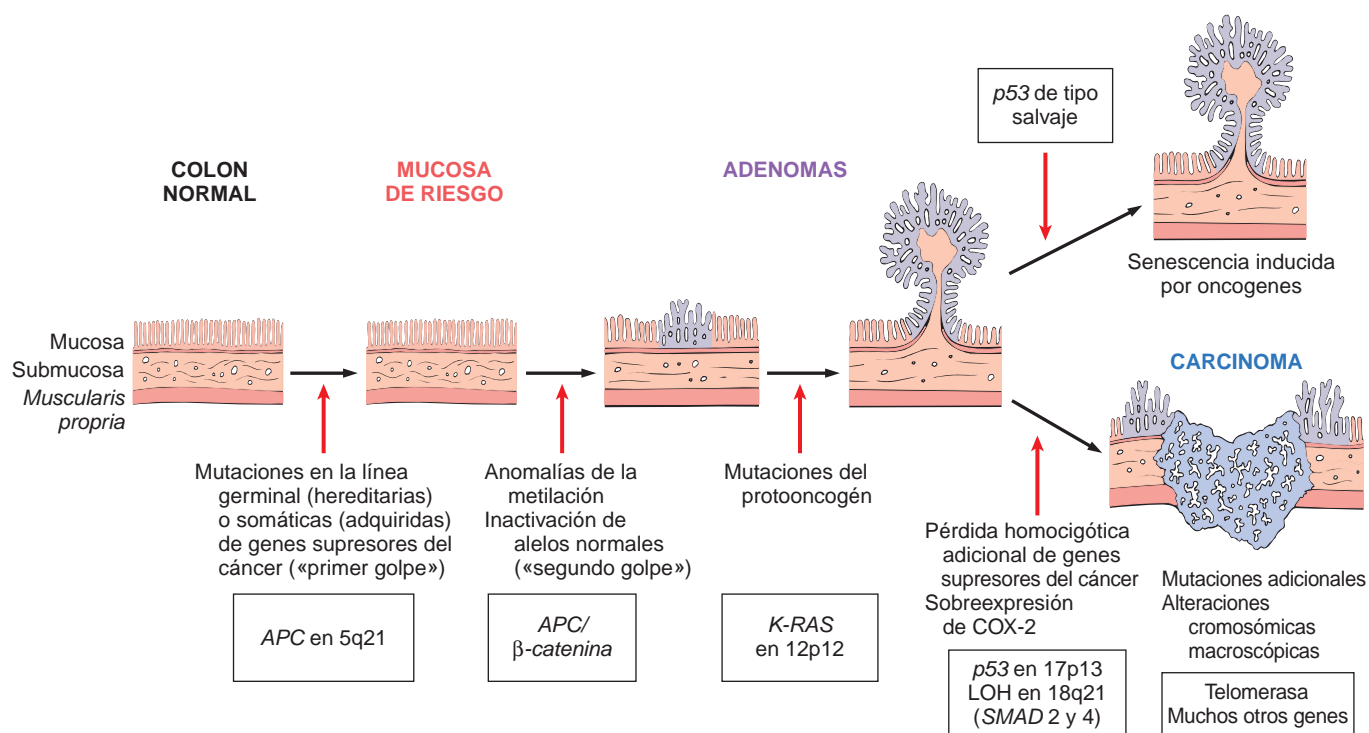


FIGURA 7-40 Modelo molecular de la evolución de los cánceres colorrectales a través de la secuencia adenoma-carcinoma. Aunque la mutación *APC* es un fenómeno precoz e incluso la pérdida de *p53* acontece tarde en el proceso de oncogenia, el momento en que se producen los otros cambios puede ser variable. Obsérvese también que los tumores individuales pueden no tener todos los cambios enumerados. Arriba a la derecha, las células que adquieren la señal de un oncogén sin pérdida de *p53* finalmente entran en senescencia inducida por oncogenes.

Posteriormente, se ha demostrado que cientos de sustancias químicas son cancerígenas en animales.

Algunas de las principales sustancias se presentan en la tabla 7-10. Se ofrecen unos pocos comentarios de un puñado de éstas.

Pasos implicados en la carcinogénesis química

Como se comentó anteriormente, la carcinogénesis es un proceso en múltiples pasos. Esto se ha demostrado de forma más exacta en modelos experimentales de carcinogénesis química, en los que se describieron por primera vez las fases de iniciación y progresión durante el desarrollo del cáncer.¹⁴⁶ Los experimentos clásicos que permitieron la distinción entre iniciación y promoción se realizaron en la piel del ratón y se esquematizan en la figura 7-41. Los siguientes conceptos relacionados con la secuencia iniciación-promoción han surgido de estos experimentos:

- La **iniciación** resulta de la exposición de las células a una dosis suficiente de un agente cancerígeno (iniciador); una célula iniciada se altera, haciéndola potencialmente capaz de dar lugar a un tumor (grupos 2 y 3). La **iniciación sola**, sin embargo, no es suficiente para la formación de un tumor (grupo 1).
- La **iniciación causa un daño permanente del ADN (mutaciones)**. Por ello es rápida e irreversible y tiene «memoria». Esto se ilustra por el grupo 3, en el que los tumores se produjeron incluso si la aplicación del agente promotor se retrasaba durante varios meses después de una única aplicación del iniciador.
- Los **promotores pueden inducir tumores en células iniciadas, pero son no oncógenos por sí mismos** (grupo 5). Además, no aparecen tumores cuando el agente promotor se aplica antes, en lugar de después, del agente iniciador (grupo 4). Esto indica que, en contraste con los

efectos de los iniciadores, los cambios celulares resultantes de la aplicación de los promotores no afectan directamente al ADN y son reversibles. Como se comenta más tarde, los promotores intensifican la proliferación de células iniciadas, un efecto que puede contribuir al desarrollo de mutaciones adicionales en estas células. Que los efectos de los promotores son reversibles se documenta adicionalmente en el grupo 6, en el que los tumores no consiguieron desarrollarse en células iniciadas si el tiempo entre múltiples aplicaciones del promotor se aumentaba lo suficiente.

Aunque los conceptos de iniciación y promoción han derivado en gran medida de experimentos que implican la inducción de cáncer de piel en ratones, estas fases también son discernibles en el desarrollo de cánceres de hígado, vejiga urinaria, mama, colon y aparato respiratorio. Con esta breve visión general de dos pasos fundamentales de la carcinogénesis, podemos examinar la iniciación y la promoción con más detalle (fig. 7-42). Todos los carcinógenos químicos iniciadores son electrófilos (tienen átomos deficitarios en electrones) muy reactivos que pueden reaccionar con localizaciones nucleofílicas (ricas en electrones) de la célula. Sus dianas son el ADN, el ARN y las proteínas, y en algunos casos estas interacciones causan la muerte celular. La iniciación, obviamente, inflige un daño no letal en el ADN, que no puede repararse. La célula mutada después pasa las lesiones del ADN a sus células hijas. Las sustancias químicas que pueden causar iniciación de la carcinogénesis pueden clasificarse en dos grupos: de acción directa y de acción indirecta.

Agentes de acción directa

Los agentes de acción directa no requieren conversión metabólica para hacerse cancerígenos. La mayoría de ellos son carcinógenos

TABLA 7-10 Principales carcinógenos químicos

CARCINÓGENOS DE ACCIÓN DIRECTA

Sustancias alquilantes

β -propiolactona
 Dimetilsulfato
 Diepoxibutano
 Fármacos anticancerosos (ciclofosfamida, clorambucilo, nitrosoureas y otros)

Sustancias acilantes

1-acetilimidazol
 Dimetilcarbamilcloruro

PROCARCINÓGENOS QUE REQUIEREN ACTIVACIÓN METABÓLICA

Hidrocarburos aromáticos policíclicos y heterocíclicos

Benzantraceno
 Benzopireno
 Dibenzantraceno
 3-metilcolantreno
 7,12-dimetilbenzantraceno

Aminas aromáticas, amidas, colorantes azoicos

2-naftilamina (β -naftilamina)
 Bencidina
 2-acetilaminofluoreno
 Dimetilaminoazobenceno (amarillo de manteca)

Plantas y productos microbianos naturales

Aflatoxina B₁
 Griseofulvina
 Cicasina
 Safrol
 Nueces de areca

Otros

Nitrosamina y amidas
 Cloruro de vinilo, níquel, cromo
 Insecticidas, fungicidas
 Bifenilos policlorados

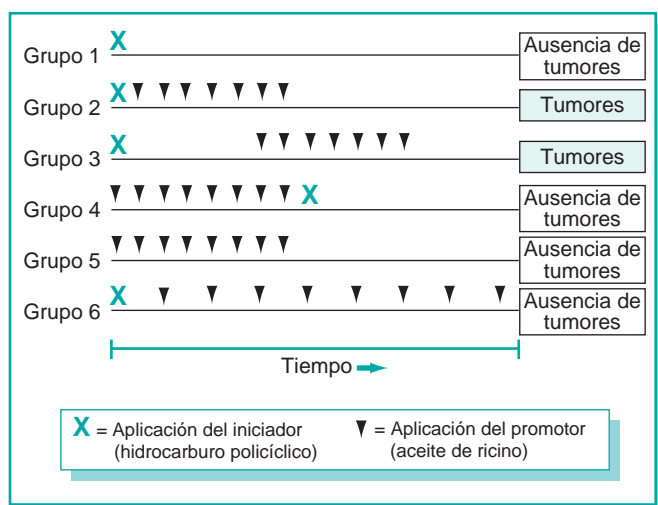


FIGURA 7-41 Experimentos que demuestran la fase de iniciación y promoción de la carcinogénesis en ratones. Grupo 2: aplicación del promotor repetidamente a intervalos de dos veces semanalmente durante varios meses. Grupo 3: la aplicación del promotor se demora durante varios meses y después se aplica dos veces por semana. Grupo 6: promotor aplicado a intervalos mensuales.

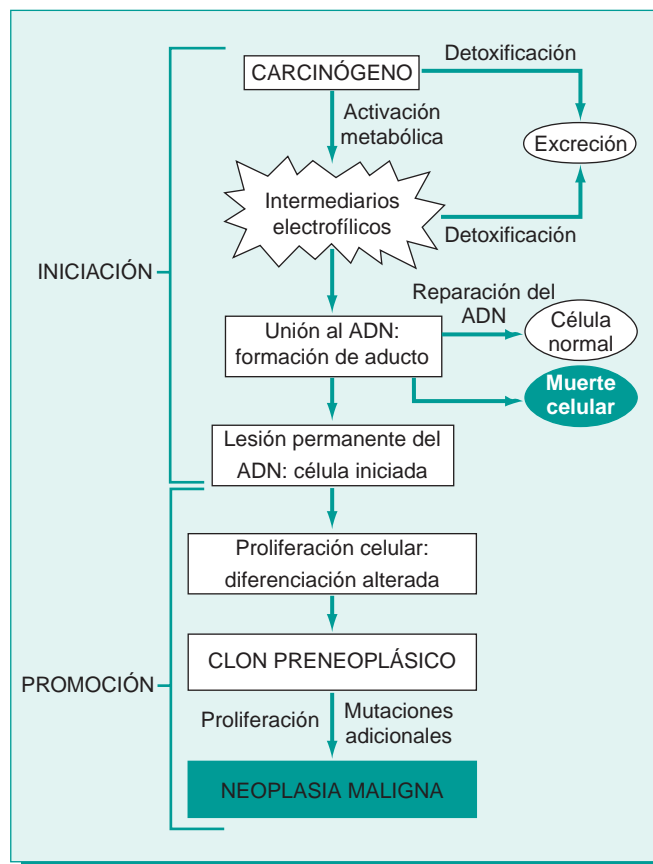


FIGURA 7-42 Esquema general de fenómenos en la carcinogénesis química. Obsérvese que los promotores causan expansión clonal de la célula iniciada, produciendo así un clon preneoplásico. La proliferación adicional inducida por el promotor o por otros factores causa acumulación de mutaciones adicionales y la aparición de un tumor maligno.

débiles, pero son importantes, porque algunos son fármacos quimioterápicos para el cáncer (p. ej., las sustancias alquilantes) que han curado, controlado o retrasado la recidiva con éxito en ciertos tipos de cáncer (p. ej., leucemia, linfoma y carcinoma ovárico), sólo para desencadenar más tarde una segunda forma de cáncer, generalmente leucemia mieloide aguda. El riesgo de cáncer inducido es bajo, pero su existencia dicta un uso juicioso de estos fármacos.

Agentes de acción indirecta

La designación *agente de acción indirecta* se refiere a sustancias químicas que requieren conversión metabólica a un *carcinógeno final* antes de hacerse activos. Algunos de los carcinógenos químicos indirectos más potentes (los hidrocarburos policíclicos) están presentes en los combustibles fósiles. Otros, por ejemplo, benzopireno y otros carcinógenos, se forman por la combustión del tabaco a alta temperatura al fumar cigarrillos. *Estos productos están implicados en la producción de cáncer de pulmón en los fumadores de cigarrillos.* Los hidrocarburos policíclicos también pueden producirse a partir de grasas animales durante el proceso de asado de las carnes y están presentes en carnes y pescados ahumados. Los principales productos activos en muchos hidrocarburos son epóxidos que forman aductos (productos de adicción) covalentes con moléculas de la célula, principalmente ADN, pero también con ARN y proteínas.

Las aminas aromáticas y las colorantes azoicos son otra clase de carcinógenos de acción indirecta que se usaron extensamente en el pasado en las industrias de colorantes de anilina y del caucho.¹⁴⁷ En la tabla 7-3 se enumeran muchos otros carcinógenos profesionales.

La mayoría de los carcinógenos químicos requieren activación metabólica para su conversión en carcinógenos finales (v. fig. 7-42). Otras vías metabólicas pueden conducir a la inactivación (detoxificación) del procarcinógeno o sus derivados. Por tanto, *la potencia cancerígena de una sustancia química está determinada no sólo por la reactividad inherente de su derivado electrofílico, sino también por el equilibrio entre la activación metabólica y las reacciones de inactivación.*

La mayor parte de los carcinógenos conocidos son metabolizados por las monooxigenasas dependientes de citocromo P-450. Los genes que codifican estas enzimas son bastante polimorfos y se ha demostrado que la actividad y capacidad de inducción de estas enzimas varían entre diferentes individuos. Puesto que estas enzimas son esenciales para la activación de los procarcinógenos, la susceptibilidad a la carcinogénesis está regulada en parte por polimorfismos en los genes que codifican estas enzimas. Por ello, puede ser posible valorar el riesgo de cáncer en un individuo dado mediante el análisis genético de estos polimorfismos enzimáticos.¹⁴⁷

El metabolismo de los hidrocarburos aromáticos policíclicos, como el benzopireno, por el producto del gen P-450, *CYP1A1*, proporciona un ejemplo instructivo. Aproximadamente el 10% de la población blanca tiene una forma muy inducible de esta enzima que está asociada con un aumento de riesgo de cáncer de pulmón en fumadores.^{148,149} Los fumadores leves con el genotipo *CYP1A1* susceptible tienen un riesgo siete veces mayor de desarrollar cáncer de pulmón en comparación con fumadores sin el genotipo permisivo. No todas las variaciones en la activación o detoxificación de los carcinógenos están determinadas genéticamente. La edad, el sexo y el estado nutricional también determinan la dosis interna de tóxicos producidos y, por tanto, la influencia del riesgo de desarrollo de cáncer en un individuo particular.¹⁵⁰

Dianas moleculares de los carcinógenos químicos. Puesto que la transformación maligna deriva de mutaciones, no resulta sorprendente que la mayoría de las sustancias químicas iniciadoras sean mutagénicas. Por tanto, el ADN es la diana principal para los carcinógenos químicos, pero no existe una alteración simple ni única asociada con la iniciación de la carcinogénesis química. Aunque cualquier gen puede ser la diana de los carcinógenos químicos, los oncogenes y supresores tumorales frecuentemente mutados, como *RAS* y *p53*, son dianas particularmente importantes. Un ejemplo ilustrativo de carcinógeno químico es la aflatoxina B₁, una sustancia que aparece naturalmente producida por algunas cepas de *Aspergillus*, un hongo que crece en cereales y frutos secos almacenados de forma inadecuada. Existe una fuerte correlación entre el nivel dietético de este contaminante alimentario y la incidencia de carcinoma hepatocelular en zonas de África y del Lejano Oriente. Es interesante que la aflatoxina B₁ produce mutaciones del gen *p53*; el 90% o más de estas mutaciones consisten en una característica transversión G:C→T:A en el codón 249 (llamada mutación 249(*ser*) *p53*).¹⁵¹ En cambio, las mutaciones de *p53* son mucho menos frecuentes en los tumores de hígado en las áreas donde la contaminación de los alimentos con aflatoxina no es un factor de riesgo y la mutación 249(*ser*) es infrecuente. Por tanto, la detección de la «mutación firma» en el gen *p53* establece la aflatoxina como agente causal. Estas asociaciones están probando ser herramientas útiles en estudios epidemiológicos de la carcinogénesis química.

Adicionalmente, el cloruro de vinilo, el arsénico, el níquel, el cromo, los insecticidas, fungicidas y los bifenilos policlorados son carcinógenos potenciales en el lugar de trabajo y en el hogar. Finalmente, los nitritos utilizados como conservantes alimentarios han causado preocupación, ya que causan nitrosilación de las aminas que contienen los alimentos. Las nitrosaminas así formadas son sospechosas de ser cancerígenas.

Iniciación y promoción de la carcinogénesis química

Las alteraciones del ADN no reparadas son los primeros pasos esenciales en el proceso de iniciación. *Para que el cambio sea heredable, la plantilla de ADN dañado debe replicarse. Por tanto, para que se produzca la iniciación, las células alteradas por el carcinógeno deben sufrir al menos un ciclo de proliferación para que el cambio en el ADN se haga fijo.* En el hígado, muchas sustancias químicas se activan hasta electrófilos reactivos, pero la mayoría de ellas no producen cánceres a menos que las células hepáticas proliferen a los pocos días de la formación de aductos de ADN. En los tejidos que normalmente son quiescentes, el estímulo mitogénico puede estar proporcionado por el propio carcinógeno, porque muchas células mueren como resultado de los efectos tóxicos de la sustancia química cancerígena, estimulando, por tanto, la regeneración en las células supervivientes. Alternativamente, la proliferación celular puede ser inducida por la exposición concomitante a agentes biológicos, como virus y parásitos, factores dietéticos o influencias hormonales. Los agentes que no causan mutación, pero que, en cambio, estimulan la división de las células mutadas, se conocen como *promotores*.

La carcinogenicidad de algunos iniciadores aumenta por la administración posterior de *promotores* (como ésteres de forbol, hormonas, fenoles y fármacos) que no son oncógenos por sí mismos. La aplicación de promotores conduce a la proliferación y expansión clonal de las células iniciadas (mutadas). Estas células tienen requerimientos reducidos de factor de crecimiento y también pueden responder menos a las señales inhibitorias del crecimiento en su ambiente extracelular. Conducido a proliferar, el clon iniciado de células sufre mutaciones adicionales, evolucionando finalmente hacia un tumor maligno. Por ello, el proceso de promoción tumoral incluye múltiples pasos; proliferación de células preneoplásicas, conversión maligna y finalmente progresión tumoral, que depende de cambios en las células tumorales y en el estroma tumoral: el proceso de la carcinogénesis en múltiples pasos subrayado anteriormente.

CARCINOGENIA POR RADIACIÓN

La energía radiante, sea en forma de rayos UV de la luz solar o como radiación ionizante electromagnética y en partículas, es un carcinógeno bien establecido. La luz UV está claramente implicada como causa de cánceres de piel, y la exposición a la radiación ionizante por exposición médica u ocupacional, accidentes en centrales nucleares y explosiones de bombas atómicas ha producido diversos cánceres. Aunque la contribución de la radiación a la carga humana total del cáncer probablemente es pequeña, la bien conocida latencia del daño causado por la energía radiante y su efecto acumulativo requiere períodos de observación extremadamente largos y hace difícil asegurar su importancia completa. Una incidencia aumentada de cáncer de mama se ha hecho evidente décadas después entre mujeres expuestas durante la infancia a pruebas de la bomba atómica. La incidencia fue máxima durante 1988-1992 y después disminuyó.¹⁵² Además, los posibles efectos aditivos o sinérgicos de la radiación con otras potenciales influencias cancerígenas añaden otra dimensión al cuadro.

Rayos ultravioleta

Existe evidencia amplia a partir de estudios epidemiológicos de que los rayos UV del sol causan una incidencia aumentada de carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales y, posiblemente, melanoma de la piel.¹⁵³ El grado de riesgo depende del tipo de rayos UV, la intensidad de la exposición y la cantidad del «manto protector» de melanina que absorbe la luz en la piel. Las personas de origen europeo que tienen piel blanca que se queman repetidamente por el sol, pero que se niegan incondicionalmente a broncearse y que viven en locales que reciben una gran cantidad de luz solar (p. ej., Queensland, Australia, cerca del ecuador) tienen la mayor incidencia de cánceres de piel (melanomas, carcinomas de células escamosas y carcinomas de células basales) del mundo. Los cánceres de piel no melanomatosos se asocian con la exposición acumulativa total a la radiación UV, mientras que los melanomas se asocian a la exposición intermitente intensa, como ocurre con los baños de sol. La porción UV del espectro solar puede dividirse en tres límites de longitudes de onda: UVA (320-400 nm), UVB (280-320 nm) y UVC (200-280 nm). De estas, se cree que UVB es responsable de la inducción de cánceres cutáneos. UVC, aunque un mutágeno potente, no se considera significativa, porque es filtrada por el escudo de ozono alrededor de la tierra (de ahí la preocupación por la depleción del ozono).

La carcinogenicidad de la luz UVB se atribuye a su formación de dímeros de pirimidina en el ADN. Este tipo de daño del ADN es reparado por la vía de reparación de escisión de nucleótidos. Existen cinco pasos en la reparación de escisión de nucleótidos, y en las células de mamíferos el proceso puede implicar 30 proteínas o más. Se postula que con una exposición solar excesiva, la capacidad de la vía de reparación de escisión de nucleótidos está sobrepasada y los mecanismos de reparación del ADN sin plantilla predispuestos a error se vuelven operativos y proporcionan supervivencia a la célula a costa de mutaciones genómicas que en algunos casos conducen al cáncer. La importancia de la vía de reparación de escisión de nucleótidos de reparación del ADN está ilustrada de forma más gráfica por la elevada frecuencia de cánceres en individuos con el trastorno hereditario *xeroderma pigmentaria* (comentado previamente).¹²⁶

Radiación ionizante

Las radiaciones electromagnéticas (rayos X, rayos γ) y en partículas (partículas α , partículas β , protones, neutrones) son todas cancerígenas. Las pruebas son tan abundantes que bastan unos pocos ejemplos.^{152,154} Muchos individuos pioneros en el uso de los rayos X desarrollaron cánceres de piel. Los mineros de elementos radiactivos en Europa central y la región de las Montañas Rocosas en EE. UU. tienen una incidencia 10 veces mayor de cánceres de pulmón en comparación con el resto de la población. Más contundente es el seguimiento de los supervivientes de las bombas atómicas arrojadas en Hiroshima y Nagasaki. Inicialmente hubo un marcado aumento en la incidencia de leucemias, principalmente leucemia mieloide aguda y crónica, después de un período medio de latencia de aproximadamente 7 años. Posteriormente aumentó la incidencia de muchos tumores sólidos con períodos latentes más largos (p. ej., mama, colon, tiroides y pulmón).

En humanos existe una jerarquía de vulnerabilidad de los diferentes tejidos a los cánceres inducidos por radiación. Los más frecuentes son la leucemia mieloide aguda y crónica. El cáncer de tiroides la sigue de cerca, pero sólo en jóvenes. En el grupo intermedio están los cánceres de mama, pulmones y glándulas salivales. En cambio, la piel, el hueso y el aparato digestivo son relativamente

resistentes a la neoplasia inducida por radiación, aunque las células epiteliales digestivas son vulnerables a los efectos agudos destructivos para las células de la radiación, y la piel está en el trayecto de toda radiación externa. No obstante, el médico no debe olvidar que prácticamente *cualquier* célula puede ser transformada en célula cancerosa por una exposición suficiente a la energía radiante.

CARCINOGENIA MICROBIANA

Muchos virus ARN y ADN han demostrado ser oncógenos en animales tan dispares como ranas y primates. A pesar del intenso examen, sin embargo, sólo unos pocos virus se han relacionado con el cáncer humano. Nuestra explicación se centra en los virus oncógenos humanos, así como en el papel emergente de la bacteria *Helicobacter pylori* en el cáncer gástrico.

Virus ARN oncógenos

Virus de la leucemia de células T humano tipo 1. Aunque el estudio de los retrovirus animales ha proporcionado conocimientos espectaculares sobre la base molecular del cáncer, sólo un retrovirus humano, el virus de la leucemia de células T humano tipo 1 (HTLV-1), está firmemente implicado como causa de cáncer en humanos.

HTLV-1 causa una forma de leucemia/linfoma de células T que es endémica en ciertas zonas de Japón y la cuenca del Caribe, pero que se encuentra de forma esporádica en cualquier región, incluyendo EE. UU.¹⁵⁵ De forma similar al virus de la inmunodeficiencia humana, que causa el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), el HTLV-1 tiene tropismo por las células T CD4⁺ y, por tanto, este subgrupo de células T es la principal diana para la transformación neoplásica. La infección humana requiere la transmisión de las células T infectadas a través de relaciones sexuales, productos sanguíneos o la lactancia. La leucemia se desarrolla sólo en un 3-5% de los individuos infectados después de un largo período latente de 40 a 60 años.

Existen pocas dudas de que la infección de los linfocitos T por HTLV-1 es necesaria para la leucemogénica, pero los mecanismos de la transformación no están totalmente claros. En contraste con varios retrovirus murinos, HTLV-1 no contiene un oncogén y no se ha descubierto una integración constante próxima a un protooncogén. En las células leucémicas, sin embargo, la integración vírica muestra un patrón clonal. En otras palabras, aunque el lugar de integración vírica en los cromosomas del anfitrión es aleatorio (el ADN vírico se encuentra en diferentes localizaciones en cánceres diferentes), el lugar de integración es idéntico en todas las células de un cáncer dado. Esto no ocurriría si HTLV-1 fuera meramente un pasajero que infecta las células después de la transformación. El genoma de HTLV-1 contiene *gag*, *pol*, *env* y regiones repetitivas terminales largas típicas de otros retrovirus, pero, en contraste con otros virus de leucemia, contiene otra región conocida como *tax*. Parece que los secretos de su actividad transformadora están encerrados en el gen *tax*.¹⁵⁶ El producto de este gen es esencial para la replicación vírica, porque estimula la transcripción de ARNm vírico actuando sobre la repetición terminal larga 5'. Ahora se ha establecido que la proteína Tax también puede activar la transcripción de varios genes de la célula anfitriona implicados en la proliferación y diferenciación de las células T. Estos incluyen el gen precoz inmediato *FOS*, genes que codifican la interleucina-2 (IL-2) y su receptor, y el gen para el factor de crecimiento mieloide-factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos. Además, la proteína Tax inactiva el inhibidor del ciclo celular p16/INK4a y

refuerza la activación de ciclina D, alterando así la regulación del ciclo celular. Tax también activa NF- κ B, un factor de transcripción que regula multitud de genes, incluyendo genes prosupervivencia/antiapoptóticos. Otro mecanismo por el cual puede contribuir Tax a la transformación maligna es a través de inestabilidad genómica. Datos recientes muestran que Tax interfiere con las funciones de reparación del ADN e inhibe los puntos de control del ciclo celular activados por el daño del ADN mediados por ATM.¹⁵⁶

Los principales pasos que conducen al desarrollo de la leucemia/linfoma de células T del adulto pueden resumirse como sigue. La infección por HTLV-1 causa la expansión de una población celular policlonal no maligna a través de los efectos estimulantes de Tax sobre la proliferación celular. Las células T en proliferación tienen un riesgo aumentado de mutaciones e inestabilidad genómica inducidas por Tax. Esta inestabilidad permite la acumulación de mutaciones y anomalías cromosómicas y, finalmente, surge una población de células T neoplásicas monoclonales. Las células malignas se replican independientemente de IL-2 y contienen anomalías moleculares y cromosómicas.

Virus ADN oncogénos

Al igual que con los virus ARN, se han identificado varios virus ADN oncogénos que causan tumores en animales. De los diversos virus ADN humanos, cuatro –VPH, virus de Epstein-Barr (VEB), virus de la hepatitis B (VHB) y virus herpes del sarcoma de Kaposi, también llamado virus herpes humano 8– se han implicado como causa de cáncer humano. Un quinto virus, el poliomavirus de células de Merkel, se ha identificado en los carcinomas de células de Merkel y puede unirse pronto a la galería de indeseables; se describe en el capítulo 25. El virus herpes del sarcoma de Kaposi se trata en los capítulos 6 y 11. Aunque no es un virus ADN, el VHC también se asocia con el cáncer y se trata brevemente aquí.¹⁵⁷

Virus del papiloma humano. Se han identificado al menos 70 tipos de VPH genéticamente diferentes. Algunos tipos (p. ej., 1, 2, 4 y 7) causan papilomas escamosos benignos (verrugas) en humanos (v. capítulos 19 y 22). En cambio, los VPH de alto riesgo (p. ej., tipos 16 y 18) se han implicado en la génesis de varios cánceres, particularmente carcinoma de células escamosas del cuello uterino y la región anogenital.^{158,159} Por ello, el cáncer cervical es una enfermedad de transmisión sexual, causada por transmisión del VPH. Además, al menos un 20% de los cánceres orofaríngeos se asocian con el VPH. En contraste con los cánceres cervicales, las verrugas genitales tienen un bajo potencial maligno y se asocian con los VPH de bajo riesgo, predominantemente VPH-6 y VPH-11. Es interesante que en las verrugas benignas el genoma del VPH se conserva de forma episómica no integrada, mientras que en los cánceres el genoma del VPH se integra en el genoma del anfitrión, lo que sugiere que la integración del ADN vírico es importante para la transformación maligna. Como con el HTLV-1, el lugar de integración vírica en los cromosomas del anfitrión es aleatorio, pero el patrón de integración es clonal. Las células en las que se ha integrado el genoma vírico muestran significativamente más inestabilidad genómica. Además, puesto que el lugar de integración es aleatorio, no existe una asociación constante con un protooncogén del anfitrión. Más bien, la integración interrumpe el ADN vírico en el marco de lectura abierto E1/E2, conduciendo a la pérdida del represor vírico E2 y a la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7.

En efecto, el potencial oncogénico del VPH puede estar relacionado con los productos de dos genes víricos, E6 y E7. Juntos interaccionan con diversas proteínas reguladoras del crecimiento codificadas por

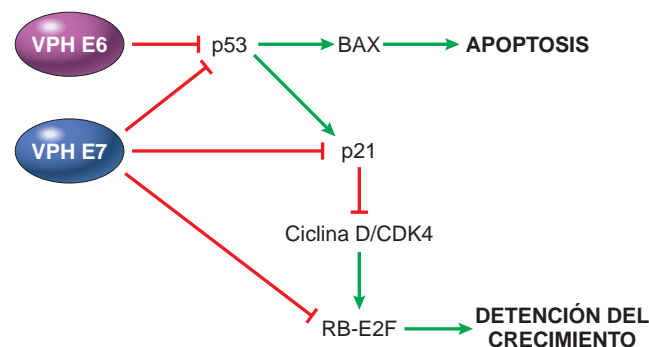


FIGURA 7-43 Efecto de las proteínas E6 y E7 del VPH sobre el ciclo celular. E6 y E7 intensifican la degradación de p53, causando un bloqueo de la apoptosis y disminución de la actividad del inhibidor del ciclo celular p21. E7 se asocia con p21 y evita su inhibición del complejo ciclina-CDK4; E7 puede unirse a RB, eliminando la restricción del ciclo celular. El efecto neto de las proteínas E6 y E7 del VPH es bloquear la apoptosis y eliminar las restricciones a la proliferación celular (v. fig. 7-29). (Modificado de Münger K, Howley PM: Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res* 89:213–228, 2002.)

protooncogenes y genes supresores tumorales (fig. 7-43). La proteína E7 se une a la proteína RB y desplaza los factores de transcripción E2F que normalmente están secuestrados por RB, promoviendo la progresión a través del ciclo celular. Cabe destacar que la proteína E7 de los tipos VPH de alto riesgo tiene una afinidad más alta por RB que E7 de los tipos VPH de bajo riesgo. E7 también inactiva los CDKI p21 y p27. Las proteínas E7 de los tipos VPH de alto riesgo (tipos 16, 18 y 31) también se unen a las ciclinas E y A, y supuestamente las activan. La proteína E6 tiene efectos complementarios. Se une y media la degradación de p53 y de BAX, un miembro proapoptótico de la familia BCL2, y activa la telomerasa. Como E7, E6 de los tipos VPH de alto riesgo tiene una mayor afinidad por p53 que E6 de los tipos VPH de bajo riesgo. Es interesante que la interacción E6-p53 pueda ofrecer algunas claves en relación con los polimorfismos y los factores de riesgo para el desarrollo del cáncer cervical. El gen p53 humano es polimórfico en el aminoácido 72, codificando un residuo de prolina o bien de arginina en esa posición. La variante p53 Arg72 es mucho más susceptible a la degradación por E6. No sorprendentemente, los individuos infectados con el polimorfismo Arg72 tienen más probabilidad de desarrollar carcinomas cervicales.¹⁶⁰

Para resumir, los VPH de alto riesgo expresan proteínas oncogénas que inactivan supresores tumorales, activan ciclinas, inhiben la apoptosis y se oponen a la senescencia celular. Por tanto, es evidente que muchos de los marcadores del cáncer comentados anteriormente son conducidos por proteínas del VPH. La primacía de la infección por VPH como causa de cáncer cervical se confirma por la eficacia de las vacunas anti-VPH en la prevención del cáncer cervical. Sin embargo, la infección por VPH por sí misma no es suficiente para la carcinogénesis. Por ejemplo, cuando los queratinocitos humanos son transfectados con ADN de VPH de los tipos 16, 18 o 31 *in vitro*, son inmortalizados, pero no forman tumores en animales de experimentación. La cotransfección con un gen RAS mutado da lugar a transformación maligna completa. Además de estos cofactores genéticos, con toda probabilidad el VPH también actúa en concierto con factores ambientales (v. capítulo 22). Estos incluyen tabaquismo, infecciones microbianas coexistentes, deficiencias dietéticas y cambios hormonales, todos los cuales se han implicado en la patogenia de los cánceres cervicales. Una elevada proporción de mujeres infectadas por VPH evitan la infección por mecanismos inmunológicos, pero algunas no lo hacen por razones desconocidas.

Virus de Epstein-Barr. El VEB, un miembro de la familia herpes, se ha implicado en la patogenia de varios tumores humanos: la forma africana del linfoma de Burkitt; los linfomas de células B en individuos inmunodeprimidos (particularmente en aquellos con infección por VIH o sometidos a tratamiento inmunosupresor tras trasplante de órganos); un subgrupo de linfoma de Hodgkin; carcinomas nasofaríngeos y algunos gástricos, y formas raras de linfomas de células T y linfomas de células NK (*natural killer*; células asesinas naturales).¹⁶¹ Excepto el carcinoma nasofaríngeo, todos los demás son tumores de células B. Estas neoplasias se revisan en otras partes de este libro; por ello, aquí sólo se trata su asociación con el VEB.

El VEB infecta los linfocitos B y posiblemente las células epiteliales de la orofaringe. El VEB usa el receptor del complemento CD21 para fijarse a las células B e infectarlas. La infección de las células B es latente; esto es, no existe replicación vírica y no mata las células, pero las células B infectadas de forma latente por el VEB son inmortalizadas y adquieren la capacidad para propagarse indefinidamente *in vitro*. La base molecular de las proliferaciones de células B inducidas por el VEB es compleja, pero, como con otros virus, implica el «secuestro» de varias vías de señal normales.¹⁶² Un gen del VEB, la proteína-1 latente de membrana (*LMP-1*), actúa como un oncogén, ya que su expresión en ratones transgénicos induce linfomas de células B. *LMP-1* se comporta como un receptor CD40 activo de forma constitutiva, un receptor clave de las señales de las células T cooperadoras que estimulan el crecimiento de las células B (v. capítulo 6). *LMP-1* activa las vías de señal NF- κ B y JAK/STAT, y promueve la supervivencia y proliferación de las células B, todo lo cual ocurre de forma autónoma (es decir, sin las células T ni otras señales del exterior) en las células B infectadas por VEB. Simultáneamente, *LMP-1* evita la apoptosis mediante activación de *BCL2*. Por ello, el virus «toma prestada» una vía de activación normal de las células B para expandir el fondo común de células infectadas de forma latente. Otro gen del VEB, *EBNA-2*, codifica una proteína nuclear que imita un receptor Notch activo constitutivamente. *EBNA-2* transactiva varios genes del anfitrión, incluyendo la ciclina D y la familia de protooncogenes *src*. Además, el genoma del VEB contiene una citocina vírica, vIL-10, que fue secuestrada del genoma del anfitrión. Esta citocina vírica puede impedir que las células T activen los macrófagos y monocitos, y se requiere para la transformación de las células B dependiente de VEB. En individuos inmunológicamente normales, la proliferación policlonal de células B conducida por VEB *in vivo* se controla fácilmente y el individuo permanece asintomático o bien desarrolla un episodio autolimitado de mononucleosis infecciosa (v. capítulo 8). La evasión del sistema inmunitario parece ser un paso clave en la oncogenia relacionada con el VEB.

El *linfoma de Burkitt* es una neoplasia de linfocitos B que es el tumor más frecuente de la infancia en África central y Nueva Guinea. Un linfoma morfológicamente idéntico aparece esporádicamente en todo el mundo. La asociación entre el linfoma de Burkitt endémico y el VEB es bastante intensa (fig. 7-44):

- Más del 90% de los tumores africanos llevan el genoma del VEB.
- Un 100% de los pacientes tiene títulos elevados de anticuerpos contra los antígenos capsulares víricos.
- Los títulos de anticuerpos séricos contra los antígenos capsulares víricos se correlacionan con el riesgo de desarrollar el tumor.

Aunque el VEB está íntimamente implicado como causa del linfoma de Burkitt, varias observaciones sugieren que también deben estar implicados factores adicionales.^{163,164} 1) La infección por VEB

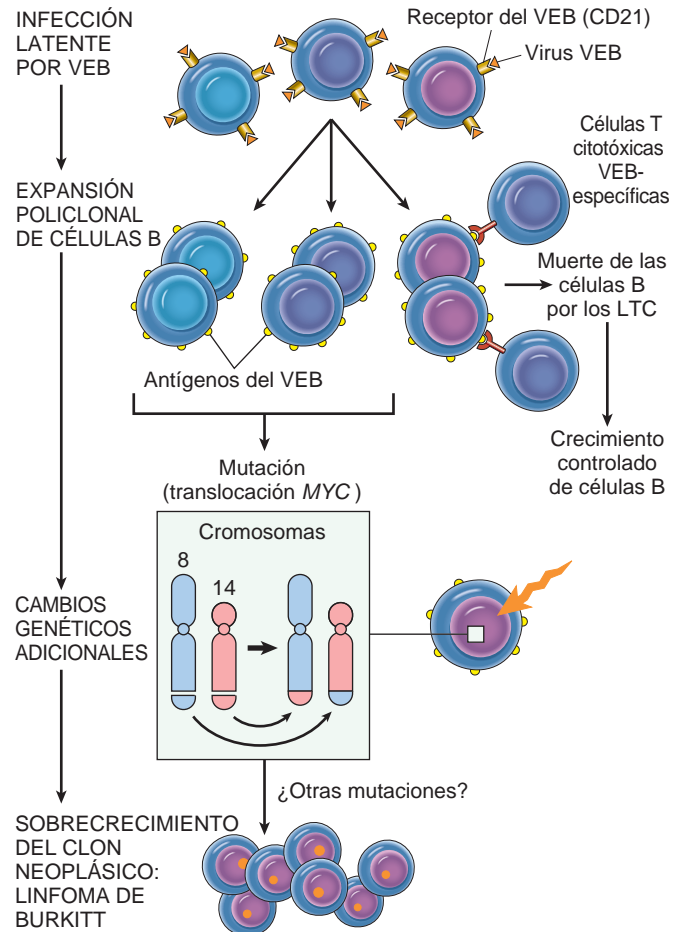


FIGURA 7-44 Posible evolución del linfoma de Burkitt inducido por VEB.

no está limitada a las localizaciones geográficas donde se encuentra el linfoma de Burkitt, sino que es un virus ubicuo que infecta asintóticamente a casi todos los humanos en todo el mundo. 2) El genoma del VEB se encuentra sólo en un 15-20% de los que sufren linfoma de Burkitt fuera de África. 3) Existen diferencias significativas en los patrones de expresión génica vírica en las líneas celulares B transformadas por VEB (pero no oncógenas) y en las células del linfoma de Burkitt. Lo que es más importante, las células de linfoma de Burkitt no expresan *LMP-1*, *EBNA2* ni otras proteínas del VEB que conducen el crecimiento y la inmortalización de las células B.

Dadas estas observaciones, ¿cómo contribuye entonces el VEB a la génesis del linfoma de Burkitt endémico? Un escenario plausible se muestra en la figura 7-44. En las regiones del mundo donde el linfoma de Burkitt es endémico, las infecciones concomitantes, como la malaria, afectan la competencia inmunitaria, permitiendo la proliferación mantenida de las células B. Finalmente, sin embargo, la inmunidad de células T dirigida contra antígenos del VEB como *EBNA2* y *LMP-1* elimina la mayor parte de las células infectadas por VEB, pero un pequeño número de células regula negativamente la expresión de estos antígenos inmunogénicos. Estas células persisten indefinidamente, incluso frente a una inmunidad normal. Las células del linfoma pueden surgir de esta población sólo con la adquisición de mutaciones específicas, principalmente translocaciones que activan el oncogén *c-MYC*. Debe tenerse en cuenta que en las áreas no endémicas, el 80% de los tumores no alberga el genoma del VEB,

pero todos los tumores poseen la t(8;14) u otras translocaciones que alteran la regulación de *c-MYC*. Esta observación sugiere que, aunque los linfomas de Burkitt no africanos están desencadenados por mecanismos diferentes al VEB, se desarrollan por vías oncógenas muy similares.

En resumen, en el caso del linfoma de Burkitt, parece que el VEB no es directamente oncógeno, pero actuando como un mitógeno policlonal de células B, establece el estado para la adquisición de la translocación t(8;14) y otras mutaciones que finalmente liberan las células de la regulación del crecimiento normal. En individuos normales, la infección por VEB se controla fácilmente por respuestas inmunitarias eficaces dirigidas contra antígenos víricos expresados en las membranas celulares. Por tanto, la inmensa mayoría de los individuos infectados permanecen asintomáticos o desarrollan una mononucleosis infecciosa autolimitada. En regiones de África, donde el linfoma de Burkitt es endémico, cofactores poco entendidos (p. ej., malaria crónica) pueden favorecer la adquisición de fenómenos genéticos [p. ej., la translocación t(8;14)] que conducen a la transformación.

El papel que ejerce el VEB es más directo en los linfomas de células B en pacientes inmunodeprimidos. Algunas personas con sida y aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor a largo plazo para prevenir el rechazo del aloinjerto presentan tumores de células B multifocales en el tejido linfóide o en el sistema nervioso central. Estos tumores son policlonales desde el principio, pero pueden desarrollarse en neoplasias monoclonales. En contraste con el linfoma de Burkitt, los tumores en pacientes inmunodeprimidos expresan uniformemente LMP-1 y EBNA2, que son reconocidos por las células T citotóxicas. Estas proliferaciones potencialmente letales pueden dominarse si el estado inmunológico del anfitrión mejora, como puede ocurrir con la retirada de los fármacos inmunosupresores en los receptores de trasplantes.

El carcinoma nasofaríngeo también se ha asociado con la infección por VEB. Este tumor es endémico en el sur de China, en algunas partes de África y en la población esquimal del Ártico. En contraste con el linfoma de Burkitt, el 100% de los carcinomas nasofaríngeos obtenidos de todas partes del mundo contiene ADN del VEB.¹⁶⁵ La integración vírica en las células del anfitrión es clonal, excluyendo así la posibilidad de que la infección por VEB ocurriera después del desarrollo del tumor. Los títulos de anticuerpos para los antígenos capsulares víricos están muy elevados y en áreas endémicas los pacientes desarrollan anticuerpos IgA antes de la aparición del tumor. La correlación del 100% entre el VEB y el carcinoma nasofaríngeo sugiere que el VEB¹¹⁰ desempeña un papel en la génesis de este tumor, pero (como con el tumor de Burkitt) la distribución geográfica limitada indica que los cofactores genéticos o ambientales, o ambos, también contribuyen al desarrollo del tumor. LMP-1 se expresa también en las células epiteliales. En estas células, como en las células B, LMP-1 activa la vía NF- κ B. Además, LMP-1 induce la expresión de factores proangiogénicos como VEGF, FGF-2, MMP9 y COX2, que pueden contribuir a la oncogenia. La relación del VEB con la patogenia del linfoma de Hodgkin se trata en el capítulo 13.

Virus de la hepatitis B y C. Los estudios epidemiológicos sugieren intensamente una asociación cercana entre la infección por VHB y la aparición de cáncer de hígado (v. capítulo 18). Se calcula que el 70-85% de los carcinomas hepatocelulares en todo el mundo son debidos a infección por VHB o VHC.^{111,166-168} El VHB es endémico en países del Lejano Oriente y África; proporcionalmente, estas áreas tienen la incidencia más elevada de carcinoma hepatocelular. A pesar de las convincentes pruebas epidemiológicas y experimentales, el modo de acción de estos virus en la oncogenia hepática no está

totalmente dilucidado. Los genomas del VHB y el VHC no codifican oncoproteínas víricas y, aunque el ADN del VHB se integra en el genoma humano, no existe un patrón constante de integración en las células del hígado. Efectivamente, los efectos oncógenos del VHB y el VHC son multifactoriales, pero el efecto dominante parece ser la inflamación crónica mediada inmunológicamente, llevando la muerte del hepatocito a regeneración y daño genómico. Aunque generalmente se piensa que el sistema inmunitario es protector, un trabajo reciente ha demostrado que en el contexto de inflamación crónica no resuelta, como ocurre en la hepatitis vírica o la gastritis crónica causada por *H. pylori* (v. más adelante), la respuesta inmunitaria puede hacerse maladaptativa, promoviendo la oncogenia.

Como con cualquier causa de lesión hepatocelular, la infección vírica crónica conduce a la proliferación compensadora de hepatocitos. Este proceso regenerativo es secundado por una plétora de factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas y otras sustancias bioactivas que son producidas por células inmunitarias activadas y promueven la supervivencia celular, la remodelación tisular y la angiogenia (v. capítulo 3). Las células inmunitarias activadas también producen otros mediadores, como especies de oxígeno reactivas, que son genotóxicas y mutagénicas. Un paso molecular clave parece ser la activación de la vía NF- κ B en los hepatocitos en respuesta a mediadores derivados de las células inmunitarias activadas. La activación de la vía NF- κ B en los hepatocitos bloquea la apoptosis, permitiendo que los hepatocitos en división sufran tensión genotóxica y acumulen mutaciones. Aunque este parece ser el mecanismo dominante en la patogenia del carcinoma hepatocelular inducido por virus, tanto el VHB como el VHC también contienen proteínas en su genoma que pueden promover más directamente el desarrollo del cáncer. El genoma del VHB contiene un gen conocido como *HBx*, que puede activar directa o indirectamente diversos factores de transcripción y varias vías de transducción de señal. Además, la integración vírica puede causar redistribuciones secundarias de los cromosomas, incluyendo deleciones múltiples que pueden albergar genes supresores tumorales desconocidos.

Aunque no es un virus ADN, el VHC también está fuertemente ligado a la patogenia del cáncer de hígado. Los mecanismos moleculares utilizados por VHC están menos definidos que los del VHB. Además de lesión celular hepática crónica y regeneración compensadora, los componentes del genoma del VHC, como la proteína del núcleo de VHC, pueden tener un efecto directo en la oncogenia, posiblemente activando diversas vías de transducción de la señal que promueven el crecimiento.

Helicobacter pylori

En un principio incriminado como causa de úlcera péptica, *H. pylori* ha adquirido ahora la dudosa distinción de ser la primera bacteria clasificada como cancerígena. Efectivamente, la infección por *H. pylori* está implicada en la génesis tanto de adenocarcinomas gástricos como de linfomas gástricos.¹⁶⁹

El escenario para el desarrollo del adenocarcinoma gástrico es similar al del cáncer hepático inducido por VHB y VHC. Implica una proliferación celular epitelial aumentada en el seno de inflamación crónica. Como en la hepatitis vírica, el entorno inflamatorio contiene numerosas sustancias genotóxicas, como especies reactivas de oxígeno. Existe una gastritis crónica inicial, seguida de atrofia gástrica, metaplasia intestinal de las células de revestimiento, displasia y cáncer. Esta secuencia lleva décadas hasta finalizarse y aparece sólo en el 3% de los pacientes infectados. Como VHB y VHC, el genoma de *H. pylori* también contiene genes implicados directamente en la oncogenia.

Se ha demostrado que las cepas asociadas con adenocarcinoma gástrico contienen una «isla de patogenicidad» que contiene un gen A asociado a citotoxina (*CagA*). Aunque *H. pylori* no es invasivo, *CagA* penetra en las células epiteliales gástricas, donde tiene una diversidad de efectos, incluyendo la iniciación de una cascada de señales que imita la estimulación no regulada por factor de crecimiento.

Como se mencionó anteriormente, *H. pylori* también se asocia a un aumento de riesgo de linfomas gástricos. Los linfomas gástricos se originan en las células B y, debido a que los tumores recapitulan algunas de las características de las placas de Peyer, con frecuencia se llaman linfomas del tejido linfoide asociado a la mucosa, o maltomas (que también se tratan en los capítulos 13 y 17). Su patogenia molecular se comprende de forma incompleta, pero parece implicar factores de *H. pylori* específicos de cepa, así como factores genéticos del anfitrión, como polimorfismos en los promotores de las citocinas inflamatorias como la IL-1 β y el factor de necrosis tumoral (TNF). Se piensa que la infección por *H. pylori* conduce a la aparición de células T reactivas a *H. pylori*, las cuales, a su vez, estimulan una proliferación policlonal de células B. En las infecciones crónicas pueden adquirirse mutaciones actualmente desconocidas que dan una ventaja en el crecimiento a células individuales. Estas células crecen en un «MAL-Toma» monoclonal que, no obstante, sigue siendo dependiente de la estimulación por las células T de las vías celulares B que activan el factor de transcripción NF- κ B. En esta fase, la erradicación de *H. pylori* mediante tratamiento antibiótico «cura» el linfoma eliminando el estímulo antigénico para las células T. En fases tardías, sin embargo, pueden adquirirse mutaciones adicionales, como una translocación (11;18), que causa una activación constitutiva de NF- κ B. En este punto, el MAL-Toma ya no requiere el estímulo antigénico de la bacteria para el crecimiento y la supervivencia, y desarrolla la capacidad de diseminarse más allá del estómago a otros tejidos.

Defensa del anfitrión contra los tumores: inmunidad tumoral

La idea de que los tumores no son enteramente propios y pueden ser reconocidos por el sistema inmunitario fue concebida por Paul Ehrlich, quien propuso que el reconocimiento inmunitario de las células tumorales autólogas puede ser capaz de eliminar tumores. Posteriormente, Lewis Thomas y Macfarlane Burnet formalizaron este concepto acuñando el término *vigilancia inmunitaria*, que implica que una función normal del sistema inmunitario es vigilar el organismo ante la aparición de células malignas y destruirlas.^{170,171} Esta idea ha sido apoyada por muchas observaciones, como la aparición de infiltrados linfocitarios alrededor de los tumores y en los ganglios linfáticos que drenan las localizaciones del cáncer; los resultados experimentales, principalmente con tumores trasplantados; el aumento de incidencia de algunos cánceres en individuos inmunodeprimidos; y la demostración directa de células T y anticuerpos específicos frente a tumores en los pacientes. El hecho de que los cánceres aparezcan en individuos inmunocompetentes sugiere que la vigilancia inmunitaria es imperfecta; sin embargo, el que algunos tumores evadan esta vigilancia no excluye la posibilidad de que otros puedan haber sido abortados.¹⁷² El concepto de vigilancia inmunitaria tumoral se ha extendido últimamente para abarcar no sólo el papel protector del sistema inmunitario en el desarrollo tumoral, sino también el efecto del sistema inmunitario en la selección de variantes tumorales.^{173,174} Estas variantes tienen una inmunogenicidad reducida y pueden escapar más fácilmente de la detección y el

rechazo inmunológico. El término *inmunoección del cáncer* se utiliza ahora para describir los efectos del sistema inmunitario para prevenir la formación tumoral y también para «esculpir» las propiedades inmunogénicas de los tumores para seleccionar las células tumorales que escapan de la eliminación inmunitaria.¹⁷⁵

En el siguiente apartado exploramos algunas de las cuestiones importantes acerca de la inmunidad tumoral: ¿Cuál es la naturaleza de los antígenos tumorales? ¿Qué sistemas efectores del anfitrión pueden reconocer las células tumorales? ¿Es eficaz la inmunidad antitumoral contra las neoplasias espontáneas? ¿Pueden explotarse las reacciones inmunitarias contra los tumores para inmunoterapia?

ANTÍGENOS TUMORALES

Los antígenos que desencadenan una respuesta inmunitaria se han demostrado en muchos tumores inducidos experimentalmente y en algunos cánceres humanos.¹⁷⁶ Inicialmente, fueron clasificados extensamente en dos grupos basándose en sus patrones de expresión: *antígenos específicos de tumores*, que sólo están presentes en las células tumorales y no en ninguna célula normal, y *antígenos asociados a tumores*, que están presentes en las células tumorales y también en algunas células normales. Esta clasificación, sin embargo, es imperfecta, porque resultó que muchos antígenos que se pensaba eran específicos de tumores se expresaban también en algunas células normales. La clasificación moderna de los antígenos tumorales se basa en su estructura molecular y su origen.

Los primeros intentos para purificar y caracterizar los antígenos tumorales se basaron en producir anticuerpos monoclonales específicos para las células tumorales y definir los antígenos que reconocían estos anticuerpos. Un importante avance en el campo fue el desarrollo de técnicas para identificar antígenos tumorales que eran reconocidos por los linfocitos T citotóxicos (LTC), porque los LTC son el principal mecanismo de defensa inmunitaria contra los tumores. Recuérdese que los LTC reconocen péptidos derivados de proteínas citoplasmáticas, que se presentan unidos a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) clase I (v. capítulo 6). A continuación describimos las principales clases de antígenos tumorales (fig. 7-45).

Productos de genes mutados. La transformación neoplásica, como hemos comentado, deriva de alteraciones genéticas en los protooncogenes y genes supresores tumorales; estas proteínas mutadas representan antígenos que nunca han sido vistos por el sistema inmunitario y, por tanto, pueden ser reconocidas como no propias.^{177,178} Adicionalmente, debido a la inestabilidad genética de las células tumorales, en estas células pueden estar mutados muchos genes diferentes, incluyendo genes cuyos productos no están relacionados con el fenotipo transformado y tienen una función no conocida. Los productos de estos genes mutados también pueden ser antígenos tumorales potenciales. Los productos de protooncogenes alterados, genes supresores tumorales u otros genes mutados no asociados con transformación se sintetizan en el citoplasma de las células tumorales y, como cualquier proteína citoplasmática, pueden entrar en la vía de procesamiento de antígenos del CPH clase I y ser reconocidos por las células T CD8+. Además, estas proteínas pueden entrar en la vía de procesamiento de antígenos clase II en las células presentadoras de antígenos que han fagocitado las células tumorales muertas y, por tanto, ser reconocidas también por las células T CD4+. Dado que estas proteínas alteradas no están presentes en las células normales, no inducen autotolerancia. Algunos pacientes con cáncer tienen células T CD4+ y CD8+ circulantes que pueden responder a los productos de oncogenes mutados, como las

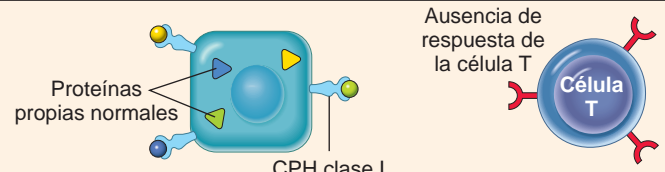
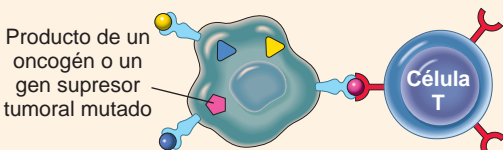
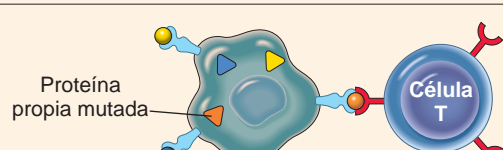
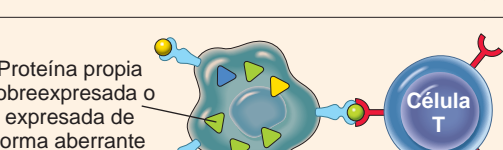

La célula anfitriona normal presenta múltiples antígenos propios asociados al CPH		EJEMPLOS
Células tumorales que expresan diferentes tipos de antígenos tumorales		Productos del oncogén: RAS mutado, proteínas de fusión BCR/ABL Productos del gen supresor tumoral: proteína p53 mutada
		Varias proteínas mutantes en tumores animales inducidos por carcinógenos o radiación; varias proteínas mutadas en melanomas
		Sobreexpresadas: tirosinasa, gp100, MART en melanomas Expresadas de forma aberrante: antígenos testiculares del cáncer (MAGE, BAGE)
		Proteínas E6, E7 del virus del papiloma humano en el carcinoma cervical; proteínas EBNA en el linfoma inducido por VEB

FIGURA 7-45 Antígenos tumorales reconocidos por las células T CD8+. (Modificado de Abbas AK, Lichtman AH: Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

proteínas RAS, p53 y BCR-ABL. En animales, la inmunización con proteínas RAS o p53 mutadas induce los LTC y respuestas de rechazo contra los tumores que expresan estas mutantes. Sin embargo, estas oncoproteínas no parecen ser las principales dianas de los LTC específicos de tumor en la mayoría de los pacientes.

Sobreexpresión o expresión aberrante de proteínas celulares. Los antígenos tumorales pueden ser proteínas celulares normales que se expresan anómalamente en las células tumorales y provocan respuestas inmunitarias. En un subgrupo de melanomas humanos, algunos antígenos tumorales son proteínas estructuralmente normales que se producen en niveles bajos en las células normales y están sobreexpresadas en las células tumorales. Uno de estos antígenos es tirosinasa, una enzima implicada en la biosíntesis de melanina, que sólo se expresa en los melanocitos normales y en los melanomas.¹⁷⁹ Las células T de los pacientes con melanoma reconocen los péptidos derivados de tirosinasa, haciendo surgir la posibilidad de que las vacunas de tirosinasa puedan estimular estas respuestas a los melanomas; los ensayos clínicos con estas vacunas están en marcha. Puede ser sorprendente que estos pacientes sean capaces de responder a un autoantígeno normal. La explicación probable es que la tirosinasa se produce normalmente en tan pequeña cantidad y en tan pocas células que no es reconocida por el sistema inmunitario y no consigue inducir tolerancia.

Otro grupo, los antígenos «testiculares del cáncer», están codificados por genes que son silentes en los tejidos adultos, excepto los testículos, lo que justifica su nombre. Aunque la proteína está pre-

sente en el testículo, no se expresa en la superficie celular de forma antigénica, porque el esperma no expresa antígenos del CPH clase I. Por ello, con todo propósito práctico, estos antígenos son específicos de tumores. Es prototípica de este grupo la familia del gen antigénico del melanoma (MAGE). Aunque descrito originalmente en melanomas, los antígenos MAGE se expresan en diversos tipos de tumores. Por ejemplo, MAGE-1 se expresa en el 37% de los melanomas y en un número variable de carcinomas de pulmón, hígado, estómago y esófago.¹⁸⁰ En otros tumores se han detectado antígenos similares, llamados GAGE, BAGE y RAGE.

Antígenos tumorales producidos por virus oncogénicos. Como hemos comentado, varios virus se asocian a los cánceres. No es sorprendente que estos virus produzcan proteínas que son reconocidas como extrañas por el sistema inmunitario. Los más potentes de estos antígenos son proteínas producidas por virus ADN latentes; ejemplos en humanos incluyen el VPH y el VEB. Existen pruebas abundantes de que los LTC reconocen antígenos de estos virus y que un sistema inmunitario competente tiene un papel en la vigilancia contra los tumores inducidos por virus debido a su capacidad para reconocer y matar las células infectadas por virus. De hecho, el concepto de vigilancia inmunitaria contra los tumores se establece mejor para los tumores inducidos por virus ADN. En efecto, las vacunas contra antígenos del VPH son eficaces para prevenir cánceres cervicales en mujeres jóvenes.

Antígenos oncofetales. Los antígenos oncofetales son proteínas que se expresan en niveles altos en las células cancerosas y normales

en desarrollo (fetales), pero no en los tejidos adultos. Se cree que los genes que codifican estas proteínas están silenciados durante el desarrollo, y que su represión se libera con la transformación maligna. Los antígenos oncofetales se identificaron con anticuerpos originados en otras especies, y su importancia fundamental es que proporcionan marcadores que ayudan al diagnóstico tumoral. A medida que han mejorado las técnicas para detectar estos antígenos, se ha hecho claro que su expresión en adultos no está limitada a los tumores. La concentración de estas proteínas está incrementada en los tejidos y en la circulación en varias enfermedades inflamatorias, y se encuentran en pequeñas cantidades incluso en los tejidos normales. No existe evidencia de que los antígenos oncofetales sean inductores o dianas importantes de la inmunidad antitumoral. Los dos antígenos oncofetales más rigurosamente caracterizados son el antígeno carcinoembrionario (CEA) y la α -fetoproteína (AFP). Estos se tratan en el apartado «Marcadores tumorales».

Glucolípidos y glucoproteínas de superficie celular alterados. La mayoría de los tumores humanos y experimentales expresan niveles más altos de los normales y/o formas anormales de glucoproteínas y glucolípidos de superficie, que pueden ser marcadores diagnósticos y dianas para el tratamiento. Estas moléculas alteradas incluyen gangliósidos, antígenos de grupo sanguíneo y mucinas. Muchos anticuerpos se han originado en animales que reconocen los grupos hidratos de carbono o núcleos peptídicos de estas moléculas. Aunque la mayoría de los epítomos reconocidos por estos anticuerpos no se expresan específicamente en los tumores, están presentes a niveles más elevados en las células cancerosas que en las células normales. Esta clase de antígenos es una diana para el tratamiento del cáncer con anticuerpos específicos.

Entre los glucolípidos que se expresan a altos niveles en los melanomas están los gangliósidos GM₂, GD₂ y GD₃. En pacientes con melanoma, están en marcha ensayos clínicos de anticuerpos anti-GM₂ y anti-GD₃, e inmunización con vacunas que contienen GM₂. Las mucinas son glucoproteínas de alto peso molecular que contienen numerosas cadenas laterales de hidratos de carbono unidas a O en un núcleo polipeptídico. Los tumores a menudo tienen una desregulación de la expresión de las enzimas que sintetizan estas cadenas laterales de hidratos de carbono, lo que conduce a la aparición de epítomos específicos del tumor en las cadenas laterales de hidratos de carbono o en el núcleo polipeptídico anormalmente expuesto. Varias mucinas han sido el foco de estudios diagnósticos y terapéuticos, incluyendo CA-125 y CA-19-9, expresados en carcinomas ováricos, y MUC-1, expresado en carcinomas de mama. Al contrario que muchas mucinas, MUC-1 es una proteína integral de membrana que normalmente se expresa sólo en la superficie apical del epitelio ductal mamario, una localización que está relativamente secuestrada del sistema inmunitario. En los carcinomas ductales de mama, sin embargo, la molécula se expresa de forma no polarizada y contiene nuevos epítomos de hidratos de carbono y peptídicos específicos del tumor detectables por anticuerpos monoclonales de ratón. Los epítomos peptídicos inducen respuestas tanto de anticuerpos como de células T en pacientes con cáncer y, por ello, se están considerando como candidatos para vacunas tumorales.

Antígenos de diferenciación específicos del tipo celular. Los tumores expresan moléculas que normalmente están presentes en las células de origen. Estos antígenos se llaman *antígenos de diferenciación*, porque son específicos para estirpes o fases de diferenciación particulares de diversos tipos celulares. Estos antígenos de diferenciación son típicamente autoantígenos normales y, por ello, no inducen una respuesta inmunitaria en los anfitriones portadores de tumores. Tienen importancia como dianas potenciales para inmunoterapia y

para identificar el tejido de origen de los tumores. Por ejemplo, los linfomas pueden diagnosticarse como tumores derivados de células B por la detección de marcadores de superficie característicos de esta estirpe, como CD20. Los anticuerpos contra CD20 también se utilizan para la inmunoterapia tumoral. Estos también matan las células B normales, pero, dado que las células madre hematopoyéticas están preservadas, finalmente surgen nuevas células B. Los determinantes idiotípicos de la inmunoglobulina de superficie de una población clonal de células B son marcadores para ese clon de células B, porque todas las demás células B expresan diferentes idiotipos. Por ello, el idiotipo de inmunoglobulina es un antígeno tumoral altamente específico para los linfomas y leucemias de células B.

MECANISMOS EFECTORES ANTITUMORALES

La inmunidad mediada por células es el mecanismo antitumoral dominante *in vivo*. Aunque pueden formarse anticuerpos contra los tumores, no existen pruebas de que desempeñen un papel protector en condiciones fisiológicas. Los efectores celulares que median la inmunidad se describieron en el capítulo 6, de modo que aquí sólo es necesario caracterizarlos brevemente.

- **Linfocitos T citotóxicos:** el efecto antitumoral de las células T citotóxicas que reaccionan contra los antígenos tumorales está bien establecido en tumores inducidos experimentalmente. En humanos, los LTC CD8⁺ tienen un papel protector contra las neoplasias asociadas a virus (p. ej., tumores inducidos por VEB y VPH) y se han demostrado en la sangre e infiltrados tumorales de pacientes con cáncer. En algunos casos, estas células T CD8⁺ no se desarrollan espontáneamente *in vivo*, pero pueden generarse por inmunización con células dendríticas pulsadas con antígeno tumoral.
- **Células NK (natural killer):** las células NK son linfocitos que son capaces de destruir las células tumorales sin sensibilización previa y, por ello, pueden proporcionar la primera línea de defensa contra las células tumorales.¹⁸¹ Después de la activación con IL-2 e IL-5, las células NK pueden lisar una gran variedad de tumores humanos, incluyendo muchos que parecen ser no inmunogénicos para las células T. Las células T y las células NK parecen proporcionar mecanismos antitumorales complementarios. Los tumores que no consiguen expresar los antígenos del CPH clase I no pueden ser reconocidos por las células T, pero estos tumores pueden inducir las células NK, porque estas últimas son inhibidas por el reconocimiento de las moléculas de clase I autólogas normales (v. capítulo 6). Los receptores desencadenantes de las células NK son extremadamente diversos y pertenecen a varias familias de genes. Las proteínas NKG2D expresadas en las células NK y algunas células T son importantes receptores de activación. Reconocen antígenos inducidos por tensión que se expresan en las células tumorales y las células que han sufrido daño del ADN, y tienen riesgo de transformación neoplásica.
- **Macrófagos:** los macrófagos activados muestran citotoxicidad contra las células tumorales *in vitro*. Las células T, las células NK y los macrófagos pueden colaborar en la reactividad antitumoral, porque el interferón- γ , una citocina secretada por las células T y las células NK, es un potente activador de los macrófagos. Los macrófagos activados pueden matar tumores por mecanismos similares a los usados para matar los microbios (p. ej., producción de metabolitos reactivos del oxígeno; capítulo 2) o mediante la secreción de TNF.
- **Anticuerpos:** aunque no existe evidencia de los efectos protectores de los anticuerpos antitumorales contra tumores espontáneos, la

administración de anticuerpos monoclonales contra las células tumorales puede ser eficaz terapéuticamente. Un anticuerpo monoclonal contra CD20, un antígeno de superficie de las células B, se utiliza extensamente para el tratamiento de los linfomas.

VIGILANCIA Y EVASIÓN INMUNITARIA

Dados los muchos mecanismos antitumorales potenciales, ¿existe alguna prueba de que operen *in vivo* para impedir que surjan las neoplasias? El argumento más potente para la existencia de la vigilancia inmunitaria es el aumento de frecuencia de cánceres en anfitriones inmunodeprimidos. Aproximadamente un 5% de las personas con inmunodeficiencias congénitas desarrolla cánceres, cerca de 200 veces la frecuencia en individuos inmunocompetentes. Los receptores de trasplantes con inmunosupresión y las personas con sida también tienen una incidencia aumentada de tumores malignos. La mayoría (pero no todas) de estas neoplasias son linfomas, a menudo linfomas de células B grandes difusos. Particularmente ilustrativo es el raro trastorno de inmunodeficiencia recesivo ligado a X denominado LPX (*síndrome linfoproliferativo ligado a X*), causado por mutaciones en el gen que codifica una proteína adaptadora (*SAP*) que participa en las vías de señal de los linfocitos.¹⁸² Cuando los niños afectados desarrollan una infección por VEB, esta infección no toma la forma autolimitada habitual de mononucleosis infecciosa, sino que desarrolla una forma crónica o en ocasiones fatal de mononucleosis infecciosa o, lo que es incluso peor, un linfoma de células B.

La mayoría de los cánceres aparecen en personas que no sufren ninguna inmunodeficiencia patente. Es evidente, entonces, que *las células tumorales deben desarrollar mecanismos para escapar o evadir el sistema inmunitario* en anfitriones inmunocompetentes. Pueden ser operativos varios de estos mecanismos (fig. 7-46).

- **Sobrecrecimiento selectivo de variantes antígeno-negativas:** durante la progresión tumoral, pueden eliminarse subclones muy inmunogénicos.
- **Pérdida o reducción de la expresión de moléculas del CPH:** las células tumorales pueden no conseguir expresar niveles normales de moléculas HLA clase I, escapando, por ello, del ataque por las células T citotóxicas. Estas células, sin embargo, pueden inducir las células NK.
- **Falta de coestimulación:** puede recordarse que la sensibilización de las células T requiere dos señales, una por un péptido extraño presentado por las moléculas del CPH, y la otra por moléculas coestimuladoras (v. capítulo 6); aunque las células tumorales pueden expresar antígenos peptídicos con moléculas de clase I, a menudo no expresan moléculas coestimuladoras. Esto no sólo evita la sensibilización, sino que también hace anérgicas las células T o, lo que es peor, causa que sufran apoptosis. Para evitar este problema, se está intentando inmunizar a los pacientes con células tumorales autólogas que han sido transfectadas con el gen para la molécula coestimuladora B7-1 (CD 80). En otro abordaje, se infunden células dendríticas autólogas expandidas *in vitro* y pulsadas con antígenos tumorales (p. ej., MAGE1) en pacientes con cáncer. Puesto que las células dendríticas expresan niveles altos de moléculas coestimuladoras, es de esperar que esta inmunización estimule a las células T antitumorales.
- **Inmunosupresión:** muchos agentes oncógenos (p. ej., sustancias químicas y radiación ionizante) suprimen las respuestas inmunitarias del anfitrión. Los tumores o los productos tumorales también pueden ser inmunosupresores. Por ejemplo, TGF- β , secretado en grandes cantidades por muchos tumores, es un

potente inmunosupresor. En algunos casos, la respuesta inmunitaria inducida por el tumor puede inhibir la inmunidad tumoral. Se han descrito varios mecanismos de tal inhibición. Por ejemplo, el reconocimiento de las células tumorales puede conducir a un engranaje del receptor inhibitorio de las células T, CTLA4, o a la activación de células T reguladoras que suprimen las respuestas inmunitarias.

- **Enmascaramiento del antígeno:** los antígenos de superficie celular de los tumores pueden estar ocultos del sistema inmunitario, o enmascarados, por moléculas del glucocáliz, como mucopolisacáridos, que contienen ácido siálico. Esto puede ser consecuencia del hecho de que las células tumorales a menudo expresan más de estas moléculas del glucocáliz que las células normales.
- **Apoptosis de las células T citotóxicas:** algunos melanomas y carcinomas hepatocelulares expresan FasL. Se ha postulado que estos tumores matan los linfocitos que expresan Fas cuando entran en contacto con ellos, eliminando así las células T específicas de tumor.¹⁸³

Por ello, parece que no existe escasez de mecanismos por los cuales las células tumorales pueden burlar al anfitrión y prosperar a pesar de un sistema inmunitario intacto.

Merece la pena mencionar que, aunque gran parte de la atención en el campo de la inmunidad tumoral se ha centrado en los mecanismos por los cuales el sistema inmunitario del anfitrión se defiende contra los tumores, existen ciertas pruebas recientes de que, paradójicamente, el sistema inmunitario puede promover el crecimiento de los tumores.¹⁸⁴ Es posible que los linfocitos y macrófagos activados produzcan factores de crecimiento para las células tumorales, y que las células T reguladoras y ciertos subtipos de macrófagos puedan suprimir la respuesta del anfitrión a los tumores. También pueden producirse algunas enzimas, como las MMP, que refuerzan la invasión tumoral. Aprovechar las acciones protectoras del sistema inmunitario y abolir su capacidad para aumentar el crecimiento tumoral son obviamente objetivos importantes de los inmunólogos y oncólogos.

Aspectos clínicos de la neoplasia

En último término, la importancia de las neoplasias radica en sus efectos en los pacientes. Aunque los tumores malignos naturalmente son más amenazantes que los tumores benignos, cualquier tumor, incluso uno benigno, puede causar morbilidad y mortalidad. En efecto, tanto los tumores malignos como los benignos pueden causar problemas debido a: 1) la localización y compresión de las estructuras adyacentes; 2) actividad funcional, como síntesis de hormonas o desarrollo de síndromes paraneoplásicos; 3) hemorragia e infecciones cuando el tumor ulcera las superficies adyacentes; 4) síntomas que derivan de rotura o infarto, y 5) caquexia o consunción.

Efectos locales y hormonales

La localización es crucial tanto en los tumores benignos como malignos. Un pequeño adenoma (1 cm) hipofisario, aunque benigno y posiblemente no funcionante, puede comprimir y destruir la glándula normal circundante y, por tanto, conducir a un hipopituitarismo serio. Los cánceres que se originan en una glándula endocrina o que metastatizan en ella pueden causar una insuficiencia endocrina por destrucción de la glándula. Las neoplasias del intestino, tanto benignas como malignas, pueden causar obstrucción a medida que aumentan de tamaño. Infrecuentemente, los movimientos peristálticos pliegan

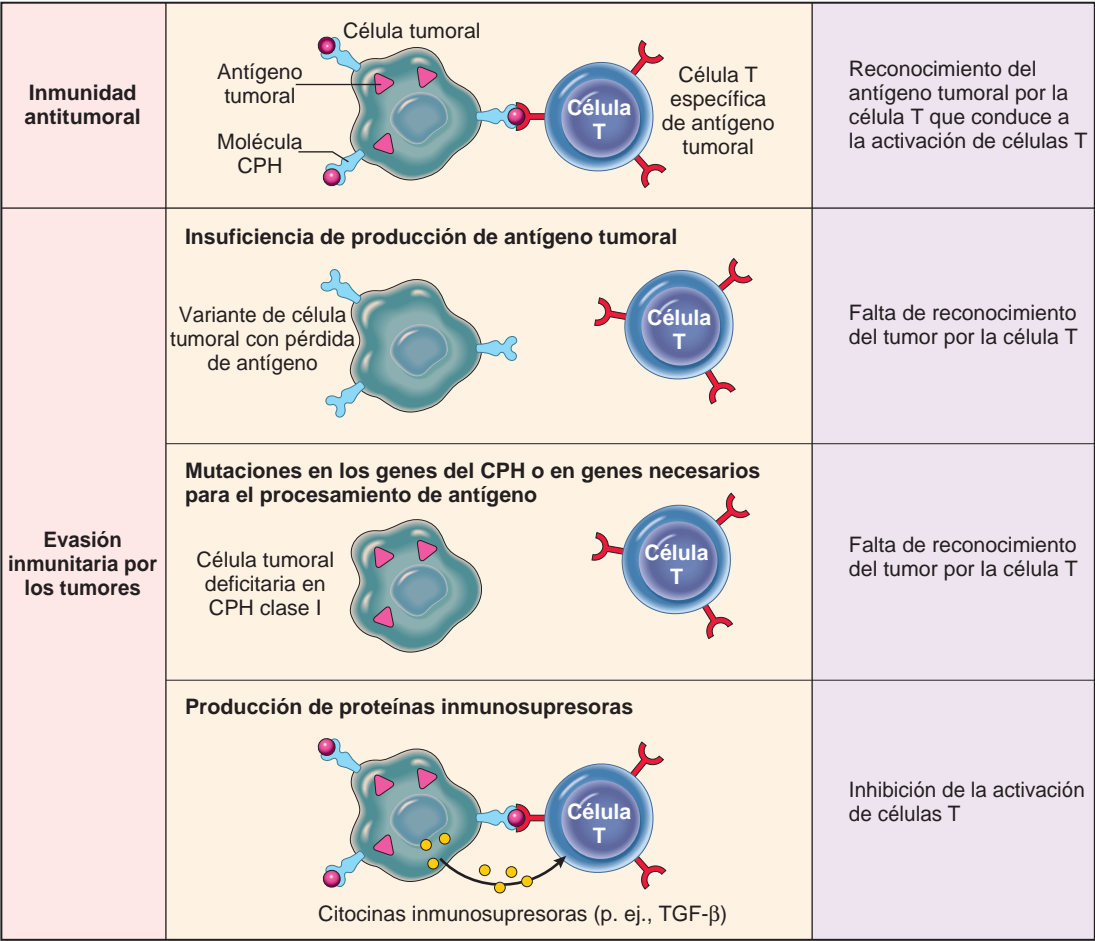


FIGURA 7-46 Mecanismos por los cuales los tumores evaden el sistema inmunitario. (Reproducido a partir de Abbas AK, Lichtman AH: Cellular and Molecular Immunology, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2003.)

la neoplasia y el segmento afectado en el segmento caudal, produciendo una obstrucción por intususcepción (v. capítulo 17).

La producción hormonal se observa en las neoplasias benignas y malignas que se originan en las glándulas endocrinas. Esta actividad funcional es más típica de los tumores benignos que de los malignos, los cuales pueden estar lo suficientemente indiferenciados para haber perdido esta capacidad. Un adenoma benigno de células beta de los islotes pancreáticos menor de 1 cm de diámetro puede producir insulina suficiente para causar una hipoglucemia fatal. Además, los tumores no endocrinos pueden elaborar hormonas o productos similares a hormonas y dar lugar a síndromes paraneoplásicos (comentados más tarde). El crecimiento erosivo y destructivo de los cánceres o la presión expansiva de un tumor benigno sobre cualquier superficie natural, como la piel o la mucosa del intestino, pueden causar ulceraciones, infecciones secundarias y hemorragia. Las melenas (sangre en las heces) y la hematuria, por ejemplo, son características de las neoplasias del intestino y el aparato urinario. Las neoplasias, benignas así como malignas, pueden causar problemas de diversas formas, pero todas son mucho menos frecuentes que la caquexia de los tumores malignos.

Caquexia cancerosa

Los individuos con cáncer sufren frecuentemente una pérdida progresiva de grasa corporal y de masa corporal magra acompañada de

debilidad profunda, anorexia y anemia, lo que se denomina *caquexia*. Al contrario que la inanición, la pérdida de peso observada en la caquexia resulta igualmente de la pérdida de grasa y músculo. Existe cierta correlación entre la carga tumoral y la gravedad de la caquexia. Sin embargo, la caquexia no está causada por las demandas nutricionales del tumor. En personas con cáncer, el metabolismo basal está aumentado, a pesar de la reducción de la ingesta alimentaria. Esto contrasta con la reducción del metabolismo que aparece como respuesta adaptativa en la inanición. Aunque los pacientes con cáncer con frecuencia están anoréxicos, la caquexia probablemente deriva de la acción de factores solubles, como las citocinas producidas por el tumor y el anfitrión, más que de la ingesta alimentaria reducida. La base de estas anomalías metabólicas no se comprende totalmente. Se sospecha que el TNF producido por los macrófagos en respuesta a las células tumorales o por las propias células tumorales media la caquexia. El TNF en elevadas concentraciones puede movilizar las grasas de los depósitos tisulares y suprimir el apetito; ambas actividades contribuirían a la caquexia. Otras citocinas, como IL-1, interferón-γ y factor inhibitorio de la leucemia, actúan sinérgicamente con TNF. Adicionalmente, otros factores solubles producidos por los tumores, como el factor inductor de proteólisis y un factor movilizador de lípidos, incrementan el catabolismo del músculo y el tejido adiposo.¹⁸⁵ Estos factores reducen la síntesis de proteínas al disminuir la traducción del ARNm y estimular el catabolismo proteico a través de la activación de la vía ubiquitina-proteasoma dependiente de ATP.

Ahora se piensa que existe un equilibrio entre los factores que regulan la hipertrofia muscular, como IGF, y los factores que regulan el catabolismo muscular. En la caquexia, estos mecanismos homeostáticos están alterados, inclinando las balanzas hacia los factores caquéticos. Actualmente no existe otro tratamiento satisfactorio para la caquexia cancerosa que eliminar la causa subyacente, el tumor. Sin embargo, la caquexia dificulta claramente la quimioterapia eficaz, al reducir las dosis que pueden administrarse. Además, se ha calculado que un tercio de las muertes por cáncer son atribuibles a caquexia más que debidas directamente a la propia carga tumoral. La identificación de los mecanismos tumorales implicados en la caquexia cancerosa puede permitir el tratamiento de la propia caquexia.

Síndromes paraneoplásicos

Los complejos sintomáticos en los individuos portadores de cáncer que no pueden explicarse fácilmente por la extensión local o la diseminación a distancia del tumor o bien por la elaboración de hormonas autóctonas del tejido en el que se origina el tumor se conocen como *síndromes paraneoplásicos*.¹⁸⁶ Estos aparecen aproximadamente en el 10% de las personas con enfermedad maligna. A pesar de su relativa infrecuencia, los síndromes paraneoplásicos son importantes de reconocer por varias razones:

- Pueden representar la manifestación más precoz de una neoplasia oculta.
- En pacientes afectados, pueden suponer un problema clínico significativo e incluso resultar mortales.
- Pueden imitar una enfermedad metastásica y, por ello, confundir el tratamiento.

En la tabla 7-11 se presenta una clasificación de los síndromes paraneoplásicos y sus supuestos orígenes. Siguen unos pocos comentarios de algunos de los síndromes más frecuentes e interesantes.

Las *endocrinopatías* son síndromes paraneoplásicos que se encuentran frecuentemente.¹⁸⁷ Puesto que las células cancerosas no son de origen endocrino, la actividad funcional se denomina *producción hormonal ectópica*. El síndrome de Cushing es la endocrinopatía más frecuente. Aproximadamente el 50% de los individuos con esta endocrinopatía tienen un carcinoma de pulmón, principalmente de tipo células pequeñas. Está causado por una producción excesiva de corticotropina o péptidos similares a corticotropina. El precursor de corticotropina es una gran molécula conocida como proopiomelanocortina. Los pacientes con cáncer de pulmón con síndrome de Cushing tienen niveles séricos elevados de proopiomelanocortina y de corticotropina. La primera no se encuentra en el suero de pacientes con exceso de corticotropina producida por la hipófisis.

La *hipercalcemia* es probablemente el síndrome paraneoplásico más frecuente; claramente, la hipercalcemia sintomática se relaciona más a menudo con alguna forma de cáncer que con hiperparatiroidismo. En la hipercalcemia asociada al cáncer están implicados dos procesos generales: 1) osteólisis inducida por el cáncer, bien primario en el hueso, como el mieloma múltiple, o metastásico en el hueso desde cualquier lesión primaria, y 2) producción de sustancias humores calcémicas por neoplasias extraóseas. *La hipercalcemia debida a metástasis esqueléticas no es un síndrome paraneoplásico*.

Varios factores humores se han asociado con la hipercalcemia paraneoplásica de los tumores malignos. El más importante, la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), es una molécula relacionada con la hormona paratiroidea (PTH), pero di-

ferente de ella. PTHrP se asemeja a la hormona nativa sólo en su N terminal.¹⁸⁸ Tiene algunas acciones biológicas similares a las de PTH, y ambas hormonas comparten un receptor acoplado a la proteína G, conocido como receptor PTH/PTHrP (a menudo denominado PTH-R o PTHrP-R). En contraste con PTH, PTHrP se produce en pequeñas cantidades en muchos tejidos normales, incluyendo queratinocitos, músculos, hueso y ovario. Regula el transporte del calcio en la mama lactante y a través de la placenta, y parece regular el desarrollo y la remodelación del pulmón. Los tumores asociados más a menudo con hipercalcemia paraneoplásica son los carcinomas de mama, pulmón, riñón y ovario. En los cánceres de mama, la producción de PTHrP se asocia con enfermedad ósea osteolítica, metástasis óseas e hipercalcemia humoral. La neoplasia pulmonar más frecuente asociada con hipercalcemia es el carcinoma broncogénico de células escamosas. Además de PTHrP, varios factores más, como IL-1, TGF- α , TNF y dihidroxivitamina D, también se han implicado como causa de hipercalcemia en los tumores malignos.

Los *síndromes paraneoplásicos neuromiopáticos* toman diversas formas, como neuropatías periféricas, degeneración cerebelosa cortical, una polimiotopía que recuerda a la polimiositis y un síndrome miasténico similar a la *miastenia gravis* (v. capítulo 27). La causa de estos síndromes es poco comprendida. En algunos casos se han detectado anticuerpos, supuestamente inducidos contra antígenos celulares tumorales (v. capítulo 28), que reaccionan de forma cruzada con antígenos de las células neuronales. Se postula que algunos antígenos neuronales se expresan ectópicamente en cánceres viscerales. Por alguna razón desconocida, el sistema inmunitario reconoce estos antígenos como extraños y organiza una respuesta inmunitaria.

La *acantosis nigricans* se caracteriza por placas gris-negruzcas de hiperqueratosis verrugosa en la piel. Este trastorno aparece raramente como enfermedad genéticamente determinada en menores o adultos (v. capítulo 25). Además, aproximadamente en el 50% de los casos, particularmente en los mayores de 40 años, la aparición de estas lesiones se asocia con alguna forma de cáncer. En ocasiones, los cambios de la piel aparecen antes del descubrimiento del cáncer.

La *osteoartropatía hipertrófica* se encuentra en un 1-10% de los pacientes con carcinomas broncogénicos. Raramente están implicadas otras formas de cáncer. Este trastorno se caracteriza por: 1) formación de hueso nuevo perióstico, principalmente en los extremos distales de los huesos largos, los metatarsianos, los metacarpianos y las falanges proximales; 2) artritis de las articulaciones adyacentes, y 3) dedos en palillo de tambor. Aunque la osteoartropatía raramente se observa en pacientes sin cáncer, la deformidad en palillo de tambor de la punta de los dedos puede encontrarse en enfermedades hepáticas, enfermedad pulmonar difusa, cardiopatía cianótica congénita, colitis ulcerosa y otros trastornos. La causa de la osteoartropatía hipertrófica es desconocida.

Varias *manifestaciones vasculares y hematológicas* pueden aparecer en asociación con diversas formas de cáncer. Como se mencionó en la explicación de la trombosis (v. capítulo 4), la *tromboflebitis migratoria* (síndrome de Trousseau) puede encontrarse en asociación con cánceres situados en profundidad, más a menudo carcinomas de páncreas o pulmón. La coagulación intravascular diseminada puede complicar una diversidad de trastornos clínicos (v. capítulo 14). La coagulación intravascular diseminada aguda se asocia más frecuentemente con la leucemia promielocítica aguda y el adenocarcinoma prostático. En ocasiones, se forman vegetaciones de fibrina blandas, pequeñas, no bacterianas, en las valvas de las válvulas cardíacas (con más frecuencia en las válvulas del lado izquierdo), particularmente en individuos con adenocarcinomas secretores de mucina avanza-

TABLA 7-11 Síndromes paraneoplásicos

Síndromes clínicos	Formas principales de cáncer subyacente	Mecanismo causal
ENDOCRINOPATÍAS		
Síndrome de Cushing	Carcinoma de pulmón de células pequeñas Carcinoma pancreático Tumores neurales	ACTH o sustancia similar a ACTH
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética Hipercalcemia	Carcinoma de pulmón de células pequeñas; neoplasias intracraneales Carcinoma de células escamosas de pulmón Carcinoma de mama Carcinoma renal Leucemia/linfoma de células T del adulto	Hormona antidiurética u hormonas natriuréticas auriculares Proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP), TGF- α , TNF, IL-1
Hipoglucemia	Carcinoma ovárico Fibrosarcoma Otros sarcomas mesenquimatosos	Insulina o sustancia similar a insulina
Síndrome carcinoide	Carcinoma hepatocelular Adenoma bronquial (carcinoide) Carcinoma pancreático	Serotonina, bradicinina
Policitemia	Carcinoma gástrico Carcinoma renal Hemangioma cerebeloso Carcinoma hepatocelular	Eritropoyetina
SÍNDROMES DEL NERVI Y MÚSCULO		
Miastenia Trastornos del sistema nervioso central y periférico	Carcinoma broncogénico Carcinoma de mama	Inmunológico
TRASTORNOS DERMATOLÓGICOS		
<i>Acantosis nigricans</i>	Carcinoma gástrico Carcinoma pulmonar Carcinoma uterino	Inmunológico; secreción de factor de crecimiento epidérmico
Dermatomiositis	Carcinoma broncogénico, de mama	Inmunológico
CAMBIOS ÓSEOS, ARTICULARES Y DE TEJIDOS BLANDOS		
Osteoartropatía hipertrófica y dedos en palillo de tambor	Carcinoma broncogénico	Desconocido
CAMBIOS VASCULARES Y HEMATOLÓGICOS		
Trombosis venosa (fenómeno de Trousseau)	Carcinoma pancreático Carcinoma broncogénico Otros cánceres	Productos tumorales (mucinas que activan la coagulación)
Endocarditis trombótica no bacteriana Aplasia de la serie roja	Cánceres avanzados Neoplasias tímicas	Hipercoagulabilidad Desconocido
OTROS		
Síndrome nefrótico	Varios cánceres	Antígenos tumorales, complejos inmunitarios

ACTH, hormona adrenocorticotrófica; IL, interleucina; TGF, factor de crecimiento transformante; TNF, factor de necrosis tumoral.

dos. Estas lesiones, la llamada *endocarditis trombótica no bacteriana*, se describen más adelante en el capítulo 12. Las vegetaciones son fuentes potenciales de émbolos que pueden complicar adicionalmente la evolución del cáncer.

GRADACIÓN Y ESTADIFICACIÓN DE LOS TUMORES

Son necesarios métodos para cuantificar la probable agresividad clínica de una neoplasia dada y su aparente extensión y diseminación en el paciente individual para establecer un pronóstico exacto y comparar los resultados finales de diversos protocolos de tratamiento. Por ejemplo, los resultados de tratar un adenocarcinoma de tiroides bien diferenciado que está localizado en la glándula tiroides serán diferentes de los obtenidos al tratar cánceres de tiroides muy anaplásicos que han invadido los órganos del cuello. Se han desa-

rollado sistemas para expresar, al menos en términos semicuantitativos, el nivel de diferenciación, o *grado*, y la amplitud de la diseminación de un cáncer en el paciente, o *estadio*, como parámetros de la gravedad clínica de la enfermedad.

La gradación de un cáncer se basa en el grado de diferenciación de las células tumorales y, en algunos cánceres, en el número de mitosis o las características arquitecturales. Se han desarrollado esquemas de gradación para cada tipo de tumor maligno y generalmente varían desde dos grupos (bajo grado y alto grado) hasta cuatro grupos. Los criterios para los grados individuales varían con cada forma de neoplasia y, por ello, no se detallan aquí, pero, en esencia, todos intentan juzgar la medida en que las células tumorales se asemejan o no consiguen asemejarse a sus homólogas normales. Aunque la gradación histológica es útil, la correlación entre el aspecto histológico y el comportamiento biológico es menos que perfecta. Reconociendo este problema y para evitar una cuantificación

espuria, es frecuente la práctica de caracterizar una neoplasia particular en términos descriptivos, por ejemplo, adenocarcinoma de estómago secretor de mucina bien diferenciado, o adenocarcinoma pancreático poco diferenciado. En general, con pocas excepciones, como los sarcomas de partes blandas, la gradación de los cánceres ha resultado tener menos valor clínico que la estadificación.

La estadificación de los cánceres se basa en el tamaño de la lesión primaria, su amplitud de diseminación a los ganglios linfáticos regionales y la presencia o ausencia de metástasis sanguíneas. El principal sistema de estadificación actualmente en uso es el del Comité de la Unión Americana de Estadificación del Cáncer. Este sistema utiliza una clasificación llamada *sistema TNM*: *T* (tumor) para el tumor primario, *N* (node) para la afectación de los ganglios linfáticos regionales y *M* (metástasis) para las metástasis. La estadificación TNM varía para cada forma específica de cáncer, pero existen principios generales. El aumento de tamaño progresivo de la lesión primaria se caracteriza desde T1 hasta T4. T0 se usa para indicar una lesión in situ. N0 significaría la ausencia de afectación ganglionar, mientras que N1 a N3 denotarían la afectación de un número y una variedad creciente de ganglios. M0 significa ausencia de metástasis a distancia, mientras que M1 o en ocasiones M2 indica la presencia de metástasis y cierto cálculo respecto a su número.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DEL CÁNCER

Cada año, el abordaje al diagnóstico de laboratorio del cáncer se hace más complejo, más sofisticado y más especializado. Virtualmente, para cada neoplasia mencionada en este texto, los expertos han caracterizado varios subgrupos; sin embargo, debemos caminar antes de poder correr. Cada uno de los siguientes apartados intenta presentar el estado del «arte», evitando los detalles del método.

Métodos histológicos y citológicos. El diagnóstico de laboratorio del cáncer no es difícil en la mayoría de los casos. Los dos extremos del espectro benigno-maligno no plantean problemas; sin embargo, entre ambas existe una zona gris que temen los novatos y donde los expertos caminan con precaución. Aquí, el foco se centra en el papel del clínico (a menudo un cirujano) y el anatomopatólogo en facilitar el diagnóstico correcto.

Los datos clínicos tienen un valor incalculable para el diagnóstico anatomopatológico, pero a menudo los clínicos los subestiman. Los cambios por radiación en la piel o las mucosas pueden ser similares a los asociados al cáncer. Las secciones obtenidas de una fractura en consolidación pueden imitar un osteosarcoma. Además, la evaluación de laboratorio de una lesión sólo puede ser tan buena como haga posible el espécimen disponible para su examen. Debe ser adecuado, representativo y estar apropiadamente preservado. Se dispone de varios abordajes para obtener muestras: 1) resección o biopsia; 2) punción aspiración con aguja, y 3) frotis citológicos. Cuando no es posible la resección como en una lesión pequeña, la selección de una zona adecuada para biopsia de una masa grande requiere ser consciente de que la periferia puede no ser representativa y que el centro puede estar en gran parte necrótico. La conservación adecuada del espécimen es obvia, pero implica acciones como inmersión inmediata en un fijador habitual (frecuentemente solución de formalina, pero pueden usarse otros líquidos), preservación de una porción en un fijador especial (p. ej., glutaraldehído) para microscopía electrónica, o refrigeración inmediata para permitir el análisis óptimo de hormonas, receptores u otros tipos de análisis molecular. En ocasiones, es deseable solicitar el diagnóstico «rápido en una sección congelada», por ejemplo para determinar la naturaleza de una lesión con efecto de masa o para evaluar los márgenes de un cáncer escindido y ase-

gurarse de que se ha extirpado toda la neoplasia. Este método permite la evaluación histológica en minutos. En manos competentes, experimentadas, el diagnóstico de secciones congeladas es muy exacto, pero existen casos particulares en los que es necesario el mejor detalle histológico que proporcionan los métodos de rutina que requieren más tiempo, por ejemplo, cuando puede estar indicada una cirugía extremadamente radical, como la amputación de una extremidad. Es mejor esperar uno o dos días, a pesar de los inconvenientes, que realizar una cirugía inadecuada o innecesaria.

La *punción-aspiración con aguja fina* de los tumores es otro abordaje que se utiliza mucho. El procedimiento consiste en aspirar las células y el líquido acompañante con una aguja de pequeño calibre, seguido por el examen citológico del frotis teñido. Este método se usa más frecuentemente para la valoración de lesiones fácilmente palpables en localizaciones como la mama, el tiroides y los ganglios linfáticos. Las técnicas de imagen modernas permiten extender el método a lesiones en estructuras asentadas profundamente, como los ganglios linfáticos pélvicos y el páncreas. La aspiración con aguja fina es menos invasiva y se realiza más rápidamente que las biopsias con aguja. Obvia la cirugía y sus riesgos asociados. Aunque conlleva algunas dificultades, como un tamaño pequeño de la muestra y errores en su recogida, en manos experimentadas es extremadamente fiable, rápida y útil.

La *triple toma cervicovaginal* proporciona otro método más para la detección del cáncer (v. capítulo 22). Este abordaje se utiliza de forma generalizada para la detección selectiva del carcinoma de cuello uterino, a menudo en un estadio *in situ*, pero también se usa para descartar otros muchos tumores malignos, como el carcinoma endometrial, carcinoma broncogénico, tumores vesicales y prostáticos, y carcinomas gástricos; para la identificación de células tumorales en el líquido abdominal, pleural, articular y cefalorraquídeo; y, menos frecuentemente, en otras formas de neoplasia.

Como se señaló anteriormente, las células cancerosas tienen una cohesión reducida y muestran diversos cambios morfológicos que se abarcan bajo el término de *anaplasia*. Por tanto, las células liberadas pueden evaluarse en busca de las propiedades de anaplasia indicativas de su origen en un tumor (figs. 7-47 y 7-48). En contraste con la tarea del histólogo, aquí la opinión debe darse basándose en las características de células individuales o, como mucho, de un grupo de células, sin la evidencia que apoya la pérdida de orientación de una célula con respecto a otra y (lo que es más importante) la evidencia de invasión. Este método permite la diferenciación entre células normales, displásicas y malignas y, además, permite el reconocimiento de cambios celulares característicos del carcinoma *in situ*. El gratificante control del cáncer cervical es el mejor testimonio del valor del método citológico.

Aunque la histología y la citología exfoliativa siguen siendo los métodos más frecuentemente utilizados en el diagnóstico del cáncer, constantemente se están añadiendo nuevas técnicas a las herramientas del anatomopatólogo quirúrgico. Algunas, como la inmunohistoquímica, ya están bien establecidas y se usan de forma general; otras, incluidos los métodos moleculares, están encontrando rápidamente su lugar dentro de la categoría de rutinarias. Sólo se presentan algunos puntos destacados de estas modalidades diagnósticas.

Inmunohistoquímica. La disponibilidad de anticuerpos específicos ha facilitado grandemente la identificación de productos celulares o marcadores de superficie. Algunos ejemplos de la utilidad de la inmunohistoquímica en el diagnóstico o tratamiento de las neoplasias malignas son los siguientes.

- **Clasificación de los tumores malignos indiferenciados:** en muchos casos, los tumores malignos de origen diverso se parecen entre sí

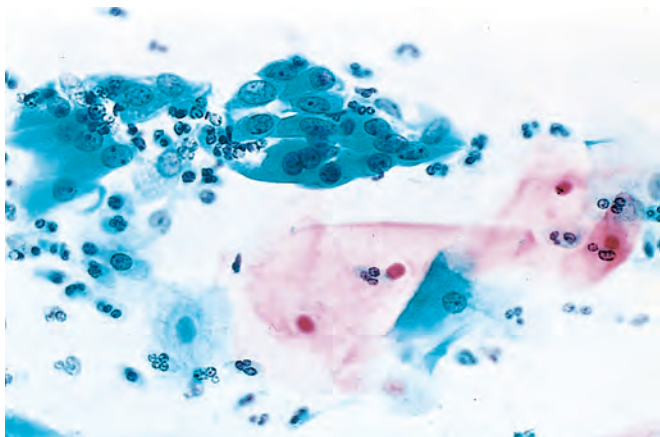


FIGURA 7-47 Frotis cervicovaginal normal que muestra células escamosas grandes, aplanadas y grupos de células metaplásicas; están intercalados algunos neutrófilos. No existen células malignas. (Por cortesía del Dr. P.K. Gupta, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA.)

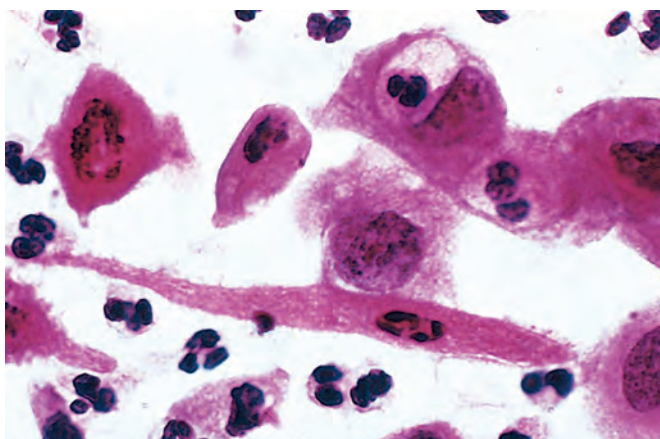


FIGURA 7-48 Frotis cervicovaginal anormal que muestra numerosas células malignas que tienen núcleos pleomórficos, hiper cromáticos; están intercalados algunos leucocitos polimorfonucleares normales. (Por cortesía del Dr. P.K. Gupta, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA.)

debido a una diferenciación limitada. Estos tumores a menudo son difíciles de distinguir basándose en las secciones de tejidos teñidas de rutina con hematoxilina y eosina (H-E). Por ejemplo, ciertos carcinomas anaplásicos, linfomas, melanomas y sarcomas pueden parecer bastante similares, pero deben identificarse con exactitud, porque su tratamiento y pronóstico son diferentes. Los anticuerpos específicos para los filamentos intermedios han probado ser de particular valor en estos casos, porque las células de los tumores sólidos con frecuencia contienen filamentos intermedios característicos de su célula de origen. Por ejemplo, la presencia de citoqueratinas, detectadas mediante inmunohistoquímica, apunta hacia un origen epitelial (carcinoma) (fig. 7-49), mientras que la desmina es específica de neoplasias de origen muscular.

- **Determinación del lugar de origen de los tumores metastásicos:** muchos pacientes con cáncer se manifiestan con metástasis. En algunos, la localización primaria es obvia o se detecta fácilmente sobre la base de características clínicas o radiológicas. En los casos en que el origen del tumor es oscuro, la detección inmunohistoquímica de antígenos específicos de tejido o específicos de órgano en un espécimen de biopsia del depósito metastásico puede conducir a la identificación de la fuente del tumor. Por ejemplo, el

antígeno prostático específico (PSA) y la tiroglobulina son marcadores de los carcinomas de próstata y tiroides, respectivamente.

- **Detección de moléculas que tienen importancia pronóstica o terapéutica:** la detección inmunohistoquímica de receptores de hormonas (estrógenos/progesterona) en las células del cáncer de mama tiene valor pronóstico y terapéutico, porque estos cánceres son susceptibles de tratamiento antiestrogénico (v. capítulo 23). En general, los cánceres de mama con receptores positivos tienen un mejor pronóstico. Los productos proteicos de oncogenes como *ERBB2* en cánceres de mama también pueden detectarse mediante inmunotinción. Los cánceres de mama con sobreexpresión de la proteína *ERBB2* generalmente tienen un peor pronóstico. En la práctica general, la sobreexpresión de *ERBB2* se confirma por hibridación fluorescente *in situ* (FISH) para confirmar la amplificación de la región genómica que contiene el gen *ERBB2*.

Citometría de flujo. La citometría de flujo puede determinar rápida y cuantitativamente varias características de las células individuales, como antígenos de membrana y el contenido de ADN de las células tumorales. La *citometría de flujo* también ha probado ser útil en la identificación y clasificación de tumores de origen en los linfocitos T y B, y en las células mononucleares-fagocíticas. En el capítulo 13 se enumeran los anticuerpos monoclonales dirigidos contra varias células linfohematopoyéticas.

Diagnóstico molecular. Varias técnicas moleculares –algunas establecidas y otras que están surgiendo– se han usado para el diagnóstico y, en algunos casos, para predecir el comportamiento de los tumores.

- **Diagnóstico de neoplasias malignas:** aunque los métodos moleculares no son la modalidad principal de diagnóstico del cáncer, tienen un valor considerable en casos seleccionados. Las técnicas moleculares son útiles para diferenciar las proliferaciones benignas (policlonales) de células T o B de las proliferaciones malignas (monoclonales). Puesto que cada célula T y B tiene redistribuciones únicas de sus genes de receptores de antígeno (v. capítulo 6), la detección mediante PCR de los genes de receptores de células T o de inmunoglobulinas permite la distinción entre proliferaciones monoclonales (neoplásicas) y policlonales (reactivas). Muchas neoplasias hematopoyéticas (leucemias y linfomas) se asocian con translocaciones específicas que activan oncogenes. La detección de estas translocaciones, generalmente por análisis

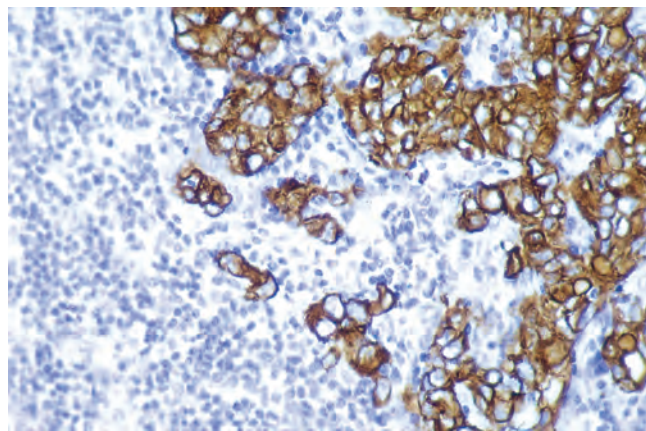


FIGURA 7-49 Tinción con inmunoperoxidasa anticitoqueratina de un tumor de origen epitelial (carcinoma). (Por cortesía de la Dra. Melissa Upton, University of Washington, Seattle, WA.)

citogenético rutinario o mediante la técnica de FISH (v. capítulo 5), con frecuencia es extremadamente útil en el diagnóstico.¹⁸⁹ En algunos casos, las técnicas moleculares como la PCR pueden detectar enfermedad residual en casos que aparecen como negativos mediante los análisis convencionales. El diagnóstico de sarcomas (v. capítulo 26) con translocaciones características también está auxiliado por las técnicas moleculares, porque, a menudo, es difícil obtener preparaciones cromosómicas de tumores sólidos. Por ejemplo, muchos sarcomas de la infancia, llamados tumores de células azules redondas (v. capítulo 10), pueden ser difíciles de distinguir entre sí basándose en la morfología. Sin embargo, la presencia de la translocación característica [t(11;22)(q24;q12)], establecida mediante PCR en uno de estos tumores, confirma el diagnóstico de sarcoma de Ewing.¹⁹⁰ Una técnica citogenética molecular llamada *cariotipado espectral* tiene una gran sensibilidad y permite examinar todos los cromosomas en un único experimento.¹⁹¹ Esta técnica, que se basa en una tinción cromosómica en 24 colores con una mezcla de fluorocromos, puede detectar todos los tipos de redistribuciones cromosómicas en las células tumorales, incluso pequeñas translocaciones e inserciones enigmáticas (v. capítulo 5; v. fig. 5-35). También puede detectar el origen de cromosomas no identificados, llamados *cromosomas marcadores*, que se observan en muchos tumores malignos hematopoyéticos. Otra técnica disponible es la *hibridación genómica comparativa, ahora convertida más convenientemente al formato de micromatriz*, que permite el análisis de ganancias y pérdidas cromosómicas en las células tumorales. El uso de micromatrices de ADN (comentado posteriormente), bien matrices de revestimiento que cubren todo el genoma humano, o bien matrices de polimorfismo de un solo nucleótido (*chips* de SNP), también permite el análisis de amplificaciones y deleciones genómicas con una alta resolución.

- **Pronóstico de las neoplasias malignas:** ciertas alteraciones genéticas están asociadas con un mal pronóstico y, por tanto, su detección permite la estratificación de los pacientes para el tratamiento. Por ejemplo, la amplificación del gen *N-MYC* y las deleciones de 1p son una mala señal para los pacientes con neuroblastoma, mientras que la amplificación de *HER-2/NEU* en el cáncer de mama es indicación de que el tratamiento con anticuerpos contra el receptor ERBB2 puede ser eficaz. Pueden detectarse mediante citogenética rutinaria y también mediante FISH o análisis con PCR. Los oligodendrogliomas en que la única anomalía genómica es la pérdida de cromosomas 1p y 19q responden bien al tratamiento y se asocian con supervivencia a largo plazo cuando se comparan con los tumores con 1p y 19q intactos, pero con amplificación del receptor EGF.¹⁹²
- **Detección de enfermedad residual mínima:** después del tratamiento de pacientes con leucemia o linfoma, la presencia de enfermedad mínima o el inicio de recaída pueden controlarse mediante la amplificación con PCR de secuencias de ácido nucleico únicas del clon maligno. Por ejemplo, la detección de transcritos *BCR-ABL* mediante PCR da una medida de las células residuales de leucemia en pacientes tratados con LMC. De forma similar, la detección de mutaciones *KRAS* específicas en muestras de heces de personas previamente tratadas por cáncer de colon puede alertar al clínico a la posible recidiva del tumor. La importancia pronóstica de la enfermedad mínima se ha establecido en la leucemia linfoblástica aguda y se está evaluando en otras neoplasias.
- **Diagnóstico de la predisposición hereditaria al cáncer:** como se comentó anteriormente, las mutaciones en la línea germinal de

varios genes supresores tumorales, incluyendo *BRCA1*, *BRCA2* y el protooncogén *RET*, se asocian con un alto riesgo de desarrollar cánceres específicos. Por tanto, la detección de estos alelos mutados puede permitir al paciente y al médico idear un programa agresivo de detección selectiva, considerar la opción de cirugía profiláctica y aconsejar a los familiares de riesgo. Este análisis generalmente requiere la detección de una mutación específica (p. ej., el gen *RET*) o secuenciar todo el gen. Esto último se necesita cuando se sabe que existen diferentes mutaciones asociadas al cáncer. Aunque la detección de mutaciones en estos casos es relativamente sencilla, las cuestiones éticas que rodean este diagnóstico presintomático son complejas.

Perfiles moleculares de los tumores

Hasta hace poco tiempo, los estudios de la expresión génica en tumores implicaban el análisis de genes individuales. Estos estudios se han revolucionado con la introducción de métodos que pueden determinar la expresión de esencialmente todos los genes del genoma simultáneamente.^{193,194} El método más frecuente para el análisis a gran escala de la expresión génica en uso hoy se basa en la tecnología de micromatriz de ADN. Esencialmente, existen dos métodos para el análisis de la expresión. En un portaobjetos de cristal se ponen unas gotas de los productos de PCR de genes clonados o bien de oligonucleótidos homólogos a los genes de interés. Cada método tiene sus ventajas y sus desventajas. Los *chips* pueden adquirirse de proveedores comerciales o producirse en los establecimientos, y las matrices de oligonucleótidos de alta densidad pueden contener más de dos millones de elementos. Después, el *chip* génico se hibrida con «sondas» preparadas del tumor y muestras control (las sondas generalmente son copias de ADN complementarias de ARN extraídos del tumor y de tejidos no afectados) que han sido marcadas con un fluorocromo. Después de la hibridación, el *chip* se lee usando un escáner láser (fig. 7-50); se ha desarrollado un programa informático sofisticado para medir la intensidad de la fluorescencia de cada punto. Entonces pueden realizarse diversos análisis con estos datos; uno de los más útiles para la investigación del cáncer ha sido el agrupamiento jerárquico, que puede usarse de muchas formas para entender la heterogeneidad molecular y el comportamiento biológico del cáncer. Pueden determinarse los perfiles de expresión de muchos tumores individuales diferentes que tienen distintos pronósticos, por ejemplo, los cánceres de mama que recaían y los que no. Usando un agrupamiento jerárquico, puede generarse una (esperamos) corta lista de genes que se expresan diferencialmente en estos dos grupos que pueden generarse. Esta «firma» puede usarse entonces para predecir el comportamiento de los tumores. De esta forma, se espera que los perfiles de expresión génica mejoren nuestra capacidad para estratificar el riesgo de los pacientes y para guiar el tratamiento más allá de los límites de la histología y la estadificación anatomopatológica. En efecto, el análisis de linfomas de células B grandes fenotípicamente idénticos (v. capítulo 13) de individuos diferentes muestra que estos tumores son heterogéneos con respecto a sus perfiles de expresión génica. Es importante que se hayan identificado firmas de expresión génica que permiten la segregación de linfomas morfológicamente similares en distintos subgrupos con frecuencias de supervivencia marcadamente diferentes.¹⁹⁵

Un problema fundamental en el análisis de la expresión génica en los tumores es la heterogeneidad del tejido. Además de la heterogeneidad de las células tumorales, las muestras pueden contener cantidades variables de tejido conjuntivo estromal, infiltrados inflamatorios y células tisulares normales. Una forma de superar este pro-

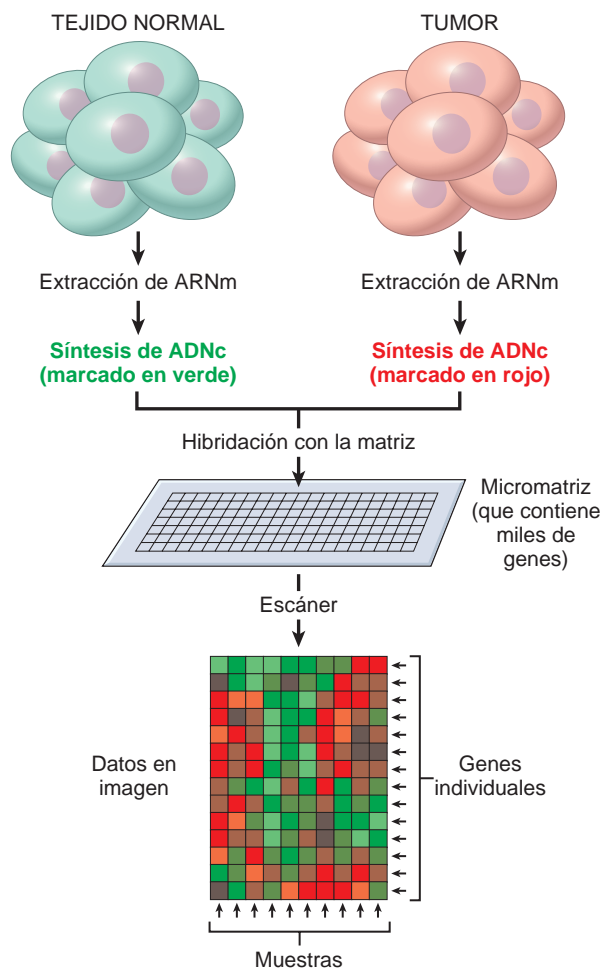


FIGURA 7-50 Pasos requeridos para el análisis de la expresión génica global mediante micromatriz de ADN. Se extrae ARN del tumor y del tejido normal. El ADN complementario (ADNc) sintetizado de cada preparación se marca con tinciones fluorescentes (en el ejemplo que se muestra, el ADNc del tejido normal está marcado con tinción verde; el ADNc del tumor está marcado con tinción roja). La matriz consta de un soporte sólido en el que se echan unas gotas de fragmentos de ADN de muchos miles de genes. Los ADNc marcados del tumor y del tejido normal se combinan y se hibridan con los genes que contiene la matriz. Los signos de hibridación se detectan usando un escáner láser confocal y descargándolos en un ordenador para su análisis (*cuadros rojos*, la expresión del gen es más alta en el tumor; *cuadros verdes*, la expresión del gen es más alta en el tejido normal; *cuadros negros*, no hay diferencia en la expresión del gen entre el tumor y el tejido normal). En la representación, las filas horizontales corresponden a cada gen que contiene la matriz; cada fila vertical corresponde a las muestras simples.

blema es obtener células tumorales casi puras o pequeños tumores libres de estroma asociado usando la *microdissección mediante captura con láser*. En esta técnica, la disección de las células tumorales se hace bajo un microscopio a través de un láser enfocado. El material diseccionado es entonces capturado o «catapultado» a un pequeño capuchón y procesado para el aislamiento del ARN y el ADN.

Las aplicaciones de la tecnología del perfilado molecular siguen expandiéndose y refinándose, pero ya se ha conseguido mucho. El trabajo que ha recibido más publicidad implica el perfilado de expresión génica de los cánceres de mama. Además de identificar nuevos subtipos de cánceres de mama, se ha establecido una firma pronóstica de 70 genes.¹⁹⁶ Se ha comunicado que la firma es un factor predictivo poderoso del pronóstico de la enfermedad para pacientes

jóvenes, y es particularmente exacto para predecir las metástasis durante los 5 primeros años después del diagnóstico. El pronóstico determinado por el perfil de expresión molecular se correlaciona mucho con el grado histológico y el estado de receptor estrogénico, pero no con la diseminación linfática del tumor. Actualmente se está utilizando un panel más pequeño de 21 genes para valorar el riesgo de recidiva y, probablemente, el beneficio de la quimioterapia en un subgrupo de pacientes con cáncer de mama.¹⁹⁷

El desarrollo de nuevas plataformas de micromatriz y nuevas tecnologías, como la secuenciación de alto rendimiento, hace una realidad la clasificación metódica de todos los cambios genómicos presentes en una célula cancerosa. La hibridación genómica comparativa basada en matrices puede utilizarse para buscar alteraciones en la estructura genómica, como amplificaciones y deletiones. Estos cambios pueden correlacionarse con cambios en la expresión génica. Los llamados *chips* de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), que incluyen SNP que abarcan todo el genoma, se han usado en el análisis de ligamiento genómico amplio (v. capítulo 5) y en estudios de asociación para identificar genes asociados con un aumento del riesgo de cáncer.¹⁹⁸⁻²⁰⁰ Las matrices que revisten todo el genoma pueden utilizarse para buscar nuevos transcritos, nuevos promotores y nuevas variantes de empalme. Estas matrices de revestimiento también pueden usarse para identificar fenómenos epigenéticos, como metilación del ADN, y cuando se combinan con una técnica llamada inmunoprecipitación de cromatina, se puede obtener un mapa de localización genómica de las marcas de cromatina, así como de lugares de unión genómica de factores de transcripción. Los métodos de resecuenciación de alto rendimiento, que pueden generar cientos de millones a billones de pares de bases en una sola serie, pueden permitir la identificación de productos génicos de fusión desconocidos, así como la resecuenciación eficaz de genomas cancerosos completos.²⁰¹

Próximo al horizonte de las técnicas moleculares para el análisis global de los cánceres está la *proteómica*, una técnica usada para obtener los perfiles de las proteínas contenidas en los tejidos, el suero u otros líquidos corporales. Efectivamente, con la comprensión de que las concentraciones de ARNm se regulan a nivel postranscripcional, no está claro cuán cercanamente se correlacionan en realidad las concentraciones de proteínas, las moléculas que ejecutan los procesos celulares, con las concentraciones de ARNm. Actualmente se están desarrollando tecnologías para lograr determinaciones globales de las proteínas, como la espectroscopia de masa y las matrices de anticuerpos.

El entusiasmo creado por el desarrollo de nuevas técnicas para el análisis molecular global de los tumores ha conducido a algunos científicos a predecir que el final de la histopatología está a la vista y a considerar los abordajes existentes para el diagnóstico tumoral como el equivalente de los métodos mágicos de adivinación. En efecto, es difícil escapar del entusiasmo generado por el desarrollo de los métodos completamente nuevos y potentes del análisis molecular. Sin embargo, lo que está por venir no es la sustitución de un conjunto de técnicas por otro. Por el contrario, el diagnóstico y pronóstico más exacto del cáncer llegará mediante una combinación de las técnicas morfológicas y moleculares.

Marcadores tumorales

Los análisis bioquímicos de enzimas y hormonas asociadas a tumores y otros marcadores tumorales en sangre no pueden utilizarse para el diagnóstico definitivo del cáncer; sin embargo, contribuyen a la detección del cáncer y en algunos casos son útiles para determinar la eficacia del tratamiento o la aparición de una recidiva.

TABLA 7-12 Marcadores tumorales seleccionados

HORMONAS	
Gonadotropina coriónica humana Calcitonina Catecolaminas y metabolitos Hormonas ectópicas	Tumores trofoblásticos, tumores testiculares no seminomatosos Carcinoma medular de tiroides Feocromocitoma y tumores relacionados Véase «Síndromes paraneoplásicos» (tabla 7-11)
ANTÍGENOS ONCOFETALES	
α -fetoproteína	Cáncer de células hepáticas, tumores de células germinales no seminomatosos del testículo
Antígeno carcinoembrionario	Carcinomas de colon, páncreas, pulmón, estómago y corazón
ISOENZIMAS	
Fosfatasa ácida prostática Enolasa neuronal-específica	Cáncer de próstata Cáncer de pulmón de células pequeñas, neuroblastoma
PROTEÍNAS ESPECÍFICAS	
Inmunoglobulinas Antígeno prostático-específico y antígeno de membrana prostático-específico	Mieloma múltiple y otras gammapatías Cáncer de próstata
MUCINAS Y OTRAS GLUCOPROTEÍNAS	
CA-125 CA-19-9 CA-15-3	Cáncer de ovario Cáncer de colon, cáncer pancreático Cáncer de mama
NUEVOS MARCADORES MOLECULARES	
Mutantes p53, APC, RAS en heces y suero Mutantes p53 y RAS en heces y suero Mutantes p53 y RAS en esputo y suero Mutantes p53 en orina	Cáncer de colon Cáncer pancreático Cáncer de pulmón Cáncer de vejiga

Se ha descrito una multitud de marcadores tumorales y cada año se identifican otros nuevos. Sólo unos pocos han superado la prueba del tiempo y han demostrado tener utilidad clínica.

La aplicación de varios marcadores, enumerados en la tabla 7-12, se considera en el comentario de las formas específicas de neoplasia en otros capítulos, de modo que aquí bastan sólo unos pocos ejemplos usados extensamente. El PSA, usado para detectar selectivamente el adenocarcinoma prostático, puede ser uno de los marcadores más utilizados y más exitosos en la práctica clínica.²⁰² El carcinoma prostático puede sospecharse cuando se encuentran niveles elevados de PSA en la sangre. Sin embargo, la detección selectiva con PSA también pone de relieve problemas que se encuentran virtualmente con todos los marcadores tumorales. Aunque las concentraciones de PSA a menudo están elevadas en el cáncer, las concentraciones de PSA también pueden estar elevadas en la hiperplasia prostática benigna (v. capítulo 18). Además, no existe ningún nivel de PSA que asegure que una persona no tiene cáncer de próstata. *Por tanto, la prueba de PSA adolece tanto de baja sensibilidad como de baja especificidad.* Otros marcadores tumorales ocasionalmente utilizados en la práctica clínica incluyen CEA, que es elaborado por carcinomas de colon, páncreas, estómago y mama, y AFP, que es producida por carcinomas hepatocelulares, restos del saco vitelino en las gónadas y ocasionalmente teratocarcinomas y carcinomas de células embrionarias. Lamentablemente, al igual que las concentraciones de PSA, los análisis de CEA y AFP carecen tanto de la especificidad como de la sensibilidad requeridas para la detección precoz de los cánceres. Aún son útiles en la detección de recidivas tras la escisión. Con una resección exitosa del tumor, estos marcadores desaparecen del suero; su reaparición casi siempre significa el principio del final.

Otros marcadores utilizados extensamente incluyen la gonadotropina coriónica humana para los tumores testiculares, CA-125, para los

tumores ováricos y las inmunoglobulinas en el mieloma múltiple y otros tumores de células plasmáticas secretoras. El desarrollo de pruebas para detectar marcadores del cáncer en sangre y líquidos corporales es un área activa de investigación. Algunos de los marcadores que se están evaluando incluyen la detección de APC, p53 y RAS mutados en las heces de individuos con carcinomas colorrectales; la presencia de p53 mutado y de genes hipermetilados en el esputo de personas con cáncer de pulmón y en la saliva de personas con cánceres de cabeza y cuello; y la detección de p53 mutado en la orina de pacientes con

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, et al: Cancer Statistics, 2008. CA Cancer J Clin 58:71, 2008.
- Willis R: The Spread of Tumors in the Human Body. London, Butterworth, 1952.
- Fusco A, Fedele M: Roles of HMGA proteins in cancer. Nat Rev Cancer 7:899, 2007.
- Morrison SJ, Spradling C: Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. Cell 132:598, 2008.
- Jordan C, Guzman M, Noble M: Cancer stem cells. N Engl J Med 355:1253, 2006.
- Ward R, Dirks P: Cancer stem cells: at the headwaters of tumor development. Annu Rev Pathol 2:175, 2007.
- Al-Hajj M, et al: Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci U S A 100:3983, 2003.
- O'Brien CA, et al: A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. Nature 445:106, 2007.
- Quintana E, et al: Efficient tumor formation by single human melanoma cells. Nature 456:593, 2008.
- Park IK, et al: Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing haematopoietic stem cells. Nature 423:302, 2003.
- Padra T, et al: Lymphatic metastasis in the absence of functional intratumor lymphatics. Science 296:1883, 2002.
- Choi S-H, et al: Clinicopathologic analysis of sentinel lymph node mapping in early breast cancer. Breast J 9:153, 2003.
- Covens A: Sentinel lymph nodes. Cancer 97:2945, 2003.

14. Ghafoor A, et al: Cancer statistics for African Americans. *CA Cancer J Clin* 52:326, 2002.
15. O'Brien K, et al: Cancer statistics for Hispanics. 2003. *CA Cancer J Clin* 53:208, 2003.
16. Parkin DM: Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2:533, 2001.
17. Parkin DM, et al: Global cancer statistics. 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74, 2005.
18. Calle E, Kaaks R: Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4:579, 2004.
19. Knudson AG: Cancer genetics. *Am J Med Genet* 111:96, 2002.
20. Narod S: Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene* 25:5832, 2005.
21. Rustgi A: The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev* 21:2525, 2007.
22. Easton D, et al: Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 447:1087, 2007.
23. Pho LG, et al: Melanoma genetics: a review of genetic factors and clinical phenotypes in familial melanoma. *Curr Opin Oncol* 18:173, 2006.
24. Tlsty TD, Coussens LM: Tumor stroma and regulation of cancer development. *Annu Rev Pathol* 1:119, 2006.
25. Sinicrope FA: Targeting cyclooxygenase-2 for prevention and therapy of colorectal cancer. *Mol Carcinog* 45:447, 2006.
26. Howe LR, Dannenberg AJ: A role for cyclooxygenase-2 inhibitors in the prevention and treatment of cancer. *Semin Oncol* 29:111, 2002.
27. Gale RE: Evaluation of clonality in myeloid stem-cell disorders. *Semin Hematol* 36:361, 1999.
28. Santarosa M, Ashworth A: Haploinsufficiency for tumour suppressor genes: when you don't need to go all the way. *Biochim Biophys Acta* 1654:105, 2004.
29. Zhang W, et al: MicroRNAs in tumorigenesis: a primer. *Am J Pathol* 171:728, 2007.
30. Rana TM: Illuminating the silence: understanding the structure and function of small RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:23, 2007.
31. Loeb LA, et al: Multiple mutations and cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:776, 2003.
32. Weinberg RA, Hanahan D: The hallmarks of cancer. *Cell* 100:57, 2000.
33. Halazonetis TD, et al: An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. *Science* 319:1352, 2008.
34. Kern SE: Progressive genetic abnormalities in human neoplasia. In Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, et al (eds): *The Molecular Basis of Cancer*. 2nd ed, Philadelphia, 2001, WB Saunders, p 41.
35. Plaza-Menacho I, et al: Current concepts in RET-related genetics, signaling and therapeutics. *Trends Genet* 22:627, 2006.
36. Lakhani VT, et al: The multiple endocrine neoplasia syndromes. *Annu Rev Med* 58:253, 2007.
37. Badalamenti G, et al: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features. *Ann Oncol* 18 (Suppl 6):vi36, 2007.
38. Rowinsky EK: The erbB family: targets for therapeutic development against cancer and therapeutic strategies using monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Annu Rev Med* 55:433, 2004.
39. Hudis C: Trastuzumab—mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med* 357:39, 2007.
40. Malumbres M, Barbacid M: RAS oncogenes: the first 30 years. *Nat Rev Cancer* 3:459, 2003.
41. Jaffee EM, et al: Focus on pancreas cancer. *Cancer Cell* 2:25, 2002.
42. Minna JD, et al: Focus on lung cancer. *Cancer Cell* 1:49, 2002.
43. Hingorani SR, Tuveson DA: Ras redux: rethinking how and where Ras acts. *Curr Opin Genet Dev* 13:6, 2003.
44. Michaloglou C, et al: BRAF600 in benign and malignant human tumours. *Oncogene* 27:877, 2007.
45. Pollock P, et al: High frequency of BRAF mutations in nevi. *Nat Genet* 33:19, 2003.
46. Krause DS, Van Eetten RA: Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 353:172, 2005.
47. Goldman JM, Melo JV: Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 349:1451, 2003.
48. Kurzrock R, et al: Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 138:819, 2003.
49. Sattler M, Griffin JD: Molecular mechanisms of transformation by the *BCR-ABL* oncogene. *Semin Hematol* 40:4, 2003.
50. Sharma SV, Settleman J: Oncogene addiction: setting the stage for molecularly targeted cancer therapy. *Genes and Development* 21:3214, 2007.
51. Campbell PJ, Green AR: The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 355:2452, 2006.
52. Patel JH, et al: Analysis of genomic targets reveals complex functions of MYC. *Nat Rev Cancer* 4:562, 2004.
53. Adhikary S, Eilers M: Transcriptional regulation and transformation by Myc proteins. *Nat Rev Mol Cell Biol* 6:635, 2005.
54. Dominguez-Sola D, et al: Non-transcriptional control of DNA replication by c-Myc. *Nature* 448:445, 2007.
55. Meyer N, et al: The Oscar-worthy role of Myc in apoptosis. *Semin Cancer Biol* 16:275, 2006.
56. Chu I, et al: The Cdk inhibitor p27 in human cancer: prognostic potential and relevance to anticancer therapy. *Nat Rev Cancer* 8:253, 2008.
57. Kim WY, Sharpless NE: The regulation of INK4/ARF in cancer and aging. *Cell* 127:265, 2006.
58. Bartek J, Lukas J: Mammalian G₁- and S-phase checkpoints in response to DNA damage. *Curr Opin Cell Biol* 13:738, 2001.
59. Kastan MB, Bartek J: Cell cycle checkpoints and cancer. *Nature* 432:316, 2004.
60. Knudson A: Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer* 1:157, 2001.
61. Kaelin WG: von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol* 2:145, 2007.
62. Massague J: G₁ cell-cycle control and cancer. *Nature* 432:298, 2004.
63. Ji P, et al: An Rb-Skp2-p27 pathway mediates acute cell cycle inhibition by Rb and is retained in a partial-penetrance Rb mutant. *Mol Cell* 16:47, 2004.
64. Binne UK, et al: Retinoblastoma protein and anaphase-promoting complex physically interact and functionally cooperate during cell-cycle exit. *Nature Cell Biol* 9:225, 2007.
65. Skapek SX, et al: Regulation of cell lineage specification by the retinoblastoma tumor suppressor. *Oncogene* 25:5268, 2006.
66. Macaluso M, et al: Rb family proteins as modulators of gene expression and new aspects regarding the interaction with chromatin remodeling enzymes. *Oncogene* 25:5263, 2006.
67. Ajioka I, et al: Differentiated horizontal interneurons clonally expand to form metastatic retinoblastoma in mice. *Cell* 131:378, 2007.
68. Sherr CJ, McCormick F: The RB and p53 pathways in cancer. *Cancer Cell* 2:103, 2002.
69. Vousden K, Lane D: p53 in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:275, 2007.
70. Frebourg T, et al: Germ-line p53 mutations in 15 families with Li-Fraumeni syndrome. *Am J Hum Genet* 56:608, 1995.
71. Nichols KE, et al: Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10:83, 2001.
72. Onel K, Cordon-Cardo C: MDM2 and prognosis. *Mol Cancer Res* 2:1, 2004.
73. Shmueli A, Oren M: Regulation of p53 by Mdm2: fate is in the numbers. *Mol Cell* 13:4, 2004.
74. Wei CL, et al: A global map of p53 transcription-factor binding sites in the human genome. *Cell* 124:207, 2006.
75. Riley T, et al: Transcriptional control of human p53-regulated genes. *Nature Rev Mol Cell Biol* 402:402, 2008.
76. He L, et al: microRNAs join the p53 network—another piece in the tumour-suppression puzzle. *Nat Rev Cancer* 7:819, 2007.
77. Shiloh Y: The ATM-mediated DNA-damage response: taking shape. *Trends Biochem Sci* 31:402, 2006.
78. Cimprich KA, Cortez D: ATR: an essential regulator of genome integrity. *Nature Rev Med* 9:616, 2008.
79. Di Micco R, et al: Breaking news: high-speed race ends in arrest—how oncogenes induce senescence. *Trends Cell Biol* 17:529, 2007.
80. Murray-Zmijewski, et al: A complex barcode underlies the heterogeneous response of p53 to stress. *Nature Rev Med* 9:702, 2008.
81. Deyoung M, Ellisen L: p63 and p73 in human cancer: defining the network. *Oncogene* 26:5169, 2007.
82. Ratovitski E, et al: p63 and p73: teammates or adversaries? *Cancer Cell* 9:1, 2006.
83. Leong C, et al: The p63/p73 network mediates chemosensitivity to cisplatin in a biologically defined subset of primary breast cancers. *J Clin Invest* 117:1370, 2007.
84. Shibata H, et al: Rapid colorectal adenoma formation initiated by conditional targeting of the *Apc* gene. *Science* 278:120, 1997.
85. Polakis P: The many ways of Wnt in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 17:45, 2007.
86. Wei Y, et al: Activation of b-catenin in epithelial and mesenchymal hepatoblastomas. *Oncogene* 19:498, 2000.
87. Hirohashi S, Kanai Y: Cell adhesion system and human cancer morphogenesis. *Cancer Sci* 94:575, 2003.
88. Thiery J, Sleeman J: Complex networks orchestrate epithelial-mesenchymal transitions. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7:131, 2006.

89. Brier B, Moses H: Tumour microenvironment: TGF β : the molecular Jekyll and Hyde of cancer. *Nat Rev Cancer* 6:506, 2006.
90. Jiang B-H, Liu L-Z: PI3K/PTEN signaling in tumorigenesis and angiogenesis. *Biochim Biophys Acta* 1784:150, 2008.
91. Chaloub N, Baker SJ: PTEN and PI3-kinase pathway in cancer. *Ann Rev Path Mech Dis* 4:97, 2009.
92. Gutmann D, Collins F (eds): Neurofibromatosis 1. In Vogelstein B, Kinzler K, (eds): *The Genetic Basis of Human Cancer*. New York, McGraw-Hill 2002, pp 417–437.
93. MacCollin M, Gusella J, et al: Neurofibromatosis 2. In Vogelstein B, Kinzler K, (eds): *The Genetic Basis of Human Cancer*, New York, McGraw-Hill 2002, p 439.
94. Harvey K, Tapon N: The Salvador-Warts-Hippo pathway—an emerging tumour-suppressor network. *Nat Rev Cancer* 7:182, 2007.
95. Haber D (ed): Wilms tumor. In Vogelstein B, Kinzler K (eds): *The Genetic Basis of Human Cancer*. New York, McGraw-Hill 2002, p 403.
96. Beachy PA, et al: Tissue repair and stem cell renewal in carcinogenesis. *Nature* 432:324, 2004.
97. Evan GI, Vousden KH: Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 411:342, 2001.
98. Korsmeyer SJ: Programmed cell death and the regulation of homeostasis. *Harvey Lect* 95:21, 1999.
99. Igney FH, Krammer PH: Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. *Nat Rev Cancer* 2:277, 2002.
100. Green D, Kroemer G: The pathophysiology of mitochondrial cell death. *Science* 305:626, 2004.
101. Danial NN, Korsmeyer SJ: Cell death: critical control points. *Cell* 116:205, 2004.
102. Deng Y, et al: Telomere dysfunction and tumor suppression: the senescence connection. *Nature Rev. Cancer* 8:450, 2008.
103. Sharpless N, DePinho R: Telomeres, stem cells, senescence, and cancer. *J Clin Invest* 113:160, 2004.
104. Nagy J, et al: VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol* 2:251, 2007.
105. Bergers G, Benjamin L: Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 3:401, 2003.
106. Sonpayde G, et al: Bevacizumab in colorectal cancer. *N Engl J Med* 351:1690, 2004.
107. Noguera-Troise I, et al: Blockade of Dll4 inhibits tumour growth by promoting non-productive angiogenesis. *Nature* 444:1032, 2006.
108. Ridgway J, et al: Inhibition of Dll4 signalling inhibits tumour growth by deregulating angiogenesis. *Nature* 444:1083, 2006.
109. Fidler IJ: The pathogenesis of cancer metastasis: the “seed and soil” hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer* 3:453, 2003.
110. Bissell MJ, Radisky D: Putting tumours in context. *Nat Rev Cancer* 1:46, 2001.
111. Radisky D, Muschler J, Bissell MJ: Order and disorder: the role of extracellular matrix in epithelial cancer. *Cancer Invest* 20:139, 2002.
112. Overall CM, Kleinfeld O: Validating matrix metalloproteinases as drug targets and anti-targets for cancer therapy. *Nature Rev Cancer* 6:227, 2006.
113. Sahai E: Illuminating the metastatic cascade. *Nature Rev Cancer* 7:737, 2007.
114. Epstein RJ: The CXCL12-CXCR4 chemotactic pathway as a target of adjuvant breast cancer therapies. *Nat Rev Cancer* 4:901, 2004.
115. Steeg P: Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges. *Nat Med* 12:895, 2006.
116. Ramaswamy S, et al: A molecular signature of metastasis in primary solid tumors. *Nat Genet* 33:49, 2003.
117. Nguyen D, Massague J: Genetic determinants of cancer metastasis. *Nat Rev Genet* 8:341, 2007.
118. Steeg PZ: Metastasis suppressors alter the signal transduction of cancer cells. *Nat Rev Cancer* 3:55, 2003.
119. Tavazoie SF, et al: Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastases. *Nature* 451:157, 2008.
120. Ma L, et al: Tumor invasions and metastases initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature* 449:682, 2008.
121. Peinado H, et al: Snail, ZEB and bHLH factors in tumour progression; an alliance against the epithelial phenotype? *Nature Rev Cancer* 7:415, 2007.
122. Hoeijmakers JH: Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 411:366, 2001.
123. Lynch HT, de la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 348:919, 2003.
124. Jiricny J, Marra G: DNA repair defects in colon cancer. *Curr Opin Genet Dev* 13:61, 2003.
125. Friedberg EC: How nucleotide excision repair protects against cancer. *Nat Rev Cancer* 1:22, 2001.
126. Wang W: Emergence of a DNA-damage response network consisting of Fanconi anaemia and BRCA proteins. *Nat Rev Genet* 8:735, 2007.
127. Hickson ID, et al: Role of the Bloom's syndrome helicase in maintenance of genome stability. *Biochem Soc Trans* 29:201, 2001.
128. Venkatraman AR: Linking the cellular functions of BRCA gene to cancer pathogenesis and treatment. *Ann Rev Path Mech Dis* 4:435, 2009.
129. Condeelis J, Pollard JW: Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion, and metastasis. *Cell* 124:263, 2006.
130. Cunha GR, et al: Role of stromal microenvironment in carcinogenesis of prostate. *Int J Cancer* 107:1, 2003.
131. Finak G, et al: Stromal gene expression predicts clinical outcome in breast cancer. *Nat Med* 14:518, 2008.
132. Yeung SJ, et al: Roles of p53, Myc, and HIF1 in regulating glycolysis—the seventh hallmark of cancer. *Cell Mol Life Sci* 2008, Advance Online Publication.
133. DeBerardinis RJ, et al: Brick by brick: metabolism and tumor cell growth. *Curr Opin Gen Dev* 18:54, 2008.
134. Hsu PP, Sabatini DM: Cancer cell metabolism: warburg and beyond. *Cell* 134:703, 2008.
135. Dang CV, et al: The interplay between MYC and HIF in cancer. *Nature Rev Cancer* 8:51, 2008.
136. Denko NC: Hypoxia. HIF1 and glucose metabolism in the solid tumor. *Nature Rev Cancer* 8:705, 2008.
137. Tomlins SA, et al: Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science* 310:644, 2005.
138. Kumar-Sinha C, et al: Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nature Rev Cancer* 8:497, 2008.
139. Hogarty MD, Brodeur GM: Gene amplification in human cancers: biological and clinical significance. In Vogelstein B, Kinzler KW (eds): *The Genetic Basis of Human Cancer*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill 2002, p 115–128.
140. Ting A, et al: The cancer epigenome—components and functional correlates. *Genes Dev* 20:3215, 2006.
141. Esteller M: Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 358:1148, 2008.
142. Dutta A, Lee YS: MicroRNA in cancer. *Ann Rev Path Mech Dis* 4:175, 2009.
143. Hahn W, Weinberg R: Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med* 347:1593, 2002.
144. Wood LD, et al: The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 318(5853):1108, 2007.
145. Cichowski K, Hahn WC: Unexpected pieces of the senescence puzzle. *Cell* 133:958, 2008.
146. Tennant R: Chemical carcinogenesis. In Franks LM, Teich NM (eds): *An Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer*. 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 1997, pp 106–125.
147. Perera F: Environment and cancer: who are susceptible? *Science* 278:1068, 1997.
148. Vineis P, et al: CYP1A1 T3801 C polymorphism and lung cancer: a pooled analysis of 2,451 cases and 3,358 controls. *Int J Cancer* 104:650, 2003.
149. Hecht SS: Cigarette smoking and lung cancer: chemical mechanisms and approaches to prevention. *Lancet Oncol* 3:461, 2002.
150. Palli D, et al: Biomarkers of dietary intake of micronutrients modulate DNA adduct levels in healthy adults. *Carcinogenesis* 24:739, 2003.
151. Hussain S, et al: TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene* 26:2166, 2007.
152. Preston DL, et al: Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 158:220, 2002.
153. Cleaver JE, Crowley E: UV damage, DNA repair and skin carcinogenesis. *Front Biosci* 7:1024, 2002.
154. Neronova E, et al: Chromosome alterations in cleanup workers sampled years after the Chernobyl accident. *Radiat Res* 160:46, 2003.
155. Matsuoka M, Jeang K.-T: Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer* 7:270, 2007.
156. Grassmann R, et al: Molecular mechanisms of cellular transformation by HTLV-1 Tax. *Oncogene* 24:5976, 2005.
157. McLaughlin-Drubin ME, Munger K: Viruses associated with human cancer. *Biochim Biophys Acta* 1782:127, 2008.
158. Woodman C, et al: The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nat Rev Cancer* 7:11, 2007.
159. zur Hausen H: Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2:342, 2002.
160. Zehbe I, et al: Codon 72 polymorphism of and its association with cervical cancer. *The Lancet* 354:218, 1999.
161. Kutok J, Wang F: Spectrum of Epstein-Barr virus—associated diseases. *Annu Rev Pathol* 1:375, 2006.
162. Thorley-Lawson D: Epstein-Barr virus: exploiting the immune system. *Nat Rev Immunol* 1:75, 2001.

163. Thorley-Lawson DA, Gross A: Mechanism of disease: persistence of Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 350:1328, 2004.
164. Lindstrom MS, Wiman KG: Role of genetic and epigenetic changes in Burkitt lymphoma. *Semin Cancer Biol* 12:381, 2002.
165. Raab-Traub N: Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol* 12:431, 2002.
166. Tang H, et al: Molecular functions and biological roles of hepatitis B virus x protein. *Cancer Sci* 97:977, 2006.
167. Kremsdorf D, et al: Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: paradigms for viral-related human carcinogenesis. *Oncogene* 25:3823, 2006.
168. Levrero M: Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. *Oncogene* 25:3834, 2006.
169. Peek RM Jr, Crabtree JE: *Helicobacter* infection and gastric neoplasia. *J Pathol* 208:233, 2006.
170. Burnet FM: The concept of immunological surveillance. *Prog Exper Tumor Res* 13:1, 1970.
171. Dunn GP, et al: Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 3:991, 2002.
172. Aptsiauri N, et al: MHC class I antigens and immune surveillance in transformed cells. *Int Rev Cytol* 256:139, 2007.
173. Zitvogel L, et al: Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol* 6:715, 2006.
174. Kim R, et al: Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology* 121:1, 2007.
175. Dunn GP, et al: Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat Rev Immunol* 6 (11):836, 2006.
176. Coulie PG, Hanagiri T, Takenoyama M: From tumor antigens to immunotherapy. *Int J Clin Oncol* 6:163, 2001.
177. Pardoll D: Does the immune system see tumors as foreign or self? *Annu Rev Immunol* 21:807, 2003.
178. Boon T, Van den Eynde B: Tumour immunology. *Curr Opin Immunol* 15:129, 2003.
179. Castelli C, et al: T-cell recognition of melanoma-associated antigens. *J Cell Physiol* 182:323, 2000.
180. Barker PA, Salehi A: The MAGE proteins: emerging roles in cell cycle progression, apoptosis, and neurogenetic disease. *J Neurosci Res* 67:705, 2002.
181. Cerwenka A, Lanier LL: Natural killer cells, viruses and cancer. *Nat Rev Immunol* 1:41, 2001.
182. Latour S, Veillette A: Molecular and immunological basis of X-linked lymphoproliferative disease. *Immunol Rev* 192:212, 2003.
183. Strand S, Galle PR: Immune evasion by tumours: involvement of the CD95 (APO-1/Fas) system and its clinical implications. *Mol Med Today* 4:63, 1998.
184. Hanahan D, Lanzavecchia A, Mihich E: The novel dichotomy of immune interactions with tumors. *Cancer Res* 63:3005, 2003.
185. Acharyya S, Guttridge D: Cancer cachexia signaling pathways continue to emerge yet much still points to the proteasome. *Clin Cancer Res* 13:1356, 2007.
186. Darnell R, Posner J: Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 349:1543, 2003.
187. Mazzone PJ, Arroliga AC: Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Opin Pulm Med* 9:313, 2003.
188. Hoey RP, et al: The parathyroid hormone-related protein receptor is expressed in breast cancer bone metastases and promotes autocrine proliferation in breast carcinoma cells. *Br J Cancer* 88:567, 2003.
189. Swansbury J: Some difficult choices in cytogenetics. *Methods Mol Biol* 220:245, 2003.
190. Rowland JM: Molecular genetic diagnosis of pediatric cancer: current and emerging methods. *Pediatr Clin North Am* 49:1415, 2002.
191. Bayani J, Squire JA: Advances in the detection of chromosomal aberrations using spectral karyotyping. *Clin Genet* 59:65, 2001.
192. Louis DN, Pomeroy SL, Cairncross JG: Focus on central nervous system neoplasia. *Cancer Cell* 1:125, 2002.
193. Lakhani SR, Ashworth A: Microarray and histopathological analysis of tumours: the future and the past? *Nat Rev Cancer* 1:151, 2001.
194. Riggins GJ, Morin PJ: Gene expression profiling in cancer. In Vogelstein B, Kinzler KW, (eds) : *The Genetic Basis of Human Cancers*. 2nd ed, New York, McGraw-Hill 2002, pp 131–141.
195. Rosenwald A, et al: The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *New Engl J Med* 346:1937, 2002.
196. van de Vijver MJ, et al: A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med* 347:1999, 2002.
197. Paik S, et al: A Multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 351 (27):2817, 2004.
198. Eeles RA, et al: Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet* 40(3):316, 2008.
199. Thomas G, et al: Multiple loci identified in a genome-wide association study of prostate cancer. *Nat Genet* 40(3):310, 2008.
200. Hunter DJ, et al: A genome-wide association study identifies alleles in FGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer. *Nat Genet* 39(7):870, 2007.
201. Campbell PJ, et al: Identification of somatically acquired rearrangements in cancer using genome-wide massively parallel paired-end sequencing. *Nat Genet* 40(6):722, 2008.
202. Lilja H, et al: Prostate-specific antigen and prostate cancer: prediction, detection and monitoring. *Nature Rev Cancer* 8(4):268, 2008.

Enfermedades infecciosas

ALEXANDER J. McADAM · ARLENE H. SHARPE

Principios generales de la patogenia microbiana

Clasificación de los agentes infecciosos

Priones
Virus
Bacterias
Hongos
Protozoos
Helminths
Ectoparásitos

Técnicas especiales para el diagnóstico de los agentes infecciosos

Enfermedades infecciosas nuevas y emergentes

Agentes del bioterrorismo

Transmisión y diseminación de los microbios

Vías de entrada de los microbios
Extensión y diseminación de los microbios
Liberación de los microbios del cuerpo
Infecciones de transmisión sexual
Infecciones asociadas a la atención sanitaria
Defensas del anfitrión contra las infecciones

Cómo causan enfermedad los microorganismos

Mecanismos de la lesión vírica
Mecanismos de la lesión bacteriana
Efectos perjudiciales de la inmunidad del anfitrión

Evasión inmunitaria por los microbios

Infecciones en anfitriones inmunodeprimidos

Espectro de las respuestas inflamatorias a la infección

Inflamación supurativa (purulenta)
Inflamación mononuclear y granulomatosa
Reacción citopática-citoproliferativa
Necrosis tisular
Inflamación crónica y cicatrización

Infecciones víricas

Infecciones agudas (transitorias)

Sarampión
Parotiditis

Infección por poliovirus
Virus del Nilo occidental
Fiebres hemorrágicas víricas

Infecciones latentes crónicas (infecciones por virus herpes)

Virus herpes simple (VHS)
Virus varicela-zóster (VZV)
Citomegalovirus (CMV)

Infecciones productivas crónicas

Virus de la hepatitis B

Infecciones transformadoras

Virus de Epstein-Barr (VEB)

Infecciones bacterianas

Infecciones por bacterias grampositivas

Infecciones estafilocócicas
Infecciones estreptocócicas y enterocócicas
Difteria
Listeriosis
Carbunco
Nocardia

Infecciones por bacterias gramnegativas

Infecciones por Neisseria
Tosferina
Infección por pseudomonas
Peste
Chancroide (chancro blando)
Granuloma inguinal

Micobacterias

Tuberculosis
Complejo Mycobacterium avium-intracellulare
Lepa

Espiroquetas

Sífilis
Fiebre recurrente
Enfermedad de Lyme

Bacterias anaerobias

Abscesos causados por anaerobios
Infecciones por clostridios

Bacterias intracelulares obligadas

Infecciones por Chlamydia
Infecciones por rickettsias

Infecciones fúngicas

Candidiasis
Criptococosis
Aspergilosis
Cigomicosis (mucormicosis)

Infecciones parasitarias

Protozoos
Malaria

Babesiosis

Leishmaniasis
Tripanosomiasis africana
Enfermedad de Chagas

Metazoos

Estrongiloidiasis
Tenias (cestodos): cisticercosis y enfermedad hidatídica
Triquinosis
Esquistosomiasis
Filariasis linfática
Oncocercosis

Principios generales de la patogenicidad microbiana

A pesar de la disponibilidad y la utilización de vacunas y antibióticos eficaces, las enfermedades infecciosas siguen siendo un importante problema de salud en EE. UU. y en todo el mundo. En EE. UU., dos de las 10 primeras causas de muerte son enfermedades infecciosas (neumonía y gripe, y septicemia).¹ Las enfermedades infecciosas son causas particularmente importantes de muerte en ancianos, personas con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), con enfermedades crónicas y que reciben fármacos inmunosupresores. En los países en vías de desarrollo, las condiciones de vida insanas y la malnutrición contribuyen a una carga masiva de enfermedades infecciosas que mata más de 10 millones de personas cada año. La mayoría de estas muertes se producen entre los niños, especialmente por infecciones respiratorias y diarreicas.²

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES INFECCIOSOS

Los agentes infecciosos pertenecen a una amplia variedad de clases y varían en tamaño desde los aproximadamente 27 kD del ácido nucleico libre de un prión hasta 20 nm de un poliovirus y 10 μm en las tenias (tabla 8-1).

Priones

Los priones están compuestos por formas anormales de una proteína del anfitrión denominada *proteína priónica* (PrP).³ Estos agentes causan encefalopatías espongiformes transmisibles, incluyendo el kuru (asociado al canibalismo humano), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), la encefalopatía espongiforme bovina (EEB; más conocida como enfermedad de las vacas locas), y la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ; probablemente transmitida a los seres humanos a través del ganado vacuno infectado con EEB).⁴ La PrP se encuentra normalmente en las neuronas. Las enfermedades se producen cuando la PrP sufre un cambio de conformación que le confiere resistencia a las proteasas. La PrP resistente a proteasas promueve la conversión de la PrP normal sensible a proteasas a la forma anormal, explicando la na-

turalidad infecciosa de estas enfermedades. La acumulación de PrP anormal determina daño neuronal y cambios anatomopatológicos espongiformes distintivos en el encéfalo. Las mutaciones espontáneas o hereditarias de la PrP, que hacen la PrP resistente a las proteasas, se han observado en las formas esporádicas y familiares de la ECJ, respectivamente. La ECJ puede transmitirse de una persona a otra yatrogénicamente a través de cirugía, trasplante de órganos o transfusión sanguínea. Estas enfermedades se tratan en detalle en el capítulo 28.

Virus

Los virus son parásitos intracelulares obligados que dependen de la maquinaria metabólica de la célula anfitriona para su replicación. Constan de un genoma de ácido nucleico rodeado por una cubierta proteica (llamada cápside) que en ocasiones está rodeada por una membrana lipídica. Los virus se clasifican por su genoma de ácido nucleico (ADN o ARN, pero no ambos), la forma de la cápside (icosaédrica o helicoidal), la presencia o ausencia de cubierta lipídica, su modo de replicación, el tipo celular preferido para su replicación (llamado tropismo), o el tipo de patología. Puesto que los virus tienen un tamaño de sólo 20 a 300 nm, se visualizan mejor con el microscopio electrónico (fig. 8-1). Sin embargo, algunas partículas víricas se agregan en las células que infectan y forman cuerpos de inclusión característicos que pueden observarse con el microscopio óptico y son útiles para el diagnóstico. Por ejemplo, las células infectadas por citomegalovirus (CMV) están aumentadas de tamaño y muestran una gran inclusión nuclear eosinófila e inclusiones citoplasmáticas basófilas más pequeñas; los virus herpes forman una gran inclusión nuclear rodeada por un halo claro; y los virus de la viruela y de la rabia forman inclusiones citoplasmáticas características. Muchos virus no producen inclusiones (p. ej., el virus de Epstein-Barr [VEB]).

Los virus son responsables de gran parte de las infecciones humanas. Muchos virus causan enfermedades transitorias (p. ej., resfriados, gripe). Otros virus no se eliminan del cuerpo y persisten en las células del anfitrión durante años, y continúan multiplicándose (p. ej., infección crónica por virus de la hepatitis B [VHB]) o bien sobreviven en alguna forma no replicativa (denominada *infección latente*) con potencial de reactivarse más tarde. Por ejemplo, el virus herpes zóster, causante de la varicela, puede entrar en los ganglios

TABLA 8-1 Clases de patógenos humanos y sus formas de vida				
Taxonomía	Tamaño	Lugar de propagación	Ejemplos	Enfermedad
Priones	30-50 kD	Intracelular	Proteína priónica	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Virus	20-300 nm	Intracelular obligado	Poliovirus	Poliomielitis
Bacterias	0,2-15 μm	Intracelular obligado Extracelular Intracelular facultativo	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tracoma, uretritis Neumonía Tuberculosis
Hongos	2-200 μm	Extracelular Intracelular facultativo	<i>Candida albicans</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>	Muguet Histoplasmosis
Protozoos	1-50 μm	Extracelular Intracelular facultativo Intracelular obligado	<i>Trypanosoma gambiense</i> <i>Trypanosoma cruzi</i> <i>Leishmania donovani</i>	Enfermedad del sueño Enfermedad de Chagas Kala-azar
Helmintos	3 mm-10 m	Extracelular Intracelular	<i>Wuchereria bancrofti</i> <i>Trichinella spiralis</i>	Filariasis Triquinosis

de la raíz dorsal y establecer allí su latencia y después activarse pe-
riódicamente para causar el herpes zóster, un trastorno cutáneo
doloroso. Algunos virus están implicados en la transformación de
una célula anfitriona en un tumor benigno o maligno (p. ej., virus
del papiloma humano [VPH], que induce las verrugas benignas y el

carcinoma cervical). Especies diferentes de virus pueden producir
el mismo cuadro clínico (p. ej., infección respiratoria alta); al con-
trario, un mismo virus puede causar diferentes manifestaciones
clínicas dependiendo de la edad o el estado inmunitario del anfitrión
(p. ej., CMV).

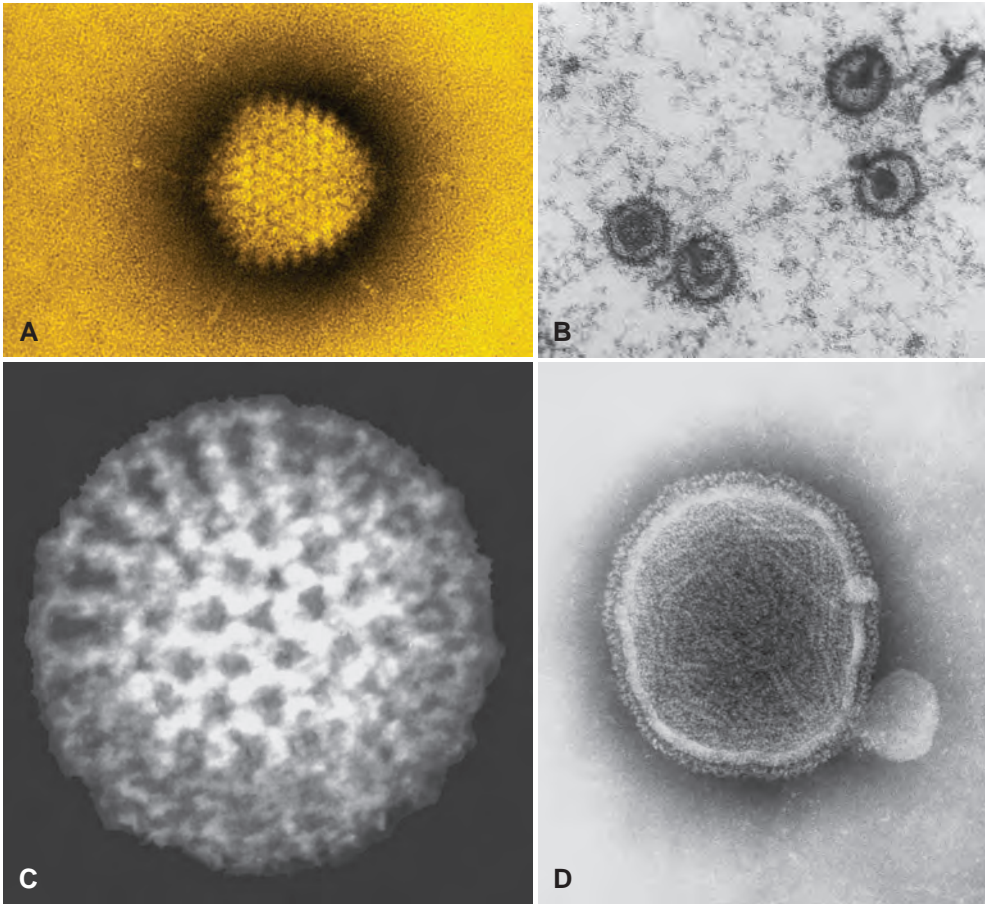


FIGURA 8-1 Diversidad de la estructura de los virus observados mediante microscopía electrónica. **A.** Adenovirus, un virus ADN icosaédrico sin cubierta con fibras. **B.** Virus de Epstein-Barr, un virus ADN icosaédrico con cubierta. **C.** Rotavirus, un virus ARN sin cubierta en forma de rueda. **D.** Paramixovirus, un virus ARN esférico con cubierta. Se observa el ARN saliéndose del virus alterado. (Fotografías por cortesía de Science Source; © Photo Researchers, Inc., New York, NY.)

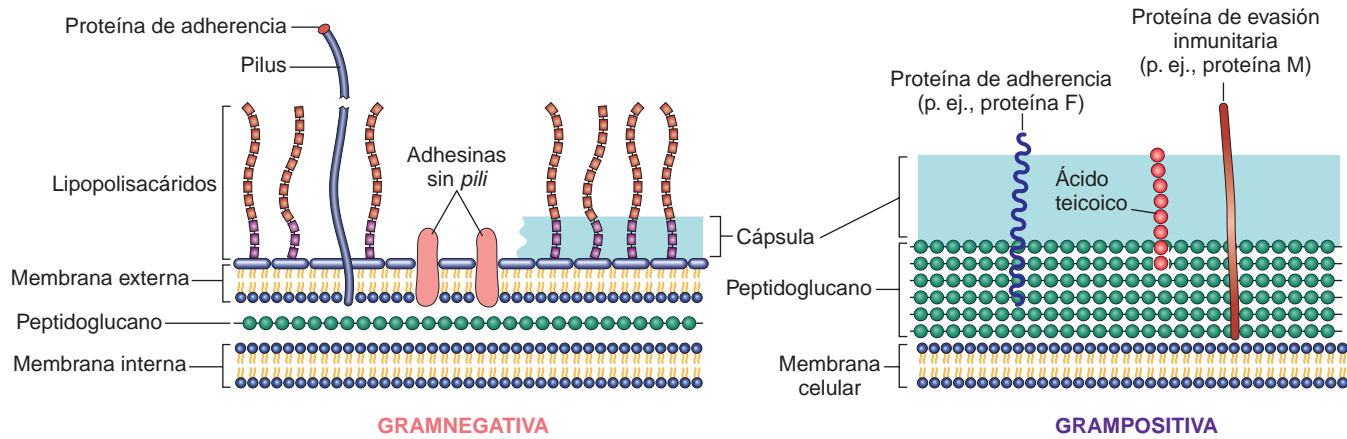


FIGURA 8-2 Moléculas de superficie de las bacterias gramnegativas y grampositivas implicadas en la patogenia. No se muestra el aparato secretor tipo 3 de las bacterias gramnegativas (v. texto).

Bacterias

Las bacterias son procariotas, lo que significa que tienen una membrana celular pero carecen de núcleos rodeados por una membrana y de otros orgánulos limitados por membrana. La mayoría de las bacterias están rodeadas por una pared celular constituida por peptidoglucano, un polímero de cadenas largas de azúcar unidas por puentes peptídicos. Existen dos formas de estructura de la pared celular: una pared gruesa que rodea la membrana celular y retiene la tinción cristal violeta (bacterias grampositivas) o una pared celular

fina intercalada entre dos membranas constituidas por una bicapa de fosfolípidos (bacterias gramnegativas) (fig. 8-2). Las bacterias se clasifican por la tinción de Gram (positivas o negativas), la forma (las esféricas son cocos; las que tienen forma de bastón son bacilos) (fig. 8-3), y la necesidad de oxígeno (aerobias o anaerobias). Muchas bacterias tienen flagelos, largos filamentos helicoidales que se extienden desde la superficie celular y permiten a la bacteria moverse. Algunas bacterias poseen *pili*, otro tipo de proyección de superficie que puede fijar la bacteria a las células del anfitrión o a la matriz

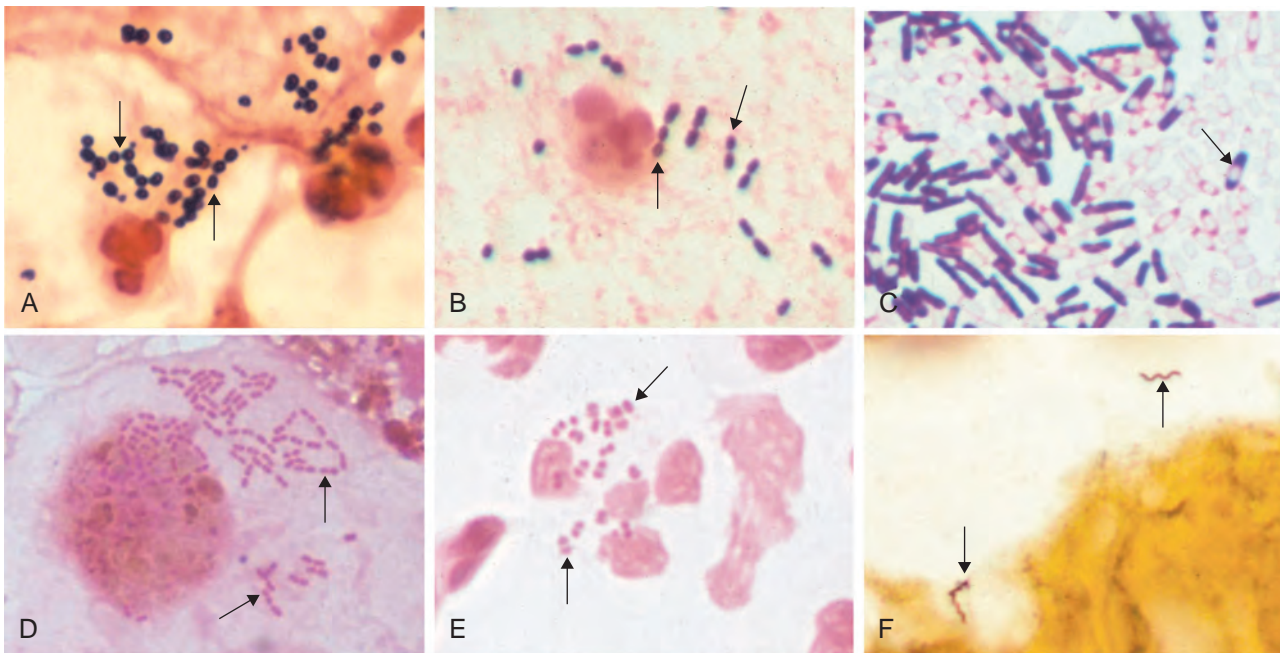


FIGURA 8-3 Variedad de la morfología bacteriana. Las bacterias están indicadas por flechas en cada panel. **A.** Tinción de Gram del esputo de un paciente con neumonía. Existen cocos grampositivos en grupos (*Staphylococcus aureus*) con neutrófilos en degeneración. **B.** Tinción de Gram del esputo de un paciente con neumonía. Se observan cocos grampositivos alargados en parejas y en cadenas cortas (*Streptococcus pneumoniae*) y un neutrófilo. **C.** Tinción de Gram de crecimiento de *Clostridium sordellii* en cultivo. Está presente una mezcla de bacilos grampositivos y gramnegativos, muchos de los cuales tienen esporas subterminales (áreas claras). Las especies de *Clostridium* a menudo se tiñen como grampositivas y como gramnegativas, aunque son bacterias grampositivas verdaderas. **D.** Tinción de Gram de una muestra de lavado broncoalveolar que muestra bastones intracelulares gramnegativos típicos de *Enterobacteriaceae* como *Klebsiella pneumoniae* o *Escherichia coli*. **E.** Tinción de Gram del exudado uretral de un paciente con gonorrea. Están presentes muchos diplococos gramnegativos (*Neisseria gonorrhoeae*) en un neutrófilo. **F.** Tinción de plata del tejido cerebral de un paciente con meningocelitis por enfermedad de Lyme. Dos espiroquetas helicoidales (*Borrelia burgdorferi*) están señaladas por flechas. Los paneles están a diferentes aumentos. (D, por cortesía de la Dra. Karen Krisher, Clinical Microbiology Institute, Wilsonville, OR. Los otros paneles por cortesía del Dr. Kenneth Van Horn, Focus Diagnostics.)

extracelular. La mayor parte de las bacterias sintetizan sus propios ADN, ARN y proteínas, pero dependen del anfitrión para unas condiciones de crecimiento favorables.

Las personas sanas normales pueden estar colonizadas por hasta 10^{12} bacterias en la piel, 10^{10} bacterias en la boca, y 10^{14} bacterias en el tubo digestivo. Las bacterias que colonizan la piel incluyen *Staphylococcus epidermidis* y *Propionibacterium acnes*, el causante del acné. Las bacterias aerobias y anaerobias de la boca, particularmente *Streptococcus mutans*, contribuyen a la placa dental, una causa principal de la caries. Los métodos de secuenciación de alto rendimiento han permitido recientemente un análisis detallado de la diversidad de la flora bacteriana intestinal. Existen al menos 395 especies de bacterias en la flora intestinal normal, pero sólo un pequeño subgrupo, principalmente anaerobios, constituyen la gran mayoría. El análisis en profundidad del genoma colectivo (llamado «microbioma») de la flora intestinal puede proporcionar una comprensión de las presiones evolutivas que han seleccionado los organismos que han logrado hacer de los seres humanos su hogar, así como los trastornos de esta relación simbiótica, como en las enfermedades intestinales inflamatorias.⁵ Muchas bacterias siguen siendo extracelulares cuando invaden el cuerpo, mientras que otras pueden sobrevivir y replicarse fuera o dentro de las células anfitrionas (bacterias *intracelulares facultativas*) y algunas crecen sólo dentro de las células anfitrionas (bacterias *intracelulares obligadas*).

Las bacterias intracelulares obligadas incluyen *Chlamydia* y *Rickettsia*, que se replican dentro de vacuolas rodeadas por membrana en las células epiteliales y endoteliales, respectivamente. Estas bacterias obtienen la mayor parte o toda su fuente de energía, el ATP, de la célula anfitriona. *Chlamydia trachomatis* es la causa infecciosa más frecuente de esterilidad femenina (por cicatrización y estenosis de las trompas de Falopio) y de ceguera (por inflamación crónica de la conjuntiva, que finalmente causa cicatrización y opacificación de la córnea). Las rickettsias lesionan las células endoteliales en las que crecen, y por tanto causan una vasculitis hemorrágica, a menudo visible en forma de exantema, pero también pueden lesionar el sistema nervioso central (SNC) y causar la muerte (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas [FMMR] y tifus epidémico). Las rickettsias se transmiten por artrópodos vectores, incluyendo piojos (tifus epidémico), garrapatas (FMMR y erliquiosis) y ácaros (tifus de las malezas).⁶

Los microorganismos *Mycoplasma* y los que pertenecen al género relacionado *Ureaplasma* son únicos entre los patógenos bacterianos extracelulares, porque no tienen pared celular. Son los organismos de vida independiente más minúsculos conocidos (125-300 nm).

Hongos

Los hongos son eucariotas que poseen paredes celulares gruesas que contienen quitina y membranas celulares que contienen ergosterol. Los hongos pueden crecer como células levaduriformes redondeadas o como hifas filamentosas finas. Las hifas pueden estar tabicadas (con paredes celulares que separan las células individuales) o no tabicadas, lo que es una característica distintiva importante en el material clínico. Algunos de los hongos patógenos más importantes muestran dimorfismo térmico; es decir, crecen en forma de hifas a temperatura ambiente pero lo hacen en forma de levaduras a temperatura corporal. Los hongos pueden producir esporas sexuales o, más frecuentemente, esporas asexuadas denominadas *conidios*. Estos últimos se producen en estructuras especializadas o cuerpos fructificantes que se originan a lo largo del filamento de la hifa. Los hongos pueden causar infecciones superficiales o profundas. Las

infecciones superficiales afectan a la piel, el pelo y las uñas. Las especies de hongos que están limitadas a las capas superficiales de la piel humana se conocen como dermatofitos. Estas infecciones se conocen frecuentemente con el término «tiña» seguido del área del cuerpo afectada (p. ej., tiña del pie, «pie de atleta»; tiña de la cabeza, «tiña del cuero cabelludo»). Ciertas especies fúngicas invaden el tejido subcutáneo causando abscesos o granulomas (p. ej., esporotricosis y micosis tropicales).

Las infecciones fúngicas profundas pueden diseminarse sistémicamente e invadir los tejidos, destruyendo órganos vitales en anfitriones inmunocomprometidos, pero generalmente se curan o permanecen latentes en anfitriones normales. Algunas especies fúngicas están limitadas a una región geográfica particular (p. ej., *Coccidioides* en el suroeste de EE. UU. e *Histoplasma* en el valle del Río Ohio). Los hongos oportunistas (p. ej., *Candida*, *Aspergillus*, *Mucor* y *Cryptococcus*), en cambio, son organismos ubicuos que colonizan los individuos o bien se encuentran en fuentes del entorno. En individuos inmunodeprimidos, los hongos oportunistas ocasionan infecciones muy graves caracterizadas por necrosis tisular, hemorragia y oclusión vascular, con poca o ninguna respuesta inflamatoria. Los pacientes con sida a menudo son infectados por el hongo oportunista *Pneumocystis jirovecii* (previamente llamado *Pneumocystis carinii*).

Protozoos

Los protozoos parasitarios son eucariotas unicelulares, que son causas fundamentales de enfermedad y muerte en los países en desarrollo. Los protozoos pueden replicarse a nivel intracelular en diversas células (p. ej., *Plasmodium* en los eritrocitos, *Leishmania* en los macrófagos) o a nivel extracelular en el sistema urogenital, el intestino o la sangre. *Trichomonas vaginalis* son parásitos protozoarios flagelados que se transmiten sexualmente y pueden colonizar la vagina y la uretra masculina. Los protozoos intestinales más prevalentes, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*, tienen dos formas: 1) trofozoítos móviles que se fijan a la pared epitelial intestinal y pueden invadirla, y 2) quistes inmóviles que son resistentes a los ácidos del estómago y son infecciosos cuando se ingieren. Los protozoos transportados por la sangre (p. ej., *Plasmodium*, *Trypanosoma* y *Leishmania*) son transmitidos por insectos vectores en los cuales se replican antes de pasar a nuevos anfitriones humanos. Los protozoos intestinales se adquieren por la ingestión de quistes desde alimentos o agua contaminados. *Toxoplasma gondii* se adquiere por contacto con gatitos que emiten ovoquistes o al comer carne poco cocida que contiene quistes.

Helmintos

Los gusanos parasitarios son organismos multicelulares muy diferenciados. Sus ciclos vitales son complejos; la mayoría alterna entre reproducción sexual en el anfitrión definitivo y multiplicación asexual en el anfitrión intermediario o en el vector. Por tanto, dependiendo de las especies de parásitos, los seres humanos podrían albergar gusanos adultos (p. ej., *Ascaris lumbricoides*) o fases inmaduras (p. ej., *Toxocara canis*) o formas larvarias asexuadas (p. ej., especies de *Echinococcus*). Una vez que los gusanos adultos establecen su residencia en los seres humanos, no se multiplican pero producen huevos o larvas que generalmente pasan a las heces. A menudo la gravedad de la enfermedad está en proporción con el número de organismos que han infectado al individuo (p. ej., 10 uncinarias causan enfermedad leve, mientras que 1.000 uncina-

rias causan una anemia grave por el consumo de 100 ml de sangre al día). En algunas infecciones helmínticas, la enfermedad está causada por la respuesta inflamatoria a los huevos o las larvas más que a los adultos (p. ej., esquistosomiasis).

Ectoparásitos

Los ectoparásitos son insectos (piojos, chinches, pulgas) o arácnidos (ácaros, garrapatas, arañas) que se fijan y viven sobre la piel o en ella. Los artrópodos pueden producir enfermedad directamente dañando el anfitrión humano o indirectamente sirviendo como vectores para la transmisión de un agente infeccioso a un anfitrión humano. Algunos artrópodos causan picor y excoriaciones (p. ej., pediculosis causada por piojos que se fijan a los tallos del pelo, o sarna causada por ácaros que crean túneles en el estrato córneo). En la zona de la picadura pueden encontrarse partes de la boca asociadas con un infiltrado mixto de linfocitos, macrófagos y eosinófilos. Además, los artrópodos que se fijan pueden ser vectores de otros patógenos. Por ejemplo, las garrapatas del ciervo transmiten la espiroqueta de la enfermedad de Lyme, *Borrelia burgdorferi*.

TÉCNICAS ESPECIALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LOS AGENTES INFECCIOSOS

Algunos agentes infecciosos o sus productos pueden observarse directamente en cortes teñidos con hematoxilina-eosina (p. ej., los cuerpos de inclusión formados por CMV y virus herpes simple [VHS], agregados bacterianos que generalmente se tiñen de azul, *Candida* y *Mucor* entre los hongos, la mayoría de protozoos, y todos los helmintos). Muchos agentes infecciosos, sin embargo, se visualizan mejor con tinciones especiales que identifican los organismos basándose en características particulares de su pared celular o cubierta, como la tinción de Gram, las técnicas acidorresistentes, la plata, el mucicarmin y el Giemsa, o después del marcado con sondas de anticuerpos específicos (tabla 8-2). Independientemente de la técnica de tinción, los organismos se visualizan mejor en el frente de avance de una lesión que en su centro, particularmente si existe necrosis.

Las infecciones agudas pueden diagnosticarse serológicamente detectando anticuerpos específicos frente al patógeno en el suero. La presencia de anticuerpo IgM específico poco después del inicio de los síntomas a menudo es diagnóstica. Alternativamente, los títulos de anticuerpo específico pueden determinarse precozmente («aguda»)

TABLA 8-2 Técnicas especiales para diagnosticar los agentes infecciosos	
Técnicas	Agentes infecciosos
Tinción de Gram	La mayoría de las bacterias
Tinción acidorresistente	Micobacterias, <i>Nocardia</i> (modificada)
Tinciones de plata	Hongos, <i>Legionella</i> , <i>Pneumocystis</i>
Ácido peryódico de Schiff	Hongos, amebas
Mucicarmin	Criptomocos
Giemsa	<i>Campylobacter</i> , <i>Leishmania</i> , parásitos de la malaria
Sondas de anticuerpos	Todas las clases
Cultivo	Todas las clases
Sondas de ADN	Todas las clases

y a las 4-6 semanas («convalecencia») de la infección; generalmente, una elevación del título en cuatro veces se considera diagnóstica.

Las pruebas basadas en ácidos nucleicos, llamadas en conjunto *diagnóstico molecular*, se han convertido en métodos rutinarios para la detección y cuantificación de varios patógenos. Por ejemplo, en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la cuantificación del ARN de VIH es una guía importante para el tratamiento antirretrovírico.⁷ El tratamiento de las infecciones por VHB y VHC se guía de forma similar por la cuantificación o tipificación vírica basada en el ácido nucleico para predecir la resistencia a los fármacos antivíricos.

Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de polimerasa (PCR) y la amplificación mediada por transcripción, se han hecho rutinarias para el diagnóstico de la gonorrea, la infección por clamidia, la tuberculosis y la encefalitis herpética. En algunos casos los análisis moleculares son mucho más sensibles que las pruebas convencionales.^{8,9} La prueba de PCR en el líquido cefalorraquídeo (LCR) tiene una sensibilidad de aproximadamente un 80% para la encefalitis por virus herpes simple (VHS), mientras que el cultivo vírico del LCR tiene una sensibilidad inferior al 10%. De forma similar, las pruebas de ácidos nucleicos para la clamidia genital detectan entre un 10 y un 30% más de infecciones que el cultivo convencional de clamidia. En otros casos, como la gonorrea, la sensibilidad de las pruebas de ácidos nucleicos es similar a la del cultivo.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS NUEVAS Y EMERGENTES

Aunque las enfermedades infecciosas, como la lepra, se han conocido desde los tiempos bíblicos y en las momias egipcias se han demostrado esquistosomas parasitarios y micobacterias, continúa descubriéndose un número sorprendente de nuevos agentes infecciosos (tabla 8-3). Las causas infecciosas de algunas enfermedades con morbilidad y mortalidad significativas no se reconocieron anteriormente porque algunos de los agentes infecciosos eran difíciles de cultivar; ejemplos de este tipo son la gastritis por *Helicobacter pylori*, el VHB y el VHC, y la neumonía de los legionarios. Algunos agentes infecciosos son genuinamente nuevos para los seres humanos, por ejemplo, el VIH que causa el sida y *B. burgdorferi* que causa la enfermedad de Lyme. Otras infecciones se han hecho mucho más frecuentes debido a la inmunodepresión causada por el sida o por el tratamiento para el rechazo del trasplante y para algunos cánceres (p. ej., CMV, virus herpes del sarcoma de Kaposi, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *P. jiroveci* y *Cryptosporidium parvum*).^{10,11} Finalmente, las enfermedades infecciosas que son frecuentes en un área pueden introducirse en una nueva zona. Por ejemplo, el virus del Nilo occidental ha sido frecuente en Europa, Asia y África durante años pero en EE. UU. se describió por primera vez en 1999.

La demografía y la conducta humanas están entre las muchas variables que contribuyen a la aparición de enfermedades infecciosas. El sida fue reconocido en EE. UU. sobre todo como una enfermedad de homosexuales y drogadictos, pero ahora es frecuente la transmisión heterosexual. En África subsahariana, el área del mundo con el número de casos de sida más elevado del mundo, es una enfermedad predominantemente heterosexual.¹² Los cambios en el ambiente ocasionalmente condicionan la frecuencia de enfermedades infecciosas. La reforestación del este de EE. UU. ha determinado un incremento masivo de la población de ciervos y ratones, portadores de las garrapatas que transmiten la enfermedad de Lyme, la babesiosis y la erliquiosis.¹³ La ineficacia del DDT para controlar los mosquitos que transmiten la malaria y el desarrollo de parásitos

TABLA 8-3 Algunos agentes infecciosos recientemente reconocidos y sus manifestaciones

Año de reconocimiento	Agente infeccioso	Manifestaciones
1977	Virus Ébola Virus Hantaan <i>Legionella pneumophila</i> <i>Campylobacter jejuni</i>	Fiebre hemorrágica epidémica de Ébola Fiebre hemorrágica con síndrome renal Enfermedad del legionario Enteritis
1980	HTLV-1	Linfoma o leucemia de células T, mielopatía asociada a HTLV
1981	<i>Staphylococcus aureus</i>	Síndrome de shock tóxico
1982	<i>Escherichia coli</i> O157:H7 <i>Borrelia burgdorferi</i>	Colitis hemorrágica, síndrome hemolítico-urémico Enfermedad de Lyme
1983	VIH <i>Helicobacter pylori</i>	Sida Úlceras gástricas
1988	Hepatitis E	Hepatitis de transmisión entérica
1989	Hepatitis C	Hepatitis C
1992	<i>Vibrio cholerae</i> O139 <i>Bartonella henselae</i>	Nueva cepa de cólera epidémico Enfermedad por arañazo de gato
1995	VHSK (VHH-8)	Sarcoma de Kaposi en el sida
1999	Virus del Nilo occidental	Fiebre del Nilo occidental, enfermedad neuroinvasiva
2003	Coronavirus del SRAG	Síndrome respiratorio agudo grave

resistentes a los fármacos han incrementado dramáticamente la morbilidad y mortalidad por *Plasmodium falciparum* en Asia, África y Latinoamérica. La adaptación microbiana al uso extenso de antibióticos contribuyó a la aparición de resistencia farmacológica en muchas especies de bacterias, incluyendo *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecium*. Las infecciones por bacterias resistentes a antibióticos se están convirtiendo en un serio problema, como el estafilococo resistente a meticilina (comentado posteriormente).

AGENTES DEL BIOTERRORISMO

Lamentablemente, los ataques con carbunco en EE. UU. en 2001 transformaron la amenaza teórica del bioterrorismo en una realidad. Los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) han evaluado los microorganismos que representan el mayor peligro como armas basándose en la eficacia con la que pueden transmitir enfermedad, la dificultad con que se producen y distribuyen los organismos, las medidas que se pueden adoptar para defenderse contra ellos, y la extensión con que probablemente alarman y producen un temor extendido en la población. Los CDC han clasificado las armas biológicas en tres categorías, A, B y C, basándose en estos criterios (tabla 8-4).¹⁴

Los agentes de categoría A se asocian al riesgo más alto y pueden diseminarse o transmitirse fácilmente de una persona a otra, pueden causar una elevada mortalidad con el correspondiente impacto importante sobre la salud pública, podrían causar pánico en la población y trastorno social y podrían requerir acciones especiales de preparación sanitaria. Por ejemplo, la viruela es un agente de categoría A debido a su alta capacidad de transmisión en cualquier clima o estación, tasa de mortalidad de los casos del 30% o mayor, y ausencia de tratamiento antivírico eficaz. Este agente puede diseminarse fácilmente debido a la estabilidad del virus en forma de aerosoles y a la muy pequeña dosis necesaria para la infección. La viruela se disemina de forma natural de una persona a otra principalmente por contacto directo con el virus de las lesiones cutáneas o de la ropa de vestir o de cama contaminada. Los síntomas aparecen a los 7-17 días. Inicialmente cursa con fiebre alta, cefalea y dolor de espalda,

seguidos por la aparición del exantema, que primero aparece en la mucosa de la boca y la faringe, la cara y los antebrazos, y después se extiende al tronco y las piernas y se hace vesiculoso y posteriormente pustuloso. Como las personas pueden ser contagiosas durante el período de incubación, este virus se puede continuar diseminando por toda una población no protegida. Desde que la vacunación finalizó en EE. UU. en 1972 –y se ha reducido la inmunidad de la vacunación– la población es muy susceptible a la viruela. La reciente

TABLA 8-4 Agentes potenciales del bioterrorismo

Enfermedades/agentes de categoría A

Carbunco (*Bacillus anthracis*)
Botulismo (toxina de *Clostridium botulinum*)
Peste (*Yersinia pestis*)
Viruela (virus principal de la viruela)
Tularemia (*Francisella tularensis*)
Fiebres hemorrágicas víricas (filovirus [p. ej., Ébola, Marburg] y arenavirus [p. ej., Lassa, Machupo])

Enfermedades/agentes de categoría B

Brucelosis (*Brucella* sp.)
Toxina épsilon de *Clostridium perfringens*
Amenazas a la seguridad alimentaria (p. ej., *Salmonella* sp., *Escherichia coli* O157:H7, *Shigella*)
Muermo (*Burkholderia mallei*)
Meloidosis (*Burkholderia pseudomallei*)
Psitacosis (*Chlamydia psittaci*)
Fiebre Q (*Coxiella burnetii*)
Toxina ricina de *Ricinus communis* (higuera del diablo)
Enterotoxina B estafilocócica
Tifus (*Rickettsia prowazekii*)
Encefalitis vírica (alfavirus [p. ej., encefalitis equina venezolana, encefalitis equina del este, encefalitis equina del oeste])
Amenazas a la seguridad del agua (p. ej., *Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium parvum*)

Enfermedades/agentes de categoría C

Amenazas de enfermedad infecciosa emergente como el virus Nipah y el Hantavirus

Adaptado de Centers for Disease Control Information.

preocupación ante la posibilidad de que la viruela pudiera ser utilizada por el bioterrorismo ha determinado que se reintroduzca la vacunación en grupos seleccionados en EE. UU. e Israel.

Los agentes de categoría B son moderadamente fáciles de diseminar, producen una morbilidad moderada con baja mortalidad, y requieren un diagnóstico específico y vigilancia de la enfermedad. Muchos de estos agentes se transmiten por los alimentos o el agua. Los agentes de categoría C incluyen patógenos emergentes que podrían ser manipulados para la diseminación en masa debido a disponibilidad, facilidad de producción y diseminación, posibilidad de producir una elevada morbilidad y mortalidad y gran impacto sobre la salud.

TRANSMISIÓN Y DISEMINACIÓN DE LOS MICROBIOS

Vías de entrada de los microbios

Los microbios pueden entrar en el anfitrión por inhalación, ingestión, transmisión sexual, picaduras de insecto o mordeduras de animales, o por inyección. Las primeras defensas contra la infección son la piel y superficies mucosas intactas, que proporcionan barreras físicas y producen sustancias antimicrobianas. En general, las infecciones respiratorias, digestivas o de las vías genitourinarias que aparecen en personas sanas están causadas por microorganismos relativamente virulentos que son capaces de dañar o penetrar las barreras epiteliales intactas. En cambio, la mayor parte de las infecciones cutáneas en personas sanas están causadas por organismos menos virulentos que entran en la piel a través de zonas dañadas (cortes y quemaduras).

Piel. La densa capa externa queratinizada de la piel es una barrera natural a la infección, y el bajo pH de la piel (~5,5) y la presencia de ácidos grasos inhiben el crecimiento de microorganismos diferentes a los residentes de la flora normal. La piel humana normalmente está habitada por una variedad de especies bacterianas y fúngicas, incluyendo algunos oportunistas potenciales como *S. epidermidis* y *Candida albicans*. Aunque la piel generalmente es una barrera eficaz, ciertos tipos de hongos (dermatofitos) pueden infectar el estrato córneo, el pelo y las uñas, y unos pocos microorganismos son capaces de atravesar la piel intacta. Por ejemplo, las larvas de *Schistosoma* que liberan los caracoles de agua dulce penetran en la piel de los nadadores mediante la liberación de colagenasa, elastasa y otras enzimas que disuelven la matriz extracelular. La mayoría de los organismos, sin embargo, penetran a través de soluciones de continuidad en la piel, incluyendo pinchazos superficiales (infecciones fúngicas), heridas (estafilococos), quemaduras (*Pseudomonas aeruginosa*) y úlceras del pie diabéticas y por presión (infecciones multibacterianas). Los catéteres intravenosos en pacientes hospitalizados pueden producir infección local o sistémica (bacteriemia). La inserción de agujas puede exponer al receptor a sangre potencialmente infectada que puede transmitir el VHB, virus de la hepatitis C (VHC) o VIH. Algunos patógenos penetran en la piel a través de picaduras de insecto o mordeduras de animales. Por ejemplo, las picaduras de pulgas, garrapatas, mosquitos, ácaros y piojos atraviesan la piel y transmiten arbovirus (causa de fiebre amarilla y encefalitis), rickettsias (fiebre maculosa de las Montañas Rocosas [FMMR]), bacterias (peste, enfermedad de Lyme), protozoos (malaria, leishmaniasis) y helmintos (filariasis). Las mordeduras de animales pueden producir infecciones por bacterias o ciertos virus como el de la rabia.

Aparato digestivo. La mayoría de patógenos digestivos se transmiten mediante alimentos o bebidas contaminados con materia fecal. En los lugares con una higiene insuficiente, se dispara la enfermedad diarreica.

Las secreciones gástricas ácidas son defensas importantes en el tubo digestivo y son letales para muchos patógenos digestivos.¹⁴ Los voluntarios sanos no llegan a infectarse por *Vibrio cholerae* a menos que ingieran 10¹¹ organismos, mientras que los voluntarios a los que se administran *V. cholerae* y bicarbonato sódico tienen un aumento de susceptibilidad al cólera de 10.000 veces. En cambio, algunos agentes ingeridos, como *Shigella* y quistes de *Giardia*, son relativamente resistentes al ácido gástrico; por tanto, tan sólo 100 organismos de cada uno son suficientes para causar enfermedad.

Otras defensas normales en el tubo digestivo incluyen: 1) la capa de moco viscoso que cubre el epitelio intestinal; 2) enzimas pancreáticas líticas y detergentes biliares; 3) péptidos antimicrobianos mucosos llamados defensinas; 4) flora normal, y 5) secreción de anticuerpos IgA. Los anticuerpos IgA son producidos por las células plasmáticas localizadas en los tejidos linfoides asociados a la mucosa (MALT). Estos agregados linfoides están cubiertos por una capa simple de células epiteliales especializadas llamadas células M. Las células M son importantes para el transporte de antígenos a los tejidos linfoides asociados a la mucosa y para la unión y captación de numerosos patógenos intestinales, incluyendo poliovirus, *Escherichia coli* enteropático, *V. cholerae*, *Salmonella typhi* y *Shigella flexneri*.¹⁵

Las infecciones a través del tubo digestivo aparecen cuando las defensas locales están debilitadas o los organismos desarrollan estrategias para vencerlas. Las defensas del anfitrión se debilitan por acidez gástrica baja, por antibióticos que alteran la flora bacteriana normal (p. ej., en la colitis pseudomembranosa), o cuando existe una reducción del peristaltismo u obstrucción mecánica (p. ej., en el síndrome de asa ciega). La mayoría de los virus con cubierta son inactivados por la bilis y las enzimas digestivas, pero los virus sin cubierta pueden ser resistentes (p. ej., el virus de la hepatitis A, rotavirus, reovirus y norovirus).

Las bacterias enteropatógenas provocan enfermedad gastrointestinal por diversos mecanismos:

- Al crecer en alimentos contaminados, ciertas cepas de estafilococos liberan potentes enterotoxinas que causan intoxicación alimentaria sin multiplicación bacteriana en el intestino.
- *V. cholerae* y *E. coli* toxigénica se multiplican en el interior de la capa mucosa que recubre el epitelio intestinal y liberan exotoxinas que hacen que el epitelio intestinal secrete grandes volúmenes de líquido, dando lugar a diarrea líquida.
- *Shigella*, *Salmonella* y *Campylobacter* invaden y lesionan la mucosa intestinal y la lámina propia y así causan ulceración, inflamación y hemorragia que se manifiestan clínicamente como disentería.
- *Salmonella typhi* pasa desde la mucosa dañada a través de las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos al torrente sanguíneo, dando lugar a una infección sistémica.

La infección fúngica del tubo digestivo ocurre principalmente en personas inmunológicamente comprometidas. *Candida*, que forma parte de la flora digestiva normal, muestra predilección por el epitelio escamoso estratificado, causando aftas orales o esofagitis membranosa, pero también puede diseminarse al estómago, al tubo digestivo bajo y a los órganos sistémicos.

Las formas quísticas de los protozoos intestinales son esenciales para su transmisión porque los quistes resisten el ácido del estómago. En el intestino los quistes se convierten en trofozoitos móviles y se fijan a los azúcares del epitelio intestinal a través de lectinas de superficie. Lo que ocurre a continuación difiere entre los patógenos. *Giardia lamblia* se fija al borde en cepillo epitelial, mientras que los

criptosporidios son captados por los enterocitos, en los que forman gametos y esporas. *E. histolytica* causa citólisis mediada por contacto a través de una proteína de los poros formadora de canales y por ello ulcera e invade la mucosa del colon. Los helmintos intestinales, por norma, causan enfermedad sólo cuando están presentes en gran número o en localizaciones ectópicas; por ejemplo, al obstruir el intestino o invadir y lesionar los conductos biliares (*Ascaris lumbricoides*). Las uncinarias pueden causar anemia por déficit de hierro por pérdida crónica de sangre succionada de las vellosidades intestinales; la tenia del pescado *Diphyllobothrium latum* puede deplecionar al anfitrión de vitamina B₁₂, dando lugar a una enfermedad que recuerda a la anemia perniciosa. Finalmente, las larvas de varios helmintos pasan a través del intestino brevemente en su camino hacia otro órgano; por ejemplo, las larvas de *Trichinella spiralis* se enquistan preferentemente en el músculo, las larvas de las especies de *Echinococcus* en el hígado o el pulmón.

Aparato respiratorio. Todos los habitantes de las ciudades inhalan diariamente un gran número de microorganismos, incluyendo virus, bacterias y hongos. En muchos casos, los microbios se inhalan en el polvo o partículas de aerosoles. La distancia a la que viajan estas partículas en el sistema respiratorio es inversamente proporcional a su tamaño. Las partículas grandes quedan atrapadas en la capa mucociliar que recubre la nariz y las vías respiratorias altas. Los microorganismos inhalados son atrapados en el moco segregado por las células caliciformes y después son transportados por la acción ciliar hacia la parte posterior de la garganta, donde son deglutidos y eliminados. Las partículas menores de 5 µm viajan directamente hasta los alvéolos, donde son fagocitadas por los macrófagos alveolares o por neutrófilos reclutados por citocinas hacia el pulmón.

Los microorganismos que invaden el aparato respiratorio sano normal han desarrollado mecanismos específicos para superar las defensas mucociliares o para evitar la destrucción por los macrófagos alveolares. Algunos patógenos respiratorios exitosos evaden estas defensas fijándose a las células epiteliales de las vías respiratorias bajas y la faringe. Por ejemplo, los virus de la gripe poseen proteínas de hemaglutinina que se proyectan desde la superficie del virus y se unen al ácido siálico de la superficie de las células epiteliales. Esta fijación induce a la célula del anfitrión a englobar el virus, conduciendo a la entrada y replicación vírica dentro de la célula anfitriona. Sin embargo, el ácido siálico también interfiere con la emisión de los virus nuevamente sintetizados desde la célula anfitriona. Los virus de la gripe tienen otra proteína de superficie celular, neuraminidasa, que fragmenta el ácido siálico y permite al virus liberarse de la célula anfitriona. La neuraminidasa también disminuye la viscosidad del moco y facilita el tránsito vírico en las vías respiratorias. Curiosamente algunos fármacos antigripales son análogos del ácido siálico que inhiben la neuraminidasa y evitan la liberación del virus de las células anfitrionas.

Ciertos patógenos bacterianos respiratorios pueden afectar la actividad ciliar. Por ejemplo, *Haemophilus influenzae* y *Bordetella pertussis* elaboran toxinas que paralizan los cilios de la mucosa; *P. aeruginosa*, una causa de infección respiratoria grave en personas con fibrosis quística, y *M. pneumoniae* producen sustancias cilios-táticas. Algunas bacterias como *Streptococcus pneumoniae* o especies de *Staphylococcus* carecen de factores de adherencia específicos, y a menudo consiguen el acceso después de que una infección vírica causase pérdida del epitelio ciliado, lo que condiciona que los individuos con infección respiratoria vírica sean más susceptibles a estas sobreinfecciones bacterianas secundarias. La afectación crónica de los mecanismos de defensa mucociliares ocurre en fumadores y personas con fibrosis quística, mientras que la lesión aguda aparece en pacientes intubados y en aquellos que aspiran ácido gástrico.

Algunos patógenos respiratorios evitan la fagocitosis o la destrucción tras fagocitosis. *M. tuberculosis*, por ejemplo, consigue su punto de apoyo en los alvéolos normales porque es capaz de evitar la destrucción por los fagolisosomas de los macrófagos. Los hongos oportunistas infectan los pulmones cuando la inmunidad celular está deprimida o cuando los leucocitos están reducidos en número (p. ej., *P. jiroveci* en pacientes con sida y especies de *Aspergillus* tras quimioterapia).

Sistema urogenital. Las vías urinarias casi siempre son invadidas desde el exterior a través de la uretra. La salida regular de orina por las vías urinarias sirve como defensa contra los microorganismos invasores. La orina en la vejiga normalmente está estéril, y los patógenos que tienen éxito (p. ej., *N. gonorrhoeae*, *E. coli*) se adhieren al epitelio urinario. La anatomía tiene un papel importante en la infección. Las mujeres tienen 10 veces más infecciones de vías urinarias que los hombres, porque la distancia entre la vejiga urinaria y la piel (es decir, la longitud de la uretra) es de 5 cm en mujeres, en contraste con 20 cm en hombres. La obstrucción del flujo y/o el reflujo urinario puede comprometer las defensas normales y aumentar la susceptibilidad a las infecciones de vías urinarias. Las infecciones de vías urinarias pueden diseminarse de forma retrógrada desde la vejiga hasta el riñón y causar pielonefritis aguda y crónica, que es la principal causa prevenible de insuficiencia renal.

Desde la pubertad hasta la menopausia la vagina está protegida de los patógenos por el bajo pH resultante del catabolismo del glucógeno en el epitelio normal por lactobacilos. Los antibióticos pueden matar los lactobacilos y hacer a la vagina susceptible de infección. Los patógenos de transmisión sexual han desarrollado mecanismos específicos para fijarse a la mucosa vaginal o cervical, o entran a través de roturas locales en la mucosa durante la relación sexual (VIH, VPH, *Treponema pallidum*).

Extensión y diseminación de los microbios

Algunos microorganismos proliferan localmente, en el lugar de infección, mientras que otros penetran la barrera epitelial y se diseminan por localizaciones distantes a través de los linfáticos, la sangre o los nervios (fig. 8-4). Los patógenos pueden causar infecciones superficiales que permanecen limitadas a la luz de las vísceras huecas (p. ej., *Vibrio cholerae*), o adherirse o proliferar exclusivamente en o sobre las células epiteliales (p. ej., virus del papiloma, dermatofitos). Diversos bacterias, hongos y helmintos patógenos son invasivos por virtud de su motilidad o su capacidad para segregar enzimas líticas (p. ej., los estreptococos y estafilococos segregan hialuronidasa, que degrada la matriz extracelular entre las células anfitrionas). La diseminación microbiana inicialmente sigue los planos tisulares de menor resistencia hacia localizaciones drenadas por los linfáticos regionales. Por ejemplo, las infecciones estafilocócicas pueden progresar desde un absceso o forúnculo localizado hasta los ganglios linfáticos regionales. Esto en ocasiones puede conducir a bacteriemia y colonización de órganos distantes (corazón, hígado, cerebro, riñón, hueso). En la sangre, los microorganismos pueden transportarse libremente o dentro de células del anfitrión. Algunos virus (p. ej., poliovirus y VHB), la mayoría de bacterias y hongos, algunos protozoos (p. ej., tripanosomas africanos) y todos los helmintos se transportan libres en el plasma. Los leucocitos pueden llevar virus herpes, VIH, micobacterias y organismos de *Leishmania* y *Toxoplasma*. Ciertos virus (p. ej., virus de la fiebre por garrapatas de Colorado) y parásitos (*Plasmodium* y *Babesia*) son transportados por los eritrocitos. La mayor parte de los virus se diseminan de una célula a otra mediante replicación y liberación de viriones infecciosos, pero otros pueden propagarse de célula a célula mediante fusión o transportarse en los

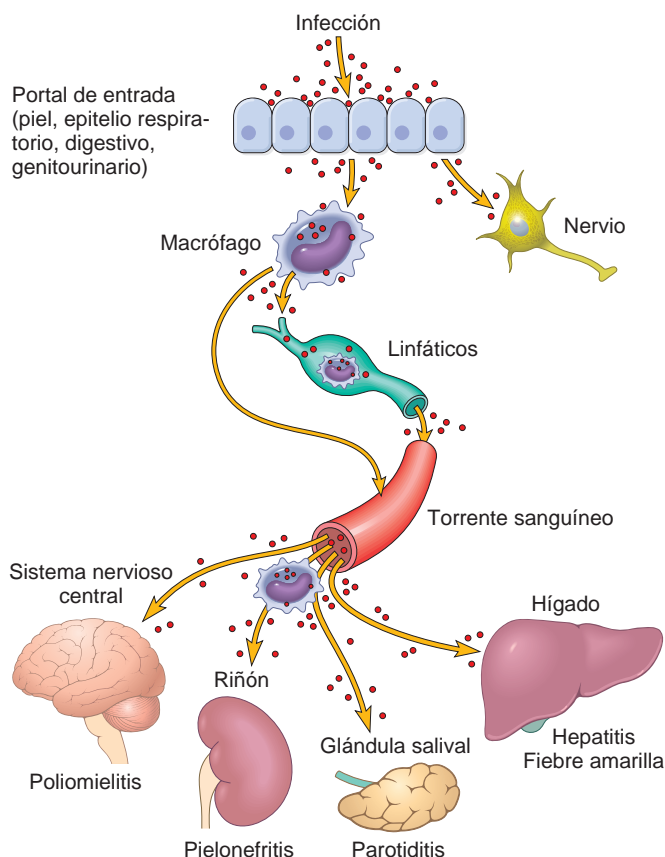


FIGURA 8-4 Vías de entrada y diseminación de los microbios. Para entrar en el cuerpo los microbios penetran por las barreras epiteliales o mucosas. La infección puede permanecer localizada en el lugar de entrada o diseminarse a otras localizaciones del cuerpo. Los microbios más frecuentes (se muestran ejemplos seleccionados) se diseminan a través de los linfáticos o del torrente sanguíneo (libremente o bien dentro de las células inflamatorias). Sin embargo, ciertos virus y toxinas bacterianas también pueden viajar a través de los nervios. (Adaptado de Mims CA: *The Pathogenesis of Infectious Disease*, 4th ed. San Diego, Academic Press, 1996.)

nervios (p. ej., virus de la rabia). Los focos infecciosos sembrados por la sangre se llaman focos secundarios. Pueden ser únicos y grandes (un absceso solitario o un tuberculoma) o múltiples y diminutos (p. ej., tuberculosis miliar o microabscesos de *Candida* en muchos tejidos). La invasión esporádica del torrente sanguíneo por microbios de baja virulencia o no virulentos (p. ej., durante el cepillado de los dientes) es frecuente pero rápidamente controlada por las defensas normales del anfitrión. En cambio, la viremia, bacteriemia, fungemia o parasitemia diseminadas por patógenos virulentos es una agresión seria y se manifiesta por fiebre, hipotensión y otros múltiples signos y síntomas sistémicos de sepsis. La invasión masiva del torrente sanguíneo por bacterias o sus endotoxinas puede hacerse rápidamente mortal, incluso en individuos previamente sanos.

Las principales manifestaciones de enfermedad infecciosa pueden aparecer en localizaciones alejadas del punto de entrada del microbio. Por ejemplo, los virus de la varicela y el sarampión entran a través de las vías respiratorias, pero causan exantemas en la piel; el poliovirus entra a través del intestino, pero destruye las motoneuronas. Los parásitos de *Schistosoma mansoni* penetran por la piel, pero finalmente se localizan en los vasos sanguíneos del sistema porta y del mesenterio, dañando el hígado y el intestino. *Schistosoma hematobium*, por otra parte, se localiza en la vejiga urinaria y causa cistitis.

El virus de la rabia viaja hasta el cerebro de forma retrógrada en los nervios, mientras que el virus varicela-zóster (VVZ) se oculta en los ganglios de la raíz dorsal y, al reactivarse, viaja a lo largo de los nervios para causar zóster.

La vía placentofetal es un importante modo de transmisión (v. capítulo 10). Cuando los organismos infecciosos alcanzan el útero gestante a través del orificio cervical o del torrente sanguíneo y son capaces de atravesar la placenta, pueden dar lugar a un daño grave del feto. La placentitis bacteriana o por micoplasma puede causar parto prematuro o de feto muerto. Las infecciones víricas pueden causar trastornos del desarrollo del feto, y la infección precoz durante el embarazo produce la enfermedad más grave. La infección por rubéola durante el primer trimestre puede causar cardiopatía congénita, retraso mental, cataratas o sordera en el lactante, mientras que la infección por rubéola durante el tercer trimestre causa pocos daños. La transmisión de treponemas causa la sífilis congénita sólo cuando *T. pallidum* infecta a la madre tardíamente en el segundo trimestre, pero entonces causa osteocondritis y periostitis fetal grave que se asocia a múltiples lesiones óseas. La infección también puede producirse durante el paso a través del canal del parto (p. ej., conjuntivitis gonocócica o por clamidias) o a través de la leche materna (p. ej., CMV, VHB, virus de la leucemia de linfocitos T humana-1 [HTLV-1]). La transmisión materna del VIH es la principal causa de sida en niños. La transmisión materna del VHB puede causar posteriormente hepatitis crónica o cáncer hepático.

Liberación de los microbios del cuerpo

Para la transmisión de la enfermedad, el modo de salida de un microorganismo del cuerpo del anfitrión es tan importante como su entrada. Dependiendo de la localización de la infección, la liberación puede tener lugar mediante emisión cutánea, tos, estornudos, evacuación de orina o heces, durante el contacto sexual o a través de insectos vectores. Algunos microbios son resistentes y pueden sobrevivir durante períodos de tiempo prolongados en el polvo, los alimentos o el agua. Las esporas bacterianas, los quistes protozoarios y los huevos de helmintos de cáscara gruesa pueden sobrevivir en un ambiente frío y seco. Algunos patógenos entéricos son liberados por anfitriones portadores asintomáticos durante largos períodos (p. ej., *S. typhi*). Los microorganismos menos resistentes deben pasar rápidamente de una persona a otra, a menudo por contacto directo.

La transmisión de persona a persona puede ocurrir por vía respiratoria, fecal-oral o sexual (comentadas a continuación). Los virus y las bacterias que se transmiten por vía respiratoria (p. ej., *M. tuberculosis*) son infecciosos sólo cuando las lesiones se abren a las vías respiratorias. Muchos patógenos, que varían desde virus hasta helmintos, pueden transmitirse por la vía fecal-oral, es decir por la ingestión de alimentos o agua contaminados con heces. Los virus que se transportan en el agua implicados en brotes epidémicos incluyen los virus de la hepatitis A y E, poliovirus y rotavirus. Algunos helmintos parasitarios (p. ej., uncinarias, esquistosomas) liberan huevos en las heces que obtienen acceso a nuevos anfitriones mediante la penetración de larvas en la piel en lugar de por ingesta oral. Los protozoos y helmintos han desarrollado ciclos de transmisión compleja que implican una cadena de anfitriones intermedios y vectores que portan fases sucesivas de desarrollo de los parásitos. Los virus que infectan la orofaringe (p. ej., VEB, CMV, virus de la parotiditis) se transmiten principalmente a través de la saliva. Otros patógenos se diseminan principalmente por contacto íntimo o mucoso prolongado (como ocurre durante la transmisión sexual) incluyendo virus (VPH, VHS, VHB, VIH), bacterias (*T. pallidum*, *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*), hongos (especies de *Candida*), protozoos (especies de *Trichomonas*) y artrópodos

TABLA 8-5 Clasificación de las enfermedades de transmisión sexual más importantes

Patógenos	Enfermedad o síndrome y población afectada		
	Hombres	Mujeres	Ambos
VIRUS			
Virus herpes simple			Herpes primario y recurrente, herpes neonatal
Virus de la hepatitis B			Hepatitis
Virus del papiloma humano	Cáncer de pene (algunos casos)	Displasia y cáncer cervical, cáncer vulvar	Condiloma acuminado
Virus de la inmunodeficiencia humana			Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
CLAMIDIAS			
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Uretritis, epididimitis, proctitis	Síndrome uretral, cervicitis, bartolinitis, salpingitis y secuelas	Linfogranuloma venéreo
MICOPLASMAS			
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	Uretritis		
BACTERIAS			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Epididimitis, prostatitis, estenosis uretral	Cervicitis, endometritis, bartolinitis, salpingitis y secuelas (infertilidad, gestación ectópica, salpingitis recidivante)	Uretritis, proctitis, faringitis, infección gonocócica diseminada
<i>Treponema pallidum</i> <i>Haemophilus ducreyi</i> <i>Klebsiella granulomatis</i>			Sífilis Chancroide Granuloma inguinal (donovanosis)
PROTOZOOS			
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Uretritis, balanitis	Vaginitis	

(*Phthirus pubis* o ladillas). La transmisión de las infecciones por VHB, VHC y VIH a través de la sangre y hemoderivados puede estar causada por conductas humanas, p. ej., compartir agujas entre drogadictos, cortes y pinchazos con agujas.

Los microbios pueden transmitirse desde los animales hasta el hombre (las denominadas *infecciones zoonóticas*), bien por contacto directo o consumo de productos animales o bien indirectamente a través de un vector invertebrado. Los vectores invertebrados (insectos, garrapatas, ácaros) pueden diseminar la infección pasivamente en algunos casos o servir como anfitriones necesarios para la replicación y desarrollo del patógeno.

Infecciones de transmisión sexual

Una serie de organismos pueden transmitirse a través de contacto sexual (tabla 8-5). Algunos, como *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, generalmente se diseminan mediante el coito, mientras que otros, como especies de *Shigella* y *E. histolytica*, típicamente se diseminan por otros medios, pero ocasionalmente se extienden a través del contacto sexual oral-anal. Los grupos que tienen mayor riesgo de enfermedades de transmisión sexual (ETS) incluyen adolescentes, varones homosexuales y personas que consumen drogas ilegales. Aunque el aumento de riesgo en estos grupos se debe parcialmente a prácticas sexuales inseguras, el acceso limitado a la atención sanitaria a menudo es también un factor contribuyente. La presencia de una ETS en niños pequeños, a menos que sea adquirida durante el nacimiento, sugiere con total seguridad abuso sexual.

La localización inicial de una ETS puede ser la uretra, la vagina, el cuello del útero, el recto o la faringe. Los organismos que causan estas infecciones tienden a tener una vida corta fuera del anfitrión, de modo que generalmente dependen de la diseminación directa de persona a

persona. La mayor parte de estos agentes pueden ser infecciosos en ausencia de síntomas, por lo que a menudo la transmisión se produce desde personas que ignoran que tienen una infección. Para reducir la diseminación de las ETS, estas infecciones suelen comunicarse a las autoridades sanitarias de modo que las personas que han tenido un contacto íntimo con el paciente puedan diagnosticarse y tratarse.

Aunque los diversos patógenos que causan ETS difieren en muchos aspectos, deben tenerse en cuenta algunas características generales.

- La infección por un microorganismo asociado a una ETS incrementa el riesgo de una ETS adicional. Esto se debe principalmente a que los factores de riesgo son los mismos para todas las ETS, lo que probablemente explica la asociación entre dos ETS frecuentes en EE. UU.: clamidia y gonorrea. La infección por ambas bacterias es tan frecuente que el diagnóstico de cada una de ellas debe llevar al tratamiento de ambas. Además, la lesión epitelial causada por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* puede incrementar la posibilidad de coinfección por la otra, así como el riesgo de infección por VIH con la exposición concomitante.
- Los microbios que causan ETS pueden diseminarse desde una mujer gestante hasta el feto y causar un daño grave al feto o al niño. *C. trachomatis* adquirida perinatalmente causa conjuntivitis, y es mucho más probable que la infección neonatal por VHS cause enfermedad visceral y del SNC que la infección adquirida más tarde en la vida. La sífilis frecuentemente produce aborto. La infección por VIH puede ser mortal para los niños infectados por el virus prenatal o perinatalmente. El diagnóstico de las ETS en mujeres gestantes es crítico porque la transmisión intrauterina o neonatal de ETS a menudo puede prevenirse mediante el tratamiento de la madre o el recién nacido. Las infecciones bacterianas como gonorrea y clamidia pueden curarse fácilmente con antibióticos. El

tratamiento antirretrovírico de las mujeres embarazadas con infección VIH y el tratamiento del recién nacido pueden reducir la transmisión de VIH a los niños desde un 25 a menos de un 2%.

La sífilis se trata posteriormente en este capítulo y las otras ETS se describen en los capítulos 21 y 22.

Infecciones asociadas a la atención sanitaria

Una fuente de infecciones de importancia creciente es el ámbito de la atención sanitaria. Las infecciones «nosocomiales» son aquellas que se adquieren en el hospital. Se calcula que aproximadamente 1,7 millones de pacientes cada año adquieren infecciones nosocomiales en EE. UU.¹⁵ Estas infecciones pueden transmitirse de muchas formas (p. ej., transfusión sanguínea o trasplante de órganos), pero quizás los medios más frecuentes y fácilmente prevenibles de transmisión incluyen la diseminación desde las manos de los trabajadores sanitarios o desde superficies contaminadas como las barras de las camas. Una atención adecuada a la higiene y la limpieza (p. ej., lavado de manos) puede reducir considerablemente la transmisión de patógenos importantes, como *S. aureus* resistente a meticilina y enterococos resistentes a vancomicina.

Defensas del anfitrión contra las infecciones

El resultado de la infección está determinado por la capacidad del microbio para infectar, colonizar y dañar los tejidos del anfitrión, y por la capacidad de los mecanismos de defensa del anfitrión para erradicar la infección. *Las barreras del anfitrión a la infección impiden que los microbios entren en el cuerpo y constan de defensas inmunitarias innatas y adaptativas.* Los mecanismos de defensa inmunitarios innatos existen antes de la infección y responden rápidamente a los microbios. Estos mecanismos incluyen las barreras físicas a la infección, las células fagocitarias, los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) y las proteínas plasmáticas, incluyendo las proteínas del sistema del complemento y otros mediadores de las respuestas inflamatorias (citocinas, colectinas, reactantes de fase aguda). Las respuestas inmunitarias adaptativas se estimulan por la exposición a los microbios y aumentan de magnitud, velocidad y eficacia con exposiciones sucesivas a los organismos. La inmunidad adaptativa está mediada por los linfocitos T y B y sus productos (v. capítulo 6).

Los microbios y el sistema inmunitario se han enrolado en una batalla evolutiva en la que cada uno intenta burlar al otro. El sistema inmunitario es capaz de combatir eficazmente muchas infecciones, pero diferentes microbios han desarrollado formas de evadir las defensas del anfitrión (comentadas más tarde). En algunas infecciones se alcanza un equilibrio entre el microbio y el anfitrión de modo que la infección persiste en un estado de latencia pero no causa una patología significativa. En estas situaciones el deterioro de las respuestas inmunitarias puede dar lugar a una rápida reactivación de la infección y a manifestaciones patológicas graves. Esta reactivación se observa en infecciones víricas latentes (p. ej., VEB) y algunas infecciones bacterianas (p. ej., tuberculosis).

CÓMO CAUSAN ENFERMEDAD LOS MICROORGANISMOS

Los agentes infecciosos establecen la infección y dañan los tejidos mediante tres mecanismos:

- Pueden contactar con las células del anfitrión o entrar en ellas y causar directamente la muerte celular.

- Pueden liberar toxinas que matan las células a distancia, liberar enzimas que degradan componentes tisulares, o dañar los vasos sanguíneos y causar necrosis isquémica.
- Pueden inducir respuestas inmunitarias en el anfitrión que, aunque dirigidas contra el invasor, causan un daño tisular adicional. Por ello, como se comentó en los capítulos 2 y 6, las respuestas defensivas del anfitrión constituyen una espada de doble filo: son necesarias para vencer la infección, pero al mismo tiempo pueden contribuir directamente a un daño tisular.

Aquí describimos algunos de los mecanismos a través de los cuales los virus y las bacterias dañan los tejidos del anfitrión.

Mecanismos de la lesión vírica

Los virus pueden dañar directamente las células anfitrionas mediante su entrada en ellas y replicación a expensas del anfitrión. La predilección de los virus por infectar ciertas células y no otras se llama *tropismo* y está determinada por varios factores, incluyendo: 1) expresión de receptores para el virus en las células del anfitrión; 2) presencia de factores de transcripción celular que reconocen secuencias potenciadoras y promotoras víricas; 3) barreras anatómicas, y 4) temperatura, pH y defensas del anfitrión locales.¹⁷ Cada uno de estos se describe brevemente.

Un determinante fundamental del tropismo tisular es la presencia de receptores víricos en las células del anfitrión. Los virus poseen proteínas de superficie celular específicas que se unen a proteínas de superficie celular particulares del anfitrión. Muchos virus usan receptores celulares normales del anfitrión para entrar en las células. Por ejemplo la glucoproteína gp120 del VIH se une a CD4 en los linfocitos T y a los receptores de quimiocina CXCR4 (principalmente en los linfocitos T) y CCR5 (principalmente en los macrófagos) (v. capítulo 6). La glucoproteína gp350 de la envuelta del VEB se une al receptor 2 del complemento (CR2/CD21) en los linfocitos B. En algunos casos son necesarias proteasas del anfitrión para permitir la unión del virus a las células anfitrionas; por ejemplo, una proteasa del anfitrión fragmenta y activa la hemaglutinina del virus de la gripe. Otro determinante del tropismo vírico es la capacidad del virus para replicarse en el interior de algunas células pero no en otras, y esto está relacionado con la presencia de factores de transcripción específicos del tipo celular. Por ejemplo, el virus JC que causa una leucoencefalopatía (v. capítulo 28) está restringido a la oligodendroglía del SNC, porque las secuencias de ADN promotoras y potenciadoras contra corriente de los genes víricos son activas en las células gliales pero no en las neuronas ni las células endoteliales. Las barreras físicas también pueden contribuir al tropismo tisular. Por ejemplo, los enterovirus se replican en el intestino en parte porque pueden resistir la inactivación por ácidos, bilis y enzimas digestivas. Los rinovirus infectan sólo las vías respiratorias altas porque se replican de forma óptima a la temperatura más baja de las vías respiratorias altas.

Una vez que los virus están en el interior de las células anfitrionas, pueden dañar o matar las células por una serie de mecanismos (fig. 8-5):

- *Efectos citopáticos directos.* Algunos virus matan las células al impedir la síntesis de macromoléculas del anfitrión (p. ej., ADN, ARN o proteínas celulares del anfitrión), mediante la producción de enzimas de degradación y proteínas tóxicas, o por la inducción de apoptosis. Por ejemplo, el poliovirus inactiva la proteína de unión a *cap* que es esencial para la traducción de los ARNm de la célula anfitriona pero deja indemne la traducción del ARNm

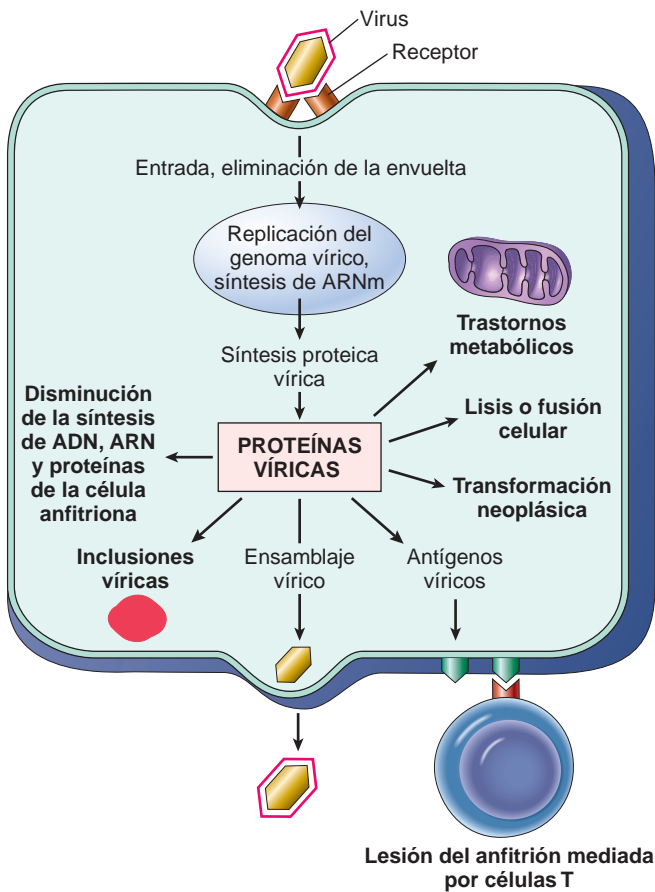


FIGURA 8-5 Mecanismos por los cuales los virus causan lesión a las células.

del poliovirus. El VHS produce proteínas que inhiben la síntesis celular de ADN y ARNm, y otras proteínas que degradan el ADN del anfitrión. Algunos virus pueden estimular la apoptosis mediante la producción de proteínas que son proapoptóticas (p. ej., proteína vpr de VIH). La replicación vírica también puede desencadenar la apoptosis de las células del anfitrión mediante mecanismos intrínsecos celulares, como perturbaciones del retículo endoplásmico durante el ensamblaje del virus, lo que puede activar proteasas que median la apoptosis (caspasas).

- **Respuestas inmunitarias antivíricas.** Las proteínas víricas en la superficie de las células anfitrionas pueden ser reconocidas por el sistema inmunitario, y los linfocitos del anfitrión pueden atacar las células infectadas por el virus. Los linfocitos T citotóxicos (LTC) son importantes para la defensa contra las infecciones víricas, pero los LTC también pueden ser responsables de lesión tisular. La infección por el virus de la coriomeningitis linfocitaria en ratones es un modelo experimental en el que la enfermedad está causada por la respuesta inmunitaria del anfitrión. La insuficiencia hepática aguda durante la infección por hepatitis B puede estar acelerada por la destrucción de los hepatocitos infectados mediada por LTC (una respuesta normal para eliminar la infección).
- **Transformación de las células infectadas** en células tumorales benignas o malignas. Diferentes virus oncogénicos pueden estimular el crecimiento y la supervivencia celular por diversos mecanismos, incluyendo la expresión de oncogenes codificados por el virus, estrategias antiapoptóticas o mutagénesis insercional (en la que

la función de los genes del anfitrión se altera por genes víricos insertados en el genoma del anfitrión). Los mecanismos de transformación vírica son numerosos y se tratan en el capítulo 7.

Mecanismos de la lesión bacteriana

Virulencia bacteriana. La lesión bacteriana en los tejidos del anfitrión depende de la capacidad de las bacterias para adherirse a las células anfitrionas, invadir las células y tejidos o liberar toxinas. Las bacterias patógenas tienen genes de virulencia que codifican proteínas que confieren estas propiedades. Los genes de virulencia frecuentemente se encuentran juntos en agrupaciones llamadas *islotos de patogenicidad*. Todas las cepas de *Salmonella* que infectan al hombre están relacionadas de forma suficientemente cercana para formar una única especie, lo que significa que comparten muchos genes «gobernantes». Las diferencias en un número relativamente pequeño de genes de patogenicidad determinan si una *Salmonella* aislada puede causar fiebre tifoidea muy grave o una enteritis autolimitada.

Los plásmidos y bacteriófagos (virus) son elementos genéticos móviles que se diseminan entre las bacterias y pueden codificar factores de virulencia (p. ej., toxinas, o enzimas que confieren resistencia a los antibióticos). Los bacteriófagos o plásmidos pueden convertir bacterias no patógenas en virulentas. El intercambio de estos elementos entre las bacterias puede dotar a la receptora de ventajas para la supervivencia, capacidad para causar enfermedad o ambas. Los plásmidos o transposones que codifican la resistencia a antibióticos pueden convertir una bacteria susceptible a antibióticos en resistente, haciendo difícil el tratamiento (p. ej., los enterococos resistentes a vancomicina y estafilococos resistentes a meticilina son endémicos en muchos hospitales).

Muchas bacterias regulan coordinadamente la expresión génica en una gran población de organismos mediante la *detección de quórum*. Por ejemplo, las bacterias pueden inducir la expresión de factores de virulencia a medida que aumenta su concentración en los tejidos. Esto puede permitir el crecimiento de las bacterias en localizaciones delimitadas en el anfitrión, como serían un absceso o una neumonía consolidada, para vencer las defensas del anfitrión. *S. aureus* regula de forma coordinada los factores de virulencia segregando *péptidos autoinductores*. A medida que la bacteria aumenta hasta concentraciones crecientes, el nivel del péptido autoinductor aumenta, estimulando la producción de toxina. En la población, algunas bacterias producen el péptido autoinductor y otras responden a él segregando toxinas. Por tanto, debido a la detección de *quórum*, las bacterias unicelulares adquieren algunas de las propiedades más complejas de los organismos multicelulares, en los que diferentes células llevan a cabo funciones diferentes.

Las comunidades bacterianas pueden formar *biopelículas* en las que los organismos viven en una capa viscosa de polisacáridos extracelulares que se adhieren a los tejidos o dispositivos del anfitrión como catéteres intravasculares y articulaciones artificiales. Además de reforzar la adherencia a los tejidos del anfitrión, las biopelículas aumentan la virulencia de las bacterias al hacerlas inaccesibles a los mecanismos efectores inmunitarios y aumentar su resistencia a los fármacos antimicrobianos. La formación de biopelícula parece ser importante en la persistencia y recurrencia de infecciones como la endocarditis bacteriana, las infecciones de articulaciones artificiales e infecciones respiratorias en personas con fibrosis quística.

Adherencia bacteriana a las células del anfitrión. Las *adhesinas* son moléculas de superficie bacterianas que se unen a las células o la matriz extracelular del anfitrión. Las adhesinas bacterianas que unen las bacterias a las células del anfitrión son limitadas en su tipo

estructural pero tienen límites amplios de especificidad para las células anfitrionas. *Streptococcus pyogenes* es una bacteria grampositiva que se adhiere a los tejidos del anfitrión gracias a una proteína F y al ácido teicoico que se proyectan desde la pared celular bacteriana y se unen a la fibronectina de la superficie de las células del anfitrión y de la matriz extracelular.

Los *pili* son proteínas filamentosas de la superficie de las bacterias. Los tallos de los *pili* están compuestos por subunidades repetitivas que se conservan, mientras que los aminoácidos variables de la punta de los *pili* determinan la especificidad de unión de las bacterias. Las cepas de *E. coli* que causan infecciones de las vías urinarias expresan de forma única un *pilus* específico P que se une a una molécula gal(α 1-4)gal que se expresa en las células uroepiteliales.¹⁸ Los *pili* de las bacterias *N. gonorrhoeae* median la adherencia de las bacterias a las células del anfitrión y también son dianas de la respuesta de anticuerpos contra *N. gonorrhoeae*. La variación expresada en el tipo de *pili* es un mecanismo importante por el cual *N. gonorrhoeae* escapa de la respuesta inmunitaria.¹⁹

Virulencia de las bacterias intracelulares. Las bacterias intracelulares facultativas infectan las células epiteliales (*Shigella* y *E. coli* enteroinvasiva), los macrófagos (*M. tuberculosis*, *M. leprae*) o ambos (*S. typhi*). El crecimiento de las bacterias en las células puede permitir a las bacterias escapar de ciertos mecanismos efectores de la respuesta inmunitaria (p. ej., anticuerpos), o puede facilitar la diseminación de las bacterias, como la migración de los macrófagos que lleva las bacterias *M. tuberculosis* desde el pulmón a otras localizaciones.

Las bacterias tienen una serie de mecanismos para entrar en las células del anfitrión. Algunas bacterias usan la respuesta inmunitaria del anfitrión para conseguir entrar en los macrófagos. El recubrimiento de las bacterias con anticuerpos o proteína del complemento C3b (opsonización) normalmente da lugar a la fagocitosis de las bacterias por los macrófagos. Como muchas bacterias, *M. tuberculosis* activa la vía alternativa del complemento, dando lugar a la opsonización con C3b. Una vez recubierto con C3b, *M. tuberculosis* se une al receptor del complemento CR3 de los macrófagos y sufre endocitosis a la célula.²⁰ Las bacterias gramnegativas usan un complejo sistema de secreción para entrar en las células epiteliales.²¹ Este sistema consta de estructuras similares a agujas que se proyectan desde la superficie bacteriana, que se unen a las células anfitrionas, forman poros en la membrana celular del anfitrión y después inyectan proteínas que median la redistribución del citoesqueleto celular, facilitando la entrada bacteriana. Algunas bacterias como *Listeria monocytogenes* pueden manipular el citoesqueleto celular para diseminarse directamente de una célula a otra, permitiendo quizás a las bacterias evadir los mecanismos efectores inmunitarios.²²

Una vez en el citoplasma, las bacterias tienen diferentes estrategias para interactuar con la célula anfitriona. *Shigella* y *E. coli* inhiben la síntesis de proteínas del anfitrión, se replican rápidamente y lisan la célula anfitriona en 6 h. En los macrófagos se matan la mayoría de las bacterias cuando el fagosoma se fusiona con un lisosoma ácido para formar un fagolisosoma, pero ciertas bacterias eluden esta defensa del anfitrión. Por ejemplo, *M. tuberculosis* bloquea la fusión del lisosoma con el fagosoma,²³ lo que le permite proliferar sin control dentro del macrófago. Otras bacterias evitan la destrucción en los macrófagos escapando del fagosoma. *L. monocytogenes* produce una proteína formadora de poros llamada listeriolisina O y dos fosfolipasas que degradan la membrana del fagosoma, permitiendo que las bacterias escapen al citoplasma.²²

Toxinas bacterianas. Cualquier sustancia bacteriana que contribuya a una enfermedad puede considerarse una toxina. Las toxinas se clasifican en endotoxinas, que son componentes de la célula bacteriana, y exotoxinas, que son proteínas segregadas por la bacteria.

La *endotoxina bacteriana* es un lipopolisacárido (LPS) que es un gran componente de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. El LPS está compuesto de un anclaje de ácido graso de cadena larga (lípid A) conectado a una cadena de azúcar central, siendo ambos muy similares en todas las bacterias gramnegativas. Unida al azúcar central se encuentra una cadena de hidrato de carbono variable (antígeno O) que se utiliza a nivel diagnóstico para serotipar y discriminar entre las diferentes cepas de bacterias. La respuesta al LPS bacteriano puede ser tanto beneficiosa como dañina para el anfitrión. La respuesta es beneficiosa en el sentido de que activa la inmunidad protectora de varias formas, incluyendo la inducción de importantes citocinas y quimiotaxinas (quimioquinas) del sistema inmunitario, así como el aumento de expresión de moléculas coestimuladoras que potencian la activación de los linfocitos T. Sin embargo, se piensa que los niveles altos de LPS tienen un importante papel en el shock séptico, la coagulación intravascular diseminada (CID) y el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, principalmente a través de la inducción de niveles excesivos de citocinas como TNF, IL-1 e IL-12 (v. capítulo 4). El LPS se une al receptor de superficie celular CD14 y después el complejo se une al receptor de tipo señuelo 4 (TLR4), que es un receptor de reconocimiento de patrones del sistema inmunitario innato y transmite señales que conducen a la respuesta celular.²⁴

Las *exotoxinas* son proteínas segregadas que causan lesión celular y enfermedad. Pueden clasificarse en categorías amplias según su localización y mecanismo de acción. Se describen brevemente a continuación y se tratan con más detalle en las secciones específicas sobre cada tipo de bacteria.

- **Enzimas.** Las bacterias segregan una gran variedad de enzimas (proteasas, hialuronidasas, coagulasas, fibrinolisin) que actúan sobre sus respectivos sustratos *in vitro*, pero en la enfermedad sólo se entiende el papel de unas pocas de ellas. Por ejemplo, ciertas proteasas producidas por *S. aureus* degradan proteínas que mantienen juntos los queratinocitos, haciendo que la epidermis se separe de la piel más profunda.²⁵
- **Toxinas que alteran las vías de señal o regulación intracelular.** La mayoría de estas toxinas tienen una subunidad activa (A, *active*) con actividad enzimática y una subunidad de unión (B, *binding*) que se une a receptores de la superficie celular y libera la subunidad A al citoplasma celular. El efecto de estas toxinas depende de la especificidad de unión del dominio B y de las vías celulares afectadas por el dominio A. Las toxinas A-B son elaboradas por muchas bacterias incluyendo *Bacillus anthracis*, *V. cholerae* y algunas cepas de *E. coli*.
- **Las neurotoxinas** producidas por *Clostridium botulinum* y *Clostridium tetani* inhiben la liberación de neurotransmisores, dando lugar a parálisis.²⁶ Estas toxinas no matan las neuronas; en su lugar, el dominio A interactúa específicamente con proteínas implicadas en la secreción de neurotransmisores en la unión sináptica. Tanto el tétanos como el botulismo pueden producir la muerte por insuficiencia respiratoria debida a parálisis de los músculos torácicos y del diafragma.
- **Los superantígenos** son toxinas bacterianas que estimulan un gran número de linfocitos T mediante la unión a porciones conservadas del receptor de los linfocitos T, conduciendo a proliferación de linfocitos T y liberación masiva de citocina. Las altas concentraciones de citocinas pueden conducir a rotura capilar y shock.²⁷ Los superantígenos elaborados por *S. aureus* y *S. pyogenes* causan el síndrome de shock tóxico (SST).

Efectos perjudiciales de la inmunidad del anfitrión

Como se mencionó previamente, la respuesta inmunitaria del anfitrión a los microbios, en ocasiones, puede ser causa de lesión tisular. La reacción inflamatoria granulomatosa a *M. tuberculosis* es una respuesta de hipersensibilidad retardada que secuestra los bacilos y evita su diseminación pero también puede producir daño tisular y fibrosis. De forma similar, el daño hepático que sigue a la infección de los hepatocitos por VHB y VHC es debido principalmente a la respuesta inmunitaria de las células hepáticas infectadas y no a los efectos citopáticos del virus. La respuesta inmunitaria humoral a los microbios también puede tener consecuencias patológicas. Por ejemplo, tras la infección por *S. pyogenes*, los anticuerpos producidos contra la proteína M estreptocócica puede presentar una reacción cruzada con proteínas cardíacas y dañar el corazón, conduciendo a cardiopatía reumática. La glomerulonefritis postestreptocócica, que también puede desarrollarse tras infección por *S. pyogenes*, está causada por anticuerpos antiestreptocócicos que se unen a antígenos estreptocócicos y forman inmunocomplejos, los cuales se depositan en los glomerulos renales y producen nefritis. Por tanto, las respuestas inmunitarias antimicrobianas pueden tener consecuencias benéficas y patológicas.

Los ejemplos proporcionados son situaciones relativamente infrecuentes en las que se han identificado respuestas inmunitarias específicas a los microbios como agentes causales de varias enfermedades. Los últimos estudios clínicos, epidemiológicos y experimentales sugieren que las infecciones pueden asociarse con una amplia variedad de trastornos inflamatorios crónicos, así como con cáncer.²⁸ En algunas enfermedades inflamatorias crónicas, como la enfermedad intestinal inflamatoria (v. capítulo 17), un importante fenómeno precoz puede ser el compromiso de la barrera epitelial intestinal, que permite la entrada de microbios tanto patógenos como comensales y sus interacciones con las células inmunitarias

locales, dando lugar a inflamación. El ciclo de inflamación y lesión epitelial puede ser la base de la enfermedad, teniendo los microbios el papel central. Hay virus (VHB, VHC) y bacterias (*H. pylori*) que no se conoce que porten o activen oncogenes y que están asociados con cánceres, supuestamente porque estos microbios desencadenan inflamación crónica que proporciona un terreno fértil para el desarrollo del cáncer (v. capítulo 7).

EVASIÓN INMUNITARIA POR LOS MICROBIOS

Las respuestas inmunitarias humores y celulares que protegen el anfitrión de la mayoría de las infecciones se trataron en el capítulo 6. No es una sorpresa que los microorganismos hayan desarrollado muchos medios para resistir y evadir el sistema inmunitario (fig. 8-6).²⁹ Estos mecanismos son determinantes importantes de la virulencia y la patogenicidad microbiana. Incluyen: 1) crecimiento en nichos que son inaccesibles al sistema inmunitario del anfitrión; 2) variación antigénica; 3) resistencia a las defensas inmunitarias innatas, y 4) afectación de las respuestas antimicrobianas eficaces de las células T por inmunosupresión específica o inespecífica.

Algunos microorganismos se replican en localizaciones que son inaccesibles a la respuesta inmunitaria del anfitrión. Los microbios que se propagan en la luz del intestino (p. ej., *Clostridium difficile* productor de toxina) o de la vesícula biliar (p. ej., *S. typhi*) están ocultos de las defensas inmunitarias mediadas por células. Algunos organismos establecen infecciones mediante invasión rápida de las células antes de que la respuesta humoral del anfitrión llegue a ser eficaz (p. ej., los esporozoítos de la malaria entran en las células del hígado, *Trichinella* y *Trypanosoma cruzi* entran en las células musculares esqueléticas o cardíacas). Algunos parásitos más grandes (p. ej., las larvas de tenias) forman quistes en los tejidos del anfitrión, que están cubiertos por una cápsula densa y por ello son inaccesibles a las células inmunitarias y los anticuerpos del anfitrión. La latencia

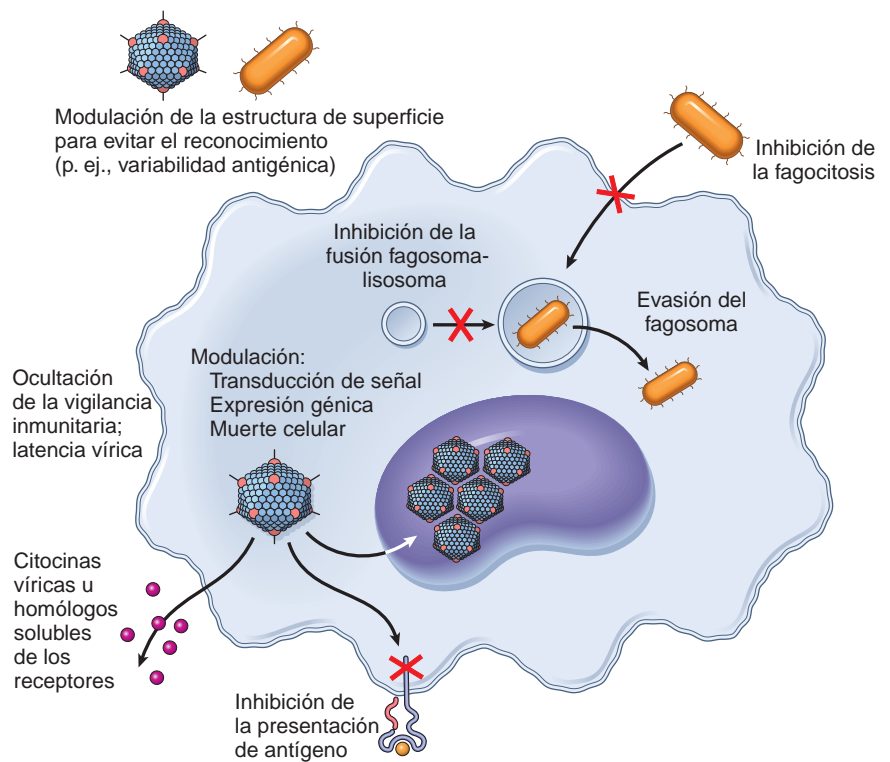


FIGURA 8-6 Visión general de los mecanismos usados por los patógenos víricos y bacterianos para evadir la inmunidad innata y adaptativa. (Modificado con autorización de Finlay B, McFadden G: Antiimmunity: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. Cell 124:767-782, 2006.)

TABLA 8-6 Mecanismos de variación antigénica

Tipo	Ejemplo	Enfermedad
Frecuencia de mutación elevada	VIH Virus influenza	SIDA Gripe
Redisposición genética	Virus influenza Rotavirus	Gripe Diarrea
Redistribución genética (p. ej., recombinación génica, conversión génica, inversión específica de localización)	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Trypanosoma</i> sp. <i>Plasmodium</i> sp.	Enfermedad de Lyme Gonorrea Enfermedad del sueño africana Malaria
Gran diversidad de serotipos	Rinovirus <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Resfriados Neumonía Meningitis

vírica es la estrategia final para ocultar los antígenos del sistema inmunitario. Durante el estado latente, muchos genes víricos no se expresan.

Algunos microbios pueden evadir las respuestas inmunitarias mediante la variación de los antígenos que expresan. Los anticuerpos neutralizantes bloquean la capacidad de los microbios para infectar las células y reclutan mecanismos efectores para matar los patógenos. Para escapar de su reconocimiento, los microbios usan muchas estrategias que implican mecanismos genéticos para generar una variación antigénica. La baja fidelidad de las ARN polimerasas víricas (en el VIH y muchos virus respiratorios incluyendo el virus de la gripe) y la redistribución de los genomas víricos (virus de la gripe) crean variación antigénica vírica (tabla 8-6). La espiroqueta *Borrelia recurrentis* modifica repetidamente sus antígenos de superficie, y los organismos *Borrelia* de la enfermedad de Lyme utilizan mecanismos similares para variar sus proteínas de membrana externa.³⁰ Las especies de *Trypanosoma* tienen muchos genes para su antígeno de superficie principal, VSG, y pueden variar la expresión de esta proteína de superficie. Existen al menos 80 serotipos diferentes de *S. pneumoniae*, cada uno de ellos con polisacáridos capsulares diferentes.

Algunos microbios han diseñado métodos para evadir las defensas inmunitarias innatas, como escapar de la muerte por las células fagocitarias y el complemento.³¹ Los péptidos antimicrobianos catiónicos, incluyendo defensinas, catelicidinas y trombocidinas, proporcionan una defensa inicial importante contra los microbios invasores. La resistencia a estos péptidos antimicrobianos es clave para la virulencia de una serie de patógenos bacterianos, permitiéndoles evitar la muerte por los neutrófilos y los macrófagos.³² La cápsula de hidrato de carbono de la superficie de todas las bacterias principales que causan neumonía o meningitis (neumococo, meningococo, *H. influenzae*) las hace más virulentas por el revestimiento con antígenos bacterianos y por impedir la fagocitosis de los organismos por los neutrófilos. Por ejemplo, *E. coli* con la cápsula K1 que contiene ácido siálico causa meningitis en recién nacidos. El ácido siálico no se unirá a C3b, lo que es crítico para la activación de la vía alternativa del complemento, de modo que las bacterias escapen de la lisis mediada por complemento y la fagocitosis dirigida por opsonización. Muchas bacterias elaboran proteínas tóxicas que matan los fagocitos, impiden su migración o disminuyen su estallido oxidativo. Las bacterias también pueden sortear las defensas inmunitarias cubriéndose con proteínas del anfitrión. Algunos patógenos bacterianos incluyendo *Salmonella* pueden modificar la molécula lipídica de LPS para reducir la activación del receptor de tipo señuelo (TLR). *S. aureus* está cubierto por moléculas de proteína

A que se unen a la porción Fc de los anticuerpos y por tanto inhiben la fagocitosis. *Neisseria*, *Haemophilus* y *Streptococcus* segregan proteasas que degradan los anticuerpos. Como ya se ha mencionado, otra estrategia exitosa para sortear los mecanismos de defensa es replicarse en las células fagocíticas. Una serie de virus, algunas bacterias intracelulares (incluyendo micobacterias, *Listeria* y *Legionella*), hongos (p. ej., *Cryptococcus neoformans*) y protozoos (p. ej., leishmania, tripanosomas, toxoplasmas) pueden multiplicarse en los fagocitos.

Los virus pueden producir moléculas que inhiben la inmunidad innata.^{29,33} Algunos virus (p. ej., virus herpes y poxvirus) producen proteínas que bloquean la activación del complemento. Los virus han desarrollado un gran número de estrategias para combatir los interferones (IFN), una defensa precoz del anfitrión contra los virus. Algunos virus producen homólogos solubles del IFN- α/β o receptores del IFN- γ que se unen a los IFN segregados e inhiben sus acciones, o producen proteínas que inhiben la señal JAK/STAT intracelular a favor de la corriente de los receptores de IFN. También pueden inactivar o inhibir la proteína cinasa dependiente de ARN de doble hebra (PKR), un mediador clave de los efectos antivíricos del IFN. Algunos virus codifican en su genoma homólogos de otras citocinas y quimiocinas, o de sus receptores, que actúan de varias formas para inhibir las respuestas inmunitarias. Muchos virus han desarrollado estrategias para bloquear la apoptosis en la célula anfitriona, lo que puede dar tiempo a los virus para completar la replicación, el ensamblaje y la salida, promoviendo la persistencia vírica, y contribuir a la transformación celular.

Algunos microbios producen factores que disminuyen el reconocimiento de las células infectadas por los linfocitos T cooperadores CD4+ y citotóxicos CD8+. Por ejemplo, varios virus ADN (p. ej., virus herpes incluyendo VHS, CMV y VEB) pueden unirse o alterar la localización de las proteínas del complejo principal de histocompatibilidad (CPH) clase I, alterando la presentación de los péptidos a las células T CD8+.^{34,35} La regulación negativa de las moléculas del CPH clase I podría hacer probable que las células infectadas por el virus fueran dianas para los linfocitos NK. Sin embargo, los virus herpes también expresan homólogos del CPH clase I que actúan como inhibidores eficaces de los linfocitos NK mediante la unión a receptores inhibitorios de la acción asesina (v. capítulo 6). Los virus herpes pueden tener como diana moléculas del CPH de clase II para su degradación, afectando a la presentación de antígeno a las células T colaboradoras CD4+. Los virus también pueden infectar los leucocitos y comprometer directamente su función. El VIH infecta las células T CD4+, los macrófagos y las células dendríticas, y el VEB infecta a los linfocitos B.

INFECCIONES EN ANFITRIONES INMUNODEPRIMIDOS

Los defectos hereditarios o adquiridos de la inmunidad (v. capítulo 6) a menudo afectan sólo parte del sistema inmunitario, haciendo al individuo afectado susceptible a tipos específicos de infecciones. Los pacientes con deficiencia de anticuerpos, como en la agammaglobulinemia ligada a X, contraen infecciones bacterianas graves por organismos como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *S. aureus*, así como unas pocas infecciones víricas (rotavirus y enterovirus). Los pacientes con defectos de las células T son especialmente susceptibles a las infecciones por patógenos intracelulares, principalmente virus y algunos parásitos. Los pacientes con deficiencias de las proteínas del complemento son particularmente susceptibles a infecciones por *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*. Algunos niños tienen deficiencias en la función de los neutrófilos, conduciendo a un aumento de las infecciones por *S. aureus*, así como por algunas bacterias gramnegativas y por hongos.

Las inmunodeficiencias adquiridas tienen diversas causas, siendo la más importante la infección por VIH, que causa el sida. El VIH infecta y finalmente mata los linfocitos T cooperadores CD4+. Como se comentó en el capítulo 6, esto conduce a una inmunosupresión profunda y a multitud de infecciones. Aunque la mayoría de los organismos que infectan a personas con sida eran patógenos habituales antes de la era del VIH, otros eran infrecuentes (criptococo, *Pneumocystis*), y uno, el virus herpes del sarcoma de Kaposi (VHSK) también llamado virus herpes humano 8 (VHH-8), se descubrió como resultado de la investigación en pacientes con sida.³⁶

Las enfermedades que afectan a la producción de leucocitos, como la leucemia, que llena la médula ósea de células cancerosas, hace a los pacientes vulnerables a infecciones oportunistas. Las causas iatrógenas de inmunosupresión incluyen los fármacos inmunosupresores utilizados para tratar los pacientes con enfermedades autoinmunes y los receptores de trasplantes de órganos, así como los fármacos usados para tratar el cáncer. El tratamiento para prevenir el rechazo de los trasplantes de órganos conduce a una inmunosupresión grave, haciendo a los receptores de trasplantes muy susceptibles a las enfermedades infecciosas. Los pacientes que reciben trasplantes de médula ósea tienen defectos profundos de la inmunidad innata y adaptativa durante el largo tiempo que lleva la implantación del injerto de médula ósea donada, y se hacen susceptibles a la infección por casi cualquier organismo, incluyendo organismos oportunistas que raramente causan enfermedad en personas sanas (p. ej., especies de *Aspergillus* y especies de *Pseudomonas*).

Las enfermedades de otros sistemas orgánicos aparte del sistema inmunitario también pueden hacer a los pacientes susceptibles a microorganismos específicos. Las personas con fibrosis quística frecuentemente adquieren infecciones respiratorias por *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *Burkholderia cepacia*.³⁷ La ausencia de función esplénica en individuos con enfermedad de células falciformes los hace susceptibles a la infección por bacterias encapsuladas como *S. pneumoniae*, que normalmente son opsonizadas y fagocitadas por los macrófagos esplénicos. Las quemaduras destruyen la piel, eliminando esta barrera para los microbios y permitiendo la infección por patógenos como *P. aeruginosa*. Finalmente, la malnutrición puede afectar las defensas del anfitrión.

ESPECTRO DE LAS RESPUESTAS INFLAMATORIAS A LA INFECCIÓN

A diferencia de la extensa diversidad molecular de los microbios, los patrones morfológicos de respuestas tisulares a los microbios son limitados, así como los mecanismos que dirigen estas respuestas. Por

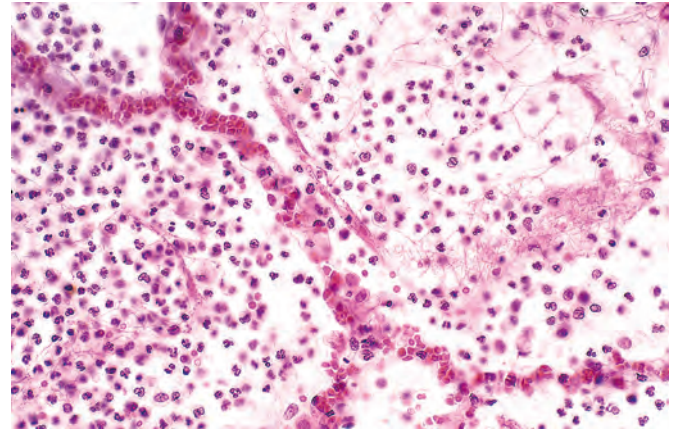


FIGURA 8-7 Neumonía neumocócica. Obsérvense el exudado polimorfonuclear intraalveolar y los tabiques alveolares intactos.

ello, muchos patógenos producen patrones de reacción similares y hay pocas características que sean únicas o patognomónicas de un microorganismo particular. Además, es la interacción entre el microorganismo y el anfitrión la que determina las características histológicas de la respuesta inflamatoria. Así, las bacterias piógenas que normalmente provocan respuestas leucocitarias enérgicas, pueden causar una necrosis tisular rápida con poca exudación de leucocitos en un anfitrión intensamente neutropénico. De forma similar, en un paciente normal, *M. tuberculosis* causa granulomas bien formados con presencia de pocas micobacterias, mientras que en un paciente con sida las mismas micobacterias se multiplican de forma profusa en los macrófagos, que no consiguen fusionarse en granulomas.

Existen cinco patrones histológicos principales de reacción tisular en las infecciones.

Inflamación supurativa (purulenta)

Este patrón es la reacción al daño tisular agudo, descrito en el capítulo 2, caracterizado por aumento de permeabilidad vascular e infiltración leucocitaria, predominantemente de neutrófilos (fig. 8-7). Los neutrófilos son atraídos hacia el lugar de infección mediante liberación de quimiotaxinas por las bacterias «piógenas» (formadoras de pus) que provocan esta respuesta, sobre todo cocos grampositivos y bacilos gramnegativos extracelulares. La masa de neutrófilos y necrosis por licuefacción del tejido forman el pus. El tamaño de las lesiones exudativas varía desde microabscesos diminutos que se forman en múltiples órganos durante la sepsis bacteriana secundaria a la colonización de una válvula cardíaca hasta la afectación difusa de lóbulos completos del pulmón en la neumonía. El grado de destrucción provocado por las lesiones depende de su localización y del organismo implicado. Por ejemplo, los neumococos generalmente preservan las paredes alveolares y causan una neumonía lobular que se resuelve completamente, mientras que los estafilococos y las especies de *Klebsiella* destruyen las paredes alveolares y forman abscesos que curan con formación de cicatriz. La faringitis bacteriana se resuelve sin secuelas, mientras que la inflamación bacteriana aguda no tratada de una articulación puede destruirla en unos pocos días.

Inflamación mononuclear y granulomatosa

Los infiltrados intersticiales, predominantemente mononucleares, difusos son una característica frecuente de todos los procesos inflamatorios

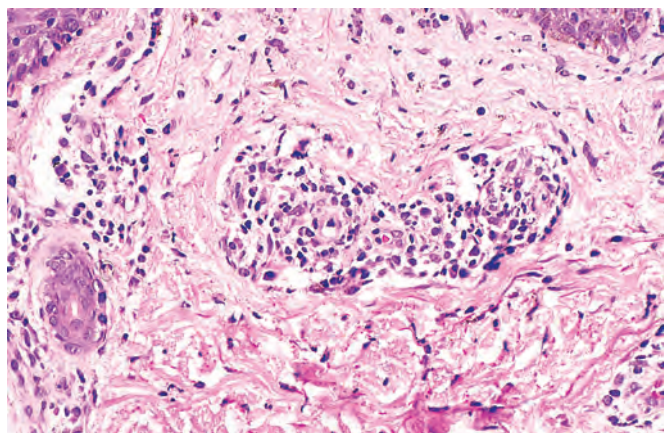


FIGURA 8-8 Sífilis secundaria en la dermis con infiltrado linfoplasmocitario perivascular y proliferación endotelial.

crónicos, pero cuando se desarrollan de forma aguda a menudo son una respuesta a virus, bacterias intracelulares o parásitos intracelulares. Además, las espiroquetas y los helmintos provocan respuestas inflamatorias crónicas. El predominio de una célula mononuclear en la lesión inflamatoria depende de la respuesta inmunitaria del anfitrión al organismo. Por ejemplo, las células plasmáticas son abundantes en las lesiones primarias y secundarias de la sífilis (fig. 8-8), mientras que los linfocitos predominan en la infección por VHB o en las infecciones víricas del cerebro. La presencia de estos linfocitos refleja las respuestas inmunitarias mediadas por células contra el patógeno o las células infectadas por el patógeno. En el otro extremo, los macrófagos pueden estar llenos de organismos, como ocurre en las infecciones por *M. avium-intracellulare* en los pacientes con sida, los cuales no pueden organizar una respuesta inmunitaria eficaz ante los organismos. La *inflamación granulomatosa* es una forma distintiva de inflamación mononuclear generalmente provocada por agentes infecciosos que resisten la erradicación y son capaces de estimular una intensa inmunidad mediada por células T (p. ej., *M. tuberculosis*, *Histoplasma capsulatum*, huevos de esquistosoma). La inflamación granulomatosa se caracteriza por la acumulación de macrófagos activados llamados células «epitelioides» que pueden fusionarse para formar células gigantes. En algunos casos existe un área central de necrosis caseosa (v. capítulo 2 y «Tuberculosis» en este capítulo).

Reacción citopática-citoproliferativa

Estas reacciones generalmente son producidas por virus. Las lesiones se caracterizan por necrosis de las células o proliferación celular, generalmente con células inflamatorias escasas. Algunos virus se replican en las células y forman agregados víricos que son visibles como cuerpos de inclusión (p. ej., virus herpes o adenovirus) o inducen la fusión de las células formando células multinucleadas llamadas policariocitos (p. ej., virus del sarampión o virus herpes). El daño celular focal en la piel puede hacer que las células epiteliales lleguen a desprenderse formando ampollas (fig. 8-9). Algunos virus pueden causar proliferación de las células epiteliales (p. ej., las verrugas venéreas causadas por el VPH o las pápulas umbilicadas del molusco contagioso causado por poxvirus). Finalmente, los virus pueden contribuir al desarrollo de neoplasias malignas (v. capítulo 7).

Necrosis tisular

Clostridium perfringens y otros organismos que segregan toxinas potentes pueden causar una necrosis tan rápida y grave (necrosis gangre-

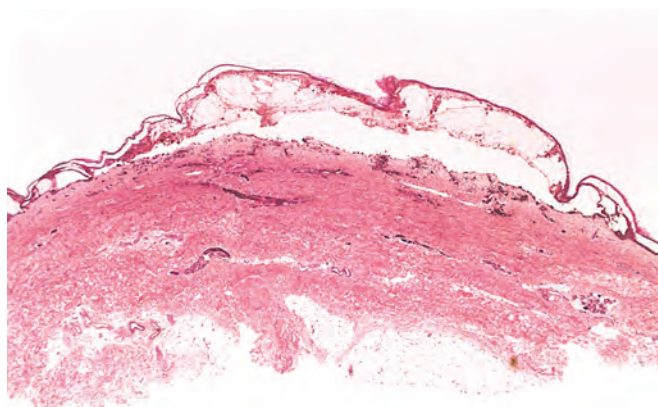


FIGURA 8-9 Ampolla por virus herpes en la mucosa. Véanse las inclusiones víricas en la figura 8-12.

nosa) que el daño tisular es la característica dominante. Dado que están presentes pocas células inflamatorias, estas lesiones se asemejan a infartos con alteración o pérdida de la tinción nuclear basófila y preservación de los contornos celulares. A menudo los clostridios son patógenos oportunistas que se introducen en el tejido muscular mediante traumatismos penetrantes o por infección del intestino en un anfitrión neutropénico. De forma similar, el parásito *E. histolytica* causa úlceras en el colon y abscesos hepáticos caracterizados por destrucción tisular extensa con necrosis por licuefacción sin un infiltrado inflamatorio prominente. Por mecanismos completamente diferentes, los virus pueden causar necrosis extensa y grave de las células del anfitrión asociada con inflamación, como demuestra la destrucción total de los lóbulos temporales del cerebro por el virus herpes o del hígado por el VHB.

Inflamación crónica y cicatrización

Muchas infecciones desencadenan una inflamación crónica que puede conducir a una curación completa o bien a cicatrización extensa. Por ejemplo, la infección crónica por VHB puede causar cirrosis del hígado, en la que densos tabiques fibrosos rodean nódulos de hepatocitos en regeneración. En ocasiones la exuberante respuesta de cicatrización es la principal causa de disfunción (p. ej., la fibrosis «en caña de pipa» del hígado o la fibrosis de la pared vesical causadas por los huevos de esquistosoma [fig. 8-10] o la pericarditis fibrosa constrictiva en la tuberculosis).

Estos patrones de reacción tisular son guías útiles para analizar las características microscópicas de los procesos infecciosos, pero raramente aparecen de forma pura porque a menudo ocurren diferentes tipos de reacciones del anfitrión al mismo tiempo. Por ejemplo, el pulmón de un paciente con sida puede estar infectado por CMV, que causa cambios citolíticos, y al mismo tiempo por *Pneumocystis*, que causa inflamación intersticial. Patrones similares de inflamación también pueden observarse en las respuestas tisulares a agentes físicos o sustancias químicas y en enfermedades inflamatorias de causa desconocida (v. capítulo 2).

Esto concluye nuestra explicación de los principios generales de la patogenia y anatomía patológica de la enfermedad infecciosa. Ahora volvemos a la descripción de las infecciones específicas causadas por virus, bacterias, hongos y parásitos. En esta explicación enfatizamos los *mecanismos patogénicos* y los *cambios anatomopatológicos*, más que los detalles de las características clínicas, los cuales están disponibles en libros de texto clínicos. Las infecciones que afectan típicamente a un órgano específico se tratan en otros capítulos.

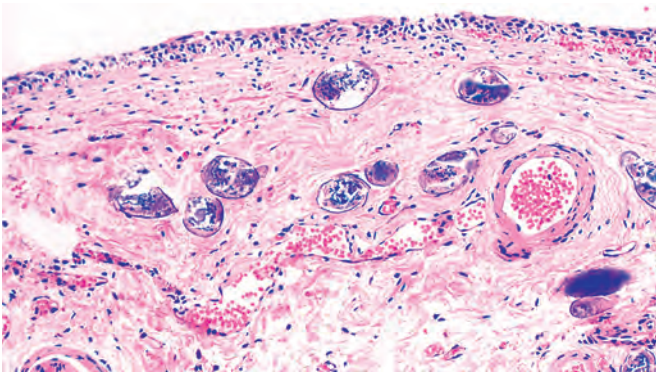


FIGURA 8-10 Infección de la vejiga por *Schistosoma haematobium* con numerosos huevos calcificados y cicatrización extensa.

Infecciones víricas

Los virus son causa de muchas infecciones agudas y crónicas clínicamente importantes que afectan virtualmente a cualquier sistema orgánico (tabla 8-7).

INFECCIONES AGUDAS (TRANSITORIAS)

Los virus que causan infecciones transitorias son heterogéneos estructuralmente, pero cada uno de ellos provoca una respuesta inmunitaria eficaz que elimina el organismo y puede o no conferir protección para toda la vida. El virus de la parotiditis, por ejemplo, tiene sólo un serotipo e infecta a las personas solamente una vez, mientras que otros virus transitorios, como los virus de la gripe, pueden infectar repetidamente al mismo individuo debido a varia-

ción antigénica. La respuesta inmunitaria a algunos virus transitorios decae con el tiempo, permitiendo que incluso el mismo serotipo del virus infecte repetidamente (p. ej., virus sincitial respiratorio).

Sarampión

El virus del sarampión es una causa principal de muerte y enfermedad prevenible mediante vacunación en todo el mundo. Más de 20 millones de personas son afectadas por sarampión cada año. Se calcula que en 2005 hubo 345.000 muertes globalmente, la mayoría de ellas en niños en países en desarrollo. Debido a la mala nutrición, los niños de los países en desarrollo tienen entre 10 y 1.000 veces más probabilidad de morir por neumonía por sarampión que los niños en los países desarrollados.³⁸ Las epidemias de sarampión se producen entre individuos no vacunados. El sarampión puede producir enfermedad grave en personas con defectos de la inmunidad celular (como personas infectadas por VIH o personas con neoplasias malignas hematológicas). En EE. UU. la incidencia de sarampión ha disminuido espectacularmente desde 1963, cuando se aprobó una vacuna del sarampión. El diagnóstico generalmente se hace clínicamente, o mediante serología o detección de antígeno vírico en el exudado nasal o el sedimento urinario.

Patogenia. El virus del sarampión es un virus ARN de cadena única de la familia paramixovirus que incluye el virus de la parotiditis, el virus sincitial respiratorio (la principal causa de infecciones respiratorias bajas en lactantes), el virus parainfluenza (una causa de crup) y el metaneumavirus humano. Sólo existe un serotipo del virus del sarampión. Se han identificado dos receptores de superficie celular para el virus: CD46, una proteína reguladora del complemento que inactiva las convertasas C3, y la molécula de activación de señal linfocitaria (SLAM), una molécula implicada en la activación de las células T.³⁹ CD46 se expresa en todas las células nucleadas, mientras que SLAM se expresa en las células del sistema inmunitario. Ambos

TABLA 8-7 Virus y enfermedades víricas humanas seleccionados

Sistema orgánico	Especies	Enfermedad
Respiratorio	Adenovirus Rinovirus Virus influenza A, B Virus sincitial respiratorio	Infecciones de vías respiratorias altas y bajas, conjuntivitis, diarrea Infección de vías respiratorias altas Gripe Bronquiolitis, neumonía
Digestivo	Virus de la parotiditis Rotavirus Norovirus Virus de la hepatitis A Virus de la hepatitis B Virus de la hepatitis D Virus de la hepatitis C Virus de la hepatitis E	Parotiditis, pancreatitis, orquitis Gastroenteritis en la infancia Gastroenteritis Hepatitis vírica aguda Hepatitis aguda o crónica Con VHB, hepatitis aguda o crónica Hepatitis aguda o crónica Hepatitis de transmisión entérica
Sistémica con erupciones cutáneas	Virus del sarampión Virus de la rubéola Virus varicela-zóster Virus herpes simple 1 Virus herpes simple 2	Sarampión Rubéola (sarampión alemán) Varicela, zóster Herpes oral («calentura») Herpes genital
Sistémica con trastornos hematopoyéticos	Citomegalovirus Virus de Epstein-Barr VIH-1 y VIH-2	Enfermedad de inclusión citomegálica Mononucleosis infecciosa Sida
Arbovirus y fiebres hemorrágicas	Virus del dengue 1-4 Virus de la fiebre amarilla	Fiebre hemorrágica del dengue Fiebre amarilla
Verrugas cutáneas/genitales	Virus del papiloma	Condiloma; carcinoma cervical
Sistema nervioso central	Poliovirus Virus JC	Poliomielitis Leucoencefalopatía multifocal progresiva (oportunista)

receptores se unen a la proteína hemaglutinina vírica. El virus del sarampión se transmite mediante gotitas respiratorias. El virus se multiplica inicialmente en las células epiteliales de las vías respiratorias altas y después se disemina al tejido linfóide local. El virus del sarampión puede replicarse en las células epiteliales, las células endoteliales, los monocitos, los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos. La replicación del virus en el tejido linfático se sigue de viremia y diseminación sistémica del virus a muchos tejidos, incluyendo la conjuntiva, las vías respiratorias, las vías urinarias, los pequeños vasos sanguíneos, el sistema linfático y el SNC. El sarampión puede causar crup, neumonía, diarrea con enteropatía pierde-proteína, queratitis con cicatrización y ceguera, encefalitis y exantemas hemorrágicos («sarampión negro») en niños malnutridos con mala atención médica. La mayoría de los niños desarrollan inmunidad mediada por células T para el virus del sarampión, que controla la infección vírica y produce el exantema sarampionoso, una reacción de hipersensibilidad a las células infectadas por sarampión en la piel. El exantema es menos frecuente en personas con deficiencias de la inmunidad mediada por células pero aparece en personas agammaglobulinémicas. La inmunidad mediada por anticuerpos para el virus del sarampión protege contra la reinfección. El sarampión también puede causar una inmunosupresión transitoria pero profunda, que permite las infecciones bacterianas y víricas secundarias que son responsables de gran parte de la morbilidad y mortalidad relacionadas con el sarampión. Tras la infección por sarampión se producen alteraciones en las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas, incluyendo defectos en la función de las células dendríticas y los linfocitos.⁴⁰ La panencefalitis esclerosante subaguda (descrita en el capítulo 28) y la encefalitis por cuerpos de inclusión del sarampión (en individuos inmunocomprometidos) son complicaciones tardías raras del sarampión. La patogenia de la panencefalitis esclerosante subaguda no se comprende bien, pero en esta infección vírica persistente puede estar implicada una variante de sarampión de replicación defectiva.⁴¹

Morfología. El exantema en forma de manchas marrones rojizas de la infección por el virus del sarampión en la cara, el tronco y las extremidades proximales está producido por vasos cutáneos dilatados, edema y un infiltrado perivascular mononuclear inespecífico moderado. Las lesiones mucosas ulceradas de la cavidad oral cerca de la apertura de los conductos de Stenon (las manchas de Koplik patognomónicas) se caracterizan por necrosis, exudado neutrofílico y neovascularización. Los órganos linfoides típicamente tienen hiperplasia folicular marcada, grandes centros germinales y células gigantes multinucleadas distribuidas aleatoriamente, llamadas células de Warthin-Finkeldey, que tienen cuerpos de inclusión nucleares y citoplasmáticos eosinófilos. Estas son patognomónicas del sarampión y también se encuentran en el pulmón y el esputo (fig. 8-11). Las formas más leves de neumonía sarampionosa muestran la misma infiltración celular mononuclear peribronquial e intersticial que se encuentra en otras infecciones víricas no mortales. En los casos graves o descuidados, la sobreinfección bacteriana puede ser una causa de muerte.

Parotiditis

Como el virus del sarampión, el virus de la parotiditis es un miembro de la familia paramixovirus. El virus de la parotiditis tiene dos tipos de glucoproteínas de superficie, una con actividades hemaglutinina y neuraminidasa y la otra con actividad citolítica y de fusión celular. Los virus de la parotiditis entran en las vías respiratorias altas mediante

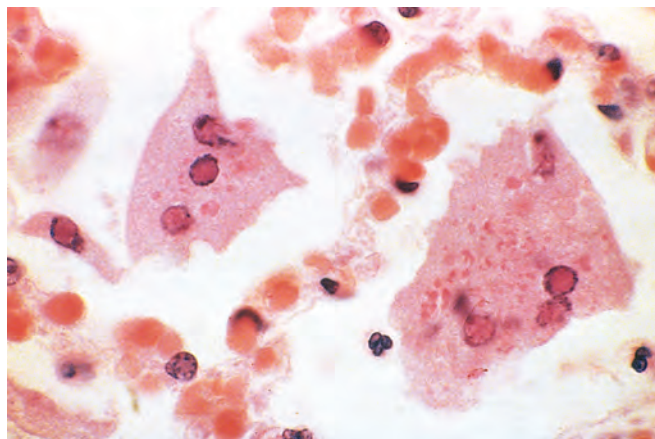


FIGURA 8-11 Células gigantes del sarampión en el pulmón. Obsérvense las inclusiones intranucleares eosinófilas esmeriladas.

inhalación de gotitas respiratorias, se diseminan a los ganglios linfáticos de drenaje donde se replican en los linfocitos (preferentemente en las células T activadas), y después se diseminan a través de la sangre a las glándulas salivares y otras glándulas. El virus de la parotiditis infecta las células epiteliales ductales de la glándula salivar, dando lugar a descamación de las células afectadas, edema e inflamación que conduce al clásico dolor de la glándula salivar y tumefacción de la parotiditis. El virus de la parotiditis también puede diseminarse a otras localizaciones, incluyendo el SNC, el testículo y el ovario, y el páncreas. La meningitis aséptica es la complicación extrasalivar más frecuente de la infección por virus de la parotiditis, apareciendo aproximadamente en un 10% de los casos. La vacuna de la parotiditis ha reducido la incidencia de parotiditis en un 99% en EE. UU. El diagnóstico generalmente se establece clínicamente, pero la serología o el cultivo vírico pueden utilizarse para el diagnóstico definitivo.

Morfología. En la **parotiditis**, que es bilateral en el 70% de los casos, las glándulas afectadas están aumentadas de tamaño, tienen una consistencia pastosa y están húmedas, brillantes y pardo-rojizas a la sección transversal. Al examen microscópico, el intersticio glandular está edematoso e infiltrado de forma difusa por macrófagos, linfocitos y células plasmáticas, que comprimen los ácinos y conductos. La luz de los conductos puede estar llena de neutrófilos y restos necróticos, causando daño local del epitelio ductal.

En la **orquitis por parotiditis** la tumefacción testicular puede ser marcada, causada por edema, infiltración de células mononucleares y hemorragias focales. Puesto que el testículo está incluido de forma estrecha en la túnica albugínea, la tumefacción del parénquima puede comprometer el aporte sanguíneo y causar áreas de infarto. La esterilidad, cuando se produce, está causada por las cicatrices y la atrofia del testículo después de la resolución de la infección vírica.

En el **páncreas** rico en enzimas, las lesiones pueden ser destructivas, causando necrosis grasa y parenquimatosa e inflamación rica en neutrófilos. La **encefalitis por parotiditis** causa desmielinización perivenosa y manguitos perivasculares de mononucleares.

Infección por poliovirus

El poliovirus es un virus ARN esférico no encapsulado del género enterovirus. Otros enterovirus causan diarrea infantil, así como

exantemas (virus Coxsackie A), conjuntivitis (enterovirus 70), meningitis vírica (virus Coxsackie y virus Echo) y miopericarditis (virus Coxsackie B). Existen tres cepas principales de poliovirus, cada una de las cuales está incluida en la vacuna Salk fijada en formol (muertos) y en la vacuna Sabin oral atenuada (vivos).⁴² Estas vacunas casi han eliminado los poliovirus del hemisferio occidental, porque el poliovirus, como el virus de la viruela, infecta personas pero no otros animales, sólo se libera brevemente, no sufre variación antigénica y se previene eficazmente mediante inmunización.⁴³ El poliovirus todavía persiste en zonas de África.

El poliovirus, como otros enterovirus, se transmite por la vía fecal-oral. Primero infecta los tejidos de la orofaringe, después se segrega en la saliva y se ingiere y posteriormente se multiplica en la mucosa intestinal y los ganglios linfáticos, causando una viremia transitoria y fiebre. El virus infecta sólo el hombre porque utiliza el CD155 humano para conseguir entrar en las células pero no se une a las células de otras especies.⁴⁴ Aunque la mayoría de infecciones de polio son asintomáticas, aproximadamente en 1 de cada 100 personas infectadas el poliovirus invade el SNC y se replica en las neuronas motoras de la médula espinal (poliomiелitis medular) o del tronco del encéfalo (poliomiелitis bulbar). Los anticuerpos antivíricos controlan la enfermedad en la mayoría de los casos, y no se sabe por qué fracasan en la contención del virus en algunos individuos. La diseminación vírica al sistema nervioso puede ser secundaria a viremia o producirse por transporte retrógrado del virus a lo largo de los axones de las neuronas motoras.⁴⁵ Los raros casos de poliomiелitis que ocurren tras vacunación se relacionan con mutaciones de los virus atenuados a formas de tipo salvaje. El diagnóstico puede hacerse por cultivo vírico de las heces o de secreciones de la garganta, o mediante serología. Las características neurológicas y la neuropatología de la infección por poliovirus se describen en el capítulo 28.

Virus del Nilo occidental

El virus del Nilo occidental es un virus transportado por artrópodos (arbovirus) del grupo flavivirus, que también incluye los virus que causan la fiebre del dengue y la fiebre amarilla. El virus del Nilo occidental tiene una distribución geográfica amplia en el Viejo Mundo, con brotes en África, Oriente Medio, Europa, el sureste de Asia y Australia. En EE. UU. este virus se detectó por primera vez en 1999 durante un brote en la ciudad de Nueva York.⁴⁶ El virus del Nilo occidental es transmitido por mosquitos a los pájaros y a los mamíferos. Los pájaros salvajes desarrollan una viremia prolongada y son el principal reservorio para el virus. Los seres humanos son anfitriones incidentales. Sin embargo, el virus del Nilo occidental se ha transmitido mediante transfusión sanguínea, órganos trasplantados, con la lactancia y por vía transplacentaria.⁴⁷

Después de la inoculación por un mosquito, el virus del Nilo occidental se replica en las células dendríticas de la piel que después migran a los ganglios linfáticos, donde el virus se replica adicionalmente, entra en el torrente sanguíneo y, en algunos individuos, cruza la barrera hematoencefálica. En el SNC el virus infecta las neuronas. Las quimiocinas tienen funciones esenciales en dirigir los leucocitos al SNC para el aclaramiento vírico. En seres humanos y en ratones, el receptor de quimiocina CCR5 funciona como un factor esencial del anfitrión para resistir la infección neuroinvasiva. El alelo CCR5Δ32 que contiene una delección del par de bases 32 en la secuencia de codificación y da lugar a una pérdida de función completa en un individuo homocigoto, se asocia con infección sintomática y mortal por el virus del Nilo occidental. Por tanto, la pérdida del receptor CCR5 incrementa el riesgo de infección mortal por el virus

del Nilo occidental pero es protectora contra la infección por VIH-1 porque el VIH usa el receptor para infectar las células del anfitrión (v. capítulo 6).⁴⁸

La infección por el virus del Nilo occidental generalmente es asintomática, pero en el 20% de los individuos infectados da lugar a una enfermedad febril leve de corta duración asociada con cefalea y mialgias. Aproximadamente en la mitad de los casos se observa un exantema maculopapuloso. Las complicaciones del SNC (meningitis, encefalitis, meningoencefalitis) no son frecuentes, apareciendo aproximadamente en 1 de cada 150 infecciones clínicamente evidentes. Existe una mortalidad aproximada del 10% en las personas con meningoencefalitis y afectación cognitiva y neurológica a largo plazo en muchos supervivientes. En los encéfalos de pacientes que fallecieron de infección por virus del Nilo occidental se han observado inflamación crónica perivascular y leptomenígea, nódulos microgliales (v. capítulo 28) y neuronofagia que afectan predominantemente los lóbulos temporales y el tronco del encéfalo. Las personas inmunodeprimidas y los ancianos parecen tener el mayor riesgo de enfermedad grave. Incluyen complicaciones raras la hepatitis, la miocarditis y la pancreatitis. El diagnóstico generalmente se hace mediante serología, pero también se utilizan el cultivo vírico y las pruebas basadas en PCR.

Fiebres hemorrágicas víricas

Las fiebres hemorrágicas víricas (FHV) son infecciones sistémicas. Están causadas por virus ARN con cubierta de cuatro familias diferentes: arenavirus, filovirus, bunyavirus y flavivirus. Aunque distintos estructuralmente, todos estos virus dependen de un animal o insecto anfitrión para su supervivencia y transmisión. Los virus de las FHV están limitados geográficamente a las áreas en que residen sus anfitriones. Los seres humanos se infectan cuando entran en contacto con los anfitriones infectados o insectos vectores, pero el hombre no es reservorio natural para ninguno de estos virus. Algunos virus que causan fiebre hemorrágica (Ébola, Marburg, Lassa) también pueden diseminarse de persona a persona. Los virus de las FHV producen un espectro de enfermedades que varían desde una enfermedad aguda relativamente leve caracterizada por fiebre, cefalea, mialgias, exantema, neutropenia y trombocitopenia hasta una enfermedad muy grave que amenaza la vida en la que existe un deterioro hemodinámico súbito y shock. Estos virus son armas biológicas potenciales debido a sus propiedades infecciosas, morbilidad y mortalidad y la ausencia de tratamiento y de vacunas.

La patogenia de las fiebres hemorrágicas víricas no se conoce bien. Las manifestaciones hemorrágicas son debidas a trombocitopenia o disfunción plaquetaria o endotelial grave. Típicamente existe un aumento de permeabilidad vascular. Pueden existir necrosis y hemorragia en muchos órganos, particularmente en el hígado. Aunque los virus que causan fiebre hemorrágica pueden replicarse en las células endoteliales y los efectos citopáticos directos pueden contribuir a la enfermedad, la mayor parte de manifestaciones de la enfermedad está relacionada con la activación de las respuestas inmunitarias innatas.⁴⁹ La infección vírica de los macrófagos y las células dendríticas determina la liberación de mediadores que modifican la función vascular y tienen actividad procoagulante.

INFECCIONES LATENTES CRÓNICAS (INFECCIONES POR VIRUS HERPES)

Los virus herpes son grandes virus encapsulados que tienen un genoma de ADN de doble cadena que codifica aproximadamente 70 proteínas. Los virus herpes causan infección aguda seguida de una infección latente en la que los virus persisten en una forma no

infecciosa con reactivación y emisión del virus infeccioso periódicamente. La latencia se define de forma operativa como la incapacidad para recuperar partículas infecciosas de las células que albergan el virus. Existen ocho tipos de virus herpes humanos que pertenecen a tres subgrupos definidos por el tipo de célula más frecuentemente infectada y el lugar de latencia: *virus del grupo α* , incluyendo el VHS-1, el VHS-2 y el VVZ, que infectan las células epiteliales y producen infección latente en las neuronas; *virus del grupo β linfotrópicos*, incluyendo el CMV, el virus herpes humano 6 (que causa el exantema súbito, también conocido como roséola infantil, y la sexta enfermedad, un exantema benigno de los lactantes), y el virus herpes humano 7 (un virus sin asociación conocida a enfermedad) que infecta y produce infección latente en diversos tipos celulares; y los *virus del grupo γ* , el VEB y el VHSK/VHH-8, la causa del sarcoma de Kaposi,⁵⁸ que produce infección latente principalmente en las células linfoides. Además, el virus herpes del simio es virus del mono del Mundo Antiguo que se asemeja al VHS-1 y puede causar una enfermedad neurológica mortal en los que manipulan animales, resultante generalmente de una mordedura del animal.

Virus herpes simple (VHS)

Los virus VHS-1 y VHS-2 difieren serológicamente pero son genéticamente similares y causan un conjunto similar de infecciones primarias y recurrentes.⁵⁰ Estos virus producen infecciones agudas y latentes. Ambos virus se replican en la piel y las membranas mucosas en el lugar de entrada del virus (generalmente la orofaringe o los genitales) donde producen viriones infecciosos y causan lesiones vesiculosas de la epidermis. Los virus se diseminan a las neuronas sensitivas que inervan estas localizaciones primarias de replicación. Las nucleocápsides víricas se transportan a lo largo de los axones hasta los cuerpos celulares neuronales, donde los virus establecen la infección latente. En anfitriones inmunocompetentes, la infección primaria por VHS se resuelve en unas pocas semanas, aunque el virus permanece latente en las células nerviosas. Durante la latencia el ADN vírico permanece en el núcleo de la neurona, y sólo se sintetizan transcritos de ARN vírico asociados a latencia (LAT).⁵¹ En este estado no parecen producirse proteínas víricas. Los últimos datos sugieren que algunos LAT pueden ser microARN que confieren resistencia a la apoptosis y por tanto contribuyen a la persistencia del virus en las neuronas sensitivas.⁵² La reactivación del VHS-1 y del VHS-2 puede ocurrir repetidamente con o sin síntomas, y da lugar a la diseminación del virus desde las neuronas hasta la piel o las membranas mucosas. La reactivación se produce en presencia de inmunidad del anfitrión porque los virus herpes han desarrollado formas de evitar el reconocimiento inmunitario. Por ejemplo, los VHS pueden evadir los LTC antivíricos mediante inhibición de la vía de reconocimiento del CPH clase I, y eludir las defensas inmunitarias humores produciendo receptores para el dominio Fc de la inmunoglobulina e inhibidores del complemento.^{34,35}

Además de causar lesiones cutáneas, el VHS-1 es la principal causa infecciosa de ceguera corneal en EE. UU.; se piensa que la afectación epitelial corneal es debida a daño directo por el virus, mientras que la afectación del estroma corneal parece estar mediada por el sistema inmunitario. El VHS-1 también es la causa principal de encefalitis esporádica mortal en EE. UU., cuando el virus se disemina al cerebro, particularmente a los lóbulos temporales y las circunvoluciones orbitarias de los lóbulos frontales. Además, los neonatos y los individuos con inmunidad celular comprometida (p. ej., secundariamente a infección por VIH o a quimioterapia) pueden sufrir infecciones diseminadas por virus herpes.

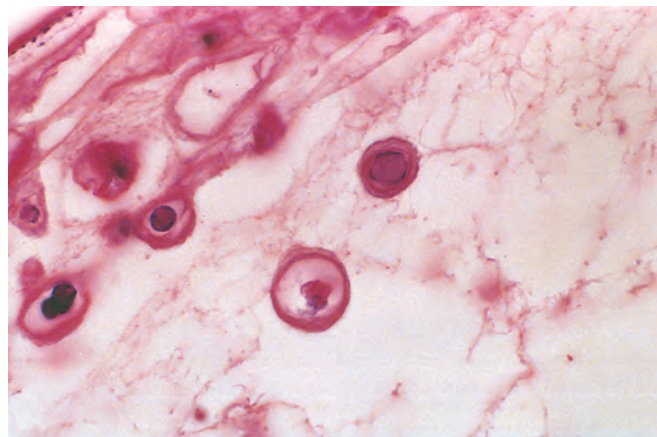


FIGURA 8-12 Imagen a gran aumento de las células de la ampolla de la figura 8-9 que muestra cuerpos de inclusión intranucleares vítreos de herpes simple.

Morfología. Las células infectadas por VHS contienen grandes inclusiones intranucleares de color rosa a morado (Cowdry tipo A) que constan de viriones intactos y alterados con la cromatina de la célula anfitriona teñida desplazada hacia los bordes del núcleo (v. fig. 8-12). Debido a la fusión celular, el VHS también produce sincitios multinucleados portadores de inclusiones.

El VHS-1 y el VHS-2 causan lesiones que varían desde calenturas autolimitadas y gingivoestomatitis hasta infecciones viscerales diseminadas y encefalitis muy graves. Las **ampollas febriles o calenturas** afectan preferentemente a la piel facial que rodea los orificios mucosos (labios, nariz), donde su distribución frecuentemente es bilateral e independiente de los dermatomas cutáneos. Las vesículas intraepiteliales (ampollas), que se forman por edema intracelular y degeneración balonizante de las células epidérmicas, frecuentemente estallan y se cubren de costras, pero algunas pueden dar lugar a ulceraciones superficiales.

La **gingivoestomatitis**, que afecta generalmente a niños, está producida por el VHS-1. Es una erupción vesiculosa que se extiende desde la lengua hasta la retrofaringe y causa linfadenopatía cervical. En lactantes, y ocasionalmente en trabajadores sanitarios, aparecen lesiones tumefactas y eritematosas por VHS en los dedos o la palma (panadizo herpético).

El **herpes genital** está causado más a menudo por el VHS-2 que por VHS-1. Se caracteriza por vesículas en las membranas mucosas genitales así como en los genitales externos que se convierten rápidamente en ulceraciones superficiales rodeadas por un infiltrado inflamatorio (v. capítulo 22). El virus herpes (generalmente VHS-2) puede transmitirse a los neonatos durante el paso a través del canal del parto de madres infectadas. Aunque la infección por VHS-2 en el neonato puede ser leve, frecuentemente es fulminante con linfadenopatía generalizada, esplenomegalia y focos necróticos en los pulmones, el hígado, las suprarrenales y el SNC.

El VHS causa dos formas de **lesiones corneales** (v. capítulo 29). La **queratitis epitelial herpética** muestra citólisis típica inducida por el virus en el epitelio superficial. Por el contrario, la **queratitis estromal herpética** se caracteriza por infiltrados de células mononucleares alrededor de los queratinocitos y

las células endoteliales, conduciendo a neovascularización, cicatrización, opacificación de la córnea, y posible ceguera. Esta es una reacción inmunológica a la infección por VHS.

La **encefalitis por herpes simple** se describe en el capítulo 28.

Las infecciones cutáneas y viscerales diseminadas por herpes generalmente se encuentran en pacientes hospitalizados con alguna forma de cáncer o inmunosupresión subyacente. La **erupción variceliforme de Kaposi** es una afectación vesiculosa generalizada de la piel, mientras que el **eccema herpético** se caracteriza por ampollas confluentes, pustulosas o hemorrágicas, a menudo con sobreinfección bacteriana y diseminación del virus a las vísceras internas. La **esofagitis herpética** se complica frecuentemente por sobreinfección por bacterias u hongos. La **bronconeumonía herpética**, que puede introducirse por la intubación de un paciente con lesiones orales activas, a menudo es necrotizante, y la **hepatitis herpética** puede causar insuficiencia hepática.

Virus varicela-zóster (VVZ)

El VVZ causa dos trastornos: la *varicela* y el *zóster*. La infección aguda por VVZ causa la varicela; la reactivación del VVZ latente causa el zóster (también llamado herpes zóster). La varicela es leve en niños, pero más grave en adultos y en personas inmunodeprimidas. El zóster es fuente de morbilidad en ancianos y personas inmunodeprimidas.⁵³ Como el VHS, el VVZ infecta las mucosas, la piel y las neuronas y causa una infección primaria autolimitada en individuos inmunocompetentes. Igual que el VHS, el VVZ evade las respuestas inmunitarias y establece una infección latente en los ganglios sensitivos.⁵¹ Al contrario que el VHS, el VVZ se transmite de forma epidémica mediante aerosoles, se disemina por vía hematológica y causa lesiones cutáneas vesiculosas extensas. El VVZ infecta las neuronas y/o las células satélite alrededor de las neuronas en los ganglios de la raíz dorsal y puede reaparecer muchos años después de la infección primaria, causando el zóster. La recidiva localizada del VVZ es más frecuente y dolorosa en los dermatomas inervados por los ganglios del trigémino, donde es más probable que exista en estado de latencia. Al contrario que las numerosas recurrencias del VHS, la mayor parte de las personas no tiene recurrencia del VVZ. El VVZ generalmente recurre sólo una vez en individuos inmunocompetentes, pero las personas inmunodeprimidas o ancianas pueden tener múltiples recurrencias del VVZ. La infección por VVZ se diagnostica mediante cultivo vírico o detección de antígenos víricos en las células obtenidas de lesiones superficiales.

Morfología. El exantema de la **varicela** aparece aproximadamente 2 semanas después de la infección respiratoria. Las lesiones aparecen en múltiples oleadas de forma centrífuga desde el tronco hasta la cabeza y las extremidades. Cada lesión progresa rápidamente desde una mácula hasta una vesícula que recuerda una gota de rocío o un pétalo de rosa. En el examen histológico, las vesículas de la varicela contienen inclusiones intranucleares en las células epiteliales como las del VHS-1 (fig. 8-13). Después de unos pocos días, la mayoría de las vesículas de varicela se rompen, se cubren

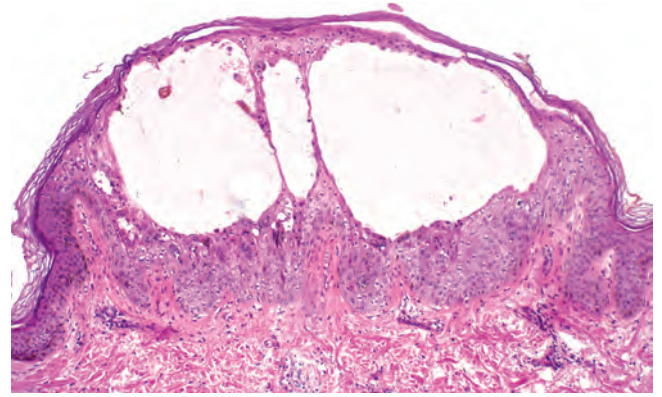


FIGURA 8-13 Lesión cutánea de varicela (virus varicela-zóster) con una vesícula intraepitelial.

de costras y curan por regeneración sin dejar cicatrices. Sin embargo, la sobreinfección bacteriana de las vesículas que se rompen por un traumatismo puede ocasionar la destrucción de la capa epidérmica basal y una cicatrización residual.

El **zóster** aparece cuando el VVZ que ha permanecido latente largo tiempo en los ganglios de la raíz dorsal después de una infección previa de varicela se reactiva e infecta los nervios sensitivos que lo conducen a uno o más dermatomas. Allí el virus infecta los queratinocitos y causa lesiones vesiculosas que, al contrario que las de varicela, a menudo se asocian con picor intenso, quemazón o dolor agudo debido a radiculoneuritis simultánea. Este dolor es especialmente intenso cuando están afectados los nervios trigéminos; raramente se afecta el núcleo geniculado, causando parálisis facial (síndrome de Ramsay Hunt). Los ganglios sensitivos contienen un infiltrado denso, predominantemente mononuclear, con inclusiones intranucleares herpéticas en las neuronas y sus células de soporte (fig. 8-14). El VVZ también puede causar neumonía intersticial, encefalitis, mielitis transversa y lesiones viscerales necrotizantes, particularmente en personas inmunodeprimidas.

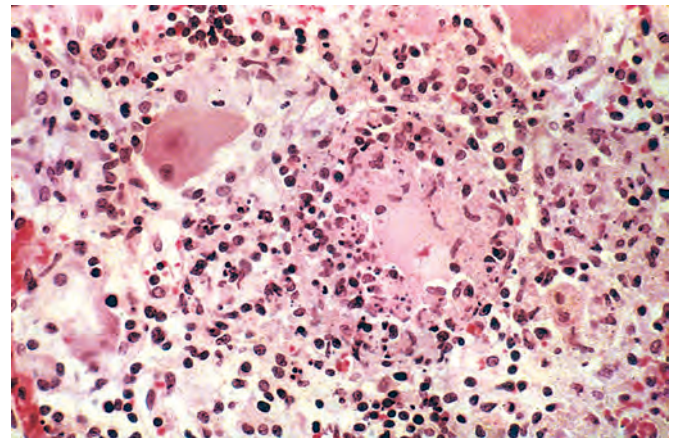


FIGURA 8-14 Ganglio de la raíz dorsal con infección por virus varicela-zóster. Obsérvese la necrosis de las células ganglionares y la inflamación asociada. (Por cortesía del Dr. James Morris, Radcliffe Infirmary, Oxford, England.)

Citomegalovirus (CMV)

El citomegalovirus (CMV), un virus herpes del grupo β , puede producir diversas manifestaciones de enfermedad, dependiendo de la edad del anfitrión y, lo que es más importante, de su estado inmunitario. CMV infecta de forma latente los monocitos y sus progenitores en la médula ósea y puede reactivarse cuando se deprime la inmunidad celular. CMV causa una infección asintomática o de tipo mononucleosis en los individuos sanos pero infecciones sistémicas devastadoras en neonatos y personas inmunodeprimidas. Como su nombre indica, las células infectadas por CMV muestran gigantismo de toda la célula y su núcleo. En el núcleo existe una gran inclusión rodeada por un halo claro (ojo de búho).

La transmisión de CMV puede producirse por varios mecanismos, dependiendo del grupo de edad afectado.^{54,55} Estos incluyen los siguientes:

- La transmisión transplacentaria puede ocurrir desde una infección adquirida de nuevo o primaria en una madre que no tiene anticuerpos protectores («CMV congénito»).
- La transmisión neonatal puede ocurrir a través de las secreciones cervicales o vaginales en el parto o, después, a través de la lactancia de una madre que tiene una infección activa («CMV perinatal»).
- La transmisión puede producirse a través de la saliva durante los años preescolares, especialmente en las guarderías. Los niños pequeños infectados así transmiten fácilmente el virus a sus padres.
- La transmisión por vía venérea es el modo predominante después de aproximadamente los 15 años de edad, pero la diseminación también puede producirse a través de secreciones respiratorias y por vía fecal-oral.
- La transmisión yatrógena puede ocurrir a cualquier edad a través de trasplantes de órganos y transfusiones de sangre.

La infección aguda por CMV induce una inmunosupresión transitoria pero intensa. El CMV puede infectar las células dendríticas y afectar su maduración y capacidad para estimular las células T.⁵⁵ De forma similar a otros virus herpes, CMV puede eludir las respuestas inmunitarias mediante modulación negativa de las moléculas del CPH clase I y II y producción de homólogos del receptor de TNF, de IL-10 y de las moléculas del CPH clase I.^{29,34,35} Es interesante que CMV puede tanto activar como evadir los linfocitos NK mediante la inducción de ligandos para receptores de activación y proteínas similares a las de clase I que se unen a los receptores inhibitorios. Por tanto, CMV puede ocultarse de las defensas inmunitarias y también suprimir activamente las respuestas inmunitarias.

Morfología. El aumento de tamaño característico de las células infectadas puede apreciarse histológicamente. Las prominentes **inclusiones basófilas intranucleares** que abarcan la mitad del diámetro nuclear generalmente están separadas de la membrana nuclear por un halo claro (fig. 8-15). En el citoplasma de estas células también pueden observarse inclusiones basófilas más pequeñas. En los órganos glandulares están afectadas las células epiteliales parenquimatosas; en el cerebro las neuronas; en los pulmones, los macrófagos alveolares y las células epiteliales y endoteliales; y en los

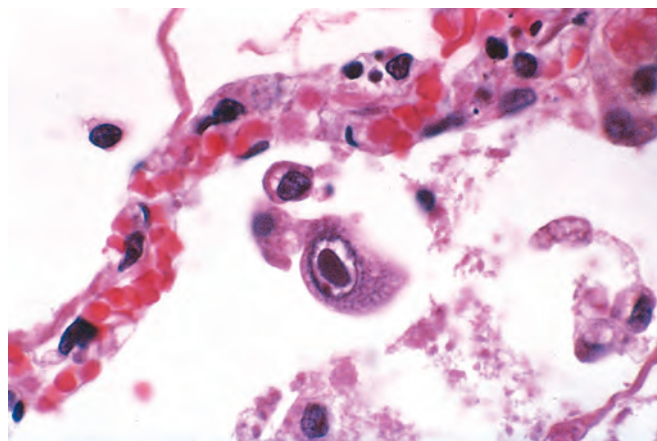


FIGURA 8-15 Citomegalovirus: inclusiones nucleares definidas y citoplasmas mal definidos en el pulmón.

riñones las células epiteliales tubulares y endoteliales glomerulares. Las células afectadas están llamativamente aumentadas de tamaño, a menudo hasta un diámetro de 40 μm , y muestran pleomorfismo celular y nuclear. El CMV diseminado causa necrosis focal con mínima inflamación virtualmente en cualquier órgano.

Infecciones congénitas. La infección adquirida en el útero puede tomar muchas formas. Aproximadamente en el 95% de los casos es asintomática. Sin embargo, en ocasiones cuando el virus se adquiere a partir de una madre con infección primaria (que no tiene anticuerpos protectores) se desarrolla la clásica *enfermedad de inclusión citomegálica*. La enfermedad de inclusión citomegálica recuerda a la eritroblastosis fetal. Los lactantes afectados pueden sufrir retraso del crecimiento intrauterino, estar profundamente enfermos y manifestarse con ictericia, hepatoesplenomegalia, anemia, hemorragia debida a trombocitopenia y encefalitis. En los casos mortales el cerebro a menudo es más pequeño de lo normal (microcefalia) y puede mostrar focos de calcificación. El diagnóstico de CMV neonatal se hace por cultivo rápido sobre monocapas de fibroblastos crecidas en cubreobjetos (cultivo *shell*) del virus en la orina o las secreciones orales.

Los lactantes que sobreviven generalmente tienen déficits permanentes, incluyendo retraso mental, pérdida auditiva y otros problemas neurológicos. Sin embargo, la infección congénita no siempre es devastadora, y puede tomar la forma de neumonitis intersticial, hepatitis o un trastorno hematológico. La mayoría de los lactantes con esta forma más leve de enfermedad de inclusión citomegálica se recuperan, aunque unos pocos desarrollan retraso mental más tarde. Infrecuentemente, una infección totalmente asintomática puede seguirse meses o años después de secuelas neurológicas, incluyendo retraso mental de inicio tardío y sordera.

Infecciones perinatales. La infección adquirida durante el paso a través del canal del parto o por la lactancia es asintomática en la inmensa mayoría de los casos, aunque infrecuentemente los lactantes pueden desarrollar una neumonitis intersticial, retraso del desarrollo, exantema cutáneo o hepatitis. Estos niños tienen anticuerpos maternos adquiridos contra CMV, que reducen la gravedad de la enfermedad. A pesar de la ausencia de síntomas, muchas de estas personas continúan excretando CMV en la orina o la saliva durante meses o años. En algunos estudios se han comunicado efectos sutiles sobre la audición y la inteligencia más tarde, a lo largo de la vida.

Mononucleosis por citomegalovirus. En niños pequeños y adultos jóvenes sanos la enfermedad casi siempre es asintomática. En estudios realizados por todo el mundo, entre el 50 y el 100% de los adultos presentan anticuerpos para CMV en el suero, lo que indica una exposición previa. *La manifestación clínica más frecuente de la infección por CMV en anfitriones inmunocompetentes después del período neonatal es una enfermedad similar a la mononucleosis infecciosa, con fiebre, linfocitosis atípica, linfadenopatía y hepatomegalia acompañada de resultados anómalos en las pruebas de función hepática, lo que sugiere una hepatitis leve.* El diagnóstico se hace mediante serología. La mayoría de las personas se recuperan sin ninguna secuela, aunque la excreción del virus puede producirse con los líquidos corporales durante meses o años.

Independientemente de la presencia o ausencia de síntomas, una vez infectada una persona se hace seropositiva de por vida. El virus permanece latente en los leucocitos.

CMV en individuos inmunodeprimidos. Los individuos con compromiso de la inmunidad (p. ej., receptores de trasplantes, individuos infectados por VIH) son susceptibles a infección grave por CMV. Esta puede ser una infección primaria o bien una reactivación del CMV latente. *CMV es el patógeno vírico oportunista más frecuente en el sida.* Los receptores de trasplantes de órganos sólidos (corazón, hígado, riñón) también pueden contraer CMV a partir del órgano donante.

En todos estos contextos, las infecciones diseminadas por CMV, serias y muy graves, afectan principalmente los pulmones (neumonitis) y el tubo digestivo (colitis). En la infección pulmonar se desarrolla un infiltrado mononuclear intersticial con focos de necrosis, acompañado por las típicas células aumentadas de tamaño con inclusiones. La neumonitis puede progresar hasta un síndrome de dificultad respiratoria aguda manifiesto. Pueden desarrollarse necrosis y ulceración intestinal, y ser extensas conduciendo a la formación de pseudomembranas y diarrea debilitante. El diagnóstico de las infecciones por CMV se hace mediante demostración de las alteraciones morfológicas características en secciones tisulares, cultivo vírico, aumento del título de anticuerpos antivíricos, detección de antígenos de CMV y detección del ADN de CMV basada en PCR. Los métodos basados en los antígenos y la PCR han revolucionado el abordaje para controlar la infección por CMV en personas tras el trasplante.

INFECCIONES PRODUCTIVAS CRÓNICAS

En algunas infecciones el sistema inmunitario es incapaz de eliminar el virus y la replicación vírica continuada determina una viremia persistente. La elevada frecuencia de mutación de virus, como el VIH y el VHB, puede permitirles escapar al control del sistema inmunitario.

Virus de la hepatitis B

El VHB es una causa significativa de enfermedad hepática aguda y crónica en todo el mundo. Aquí trataremos brevemente el VHB como ejemplo de infección vírica productiva crónica; la hepatitis vírica se trata en detalle en el capítulo 18. El VHB, un miembro de la familia hepadnavirus, es un virus ADN que puede transmitirse por vía percutánea (p. ej., drogadicción intravenosa o transfusión sanguínea), perinatal y sexual. El VHB infecta los hepatocitos, y la lesión celular se produce principalmente por la respuesta inmunitaria a las células hepáticas infectadas y no por los efectos citopáticos del virus.⁵⁶ La eficacia de la respuesta de los linfocitos T citotóxicos (LTC) es un determinante fundamental de si una persona elimina el virus o se convierte en un portador crónico. Cuando los hepatocitos infectados son destruidos por los LTC también se elimina el virus en replicación

y la infección se elimina. Sin embargo, si la velocidad de infección de los hepatocitos supera la capacidad de los LTC para eliminar las células infectadas, se establece una infección crónica. Esto puede ocurrir aproximadamente en el 5% de los adultos y hasta un 90% de los niños infectados perinatalmente. En este contexto el hígado desarrolla una hepatitis crónica con infiltración linfocitaria, hepatocitos apoptóticos resultantes de la muerte mediada por LTC y destrucción progresiva del parénquima hepático. La replicación vírica a largo plazo y la lesión hepática repetida mediada por el sistema inmunitario pueden provocar una cirrosis del hígado y un aumento del riesgo de carcinoma hepatocelular. La morfología y patogenia del carcinoma hepatocelular y el papel del VHB se tratan en el capítulo 18. En algunos individuos con infección, los hepatocitos están infectados pero la respuesta de los LTC está inactiva, dando lugar al establecimiento de un estado de «portador», sin daño hepático progresivo.

INFECCIONES TRANSFORMADORAS

Este grupo incluye varios virus que se han implicado como causa del cáncer humano: VEB, VPH, VHB y HTLV-1. Aquí se explica el VEB; los otros se comentan en capítulos posteriores.

Virus de Epstein-Barr (VEB)

El VEB causa *mononucleosis infecciosa*, un trastorno linfoproliferativo autolimitado benigno, y se asocia con el desarrollo de una serie de neoplasias, sobre todo ciertos linfomas y carcinoma nasofaríngeo.⁵⁷ La mononucleosis infecciosa se caracteriza por fiebre, linfadenopatías generalizadas, esplenomegalia, úlceras faríngeas y la aparición en la sangre de linfocitos T activados atípicos (células de la mononucleosis). Algunas personas desarrollan hepatitis, meningoencefalitis y neumonitis. La mononucleosis infecciosa aparece principalmente en adolescentes mayores o adultos jóvenes de clases socioeconómicas altas en las naciones desarrolladas. En el resto del mundo, la infección primaria por VEB ocurre en la infancia y generalmente es asintomática.

Patogenia. El VEB se transmite por contacto humano estrecho, frecuentemente con la saliva al besarse. Una glucoproteína de la envuelta del VEB se une a CD21 (CR2), el receptor para el componente C3d del complemento (v. capítulo 2) presente en las células B.⁵⁸ La infección vírica comienza en los tejidos linfoides nasofaríngeos y orofaríngeos, particularmente las amígdalas (fig. 8-16). Ya sea a través de infección transitoria del epitelio o bien mediante transcitos a la submucosa, el VEB obtiene acceso a los tejidos linfoides submucosos. Aquí, la infección de las células B puede tomar una de dos formas. En una minoría de células B se observa una infección productiva con lisis de las células infectadas y liberación de viriones que pueden infectar otras células B. En la mayoría de las células B, el VEB establece una infección latente. Cabe destacar que las personas con agammaglobulinemia ligada a X, que carecen de células B, no llegan a presentar infección latente por VEB ni liberan virus, lo que sugiere que las células B son el principal reservorio de la infección latente. Durante la infección latente se expresa un pequeño número de genes del VEB que están implicados en el establecimiento de la latencia. Los productos génicos incluyen EBNA1 que une el genoma del VEB a los cromosomas mediando la persistencia y el mantenimiento episomal, y EBNA2 y la proteína latente de membrana 1 (LMP1), que dirige la activación y proliferación de las células B.⁵⁹ LMP1 parece actuar mediante la unión a factores asociados al receptor de TNF, y activa vías de señal que imitan la activación de los linfocitos B por CD40, que está implicado en las respuestas normales de los linfocitos B (v. capítulo 6). EBNA2 estimula

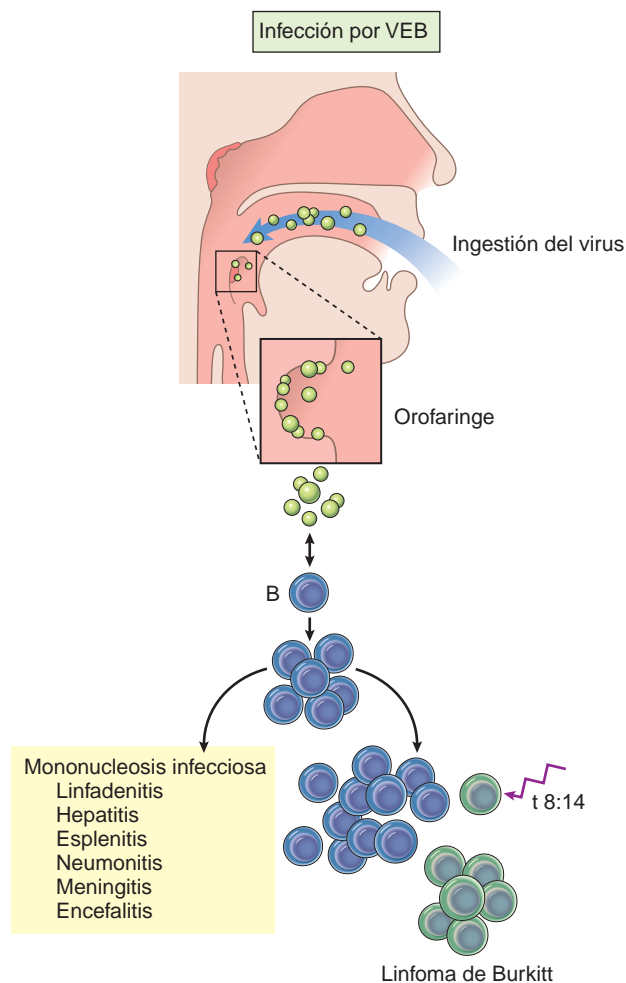


FIGURA 8-16 Resultado de la infección por virus de Epstein-Barr (VEB). En un individuo con función inmunitaria normal, la infección generalmente es asintomática o produce una mononucleosis. En el seno de inmunodeficiencia celular, la proliferación de los linfocitos B infectados puede ser incontrolada, conduciendo al desarrollo de neoplasias de linfocitos B. En otros casos, las personas sin evidencia manifiesta de inmunodeficiencia desarrollan tumores VEB-positivos, que generalmente (pero no siempre) derivan también de estos linfocitos B. Un fenómeno genético secundario que colabora con el VEB para causar transformación de los linfocitos B es una translocación cromosómica 8:14 equilibrada, que se observa en el linfoma de Burkitt. El VEB también está implicado en la patogenia del carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Hodgkin y otros linfomas no Hodgkinianos raros.

la transcripción de muchos genes de la célula anfitriona, incluyendo genes que determinan la entrada en el ciclo celular. Los linfocitos B activados se dispersan entonces por la circulación y segregan anticuerpos con varias especificidades, incluyendo anticuerpos heterófilos anticarnero de los eritrocitos que se utilizan para el diagnóstico de la mononucleosis infecciosa. Los anticuerpos heterófilos se unen a antígenos que difieren de los antígenos que los inducen. Por ello las personas con mononucleosis sintetizan anticuerpos que aglutinan los eritrocitos de carnero o de caballo en el laboratorio, pero estos anticuerpos no reaccionan con el VEB.

Los síntomas de mononucleosis infecciosa aparecen con el inicio de la respuesta inmunitaria del anfitrión. La inmunidad celular mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+ y linfocitos NK es el componente más importante de esta respuesta. Los *linfocitos atípicos* que se observan en la sangre, tan característicos de esta enfermedad, son

principalmente linfocitos T citotóxicos CD8+ específicos para el VEB, pero también incluyen linfocitos NK CD16+. La proliferación reactiva de linfocitos T se centra en gran medida en los tejidos linfoides, lo que es responsable de la linfadenopatía y la esplenomegalia. Precozmente en la evolución de la infección, se forman anticuerpos IgM contra los antígenos de la cápside vírica; posteriormente se forman anticuerpos IgG que persisten toda la vida. En personas sanas, las respuestas humoral y celular al VEB completamente desarrolladas actúan como frenos para la emisión del virus de las células, dando lugar a la eliminación de los linfocitos B que expresan todo el complemento de genes de latencia-asociados del VEB. Sin embargo, el VEB persiste toda la vida en una pequeña población de linfocitos B en reposo en los que la expresión de los genes del VEB se limita a *EBNA1* y *LMP2*. Se piensa que las células de este fondo común reactivan ocasionalmente la expresión de otros genes de latencia-asociados, como *EBNA2* y *LMP1*, haciéndolas proliferar. En anfitriones con defectos adquiridos de la inmunidad celular (p. ej., sida, trasplante de órganos) esta proliferación puede progresar a través de un proceso en múltiples pasos hasta linfomas de células B asociados al VEB. El VEB también contribuye al desarrollo de algunos casos de linfoma de Burkitt (v. capítulo 13) en los que una translocación cromosómica (más frecuentemente una translocación 8;14) que afecta al oncogén *c-myc* es el fenómeno oncogénico crítico (v. fig. 8-16).

Morfología. Las principales alteraciones afectan la sangre, los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado, el SNC y ocasionalmente otros órganos. La **sangre periférica** muestra linfocitosis absoluta; más del 60% de los leucocitos son linfocitos. Entre un 5 y un 80% de estos son **linfocitos atípicos** grandes, de 12 a 16 μm de diámetro, caracterizados por un abundante citoplasma que contiene múltiples vacuolas claras, y un núcleo ovalado, hendido o plegado y gránulos azurófilos citoplasmáticos diseminados (fig. 8-17). Estos linfocitos atípicos, la mayoría de los cuales expresan CD8, son suficientemente distintivos para sugerir fuertemente el diagnóstico.

Los **ganglios linfáticos** típicamente están diferenciados y aumentados de tamaño en todo el cuerpo, principalmente en las regiones cervicales posteriores, axilares e inguinales. En el examen histológico la característica más llamativa es

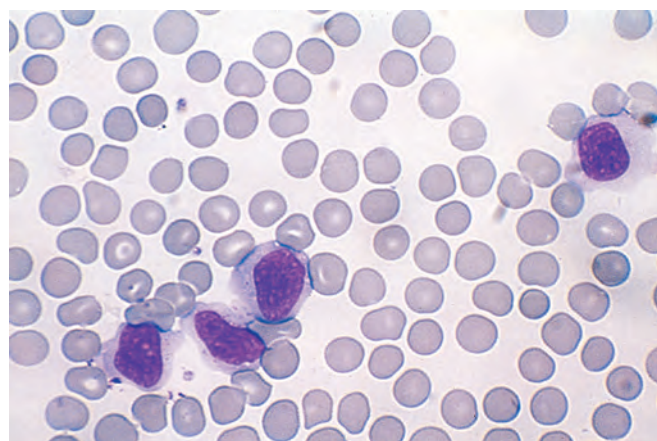


FIGURA 8-17 Linfocitos atípicos en la mononucleosis infecciosa.

la expansión de las áreas paracorticales por células T activadas (inmunoblastos). Una población menor de células B infectadas por el VEB que expresa *EBNA2*, *LMP1* y otros genes específicos de latencia también puede detectarse en la zona paracortical usando anticuerpos específicos. Ocasionalmente, pueden encontrarse células B infectadas por VEB que se asemejan a las células de Reed-Sternberg (las células malignas del linfoma de Hodgkin, v. capítulo 13). Las áreas de células B (foliculos) también pueden ser hiperplásicas, pero generalmente de forma leve. La proliferación de células T en ocasiones es tan exuberante que es difícil distinguir la morfología ganglionar de la que se observa en los linfomas malignos. Frecuentemente aparecen cambios similares en las amígdalas y el tejido linfóide de la orofaringe.

El **bazo** está aumentado de tamaño en la mayoría de los casos y pesa entre 300 y 500 g. Generalmente está blando y carnoso con una superficie de corte hiperémica. Los cambios histológicos son análogos a los de los ganglios linfáticos, mostrando una expansión de los folículos de la pulpa blanca y de los senos de la pulpa roja debido a la presencia de numerosas células T activadas. Estos bazos son especialmente vulnerables a la ruptura, posiblemente en parte debido a que el rápido aumento de tamaño produce una cápsula esplénica tensa y frágil.

El **hígado** generalmente está afectado en cierto grado, aunque la hepatomegalia es a lo sumo moderada. En el examen histológico se observan linfocitos atípicos en las áreas portales y en los sinusoides, y pueden estar presentes células aisladas dispersas o focos de necrosis parenquimatosa. Este cuadro histológico es similar al de otras formas de hepatitis vírica.

Características clínicas. La mononucleosis infecciosa se manifiesta clásicamente con fiebre, úlceras faríngeas, linfadenitis y las características mencionadas anteriormente. Sin embargo, son frecuentes manifestaciones atípicas que incluyen malestar general, fatiga y linfadenopatía que hacen despertar el fantasma de la leucemia o el linfoma; fiebre de origen desconocido sin linfadenopatía significativa ni otros hallazgos localizados; hepatitis que recuerda uno de los síndromes víricos hepatotrópicos; o un exantema febril semejante a la rubéola. *El diagnóstico depende de los siguientes hallazgos (en orden creciente de especificidad): 1) linfocitosis con los característicos linfocitos atípicos en sangre periférica; 2) una reacción de anticuerpos heterófilos positiva (prueba de Monospot), y 3) anticuerpos específicos frente a los antígenos del VEB (antígenos de cápside vírica, antígenos precoces o antígeno nuclear de Epstein-Barr).* En la mayoría de los pacientes la mononucleosis infecciosa se resuelve en 4 o 6 semanas, pero en ocasiones la fatiga dura más tiempo. Ocasionalmente sobrevienen una o más complicaciones. Quizás la más frecuente es una disfunción hepática marcada con ictericia, concentraciones elevadas de enzimas hepáticas, trastornos del apetito y raramente incluso insuficiencia hepática. Otras complicaciones afectan el sistema nervioso, los riñones, la médula ósea, los pulmones, los ojos, el corazón y el bazo. La rotura esplénica puede ocurrir incluso con un traumatismo menor y producir una hemorragia que puede ser mortal. Una complicación más grave en los pacientes que sufren de alguna forma de inmunodeficiencia, como el sida, o en los que reciben tratamiento inmunosupresor (p. ej., receptores de trasplante de médula ósea o de órganos sólidos), son los linfomas de

células B. Como se detalló en el capítulo 13, el VEB también causa otra forma distintiva de linfoma, llamado *linfoma de Burkitt*, particularmente en ciertas localizaciones geográficas.

También se producen secuelas desafortunadas en individuos que sufren un síndrome linfoproliferativo ligado a X (también conocido como enfermedad de Duncan), un trastorno causado por un defecto en un gen, *SH2D1A*, que se expresa principalmente en los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos NK.⁶⁰ *SH2D1A* (también llamado SAP) participa en una vía de transmisión de señales crítica para una respuesta celular eficaz frente a los linfocitos B infectados por VEB. Frecuentemente los pacientes son normales hasta que son infectados de forma aguda por el VEB, a menudo durante la adolescencia. La incapacidad para controlar la infección por VEB conduce de diversas formas a mononucleosis infecciosa crónica, agammaglobulinemia y linfoma de células B y cada una de ellas resulta mortal aproximadamente en un tercio de los pacientes.

Infecciones bacterianas

Diferentes clases de bacterias son responsables de diversas infecciones (tabla 8-8).

INFECCIONES POR BACTERIAS GRAMPOSITIVAS

Los patógenos grampositivos frecuentes incluyen *Staphylococcus*, *Streptococcus* y *Enterococcus*, cada uno de los cuales causa muchos tipos de infecciones. Aquí también se tratan cuatro enfermedades menos frecuentes causadas por organismos grampositivos bacilares: difteria, listeriosis, carbunco y nocardiosis. Los clostridios, que son grampositivos, se explican con los anaerobios. Todas estas infecciones se diagnostican mediante cultivo y algunas pruebas especiales mencionadas más adelante.

Infecciones estafilocócicas

Staphylococcus aureus son cocos grampositivos piógenos que forman agrupaciones en forma de racimos de uvas. *Estas bacterias causan una miríada de lesiones cutáneas (diviesos, carbuncos, impétigo y síndrome de la piel escaldada), así como abscesos, sepsis, osteomielitis, neumonía, endocarditis, intoxicación alimentaria y síndrome de shock tóxico (SST) (fig. 8-18).* Aquí revisamos las características generales de la infección por *S. aureus*. Las infecciones de órganos específicos se describen en otros capítulos. *S. epidermidis*, una especie que está relacionada con *S. aureus*, causa infecciones oportunistas en pacientes sondados, pacientes con válvulas cardíacas protésicas y drogadictos. *S. saprophyticus* es una causa frecuente de infecciones de vías urinarias en mujeres jóvenes.

Patogenia. *S. aureus* posee multitud de factores de virulencia, que incluyen proteínas de superficie implicadas en la adherencia, secreción de enzimas que degradan las proteínas y secreción de toxinas que dañan las células del anfitrión.

S. aureus expresa receptores de superficie para el fibrinógeno (el llamado factor de agregación), fibronectina y vitronectina, y usa estas moléculas como puente para unirse a las células endoteliales del anfitrión.⁶¹ Los estafilococos que infectan las válvulas protésicas y catéteres tienen una cápsula de polisacárido que les permite fijarse a materiales artificiales y resistir la fagocitosis por las células del anfitrión. La lipasa de *S. aureus* degrada los lípidos de la superficie cutánea y su expresión se correlaciona con la capacidad de la bacteria

TABLA 8-8 Enfermedades bacterianas humanas seleccionadas y sus patógenos

Grupo clínico o microbiológico	Especie	Manifestaciones frecuentes de enfermedad
Infecciones por cocos piógenos	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> (neumococo) <i>Neisseria meningitidis</i> (meningococo) <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (gonococo)	Absceso, celulitis, neumonía, sepsis Faringitis, erisipela, escarlatina Neumonía lobular, meningitis Meningitis Gonorrea
Infecciones por gramnegativos	<i>Escherichia coli</i> *, <i>Klebsiella pneumoniae</i> * <i>Enterobacter</i> (<i>Aerobacter</i>) <i>aerogenes</i> * <i>Proteus</i> spp. (<i>P. mirabilis</i> , <i>P. morgani</i>) <i>Serratia marcescens</i> *, <i>Pseudomonas</i> spp. (<i>P. aeruginosa</i>)*	Infección de vías urinarias, infección de heridas, abscesos, neumonía, sepsis, shock, endocarditis
	<i>Bacteroides</i> spp. (<i>B. fragilis</i>) <i>Legionella</i> spp. (<i>L. pneumophila</i>)	Infección por anaerobios Enfermedad del legionario
Enfermedades bacterianas contagiosas de la infancia	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Meningitis, infecciones de vías respiratorias altas y bajas Tos ferina Difteria
Infecciones entéricas	<i>E. coli</i> enteropatógeno, <i>Shigella</i> spp. <i>Vibrio cholerae</i> <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>C. coli</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Salmonella</i> spp. (1.000 cepas) <i>Salmonella typhi</i>	Gastroenterocolitis invasiva o no invasiva Fiebre tifoidea
Infecciones por clostridios	<i>Clostridium tetani</i> <i>Clostridium botulinum</i> <i>Clostridium perfringens</i> , <i>C. septicum</i> <i>Clostridium difficile</i> *	Tétanos (trismo) Botulismo (intoxicación alimentaria paralítica) Gangrena gaseosa, celulitis necrotizante Colitis pseudomembranosa
Infecciones bacterianas zoonóticas	<i>Bacillus anthracis</i> <i>Yersinia pestis</i> <i>Francisella tularensis</i> <i>Brucella melitensis</i> , <i>B. suis</i> , <i>B. abortus</i> <i>Borrelia recurrentis</i> <i>Borrelia burgdorferi</i>	Carbunco Peste bubónica Tularemia Brucelosis (fiebre ondulante) Fiebre recurrente Enfermedad de Lyme
Infecciones treponémicas humanas	<i>Treponema pallidum</i>	Sífilis
Infecciones por micobacterias	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> *, <i>M. bovis</i> <i>M. leprae</i> <i>M. kansasii</i> *, <i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i>	Tuberculosis Lepra Infecciones micobacterianas atípicas
Actinomicetos	<i>Nocardia asteroides</i> * <i>Actinomyces israelii</i>	Nocardiosis Actinomicosis

*Importantes infecciones oportunistas.

para producir abscesos cutáneos. Los estafilococos también tienen proteína A en su superficie, que se une a la porción Fc de las inmunoglobulinas permitiendo al organismo escapar de la muerte mediada por anticuerpos.

S. aureus produce múltiples toxinas lesivas para la membrana (hemolíticas), incluyendo α -toxina, una proteína formadora de poros que se intercala en la membrana plasmática de las células del anfitrión y las despolariza;⁶² la β -toxina, una esfingomielinasa; y la δ -toxina que es un péptido con acción detergente. La γ -toxina y la leucocidina estafilocócicas lisan los eritrocitos y las células fagocitarias, respectivamente.

Las toxinas exfoliativas A y B producidas por *S. aureus* son proteasas de serina que fragmentan la proteína desmogleína 1 que forma parte de los desmosomas que mantienen las células epidérmicas unidas.²⁵ Esto hace que los queratinocitos se separen entre sí y de la piel subyacente, dando lugar a una pérdida de la función de barrera que a menudo conduce a infecciones cutáneas secundarias. La exfoliación puede producirse localmente en el lugar de infección (impétigo ampolloso) o puede ser extensa cuando la toxina segregada

causa una pérdida diseminada de la epidermis superficial (síndrome estafilocócico de la piel escaldada).

Los superantígenos producidos por *S. aureus* causan intoxicación alimentaria y SST. El SST llamó la atención de la opinión pública debido a su asociación con el uso de tampones superabsorbentes que llegan a colonizarse con *S. aureus* durante su uso. Ahora está claro que el SST puede estar causado por el crecimiento de *S. aureus* en muchas localizaciones, más frecuentemente la vagina y las zonas quirúrgicas infectadas. El SST se caracteriza por hipotensión (shock), insuficiencia renal, coagulopatía, afectación hepática, dificultad respiratoria, un exantema eritematoso generalizado y necrosis de partes blandas en el lugar de la infección. Si no se trata de inmediato, el SST puede ser mortal. El SST también puede estar causado por *Streptococcus pyogenes*. Como se mencionó anteriormente, los superantígenos bacterianos se unen a porciones conservadas de las moléculas del CPH y a porciones relativamente conservadas de las cadenas β del receptor de los linfocitos T. De esta manera los superantígenos pueden estimular hasta un 20% de los linfocitos T, conduciendo a la liberación de grandes cantidades de citocinas, como

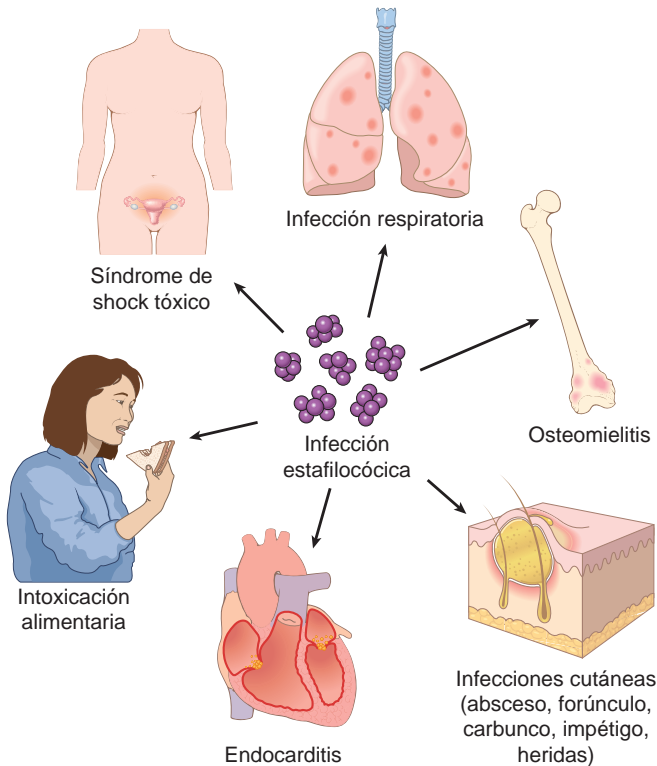


FIGURA 8-18 Las numerosas consecuencias de la infección estafilocócica.

TNF e IL-1, que pueden producir un trastorno que se asemeja al shock séptico (v. capítulo 4). Los superantígenos producidos por *S. aureus* también causan vómitos, supuestamente por afectación del SNC o del sistema nervioso entérico.⁶³

Morfología. Si la lesión se localiza en la piel, los pulmones, los huesos o las válvulas cardíacas, *S. aureus* causa una inflamación piógena que es distintiva por su capacidad de destrucción local.

Excluyendo el impétigo, que es una infección estafilocócica o estreptocócica limitada a la epidermis superficial, las infecciones cutáneas estafilocócicas se centran alrededor de los folículos pilosos. Un **forúnculo**, o **divieso**, es una inflamación supurativa focal de la piel y el tejido subcutáneo, solitaria o múltiple o recurrente en brotes sucesivos. Los forúnculos son más frecuentes en áreas húmedas y velludas como la cara, las axilas, la ingle, las piernas y los pliegues submarios. Comenzando en un único folículo piloso, un divieso se desarrolla hasta un absceso que crece y profundiza y finalmente «forma una cabeza» por el adelgazamiento y rotura de la piel suprayacente. Un **carbunco** es una infección supurativa más profunda que se extiende lateralmente bajo la fascia subcutánea profunda y después forma túneles hacia la superficie para erupcionar en múltiples senos cutáneos adyacentes. Los carbuncos aparecen típicamente bajo la piel de la parte superior de la espalda y posterior del cuello, donde los planos fasciales favorecen su diseminación. La **hidradenitis** es una infección supurativa crónica de las glándulas apocrinas, más a menudo en la axila. Las infecciones

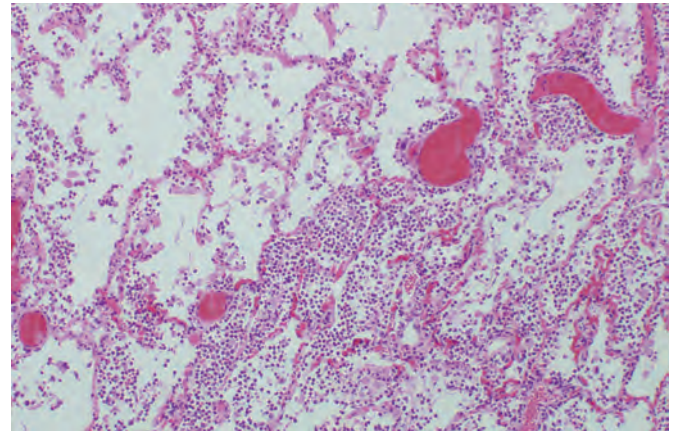


FIGURA 8-19 Absceso estafilocócico del pulmón con infiltrado neutrofílico extenso y destrucción de los alvéolos (compárese con la figura 8-7).

del lecho de la uña (**paroniquia**) o de la cara palmar de la punta de los dedos (**panadizo**) son especialmente dolorosas. Pueden aparecer tras un traumatismo o en relación con astillas incrustadas y, si son lo suficientemente profundas, destruyen el hueso de la falange terminal o desprenden la uña del dedo.

Las infecciones pulmonares estafilocócicas (fig. 8-19) tienen un infiltrado polimorfonuclear similar al del neumococo (v. fig. 8-7), pero causan mucha más destrucción tisular. Las infecciones pulmonares por *S. aureus* generalmente aparecen en personas con una fuente hematógena, como un trombo infectado, o un trastorno predisponente, como la gripe.

El **síndrome estafilocócico de la piel escaldada**, también llamado **enfermedad de Ritter**, aparece más frecuentemente en niños con infecciones estafilocócicas de la nasofaringe o la piel. Existe un exantema similar a una quemadura solar que se disemina por todo el cuerpo y evoluciona hasta bullas frágiles que conducen a una pérdida cutánea parcial o total. La descamación de la epidermis en el síndrome estafilocócico de la piel escaldada se produce a nivel de la capa granulosa, lo que lo distingue de la necrólisis epidérmica tóxica o enfermedad de Lyell, que es secundaria a hipersensibilidad a fármacos y causa descamación a nivel de la unión dermoepidérmica (v. capítulo 25).

La resistencia a antibióticos es un problema creciente en el tratamiento de las infecciones por *S. aureus*. *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) es resistente a todos los inhibidores de la síntesis de la pared celular betalactámicos disponibles actualmente (que incluyen las penicilinas y cefalosporinas). Hasta hace poco tiempo, el SARM se encontraba principalmente en infecciones asociadas a la atención sanitaria, pero las infecciones por SARM adquiridas en la comunidad se han hecho frecuentes ahora en muchas áreas.⁶⁴ Como resultado, el tratamiento empírico de las infecciones estafilocócicas con antibióticos betalactámicos se ha hecho menos eficaz. El SARM adquirido en la comunidad produce frecuentemente una potente toxina que daña la membrana y mata los leucocitos, y puede hacer estas cepas de *S. aureus* particularmente virulentas.



FIGURA 8-20 Erisipela estreptocócica.

Infecciones estreptocócicas y enterocócicas

Los estreptococos son cocos grampositivos que crecen en pares o cadenas y causan una miríada de infecciones supurativas de la piel, la orofaringe, los pulmones y las válvulas cardíacas. También son responsables de una serie de síndromes postinfecciosos, incluyendo fiebre reumática (v. capítulo 12), glomerulonefritis por inmunocomplejos (v. capítulo 20) y eritema nudoso (v. capítulo 25). Los estreptococos β -hemolíticos se clasifican en varios tipos según sus antígenos de superficie hidrocarbonados (Lancefield). *S. pyogenes* (grupo A) causa faringitis, escarlatina, erisipela, impétigo, fiebre reumática, SST y glomerulonefritis. *S. agalactiae* (grupo B) coloniza el aparato genital femenino y causa sepsis y meningitis en neonatos y corioamnionitis en el embarazo. *S. pneumoniae*, el estreptococo α -hemolítico más importante, es una causa frecuente de neumonía adquirida en la comunidad y meningitis en adultos. Los estreptococos del grupo *viridans* incluyen varias especies de estreptococos α -hemolíticos y no hemolíticos que son normales en la flora oral y también son una causa frecuente de endocarditis. Finalmente *S. mutans* es la principal causa de caries dental. Las infecciones estreptocócicas se diagnostican mediante cultivo y por la prueba rápida de antígeno para la faringitis.

Los enterococos también son cocos grampositivos que crecen en cadenas. Los enterococos a menudo son resistentes a los antibióticos utilizados frecuentemente y son una causa significativa de endocarditis e infecciones de vías urinarias.

Patogenia. Las diferentes especies de estreptococos producen muchos factores de virulencia y toxinas. *S. pyogenes*, *S. agalactiae* y *S. pneumoniae* tienen cápsulas que resisten la fagocitosis. *S. pyogenes* también expresa proteína M, una proteína de superficie que evita que las bacterias sean fagocitadas, y una peptidasa C5a del complemento que degrada este péptido quimiotáctico.⁶⁴ *S. pyogenes* segrega una exotoxina pirógena codificada por un fago que causa la fiebre y el exantema de la escarlatina. La fiebre reumática aguda postestreptocócica probablemente está causada por anticuerpos antiestreptocócicos contra la proteína M y células T que tienen reacción cruzada con proteínas cardíacas.⁶⁶ *S. pyogenes* virulentos se han denominado las bacterias comedoras de carne porque causan una fascitis necrotizante rápidamente progresiva. La neumolisina es una proteína bacteriana citosólica que se libera con la degradación de *S. pneumoniae*.⁶⁷ La neumolisina se inserta en las membranas celulares del anfitrión y las lisa, incrementando grandemente el daño tisular. Esta

toxina también activa la vía clásica del complemento, reduciendo el complemento disponible para la opsonización de las bacterias. *S. mutans* produce caries al metabolizar la sucrosa hasta ácido láctico (que causa desmineralización del esmalte dentario) y por la secreción de glucanos de alto peso molecular que promueven la agregación de las bacterias y la formación de la placa.

Los enterococos tienen una cápsula antifagocitaria y producen enzimas que degradan los tejidos del anfitrión, pero son bacterias de virulencia relativamente baja. La aparición de los enterococos como patógenos se debe principalmente a su resistencia a los antibióticos, incluyendo el antibiótico de amplio espectro vancomicina.

Morfología. Las infecciones estreptocócicas se caracterizan por infiltrados neutrofílicos intersticiales difusos con mínima destrucción de los tejidos del anfitrión. Las lesiones cutáneas causadas por estreptococos (forúnculos, carbuncos e impétigo) recuerdan las de estafilococos, aunque los estreptococos causan con menor probabilidad la formación de abscesos delimitados.

La **erisipela** es más frecuente entre personas de mediana edad en climas templados y está causada por las exotoxinas de la infección superficial por *S. pyogenes*. Se caracteriza por tumefacción cutánea eritematosa de rápida diseminación que puede comenzar en la cara o, menos frecuentemente, en el cuerpo o una extremidad. El exantema tiene un borde serpiginoso claro, bien delimitado, y puede formar una distribución «en mariposa» en la cara (fig. 8-20). En el examen histológico existe una reacción inflamatoria neutrofílica edematosa, difusa en la dermis y la epidermis que se extiende a los tejidos subcutáneos. Pueden formarse microabscesos, pero la necrosis tisular generalmente es mínima.

La **faringitis estreptocócica**, que es el principal antecedente de la glomerulonefritis postestreptocócica (v. capítulo 20), está caracterizada por edema, tumefacción epiglótica y abscesos puntiformes en las criptas amigdalinas, en ocasiones acompañados de linfadenopatías cervicales. La tumefacción asociada a una infección faríngea grave puede afectar las vías respiratorias, especialmente si existe formación de abscesos periamigdalinos o retrofaringeos.

La **escarlatina**, asociada a la faringitis causada por *S. pyogenes*, es más frecuente entre los 3 y 15 años de edad. Se manifiesta por un exantema eritematoso puntiforme que es más prominente sobre el tronco y la cara interna de los brazos y las piernas. La cara también está afectada, pero generalmente una pequeña zona alrededor de la boca queda relativamente respetada y produce palidez perioral. La inflamación de la piel generalmente se asocia a hiperqueratosis y descamación durante la defervescencia.

S. pneumoniae es una importante causa de neumonía lobular (descrita en el capítulo 15 y mostrada en la figura 8-7).

Difteria

La difteria está causada por *Corynebacterium diphtheriae*, un bacilo grampositivo delgado con extremos en forma de mazo que pasa de una persona a otra a través de aerosoles o de los exudados cutáneos. *C. diphtheriae* puede comportarse de forma asintomática o causar enfermedades que varían desde lesiones cutáneas en heridas

desatendidas de tropas de combate en los trópicos hasta un síndrome muy grave que incluye la formación de una membrana faríngea dura y lesión del corazón, los nervios y otros órganos mediada por toxina. *C. diphtheriae* produce sólo una toxina, que es una toxina A-B codificada por un fago que bloquea la síntesis de proteínas por la célula anfitriona.⁶⁸ El fragmento A realiza su acción catalizando la transferencia covalente de adenosina difosfato (ADP)-ribosa al factor de elongación 2 (EF-2). Esto inhibe la función de EF-2, que es esencial para la traducción del ARNm en proteína. Una sola molécula de toxina diftérica puede matar una célula mediante ADP-ribosilación, y por tanto inactivación, de más de un millón de moléculas de EF-2. La inmunización con toxoide diftérico (toxina fijada con formalina) no previene la colonización con *C. diphtheriae* pero protege a las personas inmunizadas de los efectos letales de la toxina.

Morfología. *C. diphtheriae* inhalado prolifera en el lugar de fijación a la mucosa de la nasofaringe, orofaringe, laringe o tráquea, pero también forma lesiones satélites en el esófago o las vías respiratorias bajas. La liberación de exotoxina causa necrosis del epitelio acompañada de la aparición en torrente de un exudado fibrinosupurativo denso. La coagulación de este exudado en la superficie necrótica ulcerada crea una membrana superficial dura de color gris sucio a negro (fig. 8-21). La infiltración neutrofílica en los tejidos subyacentes es intensa y se acompaña de congestión vascular marcada, edema intersticial y exudación de fibrina. Cuando la membrana se separa de su lecho inflamado y vascularizado, pueden producirse hemorragia y asfixia. Con el control de la infección, la membrana se expulsa con la tos o se elimina por digestión enzimática, y la reacción inflamatoria remite.

Aunque la invasión bacteriana permanece localizada, la hiperplasia generalizada del bazo y los ganglios linfáticos

continúa como consecuencia de la entrada de exotoxina soluble en la sangre. La exotoxina puede causar cambios grasos en el miocardio con necrosis aislada de miofibras, polineuritis con degeneración de las vainas de mielina y cilindros axónicos y (menos frecuentemente) cambios grasos y necrosis focal de las células parenquimatosas del hígado, los riñones y las suprarrenales.

Listeriosis

Listeria monocytogenes es un bacilo intracelular facultativo grampositivo que causa infecciones graves transmitidas por los alimentos. Las miniepidemias de infección por *L. monocytogenes* se han relacionado con productos lácteos, pollo y perritos calientes. Las mujeres gestantes y sus neonatos, los ancianos y las personas inmunodeprimidas (p. ej., receptores de trasplantes o pacientes con sida) son particularmente susceptibles a la infección grave por *L. monocytogenes*. En mujeres embarazadas (y en ovejas y vacas gestantes), *L. monocytogenes* causa una amnionitis que puede dar lugar a aborto, mortinato o sepsis neonatal. En neonatos, *L. monocytogenes* puede causar enfermedad diseminada (granulomatosis infantiséptica) y una meningitis exudativa, las cuales se observan también en adultos inmunodeprimidos.

L. monocytogenes tiene proteínas ricas en leucina en su superficie llamadas *internalinas* que se unen a E-cadherina de las células epiteliales del anfitrión e inducen la internalización de la bacteria.⁶⁹ Dentro de la célula, la bacteria escapa del fagolisosoma unido a la membrana por la acción de una proteína formadora de poros, la listeriolisina O, y de dos fosfolipasas.²² En el citoplasma de la célula anfitriona, ACTA, una proteína de la superficie bacteriana, se une a las proteínas del citoesqueleto de la célula anfitriona e induce la polimerización de la actina, lo que impulsa a las bacterias hacia el interior de las células adyacentes no infectadas del anfitrión. Los macrófagos en reposo, que internalizan *L. monocytogenes* a través de C3 activado en la superficie bacteriana, no consiguen matar a las bacterias. Por el contrario, los macrófagos que son activados por IFN- γ fagocitan y matan a las bacterias. Por tanto la protección contra *L. monocytogenes* está mediada en gran medida por el IFN- γ producido por los linfocitos NK y los linfocitos T.

Morfología. En las infecciones humanas agudas, *L. monocytogenes* provoca un patrón exudativo de inflamación con numerosos neutrófilos. La meningitis que causa es macroscópica y microscópicamente indistinguible de la causada por otras bacterias piógenas (v. capítulo 28). El hallazgo de bacilos grampositivos, en su mayoría intracelulares, en el LCR es virtualmente diagnóstico. En neonatos y adultos inmunodeprimidos pueden encontrarse lesiones más variadas. Los abscesos focales alternan con nódulos grisáceos o amarillos que representan detritos tisulares basófilos amorfos necróticos. Estos pueden aparecer en cualquier órgano, incluyendo el pulmón, el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. En infecciones de mayor duración, los macrófagos aparecen en gran número, pero los granulomas son raros. Los lactantes nacidos con una sepsis por *L. monocytogenes* a menudo tienen un exantema rojo papuloso en las extremidades, y pueden observarse abscesos por listeria en la placenta. Un frotis del meconio demostrará los gérmenes grampositivos.

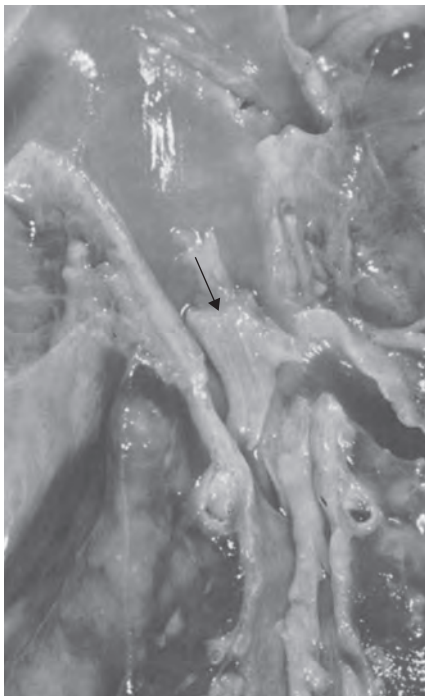


FIGURA 8-21 Membrana de difteria (flecha) situada sobre un bronquio transversal.

Carbunco

Bacillus anthracis es una bacteria grampositiva grande en forma de bastón que forma esporas. Estas bacterias son patógenos frecuentes en animales de granja y salvajes que tienen contacto con tierra contaminada con esporas de *B. anthracis*. Las esporas del carbunco pueden triturarse hasta formar un polvo fino, fabricando una potente arma biológica. Existen entre 20.000 y 100.000 casos de carbunco cada año y el uso reciente del microbio como agente de bioterrorismo ha aumentado la preocupación acerca del mismo. En 1979, la liberación accidental de esporas de *B. anthracis* en un instituto de investigación militar en Rusia mató a 66 personas. En 2001, 22 personas en EE. UU. se infectaron con *B. anthracis*, en su mayor parte a través de esporas repartidas con el correo.

B. anthracis se adquiere típicamente a través de la exposición a animales o productos animales como lana o pieles.⁷⁰ Existen tres síndromes principales de carbunco.

- El **carbunco cutáneo**, que constituye el 95% de las infecciones de aparición natural, comienza como una pápula pruriginosa indolora que desarrolla una vesícula en 2 días. A medida que la vesícula aumenta de tamaño, puede aparecer un edema llamativo a su alrededor, y se desarrollan linfadenopatías regionales. Después la vesícula se rompe y la úlcera que queda se cubre con una escara negra característica que se seca y se cae a medida que la persona se recupera. La bacteriemia es rara en el carbunco cutáneo.
- El **carbunco por inhalación** ocurre cuando se inhalan las esporas. El organismo es transportado por los fagocitos hasta los ganglios linfáticos donde las esporas germinan y la liberación de toxinas causa una mediastinitis hemorrágica. Después de una enfermedad prodrómica de 1 a 6 días, caracterizada por fiebre, tos y dolor torácico o abdominal, se produce de forma abrupta un aumento de la fiebre con hipoxia y sudoración. Frecuentemente se desarrolla meningitis por carbunco debida a una bacteriemia. El carbunco por inhalación provoca rápidamente shock y frecuentemente la muerte en 1 o 2 días.
- El **carbunco digestivo** es una forma infrecuente de esta infección que generalmente se contrae por comer carne poco hecha contaminada con *B. anthracis*. Inicialmente la persona tiene náuseas, dolor abdominal y vómitos, seguidos por diarrea sanguinolenta grave. La mortalidad supera el 50%.

Patogenia. *Bacillus anthracis* produce toxinas potentes y tiene una cápsula de poliglutamato, que es antifagocitaria. El modo de acción de la toxina del carbunco es bien conocido⁸⁵ (fig. 8-22). Tiene subunidades A y B. La subunidad B también se conoce como *antígeno protector*, porque los anticuerpos contra esta proteína protegen a los animales contra la toxina. El antígeno protector se une a una proteína de la superficie celular y después una proteasa del anfitrión recorta un fragmento de 20 kD de la subunidad B. El fragmento restante de 63 kD se autoasocia para formar un heptámero. La toxina del carbunco tiene dos subunidades A alternantes: el factor de edema (FE) y el factor letal (FL), denominados según el efecto de la toxina en animales de experimentación. Tres subunidades A se unen al heptámero B y este complejo sufre endocitosis en la célula anfitriona. El bajo pH del endosoma causa un cambio de conformación del heptámero B que entonces forma un canal selectivo en la membrana del endosoma a través del cual el FE y el FL se desplazan hacia el citoplasma. En el citoplasma, el FE se une a calcio y calmodulina para formar una adenilato ciclasa. El FE activo convierte el ATP en adenosina monofosfato cíclica (AMPc), una importante molécula

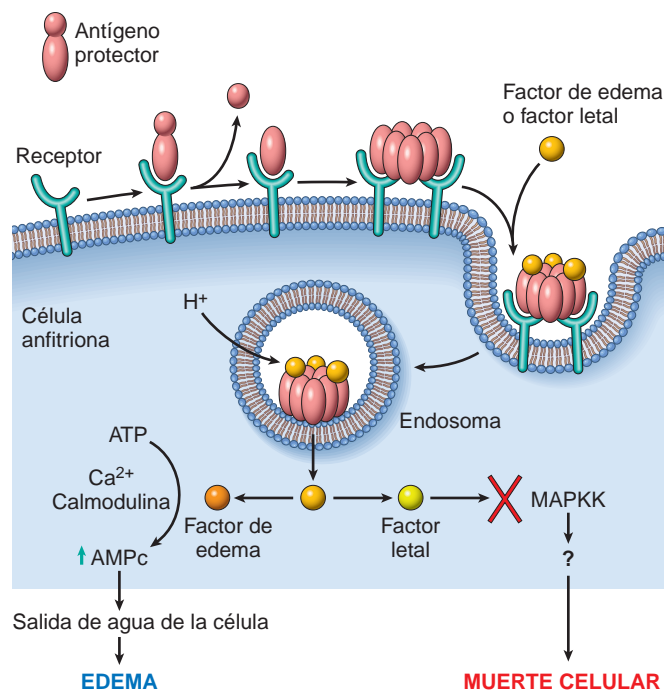


FIGURA 8-22 Mecanismo de acción de las toxinas del carbunco. (Adaptado de Mourez M et al.: 2001: a year of major advances in anthrax toxin research. Trends Microbiol 10:287, 2002.)

de señal que estimula la salida de agua de la célula, conduciendo a edema intersticial. El FL tiene un mecanismo de acción diferente. El FL es una proteasa que destruye las cinasas de proteína cinasa activada por mitógenos (MAPKK). Estas cinasas regulan la actividad de las MAPK que son reguladores importantes del crecimiento y la diferenciación celular (v. capítulo 3). El mecanismo de muerte celular debido a la disregulación de las MAPK no se conoce.

Morfología. Las lesiones de carbunco en cualquier localización se caracterizan por necrosis e inflamación exudativa con infiltración de neutrófilos y macrófagos. La presencia de bacterias extracelulares grampositivas grandes en forma de furgón, dispuestas en cadenas, que se observan histopatológicamente o en los cultivos recogidos, debe sugerir el diagnóstico.

El carbunco por inhalación causa numerosos focos de hemorragia en el mediastino con ganglios linfáticos hiliares y peribronquiales hemorrágicos y aumentados de tamaño.⁷² El examen microscópico de los pulmones muestra típicamente una neumonía intersticial perihiliar con infiltración de macrófagos y neutrófilos y vasculitis pulmonar. Las lesiones hemorrágicas asociadas a vasculitis también están presentes en cerca de la mitad de los casos. Los ganglios linfáticos mediastínicos muestran linfocitosis, macrófagos con linfocitos apoptóticos fagocitados y un edema rico en fibrina (fig. 8-23). *B. anthracis* está presente predominantemente en los capilares y vénulas alveolares y, en menor grado, en el espacio alveolar. En los casos mortales, *B. anthracis* es evidente en múltiples órganos (bazo, hígado, intestinos, riñones, glándulas suprarrenales y meninges).

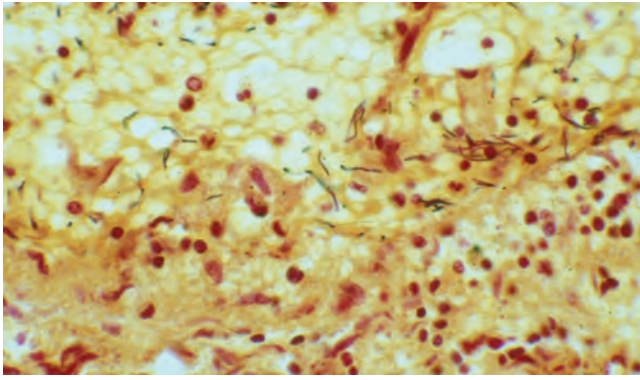


FIGURA 8-23 *Bacillus anthracis* en el seno subcapsular de un ganglio linfático hilar de un paciente que falleció por un carbunco por inhalación. (Por cortesía del Dr. Lev Grinberg, Department of Pathology, Hospital 40, Ekaterinburg, Russia and Dr. David Walker, UTMB Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, Galveston, TX.)

Nocardia

Nocardia son bacterias grampositivas aerobias que crecen en cadenas ramificadas características. En cultivo, *Nocardia* forma finos filamentos aéreos que recuerdan a hifas. A pesar de esta similitud morfológica con los hongos, *Nocardia* son verdaderas bacterias.

Nocardia se encuentra en el suelo y causa infecciones oportunistas en personas inmunodeprimidas.⁷³ *Nocardia asteroides* causa infecciones respiratorias, mientras que otras especies, principalmente *Nocardia brasiliensis*, infectan la piel. Una quinta parte de las infecciones por *N. asteroides* afecta al SNC, supuestamente después de la diseminación desde los pulmones. La mayoría de los pacientes con *N. asteroides* tiene defectos de la inmunidad mediada por los linfocitos T, a menudo debido a uso prolongado de corticoesteroides o infección por VIH, o a diabetes mellitus. La infección respiratoria por *N. asteroides* causa una enfermedad indolente con fiebre, pérdida de peso y tos, que puede confundirse con una tuberculosis o una neoplasia maligna. Las infecciones del SNC por *N. asteroides* también son insidiosas y causan diversas deficiencias neurológicas dependiendo de la localización de la infección. Las infecciones cutáneas tienen una gama de manifestaciones que van desde infecciones rápidamente progresivas que asemejan las producidas por *Staphylococcus* o *Streptococcus* hasta lesiones lentamente progresivas.

Morfología. *Nocardia* aparece en el tejido como organismos grampositivos delgados dispuestos en filamentos ramificados (fig. 8-24). La tinción irregular da a los filamentos un aspecto de abalorios. *Nocardia* se tiñe con tinciones acidorresistentes modificadas (tinción de Fite-Faraco), al contrario que *Actinomyces*, que puede parecer similar con la tinción de Gram del tejido. En cualquier lugar de infección, *Nocardia* provoca una respuesta supurativa con licuefacción central y granulación y fibrosis circundantes. No se forman granulomas.

INFECCIONES POR BACTERIAS GRAMNEGATIVAS

En este apartado sólo se consideran unas pocas bacterias gramnegativas. En los capítulos apropiados de sistemas orgánicos se tratan una serie de patógenos gramnegativos importantes, incluyendo las causas bacterianas de infecciones digestivas y de las vías urinarias.

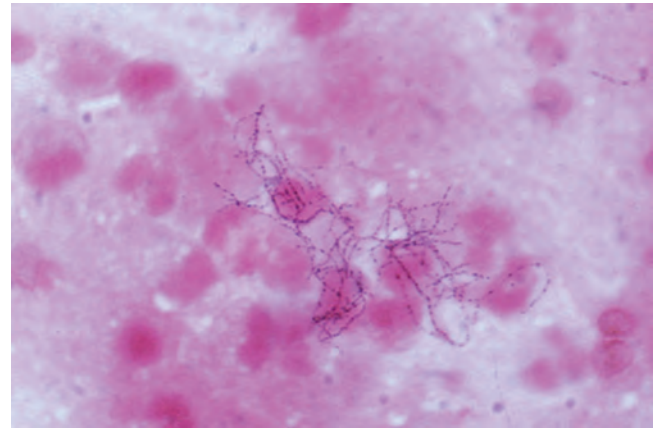


FIGURA 8-24 *Nocardia asteroides* en una muestra de esputo teñida con Gram. Obsérvense los organismos grampositivos en cadenas de abalorios ramificadas y los leucocitos. (Por cortesía de la Dra. Ellen Jo Baron, Stanford University Medical Center, Stanford, CA.)

Los organismos gramnegativos anaerobios se consideran más tarde en este capítulo. Las infecciones bacterianas gramnegativas generalmente se diagnostican mediante cultivo.

Infecciones por Neisseria

Neisseria son diplococos gramnegativos que están aplanados en los lados contiguos, dando a la pareja la forma de un grano de café (v. fig. 8-3E). Estas bacterias aerobias tienen requerimientos nutricionales estrictos y crecen mejor en medios enriquecidos como agar-sangre lisado de carnero (agar «chocolate»). Las dos especies clínicamente significativas de *Neisseria* son *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae*.

N. meningitidis es una causa significativa de meningitis bacteriana, particularmente en los niños menores de 2 años de edad. El organismo es un colonizador frecuente de la orofaringe y se disemina por vía respiratoria. Aproximadamente el 10% de la población es colonizada en un momento dado, y cada episodio de colonización dura, como media, varios meses. Una respuesta inmunitaria conduce a la eliminación del organismo en la mayoría de las personas, y esta respuesta es protectora contra la enfermedad adicional por el mismo serotipo de bacterias. Existen al menos 13 serotipos de *N. meningitidis*. La enfermedad invasiva ocurre principalmente cuando la población se encuentra con nuevas cepas para las que no está inmunizada, como puede ocurrir en niños pequeños o adultos jóvenes que viven en alojamientos concurridos como barracones militares o internados de colegios. La enfermedad por *N. meningitidis* es endémica en EE. UU., pero en África subsahariana periódicamente aparecen epidemias que causan miles de muertes.⁷⁴

Incluso en ausencia de inmunidad preexistente, sólo una pequeña fracción de la población infectada por *N. meningitidis* desarrolla meningitis. Las bacterias deben invadir las células epiteliales respiratorias y viajar hasta el lado basolateral de las células para entrar en la sangre.⁷⁵ En la sangre, la cápsula bacteriana inhibe la opsonización y destrucción de las bacterias por las proteínas del complemento. A pesar de esto, la importancia del complemento como primera línea de defensa contra *N. meningitidis* se demuestra por el aumento de frecuencia de infección seria entre personas que tienen defectos hereditarios de las proteínas del complemento (C5 a C9) que forman el complejo de ataque a la membrana. Si *N. meningitidis* escapa de la respuesta del anfitrión, las consecuencias pueden ser graves. Aunque el tratamiento antibiótico de la meningitis ha

reducido mucho la mortalidad de la infección por *N. meningitidis*, la tasa de muerte es aún de aproximadamente un 10%. La patología de la meningitis piógena se trata en el capítulo 28.

N. gonorrhoeae es una causa importante de enfermedad de transmisión sexual (ETS), infectando aproximadamente 700.000 personas cada año en EE. UU. Es la segunda causa sólo después de *C. trachomatis* como agente causal bacteriano de ETS. La infección en los hombres causa uretritis. En las mujeres, la infección por *N. gonorrhoeae* a menudo es asintomática y por tanto pasa desapercibida. La infección no tratada puede conducir a enfermedad inflamatoria pélvica que puede causar infertilidad o gestación ectópica (v. capítulo 22). La infección se diagnostica mediante pruebas de PCR, además de cultivo.

Aunque la infección por *N. gonorrhoeae* generalmente se manifiesta localmente en la mucosa genital o cervical, la faringe o el ano-recto, pueden aparecer infecciones diseminadas. Como *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae* es mucho más probable que se disemine en personas que carecen de proteínas del complemento que forman el complejo de ataque a la membrana. La infección diseminada en adultos y adolescentes generalmente causa artritis séptica acompañada por un exantema de pápulas y pústulas hemorrágicas. La infección neonatal por *N. gonorrhoeae* causa ceguera y, raramente, sepsis. La infección ocular, que puede prevenirse mediante la instilación de nitrato de plata o antibióticos en los ojos del recién nacido, sigue siendo una causa importante de ceguera en algunas naciones en desarrollo.

Patogenia. *Neisseria* usa la variación antigénica como estrategia para escapar a la respuesta inmunitaria. La existencia de múltiples serotipos de *N. meningitidis* da lugar a meningitis en algunas personas con la exposición a una nueva cepa, como se comentó anteriormente. Además, las especies de *Neisseria* también generan variación antigénica mediante mecanismos genéticos especiales que permiten que un único clon bacteriano cambie los antígenos que expresa (v. más adelante) y escape a las defensas inmunitarias.¹⁹ Los organismos de *Neisseria* se adhieren a las células epiteliales no ciliadas y las invaden en el lugar de entrada (nasofaringe, uretra o cuello uterino). Dos proteínas de superficie de *Neisseria*, las cuales unen la bacteria a las células del anfitrión, sufren variación antigénica a través de diferentes mecanismos. Aunque ambas, *N. meningitidis* y *N. gonorrhoeae* usan estos mecanismos, parecen ser más importantes en *N. gonorrhoeae*.

- Las proteínas de los *pili* se alteran por *recombinación genética*. La adherencia de *N. gonorrhoeae* a las células epiteliales está mediada inicialmente por *pili* largos que se unen a CD46, una proteína reguladora del complemento que se expresa en todas las células nucleadas humanas. Los *pili* están compuestos por polipéptidos codificados por el gen de los *pili*, que consta de una secuencia promotora y secuencias codificadoras para 10-15 variantes de proteínas de los *pili*. En algún momento en el tiempo, sólo una de estas secuencias codificadoras se yuxtapone a la promotora, permitiendo que se exprese. Periódicamente, la recombinación homóloga lanza una de las otras secuencias codificadoras cerca de la promotora, dando lugar a la expresión de una variante de *pili* diferente. En ocasiones sólo se intercambia parte de la segunda secuencia codificadora, creando una variante quimérica completamente nueva.
- *N. gonorrhoeae* tiene tres o cuatro genes para proteínas OPA, y *N. meningitidis* tiene hasta 12. Las proteínas OPA (así llamadas porque hacen opacas las colonias bacterianas) se localizan en la membrana externa de las bacterias. Aumentan la unión de los organismos de *Neisseria* a las células epiteliales y promueven la entrada de las bacterias en las células. Cada gen OPA tiene varias repeticiones de una secuencia de cinco nucleótidos, que frecuentemente están deletionadas o duplicadas. Estos cambios desplazan el marco de

lectura del gen de modo que codifica nuevas secuencias. Las adiciones y deletiones también introducen codones de parada que determinan si cada gen OPA se expresa o se silencia. Esto permite a *N. gonorrhoeae* expresar ninguno, uno o varios genes OPA a la vez.

Tosferina

La tosferina, causada por el cocobacilo gramnegativo *Bordetella pertussis*, es una enfermedad aguda muy contagiosa caracterizada por paroxismos de tos violenta seguida de un «quejido» inspiratorio agudo. La vacunación para *B. pertussis*, bien con bacterias muertas o bien la vacuna acelular más nueva, ha sido eficaz para prevenir la tosferina. Desde la década de 1980, sin embargo, la frecuencia de tosferina ha ido aumentando en EE. UU. particularmente en adolescentes y adultos, a pesar de la frecuencia elevada de forma mantenida de vacunación.⁷⁶ La causa de este incremento no se conoce, pero la divergencia antigénica entre las cepas clínicas y las cepas vacunales y la disminución de la inmunidad en adultos jóvenes pueden influir. En zonas del mundo en desarrollo donde la vacunación no se practica ampliamente, la tosferina mata cientos de miles de niños cada año. El diagnóstico se establece mejor mediante PCR porque el cultivo es menos sensible.

Patogenia. *Bordetella pertussis* coloniza el borde en cepillo del epitelio bronquial y también invade los macrófagos. La expresión coordinada de factores de virulencia está regulada por el locus del gen de virulencia de *Bordetella* (*bvg*).⁷⁷ BVGS es una proteína transmembrana que «detecta» señales que inducen la expresión de factores de virulencia. Con la activación, BVGS fosforila la proteína BVGA, que regula la transcripción de ARNm para adhesinas y toxinas. La hema-glutinina filamentosa adhesina se une a los hidratos de carbono de la superficie de las células epiteliales respiratorias, así como a las integrinas CR3 (Mac-1) de los macrófagos. La toxina de la tos ferina es una exotoxina compuesta de cinco proteínas diferentes, incluyendo un péptido catalítico S1 que muestra homología con los péptidos catalíticos de la toxina del cólera y la toxina termolábil de *E. coli*.⁷⁸ Como la toxina del cólera, la toxina de la tosferina ADP-ribosila e inactiva las proteínas que se unen a nucleótidos de guanina, de modo que estas proteínas G ya no transducen señales desde los receptores de la membrana plasmática del anfitrión. La toxina producida por *B. pertussis* paraliza los cilios, afectando así a una importante defensa pulmonar.

Morfología. Las bacterias *Bordetella* causan una laringotraqueobronquitis que en casos graves se caracteriza por erosión de la mucosa bronquial, hiperemia y un exudado mucopurulento copioso (fig. 8-25). A menos que se sobreinfecten, los alvéolos pulmonares permanecen abiertos e intactos. En paralelo con una llamativa linfocitosis periférica (hasta un 90%), existe hiperplasia y aumento de tamaño de los folículos linfoides mucosos y de los ganglios linfáticos peribronquiales.

Infección por pseudomonas

Pseudomonas aeruginosa es un bacilo gramnegativo aerobio oportunista que es un patógeno mortal frecuente en personas con fibrosis quística, quemaduras graves o neutropenia.⁹³ Muchas personas con fibrosis quística fallecen de insuficiencia respiratoria secundaria a infección crónica por *P. aeruginosa*. *P. aeruginosa* puede ser muy resistente a antibióticos, haciendo estas infecciones difíciles de tratar. *P. aeruginosa* a menudo infecta quemaduras cutáneas extensas que



FIGURA 8-25 Tosferina que muestra una neblina de bacilos (flechas) enredados con los cilios de las células epiteliales bronquiales.

pueden ser una fuente de sepsis. *P. aeruginosa* es una causa frecuente de infecciones adquiridas en el hospital; se ha cultivado a partir de lavabos, tubos de respiradores, cunas e incluso frascos de antiséptico. *P. aeruginosa* también causa queratitis corneal en portadores de lentes de contacto, endocarditis y osteomielitis en adictos a drogas intravenosas, otitis externa (oreja de nadador) en individuos sanos y otitis externa grave en diabéticos.

Patogenia. *P. aeruginosa* tiene *pili* y proteínas de adherencia que se unen a las células epiteliales y la mucina pulmonar, y expresa una endotoxina que causa los síntomas y signos de sepsis por gramnegativos. *Pseudomonas* también tiene una serie de factores de virulencia distintivos. En los pulmones de personas con fibrosis quística, estas bacterias segregan un exopolisacárido mucoso llamado *alginate*, formando una biopelícula viscosa que protege las bacterias de los anticuerpos, el complemento, los fagocitos y los antibióticos. Los organismos también segregan una exotoxina y varios factores de virulencia más. La exotoxina A, como la toxina diftérica, inhibe la síntesis proteica mediante ADP-ribosilación de la proteína ribosomal EF-2.⁸⁰ *P. aeruginosa* también libera exoenzima S que ADP-ribosila RAS y otras proteínas G que regulan el crecimiento y el metabolismo celular. Los organismos también segregan una fosfolipasa C que lisa los eritrocitos y degrada el surfactante pulmonar, y una elastasa que degrada las IgG y las proteínas de la matriz extracelular. Estas enzimas pueden ser importantes en la invasión tisular y en la destrucción de la córnea en la queratitis. Finalmente, *P. aeruginosa* produce compuestos que contienen hierro y son extremadamente tóxicos para las células endoteliales y por tanto pueden causar las lesiones vasculares que son características de esta infección.⁸¹

Morfología. *Pseudomonas* causa una **neumonía necrosante** que se distribuye por las vías respiratorias terminales con un patrón en flor de lis, con centros necróticos llamativamente pálidos y áreas periféricas hemorrágicas rojas. En el examen microscópico, las masas de organismos oscurecen el tejido como una neblina azulada, concentrándose en las paredes de los vasos sanguíneos, donde las células anfitrionas sufren necrosis por coagulación (fig. 8-26). Este cuadro de vasculitis por gramnegativos acompañada por trombosis y hemorragia, aunque no patognomónico, es muy sugerente de infección por *P. aeruginosa*.

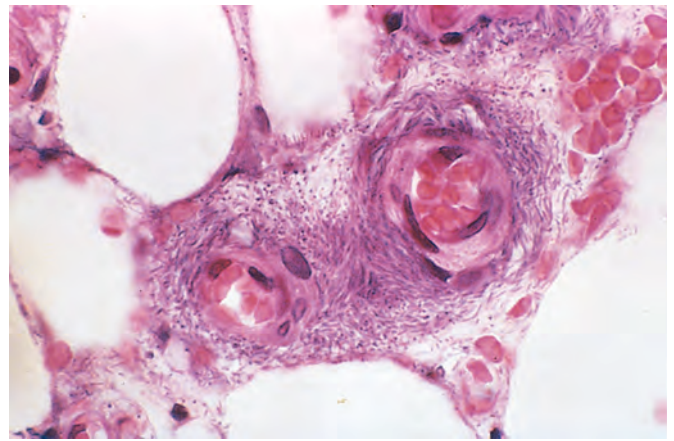


FIGURA 8-26 Vasculitis por *Pseudomonas* en la que las masas de organismos forman una neblina azul perivascular.

La obstrucción bronquial causada por el taponamiento con moco y la subsiguiente infección por *P. aeruginosa* son complicaciones frecuentes de la fibrosis quística. A pesar del tratamiento antibiótico y de la respuesta inmunitaria del anfitrión, la infección crónica por *P. aeruginosa* puede dar lugar a bronquiectasias y fibrosis pulmonar (v. capítulo 15).

En las quemaduras cutáneas, *P. aeruginosa* prolifera extensamente, penetrando profundamente en las venas y diseminándose por vía hematogena. A menudo aparecen lesiones cutáneas ovaladas necróticas y hemorrágicas bien delimitadas, llamadas **ectima gangrenoso**. La coagulación intravascular diseminada (CID) es una complicación frecuente de la bacteriemia.

Peste

Yersinia pestis es una bacteria intracelular facultativa gramnegativa, que se transmite desde los roedores al hombre por picaduras de pulgas o, menos a menudo, de un ser humano a otro mediante aerosoles. Causa una infección invasiva, frecuentemente mortal, llamada *peste*. La peste, también llamada «muerte negra», causó tres grandes pandemias que se calcula mataron 100 millones de personas en Egipto y Bizancio en el siglo VI; un cuarto de la población de Europa en los siglos XIV y XV, y decenas de millones en India, Birmania y China al inicio del siglo XX. Actualmente, aparecen 1.000 a 3.000 casos de peste cada año en todo el mundo. Los roedores salvajes del oeste rural de EE. UU. están infectados por *Y. pestis*, y cada año aparecen 10 a 15 casos humanos. *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* son genéticamente similares a *Y. pestis*; estas bacterias causan ileítis y linfadenitis mesentérica y se transmiten por vía fecal-oral.

Las *yersinias* patógenas proliferan en el tejido linfático. Estos organismos tienen un complejo de genes llamado el virulón Yop, que permite a las bacterias matar los fagocitos del anfitrión.⁸² El virulón Yop codifica proteínas que se ensamblan en un sistema de secreción de tipo III que es una estructura hueca similar a una jeringa que se proyecta desde la superficie bacteriana, se une a las células del anfitrión e inyecta las toxinas bacterianas llamadas Yop (proteínas de cubierta externa de *Yersinia*) en el interior de la célula. YopE, YopH y YopT bloquean la fagocitosis inactivando las moléculas que regulan la polimerización de actina. YopJ inhibe las vías de señales, que son activadas por el LPS, bloqueando la producción de citocinas

inflamatorias. *Y. pestis* asegura su propia diseminación mediante la formación de una biopelícula que obstruye el intestino de la pulga infectada. La pulga debe regurgitar antes de alimentarse, y por tanto infecta al roedor o a la persona a la que está picando.

Morfología. *Yersinia pestis* causa aumento de tamaño de los ganglios linfáticos (bubones), neumonía o sepsis con neutrofilia llamativa. Las características histológicas distintivas incluyen: 1) proliferación masiva de los organismos; 2) aparición precoz de derrames ricos en proteínas y ricos en polisacáridos con pocas células inflamatorias pero con marcada tumefacción tisular; 3) necrosis de los tejidos y los vasos sanguíneos con hemorragia y trombosis, y 4) infiltrados neutrofilicos que se acumulan adyacentes a las áreas necróticas a medida que comienza la curación.

En la **peste bubónica** generalmente se encuentra la mordedura de una pulga infectada en las piernas y se caracteriza por una pequeña pústula o úlcera. Los ganglios linfáticos de drenaje aumentan espectacularmente de tamaño en unos pocos días y se vuelven blandos, pastosos y de color ciruela, y pueden infartarse o romperse a través de la piel. En la **peste neumónica** existe una bronconeumonía hemorrágica y necrosante confluyente y grave, a menudo con pleuritis fibrinosa. En la **peste septicémica** los ganglios linfáticos de todo el cuerpo, así como los órganos ricos en fagocitos mononucleares desarrollan focos de necrosis. Las bacteriemias fulminantes también inducen CID con hemorragias y trombos diseminados.

Chancroide (chancro blando)

El chancroide es una infección ulcerativa aguda de transmisión sexual causada por *Haemophilus ducreyi*.⁸³ La enfermedad es más frecuente en áreas tropicales y subtropicales entre grupos socioeconómicos bajos y en hombres que tienen contacto regular con prostitutas. *El chancroide es una de las causas más frecuentes de úlceras genitales en África y el sureste de Asia*, donde probablemente sirve como cofactor importante en la transmisión de la infección por VIH. El chancroide es infrecuente en EE. UU., con 20-50 casos por año comunicados por los CDC en los últimos años. El organismo debe cultivarse en condiciones especiales y las pruebas basadas en la PCR no están disponibles de forma amplia, de modo que el chancroide puede estar infradiagnosticado.

Morfología. Cuatro a siete días tras la inoculación la persona desarrolla una pápula eritematosa sensible a la palpación que afecta los genitales externos. En varones la lesión primaria generalmente está en el pene; en mujeres la mayoría de las lesiones aparecen en la vagina o en el área periuretral. En el curso de varios días la superficie de la lesión primaria se erosiona para producir una úlcera irregular que es probablemente más dolorosa en varones que en mujeres. A diferencia del chancro primario de la sífilis, la úlcera del chancroide no está indurada, y pueden existir múltiples lesiones. La base de la úlcera está cubierta por un exudado pastoso amarillo-grisáceo. Los ganglios linfáticos regionales, particularmente en la región inguinal, aumentan de tamaño y se

hacen sensibles a la palpación aproximadamente en el 50% de los casos al cabo de 1 a 2 semanas de la inoculación primaria. En los casos no tratados los ganglios inflamados y aumentados de tamaño (bubones) pueden erosionar la piel suprayacente para producir úlceras crónicas que drenan.

Microscópicamente, la úlcera del chancroide contiene una zona superficial de detritos neutrofilicos y fibrina, con una zona subyacente de tejido de granulación que contiene áreas de necrosis y vasos trombosados. Por debajo de la capa de tejido de granulación está presente un infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario denso. En ocasiones se demuestran cocobacilos con las tinciones de Gram o de plata, pero a menudo están ocultos por otras bacterias que colonizan la base de la úlcera.

Granuloma inguinal

El granuloma inguinal, o donovanosis, es una enfermedad inflamatoria crónica causada por *Klebsiella granulomatis* (anteriormente llamada *Calymmatobacterium donovani*), un cocobacilo encapsulado diminuto. El organismo se transmite sexualmente. El granuloma inguinal es infrecuente en EE. UU. y Europa occidental, pero es endémico en áreas rurales de ciertas regiones tropicales y subtropicales. Los casos no tratados se caracterizan por el desarrollo de cicatrización extensa, a menudo asociada con obstrucción linfática y linfedema (elefantiasis) de los genitales externos. El cultivo del organismo es difícil y los análisis de PCR aún están en desarrollo, de modo que el diagnóstico se establece por el examen microscópico de frotis o muestras de biopsia de la úlcera.

Morfología. El granuloma inguinal comienza como una lesión papulosa elevada en el epitelio escamoso estratificado húmedo de los genitales o, raramente, de la mucosa oral o la faringe. La lesión finalmente se ulcera y desarrolla abundante tejido de granulación que se manifiesta macroscópicamente como una masa protuberante, blanda e indolora. A medida que la lesión aumenta de tamaño, sus bordes se elevan e induran. En los casos no tratados pueden desarrollarse cicatrices desfigurantes y en ocasiones se asocian con estenosis uretrales, vulvares o anales. Los ganglios linfáticos regionales están típicamente preservados o sólo muestran cambios reactivos inespecíficos, en contraste con el chancroide.

El examen microscópico de las lesiones activas revela una hiperplasia epitelial marcada en los bordes de la úlcera, que en ocasiones imita un carcinoma (**hiperplasia pseudoepiteliomatosa**). En la base de la úlcera y por debajo del epitelio circundante está presente una mezcla de neutrófilos y células inflamatorias mononucleares. Los organismos pueden demostrarse en frotis del exudado teñidos con Giemsa como cocobacilos encapsulados diminutos (cuerpos de Donovan) en los macrófagos. Las tinciones de plata (p. ej., la tinción de Warthin-Starry) también pueden utilizarse para demostrar el organismo.

MICOBACTERIAS

Las bacterias del género *Mycobacterium* son bacilos aerobios delgados que crecen en cadenas rectas o ramificadas. Las micobacterias tienen una pared celular cérea única compuesta de ácido micólico,

que las hace *acidorresistentes*, lo que significa que retendrán las tinciones incluso con el tratamiento con una mezcla de ácido y alcohol. Las micobacterias son débilmente grampositivas.

Tuberculosis

Mycobacterium tuberculosis es responsable de la mayor parte de los casos de tuberculosis; el reservorio de la infección es el ser humano con tuberculosis activa. La tuberculosis orofaríngea e intestinal contraída por beber leche contaminada con *M. bovis* es rara en países donde la leche se pasteuriza de forma rutinaria, pero todavía se observa en los países que tienen vacas lecheras tuberculosas y leche no pasteurizada.

Epidemiología. Se calcula que la tuberculosis afecta a 1.700 millones de individuos en todo el mundo, con 8-10 millones de casos nuevos y 1,6 millones de muertes cada año, el segundo número de víctimas sólo tras la enfermedad por el VIH. La infección por VIH hace a las personas susceptibles a tuberculosis rápidamente progresiva; aproximadamente 10 millones de personas están infectadas tanto por VIH como por *M. tuberculosis*. Desde 1985 hasta 1992 el número de casos de tuberculosis en EE. UU. se incrementó en un 20% debido al aumento de la enfermedad en personas con VIH, inmigrantes y personas que viven en prisión o en albergues para personas sin hogar. Debido a los esfuerzos de salud pública, el número de casos de tuberculosis ha disminuido desde 1993. Actualmente se producen cada año unos 14.000 casos nuevos de tuberculosis activa en EE. UU., y cerca de la mitad de ellos aparecen en personas extranjeras.

La tuberculosis florece dondequiera que exista pobreza, hacinamiento y enfermedad debilitante crónica. En EE. UU. la tuberculosis es una enfermedad principalmente de ancianos, personas pobres de las ciudades y personas con sida. *Ciertos estados patológicos también incrementan el riesgo:* diabetes mellitus, linfoma de Hodgkin, enfermedad pulmonar crónica (particularmente silicosis), insuficiencia renal crónica, malnutrición, alcoholismo e inmunosupresión.

Es importante diferenciar la *infección* de la *enfermedad* por *M. tuberculosis*. La infección es la presencia de organismos que pueden o no causar enfermedad clínicamente significativa. La mayor parte de infecciones se adquieren por transmisión de persona a persona de los organismos transportados por el aire desde un caso activo hasta un anfitrión susceptible. En la mayoría de las personas la tuberculosis primaria es asintomática, aunque puede causar fiebre y derrame pleural. Generalmente la única evidencia de infección, si queda alguna, es un nódulo fibrocálcico diminuto en el lugar de la infección. Los organismos viables pueden permanecer inactivos en estas lesiones durante décadas. Si las defensas inmunitarias están bajas, la infección puede reactivarse para producir enfermedad contagiosa y potencialmente muy grave.

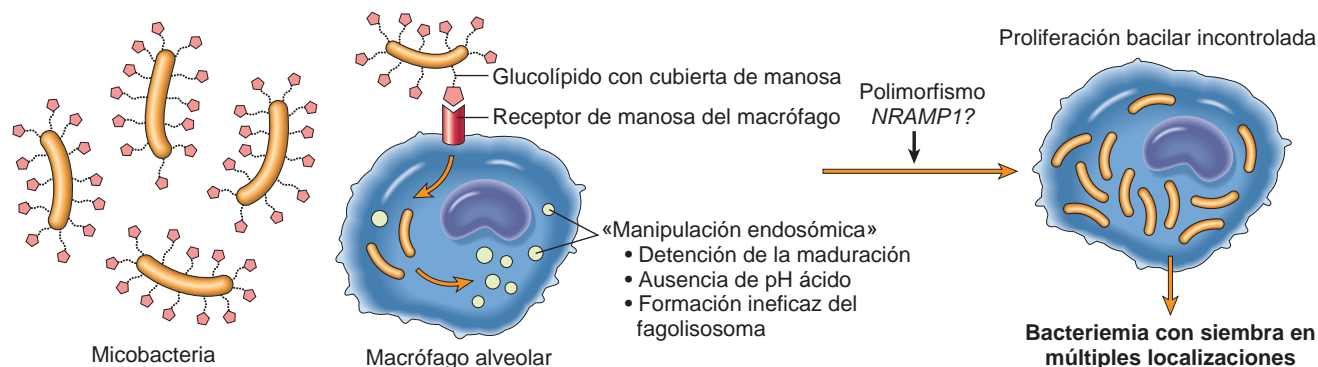
La infección típicamente conduce al desarrollo de hipersensibilidad retardada a los antígenos de *M. tuberculosis*, que pueden detectarse por la prueba cutánea de tuberculina (*Mantoux*). Aproximadamente 2 a 4 semanas después de la infección, la inyección intracutánea de derivado proteico purificado de *M. tuberculosis* induce una inducción visible y palpable que es máxima a las 48-72 h. *Un resultado positivo en la prueba de tuberculina significa inmunidad mediada por las células T a los antígenos micobacterianos.* No diferencia entre infección y enfermedad. Pueden aparecer reacciones falsas negativas en el seno de ciertas infecciones víricas, sarcoidosis, malnutrición, linfoma de Hodgkin, inmunosupresión y (notablemente) enfermedad tuberculosa activa aplastante. Las reacciones falsas positivas pueden observarse en casos de infección por micobacterias atípicas o vacunación previa con BCG (*bacilo de Calmette-Guerin*), una cepa atenuada de *M. bovis* que se utiliza como vacuna en algunos países.

Patogenia. La patogenia de la tuberculosis en una persona inmunocompetente no expuesta previamente depende del desarrollo de inmunidad antimicobacteriana mediada por células, que confiere resistencia a las bacterias y también da lugar al desarrollo de hipersensibilidad frente a los antígenos micobacterianos. Las manifestaciones patológicas de la tuberculosis, como granulomas caseificantes y cavitación, son consecuencia de la hipersensibilidad que se desarrolla juntamente con la respuesta inmunitaria protectora del anfitrión. Dado que las células efectoras que median la protección inmunitaria también median la hipersensibilidad y la destrucción tisular, la aparición de hipersensibilidad también es señal de la adquisición de inmunidad al organismo. En la figura 8-27 se muestra un resumen de la patogenia de la tuberculosis.

Los macrófagos son las principales células infectadas por *M. tuberculosis*. Precocamente en la infección, los bacilos tuberculosos se replican esencialmente sin control, mientras que más tarde durante la infección la respuesta celular estimula a los macrófagos a contener la proliferación de las bacterias.

- *M. tuberculosis* entra en los macrófagos por endocitosis mediada por varios receptores del macrófago: los receptores de manosa se unen al lipoarabinomano, un glucolípido de la pared celular bacteriana, y los receptores del complemento (ya comentados) se unen a las micobacterias opsonizadas.²³
- Una vez dentro del macrófago, los organismos de *M. tuberculosis* se replican en el fagosoma al bloquear la unión del fagosoma y el lisosoma. *M. tuberculosis* bloquea la formación del fagolisosoma mediante inhibición de las señales del Ca^{2+} y el reclutamiento y ensamblaje de las proteínas que median la fusión fagosoma-lisosoma.⁸⁴ Por tanto, durante el estadio más precoz de la tuberculosis primaria (<3 semanas) en el individuo no sensibilizado, las bacterias proliferan en los macrófagos y espacios aéreos alveolares, dando lugar a bacteriemia y siembra en múltiples localizaciones. *A pesar de la bacteriemia, la mayoría de las personas en este estadio son asintomáticas o tienen una enfermedad leve de tipo gripal.*
- La composición genética del anfitrión puede influir en la evolución de la enfermedad. En algunas personas con polimorfismos del gen *NRAMP1*, la enfermedad puede progresar debido a la ausencia de una respuesta inmunitaria eficaz. *NRAMP1* es una proteína transmembrana que se encuentra en los endosomas y lisosomas que bombea los cationes divalentes (p. ej., Fe^{2+}) fuera del lisosoma. *NRAMP1* puede inhibir el crecimiento microbiano limitando la disponibilidad de iones que necesita la bacteria.⁸⁵
- Aproximadamente 3 semanas después de la infección se organiza una respuesta de linfocitos T-cooperadores 1 ($\text{T}_{\text{H}}1$) que activa los macrófagos para que se hagan bactericidas.⁸⁶ La respuesta se inicia por los antígenos micobacterianos que entran en los ganglios linfáticos de drenaje y son presentados a los linfocitos T. La diferenciación de los linfocitos $\text{T}_{\text{H}}1$ depende de la IL-12 que es producida por las células presentadoras de antígeno que se han encontrado con las micobacterias. *M. tuberculosis* produce varias moléculas que son ligandos para TLR2, y la estimulación de TLR2 por estos ligandos promueve la producción de IL-12 por las células dendríticas.
- Las células $\text{T}_{\text{H}}1$ maduras, tanto en los ganglios linfáticos como en el pulmón, producen IFN- γ . *El IFN- γ es el mediador crítico que permite a los macrófagos contener la infección por M. tuberculosis.* El IFN- γ estimula la formación del fagolisosoma en los macrófagos infectados, exponiendo las bacterias a un entorno ácido inhóspito. El IFN- γ también estimula la expresión de óxido nítrico sintasa inducible, que produce óxido nítrico capaz de destruir varios constituyentes micobacterianos, desde la pared celular hasta el ADN.

A. TUBERCULOSIS PULMONAR PRIMARIA (0-3 semanas)



B. TUBERCULOSIS PULMONAR PRIMARIA (>3 semanas)

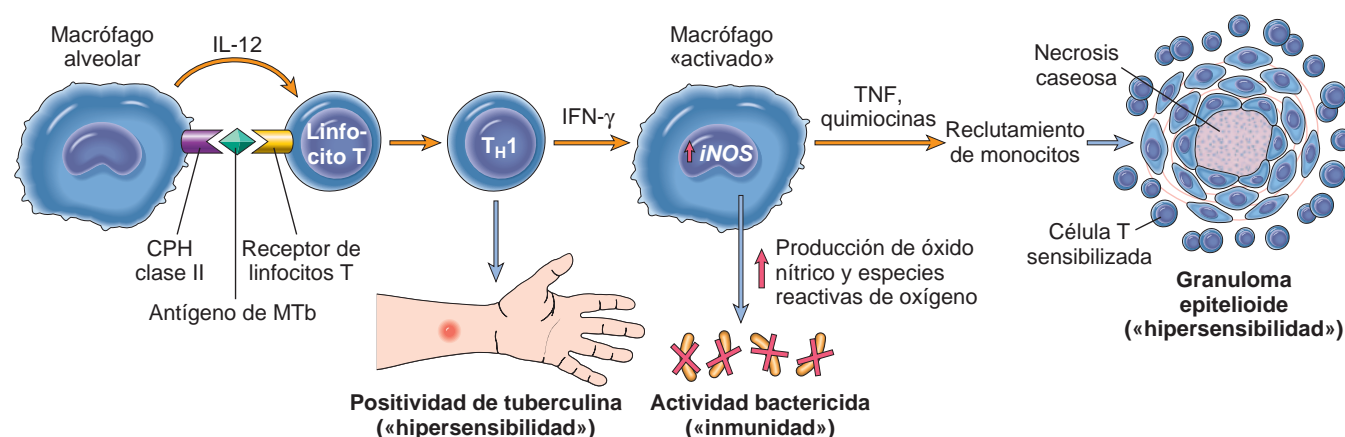


FIGURA 8-27 Secuencia de fenómenos en la tuberculosis pulmonar primaria, comenzando con la inhalación de organismos de *Mycobacterium tuberculosis* virulentos y culminando con el desarrollo de inmunidad mediada por células al organismo. **A.** Fenómenos que ocurren en las 3 primeras semanas después de la exposición. **B.** Fenómenos posteriores. El desarrollo de resistencia al organismo se acompaña de la aparición de una prueba de tuberculina positiva. CPH, complejo principal de histocompatibilidad; IFN-γ, interferón-γ; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; MTb, *M. tuberculosis*; NRAMP1, proteína de los macrófagos asociada a la resistencia natural; TNF, factor de necrosis tumoral.

- Además de estimular los macrófagos para matar las micobacterias, la respuesta T_H1 orquesta la formación de granulomas y necrosis caseosa. Los macrófagos activados por IFN-γ se diferencian a «histiocitos epitelioides» que caracterizan la respuesta granulomatosa, y pueden fusionarse para formar células gigantes. En muchas personas esta respuesta detiene la infección antes de una destrucción tisular o enfermedad significativas. En otras personas la infección progresa debido a edad avanzada o inmunosupresión, y la respuesta inmunitaria en marcha da lugar a destrucción tisular debida a caseificación y cavitación. Los macrófagos activados también segregan TNF que promueve el reclutamiento de más monocitos. La importancia del TNF se subraya por el hecho de que los pacientes con artritis reumatoide que se tratan con un antagonista de TNF tienen un riesgo aumentado de reactivación de tuberculosis.
- Además de la respuesta T_H1 , las células T-NK que reconocen los antígenos lipídicos micobacterianos unidos a CD1 en las células presentadoras de antígeno, o los linfocitos T que expresan el receptor de células T $\gamma\delta$, también producen IFN-γ. Sin embargo, está claro que los linfocitos T_H1 tienen un papel central en este proceso, ya que los defectos en cualquiera de los pasos que generan una respuesta T_H1 dan lugar a una ausencia de resistencia y a progresión de la enfermedad.

En resumen, la inmunidad a *M. tuberculosis* está mediada principalmente por los linfocitos T_H1 que estimulan a los macrófagos para que maten las bacterias. Esta respuesta inmunitaria, aunque muy eficaz, tiene el coste de hipersensibilidad y destrucción tisular acompañante. La reactivación de la infección o la reexposición a los bacilos en un anfitrión previamente sensibilizado da lugar a la rápida movilización de una reacción defensiva pero también a una necrosis tisular aumentada. Como la hipersensibilidad y la resistencia están correlacionadas, la pérdida de hipersensibilidad (indicada por negatividad de la tuberculina en un individuo previamente tuberculina-positivo) puede ser un signo ominoso de que la resistencia al organismo se ha reducido.

Características clínicas de la tuberculosis. Los diversos patrones clínico-patológicos de la tuberculosis se muestran en la figura 8-28. *La tuberculosis primaria es la forma de la enfermedad que se desarrolla en una persona no expuesta previamente y por ello no sensibilizada.* Aproximadamente el 5% de las personas recientemente infectadas desarrollan una enfermedad clínicamente significativa. Las personas ancianas e intensamente inmunodeprimidas pueden perder su inmunidad frente a *M. tuberculosis*, y por tanto desarrollar tuberculosis primaria más de una vez. En la tuberculosis primaria la fuente del organismo es exógena.

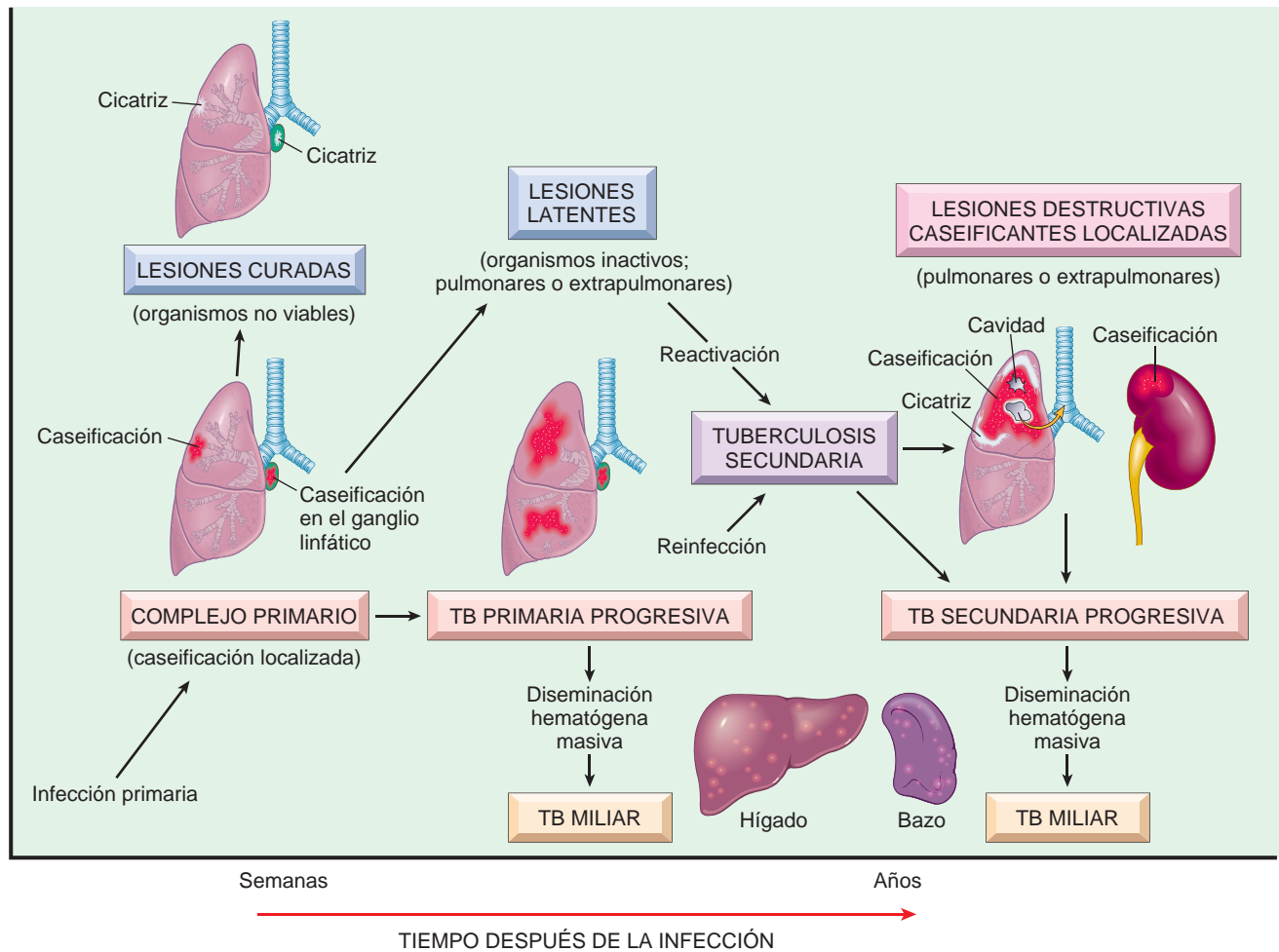


FIGURA 8-28 Evolución natural y espectro de la tuberculosis. (Adaptado de un diagrama proporcionado por el Professor R.K. Kumar, The University of New South Wales, School of Pathology, Sydney, Australia.)

En la mayor parte de las personas la infección primaria se contiene, pero en otras la tuberculosis primaria es progresiva. El diagnóstico de tuberculosis primaria progresiva en adultos puede ser difícil. En contraste con la tuberculosis secundaria (enfermedad apical con cavitación; véase más adelante), la tuberculosis primaria progresiva se asemeja más a menudo a una neumonía bacteriana aguda, con consolidación del lóbulo inferior y medio, adenopatía hiliar y derrame plural; la cavitación es rara, especialmente en personas con inmunosupresión grave. La diseminación linfohematogena puede dar lugar al desarrollo de *meningitis tuberculosa* y *tuberculosis miliar* (comentadas más adelante).

La tuberculosis secundaria es el patrón de enfermedad que se observa en un anfitrión previamente sensibilizado. Puede aparecer poco después a la tuberculosis primaria, pero lo suele hacer muchos años después de la infección inicial, generalmente cuando se debilita la resistencia del anfitrión. Con más frecuencia deriva de la reactivación de una infección latente, pero también guarda relación con reinfección exógena en el seno de deterioro de la inmunidad del anfitrión o cuando un gran inóculo de bacilos virulentos supera al sistema inmunitario del anfitrión. La reactivación es más frecuente en áreas de baja prevalencia, mientras que la reinfección tiene un importante papel en regiones de contagio elevado.

La tuberculosis pulmonar secundaria afecta clásicamente al vértice de los lóbulos superiores de uno o ambos pulmones. Debido a la preexistencia de hipersensibilidad, los bacilos provocan una respuesta tisular inmediata y marcada que tiende a tabicar el foco de infección. Como consecuencia, precozmente los ganglios linfáticos regionales están afectados de forma menos prominente en la enfermedad secundaria que en la tuberculosis primaria. Por otra parte, la cavitación ocurre fácilmente en la forma secundaria. De hecho, la cavitación es casi inevitable en la tuberculosis secundaria descuidada y la erosión de las cavidades hacia una vía aérea es fuente importante de infección porque ahora la persona tose y el esputo contiene bacterias.

La tuberculosis secundaria localizada puede ser asintomática. Cuando aparecen manifestaciones, generalmente tienen un inicio *insidioso*. Los síntomas sistémicos, probablemente relacionados con las citocinas liberadas por los macrófagos activados (p. ej., TNF e IL-1), a menudo aparecen precozmente en la evolución e incluyen malestar general, anorexia, pérdida de peso y fiebre. Frecuentemente la fiebre es de bajo grado y remitente (aparece a última hora de la tarde y después baja), y aparece *sudoración nocturna*. Con la afectación pulmonar progresiva la expectoración se vuelve cada vez más intensa, primero con esputo mucoso y después purulento. Aproximadamente

en la mitad de todos los casos de tuberculosis pulmonar existe cierto grado de *hemoptisis*. El *dolor pleurítico* puede deberse a la extensión de la infección a las superficies pleurales. Las manifestaciones extrapulmonares de tuberculosis son muchísimas y dependen del sistema orgánico afectado.

El diagnóstico de enfermedad pulmonar se basa en parte en los antecedentes y en los hallazgos físicos y radiológicos de consolidación o cavitación en los vértices de *los pulmones*. Finalmente, sin embargo, *deben identificarse los bacilos tuberculosos*. Deben realizarse frotis que se tiñen con técnicas acidorresistentes y cultivos del esputo de los pacientes sospechosos de tuberculosis. Los cultivos convencionales requieren hasta 10 semanas, pero el cultivo en medios líquidos puede proporcionar una respuesta en 2 semanas. La amplificación del ADN de *M. tuberculosis* mediante PCR permite un diagnóstico incluso más rápido. Los análisis de PCR pueden detectar tan sólo 10 organismos en muestras clínicas, en comparación con los más de 10.000 organismos requeridos para la positividad de los frotis. Sin embargo, el cultivo sigue siendo el método de referencia porque también permite probar la susceptibilidad a los fármacos. La resistencia multifarmacológica se está observando con más frecuencia ahora que en años anteriores; por tanto, se asume que todos los casos de nuevo diagnóstico en EE. UU. son resistentes y se tratan con múltiples fármacos. El pronóstico generalmente es bueno si las infecciones están localizadas en los pulmones, excepto cuando están causadas por cepas resistentes a fármacos o aparecen en individuos ancianos, debilitados o inmunodeprimidos, que tienen un alto riesgo de desarrollar tuberculosis miliar (v. más adelante).

Todos los estadios de la infección por el VIH se asocian a un riesgo aumentado de tuberculosis. El uso de tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) reduce el riesgo de tuberculosis en personas con infección por VIH, pero incluso con TARGA, las personas infectadas por VIH tienen más probabilidad de tener tuberculosis que las no infectadas. Un bajo recuento de CD4 antes de comenzar el TARGA es un importante factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis, lo que subraya el papel de la respuesta inmunitaria para mantener bajo control la reacción de *M. tuberculosis*. Las manifestaciones de tuberculosis difieren dependiendo del grado de inmunosupresión. Las personas con inmunosupresión menos grave (recuentos de linfocitos T CD4+ >300 células/mm³) se manifiestan con tuberculosis secundaria habitual (enfermedad apical con cavitación). Las personas con inmunosupresión más avanzada (recuentos de linfocitos T CD4+ <200 células/mm³) se manifiestan con un cuadro clínico que recuerda a la tuberculosis primaria progresiva. La extensión de la inmunodeficiencia también determina la frecuencia de afectación extrapulmonar, aumentando de un 10 a un 15% en personas levemente inmunodeprimidas hasta más de un 50% en aquellas que tienen una deficiencia inmunitaria grave. Otras características atípicas de la tuberculosis en personas VIH-positivas incluyen un aumento de frecuencia de falsos negativos en los frotis de esputo y las pruebas de tuberculina (en las últimas debido a «anergia»), y la ausencia de granulomas característicos en los tejidos, particularmente en los estadios tardíos del VIH. La mayor frecuencia de negatividad en los frotis de esputo es paradójica, porque estos pacientes inmunodeprimidos típicamente tienen cargas micobacterianas más altas. La explicación probable es que la cavitación y el daño bronquial son mayores en los individuos inmunocompetentes, dando lugar a una mayor expulsión de bacilos en el esputo. En cambio, la ausencia de destrucción de la pared bronquial debida a la reducida hipersensibilidad mediada por linfocitos T produce una menor excreción de bacilos en el esputo.

Morfología

Tuberculosis primaria. En países donde se ha eliminado la leche infectada, la tuberculosis primaria casi siempre comienza en los pulmones. Típicamente, los bacilos inhalados se implantan en los espacios aéreos distales de la parte inferior del lóbulo superior o la parte superior del lóbulo inferior, generalmente cerca de la pleura. A medida que se desarrolla la sensibilización, aparece un área de inflamación gris blanquecina de 1 a 1,5 cm con consolidación, conocida como foco de Ghon. En la mayoría de los casos el centro de este foco sufre necrosis caseosa. Los bacilos tuberculosos, libres o bien dentro de los fagocitos, se drenan hacia los ganglios regionales, los cuales también sufren caseificación con frecuencia. Esta combinación de lesión pulmonar parenquimatosa y afectación ganglionar se conoce como complejo de Ghon (fig. 8-29). Durante las primeras semanas también se produce una diseminación linfática y hematógena a otras partes del cuerpo. Aproximadamente en el 95% de los casos, el desarrollo de inmunidad mediada por células controla la infección. Por tanto, el complejo de Ghon sufre fibrosis progresiva, a menudo seguida por calcificación detectable radiológicamente (complejo de Ranke) y, a pesar de la siembra de otros órganos, no se desarrollan lesiones.

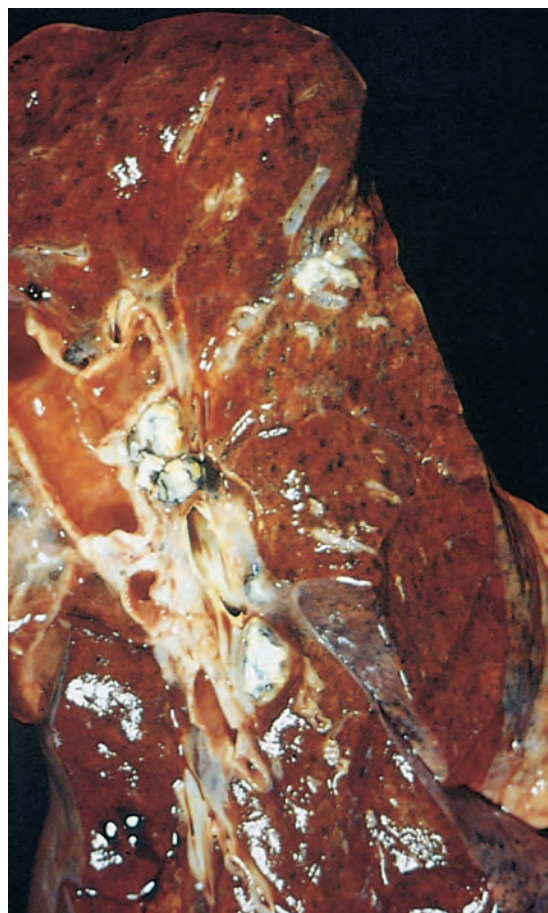


FIGURA 8-29 Tuberculosis pulmonar primaria. Complejo de Ghon. El foco parenquimatoso gris blanquecino se localiza a nivel subpleural en la parte inferior del lóbulo superior. A la izquierda se observan los ganglios linfáticos hilares con caseificación.

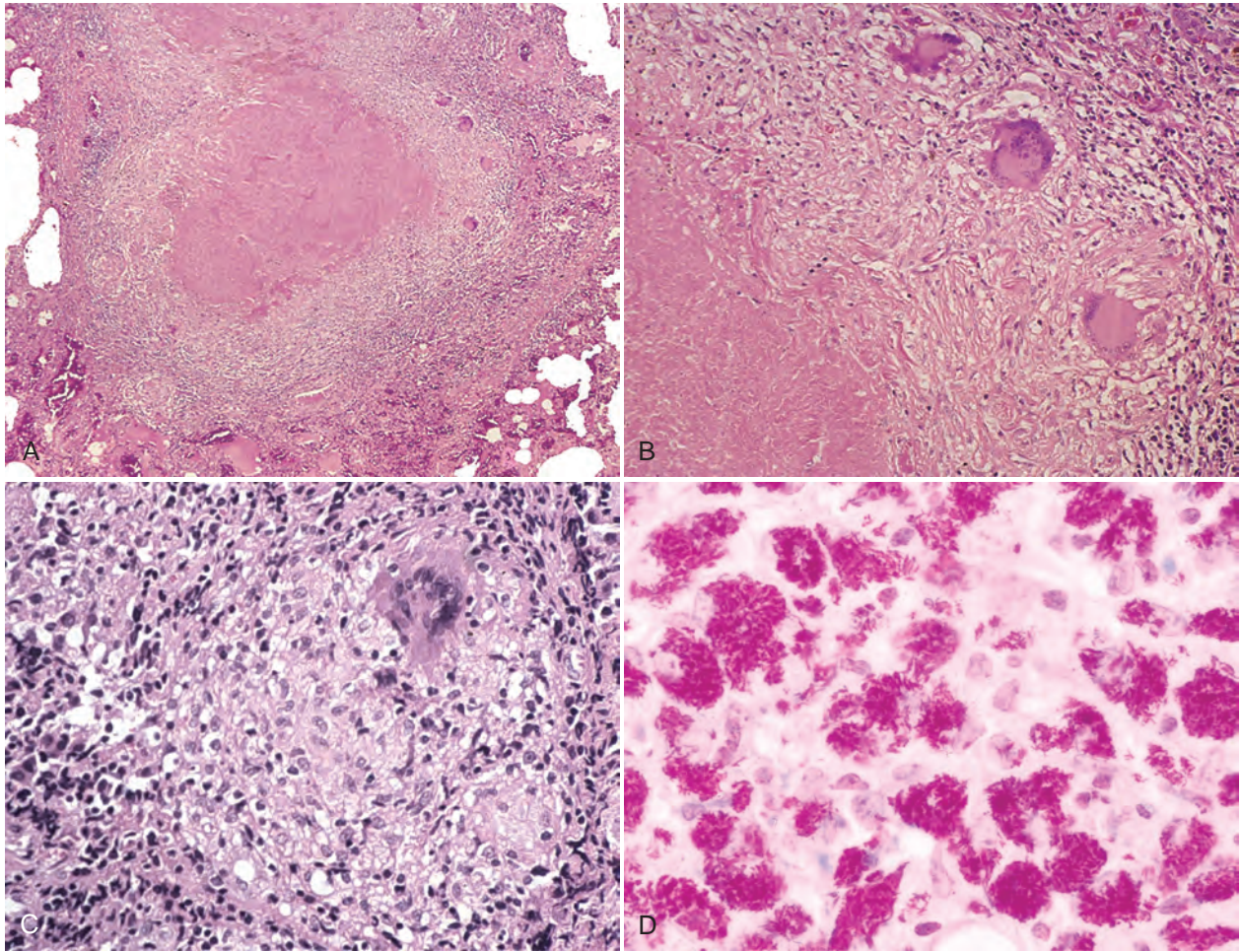


FIGURA 8-30 Espectro morfológico de la tuberculosis. Un tubérculo característico con bajo aumento (A) y en detalle (B) ilustra la caseificación central rodeada por células epitelioides y gigantes multinucleadas. Esta es la respuesta habitual que se observa en pacientes que tienen inmunidad mediada por células ante el organismo. No todos los granulomas tuberculosos tienen por qué mostrar caseificación central (C); por tanto, independientemente de la presencia o ausencia de necrosis caseosa, deben realizarse tinciones especiales para organismos acidorresistentes cuando existan granulomas. En individuos inmunodeprimidos sin inmunidad celular se observan láminas de macrófagos espumosos que están repletos de micobacterias (demostrables con tinciones acidorresistentes) (D). (D, por cortesía del Dr. Dominick Cavuoti, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

Histológicamente, las localizaciones de afectación activa están marcadas por una reacción inflamatoria granulomatosa característica que forma tubérculos caseificantes y no caseificantes (fig. 8-30A-C). Los tubérculos individuales son microscópicos; sólo se hacen visibles macroscópicamente cuando se fusionan múltiples granulomas. Los granulomas generalmente están encerrados por un anillo fibroblástico salpicado por linfocitos. En los granulomas se reconocen células gigantes multinucleadas. Las personas inmunodeprimidas no forman los granulomas característicos (fig. 8-30D).

Tuberculosis secundaria. La lesión inicial generalmente es un pequeño foco de consolidación, menor de 2 cm de diámetro, a 1-2 cm de la pleura apical. Estos focos son áreas blanco-grisáceas a amarillas, firmes, nitidamente circunscritas que tienen un grado variable de caseificación central y fibrosis periférica (fig. 8-31). En individuos inmunocompetentes el foco parenquimatoso inicial sufre una encapsulación fibrosa progresiva, dejando sólo cicatrices fibrocálcicas.

Histológicamente las lesiones activas muestran los característicos tubérculos coalescentes con caseificación central. Los bacilos tuberculosos pueden identificarse a menudo con tinciones acidorresistentes en las fases exudativa y caseosa precoces de la formación del granuloma pero generalmente son demasiado pocos para encontrarlos en los estadios fibrocálcicos tardíos. La tuberculosis pulmonar secundaria apical localizada puede curar con fibrosis espontáneamente o tras tratamiento, o la enfermedad puede progresar y extenderse a través de varias vías diferentes.

La **tuberculosis pulmonar progresiva** puede sobrevenir en ancianos e inmunodeprimidos. La lesión apical se expande al pulmón adyacente y finalmente erosiona los bronquios y los vasos. Esto evacua el centro caseoso, creando una cavidad irregular, desigual, que está poco tabicada por tejido fibroso. La erosión de los vasos sanguíneos produce hemoptisis. Con un tratamiento adecuado el proceso puede detenerse, aunque la curación por fibrosis a menudo distorsiona

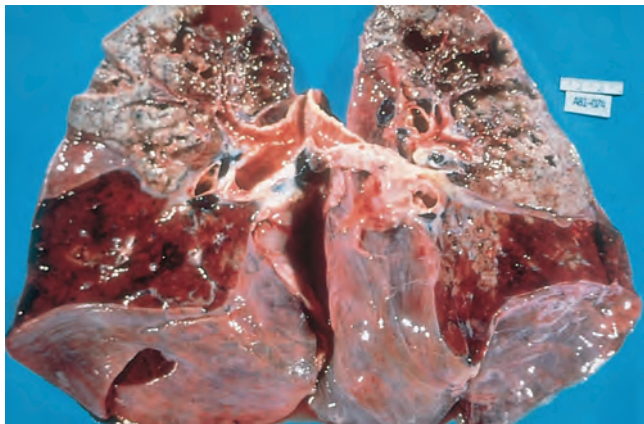


FIGURA 8-31 Tuberculosis pulmonar secundaria. Las partes superiores de ambos pulmones están afectadas por áreas gris-blancas de caseificación y múltiples áreas de reblandecimiento y cavitación.

la arquitectura pulmonar. Las cavidades, ahora libres de inflamación, pueden persistir o hacerse fibróticas. Si el tratamiento es inadecuado o si las defensas del anfitrión están deterioradas, la infección puede diseminarse a través de las vías respiratorias, los conductos linfáticos o el sistema vascular. La **enfermedad pulmonar miliar** aparece cuando los organismos drenados a través de los linfáticos entran en la sangre venosa y circulan de nuevo hacia el pulmón. Las lesiones individuales son microscópicas o bien dan lugar a focos de consolidación visibles pequeños (2 mm), amarillos o blancos, diseminados por el parénquima pulmonar (el adjetivo «miliar» deriva de la similitud de estos focos con las semillas de mijo). Las lesiones miliares pueden expandirse y fusionarse dando lugar a consolidación de grandes regiones o incluso lóbulos completos del pulmón. En la tuberculosis pulmonar progresiva, la cavidad pleural está invariablemente afectada y pueden desarrollarse **derrames pleurales, empiema tuberculoso o pleuritis fibrosa obliterante**.

La **tuberculosis endobronquial, endotraqueal y laríngea** puede desarrollarse por diseminación a través de los conductos linfáticos o por el material infeccioso expectorado. El revestimiento mucoso puede estar tachonado por lesiones granulomatosas diminutas que pueden ser evidentes sólo microscópicamente.

La **tuberculosis miliar sistémica** aparece cuando las bacterias se diseminan a través del sistema arterial sistémico. La tuberculosis miliar es más prominente en el hígado, la médula ósea, el bazo, las suprarrenales, las meninges, los riñones, las trompas de Falopio y los epidídimos, pero podría afectar a cualquier órgano (fig. 8-32).

La **tuberculosis aislada** puede aparecer en cualquiera de los órganos o tejidos sembrados por vía hematógena y puede ser la manifestación inicial. Los órganos frecuentemente afectados incluyen las meninges (meningitis tuberculosa), los riñones (tuberculosis renal), las suprarrenales (anteriormente una causa importante de enfermedad de Addison), los huesos (osteomielitis) y las trompas de Falopio (salpingitis). Cuando están afectadas las vértebras, la enfermedad se conoce como **enfermedad de Pott**. Los abscesos «fríos» paravertebrales en estos pacientes pueden desplazarse a lo

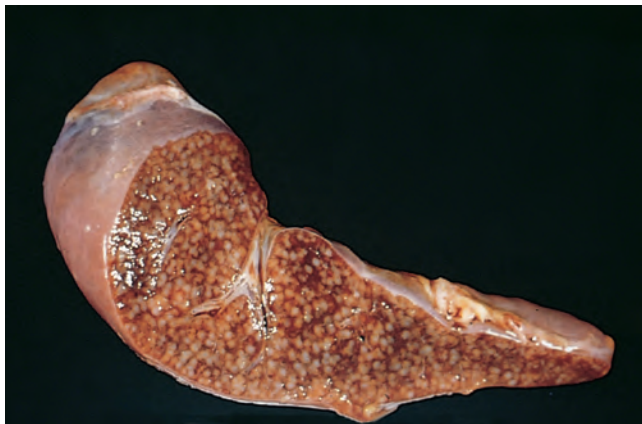


FIGURA 8-32 Tuberculosis miliar del bazo. La superficie de corte muestra numerosos tubérculos gris-blancos.

largo de los planos tisulares y manifestarse como una masa abdominal o pélvica.

La **linfadenitis** es la manifestación más frecuente de tuberculosis extrapulmonar, apareciendo generalmente en la región cervical («escrófula»). En individuos VIH-negativos, la linfadenitis tiende a ser unifocal y localizada. Las personas VIH-positivas, por el contrario, casi siempre tienen enfermedad multifocal, síntomas sistémicos y afectación pulmonar o de otros órganos por tuberculosis activa.

En el pasado, la **tuberculosis intestinal** contraída por beber leche contaminada era un foco primario bastante frecuente de la enfermedad. En los países en los que se pasteuriza la leche, la tuberculosis intestinal está causada más a menudo por tragar material expectorado infeccioso en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada. Por lo general los organismos se siembran en los agregados linfoides de la mucosa del intestino delgado y grueso, los cuales sufren inflamación granulomatosa que puede conducir a ulceración de la mucosa supraadyacente, particularmente en el íleon.

Complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*

Mycobacterium avium y *M. intracellulare* son especies diferentes, pero las infecciones que causan son tan similares que se conocen simplemente como complejo *M. avium-intracellulare*, o CMA. El CMA es frecuente en el suelo, el agua, el polvo y los animales domésticos. La infección clínicamente significativa por CMA es infrecuente excepto entre personas con sida y un bajo número de linfocitos CD4+ (<60 células/mm³).

En los pacientes con sida el CMA causa infecciones ampliamente diseminadas, y los organismos proliferan abundantemente en muchos órganos, incluyendo los pulmones y el aparato digestivo. Si no son controlados por la respuesta inmunitaria, los organismos alcanzan niveles muy altos: hasta 10⁴ organismos/ml de sangre y 10⁶ organismos/g de tejido. Los pacientes están febriles, con sudoración nocturna profusa y pérdida de peso. En el raro caso de CMA en una persona sin VIH, los organismos infectan principalmente el pulmón, causando tos productiva y en ocasiones fiebre y pérdida de peso.

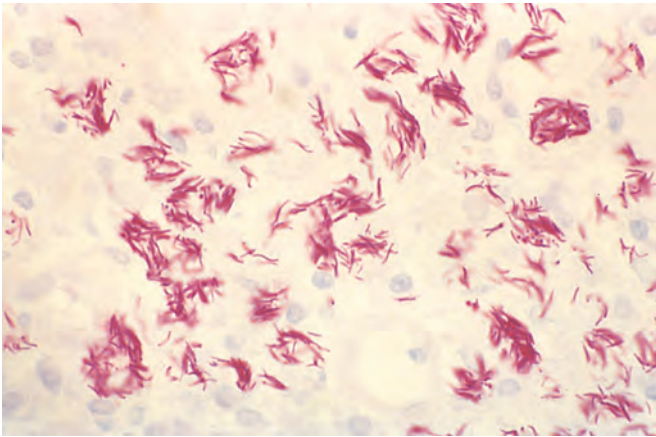


FIGURA 8-33 Infección por *Mycobacterium avium* en un paciente con sida, que muestra una infección masiva por organismos acidorresistentes.

Morfología. El marcador de las infecciones por CMA en pacientes con VIH son los abundantes bacilos acidorresistentes en los macrófagos (fig. 8-33). Dependiendo de la gravedad de la deficiencia inmunitaria, las infecciones por CMA pueden diseminarse extensamente por todo el sistema fagocitario mononuclear, causando aumento de tamaño de los ganglios linfáticos afectados, el hígado y el bazo, o localizarse en los pulmones. Puede existir una pigmentación amarillenta de estos órganos secundaria al gran número de organismos presentes en los macrófagos tumefactos. Los granulomas, los linfocitos y la destrucción tisular son raros.

Lepra

La lepra, o enfermedad de Hansen, es una infección lentamente progresiva causada por *Mycobacterium leprae* que afecta principalmente a la piel y los nervios periféricos y da lugar a deformidades discapacitantes. *M. leprae* se transmite probablemente de persona a persona a través de aerosoles desde lesiones asintomáticas en las vías respiratorias altas. *M. leprae* inhalado, como *M. tuberculosis*, es captado por los macrófagos alveolares y se disemina a través de la sangre, pero sólo se replica en los tejidos relativamente fríos de la piel y las extremidades. A pesar de su baja contagiosidad se calcula que la lepra sigue siendo endémica para 10-15 millones de personas que viven en países tropicales pobres.

Patogenia. *M. leprae* es un organismo intracelular obligado ácido-alcohol resistente que crece muy mal en cultivo, pero puede propagarse en el armadillo. Prolifera mejor entre 32 y 34 °C, la temperatura de la piel humana y la temperatura central de los armadillos. Como *M. tuberculosis*, *M. leprae* no segrega toxinas y su virulencia se basa en las propiedades de su pared celular. La pared celular es lo suficientemente similar a la de *M. tuberculosis* para que la inmunización con BCG confiera cierta protección contra la infección por *M. leprae*. La inmunidad mediada por células se refleja por las reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado a las inyecciones dérmicas de un extracto bacteriano llamado *lepromina*.

M. leprae causa dos patrones de enfermedad llamativamente diferentes. Las personas con la forma menos grave, la *lepra tuberculoide*, tiene lesiones cutáneas descamativas secas que carecen de sensibi-

lidad. A menudo tienen una afectación asintomática de nervios periféricos grandes. La forma más grave, la *lepra lepromatosa*, incluye engrosamiento simétrico de la piel y nódulos. Esta se llama también *lepra anérgica*, debido a la falta de respuesta (anergia) del sistema inmunitario del anfitrión. Las áreas más frías de la piel, incluyendo los lóbulos de las orejas y los pies, se afectan más que las áreas más calientes, como la axila y la ingle. En la *lepra lepromatosa*, la invasión extensa por las micobacterias de las células de Schwann y los macrófagos endoneurales y perineurales daña el sistema nervioso periférico. En los casos avanzados de *lepra lepromatosa*, *M. leprae* está presente en el esputo y la sangre. Las personas también pueden tener formas intermedias de la enfermedad, la llamada *lepra límite*.

La respuesta de los linfocitos T cooperadores a *M. leprae* determina si un individuo desarrolla *lepra tuberculoide* o *lepromatosa*.⁸⁸ Las personas con *lepra tuberculoide* tienen una respuesta T_H1 asociada con la producción de IL-2 e IFN- γ . Igual que sucede con *M. tuberculosis*, el IFN- γ es crítico para movilizar una respuesta de macrófagos del anfitrión eficaz. La *lepra lepromatosa* se asocia con una respuesta T_H1 débil y, en algunos casos, con un incremento relativo de la respuesta T_H2 . El resultado neto es una débil inmunidad mediada por células y una incapacidad para controlar las bacterias. Ocasionalmente, sobre todo en la forma *lepromatosa*, se producen anticuerpos contra los antígenos de *M. leprae*. Paradójicamente, estos anticuerpos generalmente no son protectores, pero pueden formar inmunocomplejos con antígenos libres que pueden ocasionar eritema nudoso, vasculitis y glomerulonefritis.

Morfología. La *lepra tuberculoide* comienza con lesiones cutáneas rojas y aplanadas localizadas que aumentan de tamaño y desarrollan formas irregulares con márgenes indurados, elevados e hiperpigmentados y un centro pálido deprimido (curación central). En la *lepra tuberculoide* predomina la afectación neuronal. Los nervios están incluidos en una reacción inflamatoria granulomatosa y, si son pequeños (p. ej., las ramitas periféricas), se destruyen (fig. 8-34). La degeneración nerviosa causa anestesia cutánea y la atrofia de la piel y el músculo que hace a la persona susceptible de traumatismo de las partes afectadas, conduciendo al desarrollo de úlceras cutáneas crónicas. Pueden aparecer contracturas, parálisis y autoamputación de los dedos de las manos o los pies. La afectación del nervio facial puede provocar una parálisis de los párpados, con queratitis y ulceraciones corneales. En el examen microscópico todos los lugares de afectación tienen lesiones granulomatosas que se asemejan mucho a las que se encuentran en la tuberculosis, y casi nunca se encuentran bacilos; de ahí el nombre de *lepra «paucibacilar»*. La presencia de granulomas y la ausencia de bacterias reflejan una fuerte inmunidad por linfocitos T. Puesto que la lepra sigue una evolución extremadamente lenta, que abarca décadas, la mayoría de los pacientes mueren con lepra más que debido a ella.

La *lepra lepromatosa* afecta a la piel, los nervios periféricos, la cámara anterior del ojo, las vías respiratorias superiores (por debajo de la laringe), los testículos, las manos y los pies. Los órganos vitales y el SNC raramente están afectados, supuestamente debido a que la temperatura central es demasiado alta para el crecimiento de *M. leprae*. Las lesiones lepromatosas contienen grandes agregados de

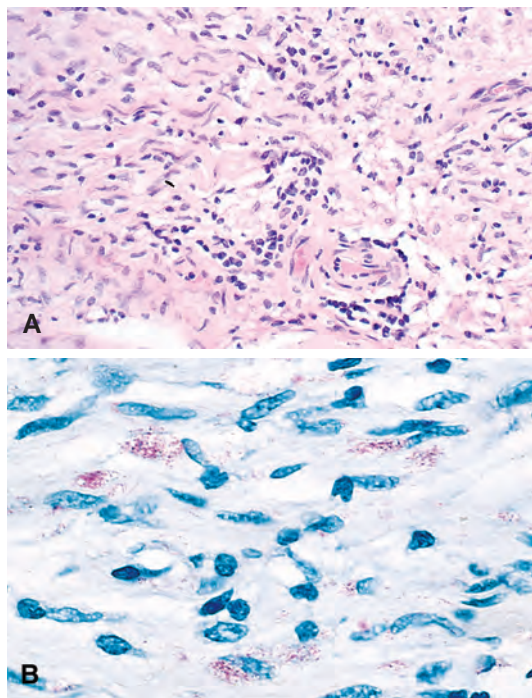


FIGURA 8-34 Lepra. **A.** Nervio periférico. Obsérvense los infiltrados de células inflamatorias en los compartimentos endoneural y epineural. **B.** Las células del endoneuro contienen bacilos de la lepra acidorresistentes. (Por cortesía de E.P. Richardson, Jr., and U. De Girolami, Harvard Medical School.)

macrófagos cargados de lípidos (células de la lepra), a menudo llenos de masas («globos») de bacilos acidorresistentes (fig. 8-35). Dada la abundancia de bacterias, la lepra lepromatosa se conoce como «**multibacilar**». Se forman lesiones maculares, papulosas o nodulares en la cara, las orejas, las muñecas, los codos y las rodillas. Con la progresión, las lesiones nodulares se fusionan para producir la distintiva *facies* leonina. La mayoría de las lesiones cutáneas son hipostésicas o anestésicas. Las lesiones en la nariz pueden causar inflamación con rinorrea persistente cargada de bacilos. Los nervios periféricos, particularmente el nervio cubital y peroneal, donde se aproximan a la superficie cutánea, están invadidos simétricamente por micobacterias con mínima inflamación. La pérdida de sensibilidad y los cambios tróficos en las manos y los pies siguen a las lesiones nerviosas. Los ganglios linfáticos contienen agregados de macrófagos espumosos llenos de bacterias en las áreas paracorticales (linfocitos T) y en los centros germinales reactivos. En la enfermedad avanzada también aparecen agregados de macrófagos en la pulpa roja esplénica y en el hígado. Los testículos generalmente están afectados extensamente, conduciendo a la destrucción de los túbulos seminíferos y a la consiguiente esterilidad.

ESPIROQUETAS

Las espiroquetas son bacterias gramnegativas delgadas en forma de sacacorchos con flagelos periplásmicos axiales enroscados alrededor de un protoplasma helicoidal. Las bacterias están cubiertas por una

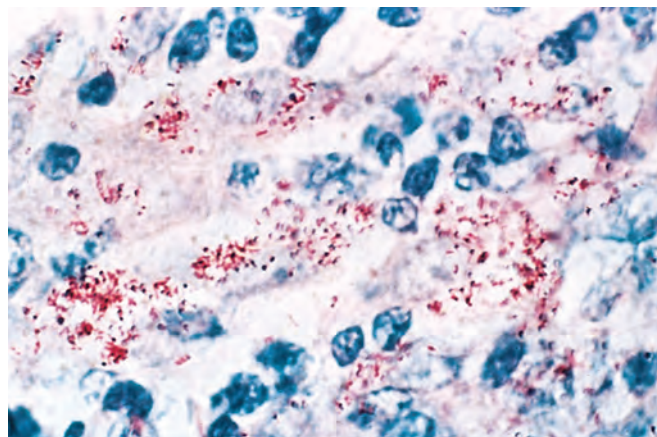


FIGURA 8-35 Lepra lepromatosa. Bacilos acidorresistentes («palitos rojos») en los macrófagos.

membrana llamada vaina externa que puede enmascarar los antígenos bacterianos de la respuesta inmunitaria del anfitrión. La subespecie *pallidum* de *Treponema pallidum* es la espiroqueta microaerófila que causa la sífilis, una enfermedad venérea crónica con múltiples presentaciones clínicas. Otros treponemas estrechamente relacionados causan el pian (*Treponema pallidum* subespecie *pertenue*) y la pinta (*Treponema pallidum* subespecie *carateum*).

Sífilis

La sífilis es una enfermedad venérea crónica con múltiples manifestaciones. La espiroqueta causal, *T. pallidum* subespecie *pallidum*, a la que nos referimos aquí simplemente como *T. pallidum*, es demasiado fina para observarse en la tinción de Gram, pero puede visualizarse mediante tinciones de plata, examen en campo oscuro y técnicas de inmunofluorescencia (fig. 8-36). El contacto sexual es el modo habitual de diseminación. La transmisión transplacentaria de *T. pallidum* se produce fácilmente, y la enfermedad activa durante la gestación da lugar a sífilis congénita. *T. pallidum* no puede crecer en cultivo.

Los programas de salud pública y el tratamiento con penicilina redujeron el número de casos de sífilis en EE. UU. desde finales de los años cuarenta a los setenta. A mediados de los ochenta los casos de sífilis empezaron a aumentar, alcanzando un total de 50.000 casos en

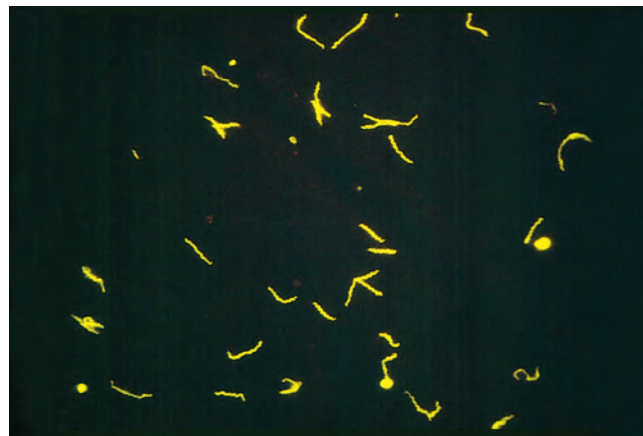


FIGURA 8-36 *Treponema pallidum* (microscopia de campo oscuro) mostrando varias espiroquetas en el raspado de la base de un chancro. (Por cortesía del Dr. Paul Southern, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

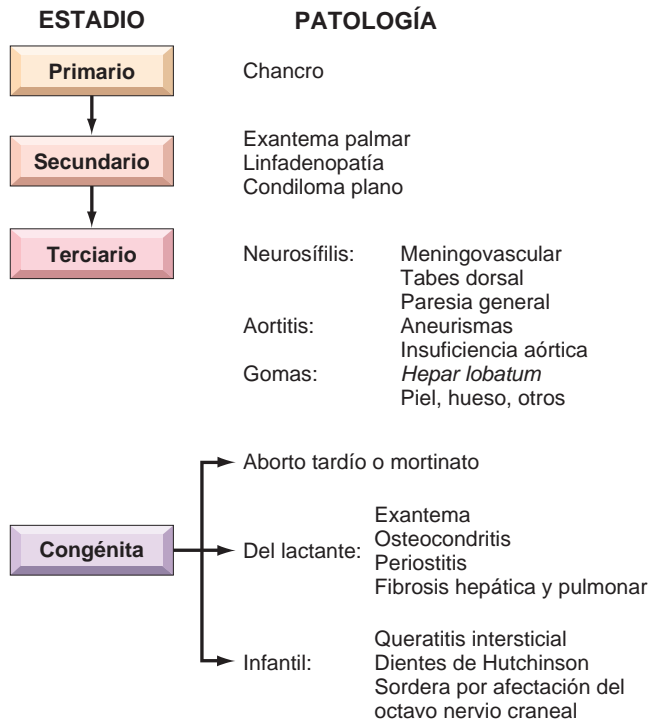


FIGURA 8-37 Manifestaciones variopintas de la sífilis.

1990. Los esfuerzos de salud pública renovados consiguieron una reducción brusca de la incidencia de sífilis en los 10 años siguientes, pero desde el año 2000 ha habido un aumento estable en el número de casos comunicados anualmente hasta alcanzar unos 10.000 en 2006.

La sífilis se divide en tres estadios, con manifestaciones clínicas y anatomopatológicas distintivas (fig. 8-37).

Sífilis primaria. Este estadio, que aparece aproximadamente 3 semanas después del contacto con un individuo afectado, se caracteriza por una única lesión roja, elevada, firme y no dolorosa (chancro) localizada en el lugar de invasión treponémica en el pene, el cuello uterino, la pared vaginal o el ano. El chancro se cura en 3-6 semanas con o sin tratamiento. *Las espiroquetas son abundantes en el chancro y pueden observarse mediante tinciones inmunofluorescentes del exudado seroso.* Los treponemas se extienden por todo el cuerpo mediante diseminación hematológica y linfática incluso antes de la aparición del chancro.

Sífilis secundaria. Este estadio generalmente aparece 2-10 semanas después del chancro primario y se debe a la diseminación y proliferación de las espiroquetas en la piel y los tejidos mucocutáneos. La sífilis secundaria ocurre aproximadamente en el 75% de las personas no tratadas. *Las lesiones cutáneas, que frecuentemente aparecen en las palmas o en las plantas de los pies, pueden ser maculopapulosas, escamosas o pustulosas.* Las áreas húmedas de la piel, como la región anogenital, la cara interna de los muslos y las axilas, pueden mostrar *condilomas planos*, que son placas elevadas de base amplia. En cualquiera de las membranas mucosas pueden formarse erosiones superficiales de color gris plateado, pero son particularmente frecuentes en la boca, la faringe y los genitales externos. Todas estas lesiones superficiales indoloras contienen espiroquetas y por tanto son infecciosas. También son frecuentes en la sífilis secundaria linfadenopatía, fiebre leve, malestar general y pérdida de peso. Los síntomas de sífilis secundaria duran varias semanas, después de las cuales la persona entra en la fase latente de la enfermedad. Las lesiones superficiales pueden recurrir durante la fase latente precoz, aunque son más leves.

Sífilis terciaria. Este estadio es raro cuando se consigue una atención médica adecuada, pero aparece aproximadamente en un tercio de los pacientes no tratados, generalmente después de un período latente de 5 años o más. La sífilis terciaria tiene tres manifestaciones principales: sífilis cardiovascular, neurosífilis y la llamada sífilis terciaria benigna. Estas pueden aparecer aisladas o en combinación.

La *sífilis cardiovascular*, en forma de aortitis sífilítica, supone más del 80% de los casos de enfermedad terciaria. La aortitis conduce a dilatación lentamente progresiva de la raíz y el cayado aórticos, lo que causa insuficiencia valvular aórtica y aneurismas de la aorta proximal (v. capítulo 11).

La *neurosífilis* puede ser sintomática o asintomática. La enfermedad sintomática se manifiesta de varias formas, incluyendo enfermedad meníngea crónica, tabes dorsal y una enfermedad parenquimatosa cerebral generalizada llamada *paresia general*. Estas se tratan en el capítulo 28. La neurosífilis asintomática, que corresponde aproximadamente a un tercio de los casos de neurosífilis, se detecta cuando el LCR de un paciente muestra anomalías como pleocitosis (número aumentado de células inflamatorias), niveles elevados de proteínas o disminución de glucosa. Los anticuerpos estimulados por las espiroquetas, que se comentan más adelante, también pueden detectarse en el LCR y esta es la prueba más específica para neurosífilis. Los antibióticos se administran durante más tiempo si las espiroquetas se han diseminado al SNC, y por ello en los pacientes con sífilis terciaria deben hacerse pruebas de neurosífilis incluso aunque no tengan síntomas neurológicos.

La llamada *sífilis terciaria benigna* se caracteriza por la formación de gomas en varias localizaciones. Las gomas son lesiones nodulares probablemente relacionadas con el desarrollo de hipersensibilidad retardada a las bacterias. Aparecen más frecuentemente en el hueso, la piel y las membranas mucosas de las vías respiratorias altas y la boca, aunque puede estar afectado cualquier órgano. La afectación esquelética causa característicamente dolor local, sensibilidad a la palpación, tumefacción y en ocasiones fracturas patológicas. La afectación de la piel y las membranas mucosas puede producir lesiones nodulares o, raramente, lesiones ulcerativas destructivas que simulan neoplasias malignas. Las gomas son ahora muy raras debido al uso de antibióticos eficaces y se observan principalmente en individuos con sida.

Sífilis congénita. La sífilis congénita se produce cuando *T. pallidum* cruza la placenta desde una madre infectada hasta el feto. La transmisión materna ocurre más frecuentemente durante la sífilis primaria o secundaria, cuando las espiroquetas son más numerosas. Puesto que las manifestaciones de sífilis materna pueden ser sutiles, las pruebas serológicas rutinarias para sífilis son obligadas en todos los embarazos. Se producen muerte intrauterina y muerte perinatal aproximadamente en el 25% de los casos de sífilis congénita no tratada.

Las manifestaciones de enfermedad congénita se dividen en sífilis precoz (del lactante) y tardía, dependiendo de si ocurren en los primeros 2 años de vida o después. La sífilis congénita precoz se manifiesta a menudo por rinorrea y congestión nasal (resoplidos) en los primeros meses de vida. Un exantema descamativo o ampolloso puede provocar la descamación de la piel, particularmente en las manos y los pies y alrededor de la boca y el ano. También son frecuentes la hepatomegalia y las anomalías esqueléticas.

Cerca de la mitad de los niños no tratados con sífilis neonatal desarrollarán manifestaciones tardías que se comentan más adelante.

Pruebas serológicas para la sífilis. La serología sigue siendo el pilar principal del diagnóstico, aunque la microscopía y la PCR también son útiles. Las pruebas serológicas incluyen pruebas de anticuerpo no treponémico y pruebas de anticuerpo treponémico. Las pruebas no treponémicas determinan los anticuerpos para

cardiolipina, un fosfolípido presente tanto en los tejidos del anfitrión como en *T. pallidum*. Estos anticuerpos se detectan con las pruebas de reagina plasmática rápida y del *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL). Las pruebas no treponémicas típicamente se hacen positivas 4 a 6 semanas después de la infección, y por ello la inmunofluorescencia del exudado del chancro es importante para el diagnóstico precoz de la infección. Las pruebas no treponémicas casi siempre son positivas en la sífilis secundaria, pero generalmente se hacen negativas en la sífilis terciaria. Las pruebas VDRL y de reagina plasmática rápida se utilizan como pruebas de detección selectiva para la sífilis y para controlar la respuesta al tratamiento, ya que estas pruebas se hacen negativas después de un tratamiento exitoso de la infección. Los resultados falsos positivos en la prueba VDRL no son infrecuentes y se asocian a ciertas infecciones agudas, enfermedades del colágeno vascular (p. ej., lupus eritematoso sistémico), drogadicción, embarazo, hipergammaglobulinemia de cualquier causa y lepra lepromatosa.

Las pruebas de anticuerpo treponémico determinan anticuerpos que reaccionan específicamente con *T. pallidum*. Estas incluyen la prueba de absorción de anticuerpo treponémico fluorescente y el análisis de hemaglutinación para anticuerpos contra *T. pallidum*. Estas pruebas también se hacen positivas 4-6 semanas después de la infección pero, al contrario que las pruebas de anticuerpos no treponémicos, siguen siendo positivas indefinidamente, incluso después del tratamiento con éxito. No se recomiendan como pruebas de detección selectiva primaria, porque son significativamente más caras que las pruebas no treponémicas. Aunque son más específicas que las pruebas no treponémicas, también pueden aparecer falsos positivos en las pruebas de anticuerpos treponémicos.

La respuesta serológica puede ser tardía, estar ausente o ser exagerada (resultados falsos positivos) en personas coinfectadas por sífilis y VIH. Sin embargo, en la mayoría de los casos estas pruebas siguen siendo útiles en el diagnóstico y tratamiento de la sífilis incluso en personas infectadas por VIH.

Morfología. En la **sífilis primaria** aparece un chancro en el pene o el escroto del 70% de los hombres y en la vulva o el cuello uterino del 50% de las mujeres. El chancro es una pápula enrojecida firme, ligeramente elevada, de hasta varios centímetros de diámetro, que erosiona hasta crear una úlcera superficial de base limpia. La induración contigua crea una masa similar a un botón directamente adyacente a la piel erosionada, lo que justifica el nombre de chancro duro (fig. 8-38). En el examen histológico, los treponemas son visibles en la superficie de la úlcera con tinciones de plata (p. ej., tinción de Warthin-Starry) o técnicas de inmunofluorescencia. El chancro contiene un intenso infiltrado de células plasmáticas con macrófagos y linfocitos dispersos y una endarteritis proliferativa (v. fig. 8-8). La endarteritis, que se observa en todos los estadios de la sífilis, comienza con la activación y proliferación de las células endoteliales y progresa hasta fibrosis de la íntima. Los ganglios regionales generalmente están aumentados de tamaño debido a linfadenitis aguda o crónica inespecífica, infiltrados ricos en células plasmáticas o granulomas.

En la **sífilis secundaria** las lesiones mucocutáneas extensas afectan la cavidad oral, las palmas de las manos y las plantas de los pies. El exantema frecuentemente consiste en máculas marrones rojizas delimitadas menores de 5 mm de diámetro,



FIGURA 8-38 Chancro sífilítico en el escroto (v. fig. 8-8 para la histopatología de la sífilis). (Por cortesía del Dr. Richard Johnson, Beth Israel-Deaconess Hospital, Boston, MA.)

pero puede ser folicular, pustuloso, anular o escamoso. Las lesiones rojas de la boca o la vagina contienen la mayoría de los organismos y son las más infecciosas. Histológicamente, las lesiones mucocutáneas de la sífilis secundaria muestran el mismo infiltrado de células plasmáticas y la endarteritis obliterante del chancro primario, aunque la inflamación a menudo es menos intensa.

La **sífilis terciaria** afecta más frecuentemente la aorta, el SNC y el hígado, los huesos y los testículos. La aortitis está causada por endarteritis de los *vasa vasorum* de la aorta proximal. La oclusión de los *vasa vasorum* da lugar a la cicatrización de la media de la pared aórtica proximal, causando una pérdida de elasticidad. Puede existir un estrechamiento de los orificios de las arterias coronarias causado por cicatrización de la subíntima con la resultante isquemia miocárdica. Las características morfológicas y clínicas de la aortitis sífilítica se tratan con mayor detalle en las enfermedades de los vasos sanguíneos (v. capítulo 11). La **neurosífilis** adopta una de varias formas denominadas sífilis meningo-vascular, tabes dorsal y paresia general (v. capítulo 28). Los **gomos sífilíticos** son lesiones blanco grisáceas y gomosas, que aparecen de forma única o múltiple y varían en tamaño desde lesiones microscópicas que semejan tubérculos hasta grandes masas similares a tumores. Aparecen en la mayoría de los órganos, pero particularmente en la piel, el tejido subcutáneo, el hueso y las articulaciones. En el hígado, la cicatrización como resultado de los gomos puede causar una lesión hepática distintiva conocida como *hepar lobatum* (fig. 8-39). En el examen histológico, los gomos tienen un centro de material necrótico coagulado y márgenes consti-

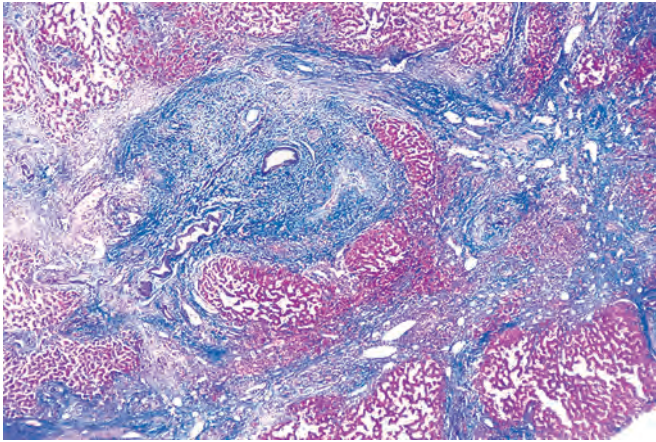


FIGURA 8-39 La tinción tricrómica del hígado muestra un goma (cicatriz), que se tiñe de azul, causada por sífilis terciaria (la lesión hepática también se conoce como *hepar lobatum*).

tuidos por macrófagos inflados y fibroblastos en empalizada rodeados por gran número de leucocitos mononucleares, principalmente células plasmáticas. Los treponemas son escasos en los gomas y son difíciles de demostrar.

El exantema de la **sífilis congénita** es más grave que el de la sífilis secundaria del adulto. Es una erupción ampollosa de las palmas y de las plantas de los pies asociada con descamación epidérmica. La **ostecondritis y periostitis sifilíticas** afectan a todos los huesos, pero las lesiones de la nariz y las piernas son las más distintivas. La destrucción del vómer causa un colapso del puente nasal y, más tarde, la característica deformidad de la nariz en silla de montar. La periostitis de la tibia condiciona un excesivo crecimiento de hueso nuevo en las superficies anteriores y arqueamiento anterior, o tibia en sable. También existe un trastorno extenso de la formación del hueso endocondral. Las epífisis se ensanchan a medida que el cartílago crece en exceso, y el cartílago se encuentra en islotes desplazados en las metafisis.

El **hígado** a menudo está gravemente afectado en la sífilis congénita. La fibrosis difusa se extiende por los lobulillos hasta aislar las células hepáticas en pequeños nidos acompañados del característico infiltrado linfoplasmocitario y de cambios vasculares. Ocasionalmente se encuentran gomas en el hígado, incluso en los casos precoces. Los **pulmones** pueden estar afectados por una fibrosis intersticial difusa. En el mortinato sifilítico, los pulmones aparecen pálidos y sin aire (neumonía alba). La espiroquetemia generalizada puede causar reacciones inflamatorias intersticiales difusas virtualmente en cualquier otro órgano (p. ej., páncreas, riñones, corazón, bazo, timo, órganos endocrinos y SNC).

Las manifestaciones tardías de la sífilis congénita incluyen una **triada distintiva de queratitis intersticial, dientes de Hutchinson y sordera por afectación del octavo nervio craneal**. Además de queratitis intersticial, los cambios oculares incluyen coroiditis y pigmentación retiniana anómala. Los dientes de Hutchinson son incisivos pequeños en forma de destornillador o de clavija, a menudo con muescas en el esmalte. La sordera por afectación del octavo nervio y la atrofia del nervio óptico se desarrollan secundariamente a una sífilis meningovascular.

Patogenia. No existen buenos modelos animales para la sífilis y nunca se ha conseguido que *T. pallidum* crezca en cultivo (carece de genes para producir nucleótidos, ácidos grasos y la mayoría de los aminoácidos). Como resultado, nuestro escaso conocimiento de la patogenia de *T. pallidum* deriva principalmente de las observaciones de la enfermedad en el hombre.

La endarteritis proliferativa ocurre en todos los estadios de la sífilis. La fisiopatología de la endarteritis no se conoce, aunque la escasez de treponemas y el intenso infiltrado inflamatorio sugieren que la respuesta inmunitaria tiene un papel en el desarrollo de estas lesiones. Independientemente del mecanismo, gran parte de la patología de la enfermedad, como la aortitis sifilítica, puede adscribirse a las anomalías vasculares.

La respuesta inmunitaria a *T. pallidum* reduce la carga de bacterias, pero también puede tener un papel central en la patogenia de la enfermedad. Los linfocitos T que infiltran el chancro son T_H1 , lo que sugiere que la activación de los macrófagos para matar las bacterias puede causar la resolución de la infección local.⁸⁹ Aunque en las lesiones sifilíticas existen muchas células plasmáticas y los anticuerpos treponémicos específicos son fácilmente detectables, la respuesta de anticuerpos no elimina la infección. La membrana externa de *T. pallidum* parece proteger las bacterias de la unión del anticuerpo. El mecanismo de este efecto no se comprende bien, pero puede tener una función la escasez de proteínas bacterianas en la membrana o bien la absorción (cubierta) de la membrana por las proteínas del anfitrión.⁹⁰ La respuesta inmunitaria finalmente es inadecuada, ya que las espiroquetas se diseminan, persisten y causan sífilis secundaria y terciaria.

De paso, debe tenerse en cuenta que el tratamiento antibiótico de la sífilis en pacientes con una elevada carga bacteriana puede causar una liberación masiva de endotoxinas, dando lugar a una tormenta de citocinas que se manifiesta con fiebre alta, escalofríos, hipotensión y leucopenia. Este síndrome, llamado reacción de Jarisch-Herxheimer se observa no sólo en la sífilis sino también en otras enfermedades por espiroquetas, como la enfermedad de Lyme, y puede confundirse con una alergia farmacológica.

Fiebre recurrente

La fiebre recurrente es una enfermedad transmitida por insectos caracterizada por fiebres recidivantes con espiroquetemia. La **fiebre recurrente epidémica** está causada por *Borrelia recurrentes*, transmitida por el piojo del cuerpo que sólo infecta al hombre. *B. recurrentis*, que se asocia al hacinamiento debido a la pobreza o a las guerras, causó múltiples grandes epidemias en África, Europa del Este y Rusia en la primera mitad del siglo xx, infectando a 15 millones de personas y matando a 5 millones, y aún es un problema en algunos países en desarrollo. La **fiebre recurrente endémica** está causada por varias especies de *Borrelia* que se transmiten desde pequeños animales hasta el hombre por garrapatas del género *Ornithodoros* (de cuerpo blando).

Tanto en la borreliosis transmitida por piojos como por garrapatas, existe un período de incubación de 1 a 2 semanas después de la picadura mientras las espiroquetas se multiplican en la sangre. La infección clínica se anuncia por escalofríos, fiebre, cefalea y fatiga, seguidos de CID e insuficiencia multiorgánica. Las espiroquetas se eliminan transitoriamente de la sangre por los anticuerpos contra *Borrelia*, que están dirigidos hacia una proteína de superficie principal única llamada proteína principal variable.⁹¹ Después de unos pocos días aparecen bacterias que llevan un antígeno de superficie diferente y alcanzan una alta densidad en la sangre, con lo que los síntomas vuelven hasta que un segundo conjunto de anticuerpos del anfitrión elimina estos organismos. La gravedad en disminución de

los ataques sucesivos de fiebre recurrente y su curación espontánea en muchos pacientes no tratados se han atribuido al limitado repertorio genético de *Borrelia*, que permite al anfitrión producir anticuerpos con reacción cruzada, así como específicos de clon.

Morfología. El diagnóstico puede establecerse mediante identificación de las espiroquetas en frotis sanguíneos obtenidos durante los periodos febriles. En la enfermedad mortal transmitida por el piojo, el bazo está moderadamente aumentado de tamaño (300-400 g) y muestra necrosis focal y colecciones miliares de leucocitos, incluyendo neutrófilos, y numerosas borrelias. Existe congestión e hiperplasia de la pulpa roja que contiene macrófagos con eritrocitos fagocitados (eritrofagocitosis). El hígado también puede estar aumentado de tamaño y congestionado, con células de Kupffer prominentes y focos sépticos. Pueden encontrarse hemorragias diseminadas resultantes de CID en las superficies serosas y mucosas, la piel y las vísceras. La sobreinfección bacteriana pulmonar es una complicación frecuente.

Enfermedad de Lyme

La enfermedad de Lyme recibe su nombre por la ciudad de Connecticut donde se produjo una epidemia de artritis asociada con eritema cutáneo a mediados de los años setenta. Está causada por varias subespecies de la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* que se transmite desde los roedores hasta las personas por las garrapatas del ciervo *Ixodes*.^{92,93} La enfermedad de Lyme es una enfermedad transmitida por artrópodos frecuente en EE. UU., Europa y Japón. En EE. UU. la incidencia de la enfermedad de Lyme ha aumentado, con 23.000 casos aproximadamente en 2005. La mayor parte de casos ocurre en los Estados del noreste y algunas zonas de los Estados del medio oeste. En las áreas endémicas, hasta un 50% de las garrapatas están infectadas por *B. burgdorferi*, y las garrapatas también pueden estar infectadas por *Ehrlichia* y *Babesia* (comentadas posteriormente). La serología es el principal método de diagnóstico, pero en el tejido infectado puede hacerse PCR.

La enfermedad de Lyme afecta múltiples sistemas orgánicos y se divide en tres estadios (fig. 8-40). En el *estadio 1*, las espiroquetas se multiplican y diseminan en la dermis en el lugar de una picadura de

garrapata, causando un área expansiva de enrojecimiento, a menudo con un centro pálido. Esta lesión cutánea, llamada *eritema crónico migratorio*, puede acompañarse de fiebre y linfadenopatía, pero generalmente desaparece en 4-12 semanas. En el *estadio 2*, el *estadio diseminado precoz*, las espiroquetas se diseminan hematógicamente por todo el cuerpo y causan lesiones cutáneas secundarias, linfadenopatías, dolor articular y muscular migratorio, arritmias cardíacas, y meningitis a menudo asociada con afectación de nervios craneales. En el *estadio 3*, el *estadio diseminado tardío*, 2-3 años después de la picadura inicial, las borrelias del Lyme causan una artritis crónica en ocasiones con daño grave de las articulaciones grandes y una polineuropatía y encefalitis que varían desde leves hasta debilitantes.

Patogenia. *Borrelia burgdorferi* no produce LPS ni exotoxinas que dañen el anfitrión. Se piensa que gran parte de la *patología asociada a B. burgdorferi* es secundaria a la respuesta inmunitaria contra las bacterias y la inflamación que la acompaña. La respuesta inmunitaria inicial se estimula por la unión de las lipoproteínas bacterianas a TLR2 expresada por los macrófagos. En respuesta, estas células liberan citocinas proinflamatorias (IL-6 y TNF) y generan óxido nítrico bactericida, reduciendo la infección, pero generalmente sin eliminarla.

La respuesta inmunitaria adaptativa a la enfermedad de Lyme está mediada por los linfocitos T cooperadores CD4+ y los linfocitos B. Los anticuerpos específicos contra *Borrelia*, producidos 2-4 semanas después de la infección, logran la muerte de las bacterias mediada por complemento; sin embargo, *B. burgdorferi* escapa a la respuesta de anticuerpos mediante variación antigénica. De forma similar a *Borrelia hermsii*, una causa de fiebre recurrente endémica, *B. burgdorferi* tiene un plásmido con una única secuencia promotora y múltiples secuencias codificadoras para una proteína de superficie antigénica, VlsE, cada una de las cuales puede desplazarse a una posición cercana a la promotora y expresarse. Por tanto, a medida que se organiza la respuesta de anticuerpos a una proteína VlsE, las bacterias que expresan una proteína VlsE alternativa pueden escapar del reconocimiento inmunitario. Las manifestaciones crónicas de la enfermedad de Lyme, como la artritis tardía, probablemente están causadas por la respuesta inmunitaria contra las bacterias persistentes.

Morfología. Las lesiones cutáneas causadas por *B. burgdorferi* se caracterizan por edema y un infiltrado linfocitario y de células plasmáticas. En la artritis de Lyme precoz, la membrana sinovial se asemeja a la de la artritis reumatoide precoz con hipertrofia de vellosidades, hiperplasia de las células de revestimiento y linfocitos y células plasmáticas abundantes en la capa subsinovial. Una característica distintiva de la artritis de Lyme es una arteritis que produce lesiones similares a la piel de cebolla que se parecen a las que se observan en el lupus (v. capítulo 6). En la enfermedad de Lyme tardía puede existir una erosión extensa del cartílago en las grandes articulaciones. En la meningitis de Lyme el LCR es hiper celular debido a un infiltrado linfoplasmocitario marcado, y contiene IgG frente a las espiroquetas.

BACTERIAS ANAEROBIAS

Muchas bacterias anaerobias forman parte de la flora normal en localizaciones del cuerpo que tienen bajos niveles de oxígeno. La flora anaerobia causa enfermedad (abscesos o peritonitis) cuando se introduce en lugares normalmente estériles o cuando se altera el equilibrio de los organismos y hay un sobrecrecimiento de anaerobios

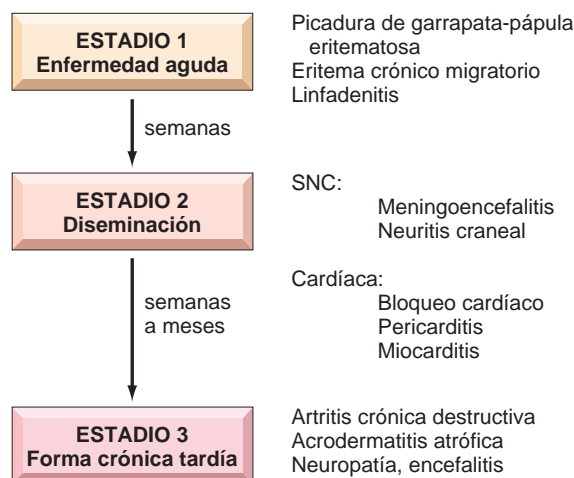


FIGURA 8-40 Estadios clínicos de la enfermedad de Lyme.

patógenos (p. ej., colitis por *Clostridium difficile* secundaria al tratamiento antibiótico). Los anaerobios ambientales también causan enfermedad (tétanos, botulismo y gangrena gaseosa).

Abscesos causados por anaerobios

Los abscesos generalmente están causados por bacterias mixtas anaerobias y aerobias facultativas (capaces de crecer con o sin oxígeno). Como media, los abscesos contienen 2,5 especies de bacterias, 1,6 de las cuales son anaerobias y 0,9 son bacterias aerobias o facultativas.⁹⁴ *Las bacterias comensales de lugares adyacentes (orofaringe, intestino y aparato genital femenino) son la causa habitual de los abscesos, por lo que las especies que se encuentran en el absceso reflejan la flora normal.* Puesto que la mayoría de los anaerobios que causan abscesos forman parte de la flora normal, no es sorprendente que estos organismos no produzcan toxinas significativas.

Las bacterias que se encuentran en los abscesos de la cabeza y el cuello son un reflejo de la flora oral y faríngea. Los anaerobios frecuentes en esta localización incluyen especies de los bacilos gramnegativos *Prevotella* y *Porphyromonas*, a menudo mezcladas con los facultativos *S. aureus* y *S. pyogenes*. *Fusobacterium necrophorum*, un comensal oral, causa el síndrome de Lemierre, caracterizado por infección del espacio faríngeo lateral y trombosis séptica de la vena yugular. Los abscesos abdominales están causados por los anaerobios del tubo digestivo, incluyendo los grampositivos *Peptostreptococcus* y especies de *Clostridium*, así como los gramnegativos *Bacteroides fragilis* y *E. coli*. Las infecciones del aparato genital en mujeres están causadas por bacilos gramnegativos anaerobios, incluyendo especies de *Prevotella* que se encuentran en los abscesos quísticos de Bartholin y abscesos tuboováricos, a menudo mezcladas con *E. coli* o *Streptococcus agalactiae*.

Morfología. Los abscesos causados por anaerobios contienen pus decolorado y maloliente que a menudo está poco tabicado. Por lo demás estas lesiones recuerdan anatomopatológicamente las de las infecciones piógenas frecuentes. La tinción de Gram revela infección mixta por bacilos grampositivos y gramnegativos y cocos grampositivos mezclados con neutrófilos.

Infecciones por clostridios

Las especies de *Clostridium* son bacilos grampositivos que crecen en condiciones anaerobias y producen esporas que están presentes en el suelo. *Clostridium* causa cuatro tipos de enfermedades:

- *C. perfringens*, *C. septicum* y otras especies causan celulitis y necrosis muscular en las heridas traumáticas y quirúrgicas (*gangrena gaseosa*), necrosis muscular uterina a menudo asociada a abortos ilegales, intoxicación alimentaria leve e infección del intestino delgado asociada con isquemia o neutropenia que a menudo conduce a sepsis grave.
- *C. tetani*, la causa del tétanos, prolifera en heridas por punción y en el muñón umbilical de lactantes recién nacidos y libera una potente neurotoxina, llamada tetanospasmina, que causa contracciones convulsivas de los músculos esqueléticos (trismo). El toxoide tetánico (neurotoxina fijada en formol) forma parte de la inmunización con DPT (difteria, *pertussis* y tétanos) que ha disminuido en gran medida la incidencia de tétanos en todo el mundo.

- *C. botulinum* crece en alimentos enlatados esterilizados inadecuadamente y libera una neurotoxina potente que bloquea la liberación sináptica de acetilcolina y causa una parálisis grave de los músculos respiratorios y esqueléticos (*botulismo*).
- *C. difficile* crece en exceso sobre el resto de la flora intestinal en personas tratadas con antibióticos, libera toxinas y causa *colitis pseudomembranosa* (v. capítulo 17).

Las infecciones por clostridios pueden diagnosticarse mediante cultivo (celulitis, mionecrosis), análisis de toxina (colitis pseudomembranosa) o ambos (botulismo).

Patogenia. *Clostridium perfringens* no crece en presencia de oxígeno, por lo que la muerte tisular es esencial para el crecimiento de las bacterias en el anfitrión. Estas bacterias liberan collagenasa y hialuronidasa que degradan las proteínas de la matriz extracelular y contribuyen a la invasividad bacteriana, pero sus factores de virulencia más potentes son las muchas toxinas que producen. *C. perfringens* segrega 14 toxinas de las cuales la más importante es la α -toxina.⁹⁵ Esta toxina realiza múltiples acciones. Es una fosfolipasa C que degrada la lecitina, un componente fundamental de las membranas celulares, y por tanto destruye los eritrocitos, las plaquetas y las células musculares causando mionecrosis. También tiene una actividad esfingomielinasa que contribuye al daño de la vaina nerviosa.

La ingestión de alimentos contaminados con *C. perfringens* causa una diarrea breve. Las esporas, generalmente en carne contaminada, sobreviven a la cocción, y el organismo prolifera en los alimentos al enfriarse. La enterotoxina de *C. perfringens* forma poros en las membranas celulares epiteliales, lisando las células y rompiendo las uniones estrechas entre las células epiteliales.⁹⁶

Las neurotoxinas producidas por *C. botulinum* y *C. tetani* inhiben la liberación de neurotransmisores, dando lugar a parálisis.²⁶ La toxina botulínica, que se ingiere con alimentos contaminados o se absorbe a partir de heridas infectadas por *C. botulinum*, se une a los gangliosidos de la neurona motora y se transporta al interior de la célula. En el citoplasma, el fragmento A de la toxina botulínica fragmenta una proteína llamada sinaptobrevina que media la fusión de las vesículas que contienen el neurotransmisor con la membrana neuronal. Al bloquear la fusión de las vesículas, la toxina botulínica impide la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, produciendo una parálisis flácida. Si se afectan los músculos respiratorios, el botulismo puede causar la muerte. De hecho, la amplia utilización de la toxina botulínica en cirugía estética se basa en su capacidad para producir una parálisis de algunos músculos de la cara estratégicamente escogidos. El mecanismo de la toxina tetánica es similar al de la toxina botulínica, pero la toxina tetánica causa una violenta parálisis espástica bloqueando la liberación de ácido γ -aminobutírico, un neurotransmisor que inhibe las neuronas motoras.

Clostridium difficile produce toxina A, una enterotoxina que estimula la producción de quimiocinas y por tanto atrae a los leucocitos, y toxina B, una citotoxina que causa efectos citopáticos distintivos en células en cultivo. Ambas toxinas son glucosiltransferasas y forman parte de un islote de patogenicidad que está ausente en los cromosomas de las cepas no patógenas de *C. difficile*.⁹⁷

Morfología. La **celulitis por clostridios**, que se origina en heridas, puede diferenciarse de la infección causada por cocos piógenos por su mal olor, su exudado fino y decolorado y la destrucción tisular relativamente rápida y extensa. En el examen microscópico, la cantidad de necrosis tisular

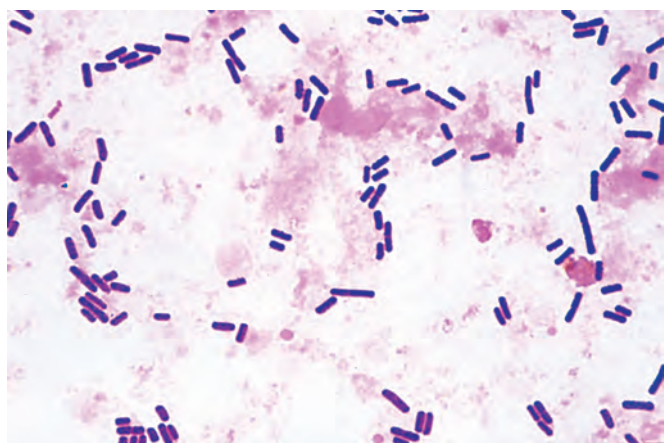


FIGURA 8-41 *Clostridium perfringens* grampositivos en forma de furgón en un tejido gangrenoso.

es desproporcionada para el número de neutrófilos y bacterias grampositivas presentes (fig. 8-41). La celulitis por clostridios, que a menudo tiene tejido de granulación en sus bordes, se trata mediante desbridamiento y antibióticos.

En cambio, la **gangrena gaseosa por clostridios** es muy grave y se caracteriza por edema marcado y necrosis enzimática de las células musculares afectadas entre 1 y 3 días después de la lesión. Un exudado líquido extenso, que carece de células inflamatorias, causa tumefacción de la región afectada y la piel suprayacente, formando vesículas ampollosas grandes que se rompen. Aparecen burbujas de gas causadas por la fermentación bacteriana en los tejidos gangrenosos. A medida que la infección progresa, los músculos inflamados se vuelven blandos, de color azulado, friables y semilíquidos como resultado de la masiva acción proteolítica de las enzimas bacterianas liberadas. En el examen microscópico existen **necrosis muscular** grave, hemólisis extensa y una marcada lesión vascular con trombosis. *C. perfringens* también se asocia a infartos en forma de cuña de color oscuro en el intestino delgado, particularmente en personas neutropénicas. Independientemente del lugar de entrada, cuando *C. perfringens* se disemina hematógicamente existe formación de burbujas de gas diseminada.

A pesar del daño neurológico grave causado por las toxinas botulínica y tetánica, los cambios neuropatológicos son sutiles e inespecíficos.

BACTERIAS INTRACELULARES OBLIGADAS

Las bacterias intracelulares obligadas proliferan sólo en las células del anfitrión, aunque algunas pueden sobrevivir fuera de las mismas. Estos organismos están bien adaptados al entorno intracelular con bombas de membrana que capturan aminoácidos y ATP como fuente de energía. Algunas son totalmente incapaces de sintetizar ATP (p. ej., *Chlamydia*), mientras que otras sintetizan al menos parte de su propio ATP (p. ej., las rickettsias).

Infecciones por *Chlamydia*

Chlamydia trachomatis es una bacteria gramnegativa pequeña que es un parásito intracelular obligado. *C. trachomatis* existe en dos formas durante su ciclo vital único. La forma infecciosa, llamada cuerpo elemental (CE), es una estructura metabólicamente inactiva

similar a una espora. El CE es captado por las células del anfitrión mediante endocitosis mediada por receptor. Las bacterias impiden la fusión del endosoma y el lisosoma mediante un mecanismo desconocido. Dentro del endosoma el cuerpo elemental se diferencia en una forma metabólicamente activa llamada cuerpo reticulado. Usando fuentes de energía y aminoácidos de la célula anfitriona, el cuerpo reticulado se replica y finalmente forma nuevos cuerpos elementales que son capaces de infectar células adicionales.

Las diferentes enfermedades causadas por la infección por *C. trachomatis* se asocian con diferentes serotipos de las bacterias: infecciones urogenitales y conjuntivitis por inclusión (serotipos D a K), linfogranuloma venéreo (serotipos L1, L2 y L3) y una infección ocular de los niños, el tracoma (serotipos A, B y C). Aquí se tratarán las infecciones venéreas causadas por *C. trachomatis*.

La infección genital por *C. trachomatis* es la **enfermedad bacteriana de transmisión sexual más frecuente en el mundo**.⁹⁸ En 2006 se comunicaron a los CDC aproximadamente un millón de casos de clamidia genital; esta cifra más que duplica el número de casos de gonorrea. Antes de la identificación de *C. trachomatis*, las personas infectadas por este organismo se diagnosticaban de uretritis no gonocócica (UNG). En efecto, *C. trachomatis* es la causa de cerca de la mitad de los casos de UNG. Las recomendaciones actuales de los CDC obligan al tratamiento frente a *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* en pacientes diagnosticados de cualquiera de estas infecciones, porque es frecuente la coinfección por ambas.

Las infecciones genitales por *C. trachomatis* (aparte del linfogranuloma venéreo que se comenta más adelante) se asocian con características clínicas que son similares a las causadas por *N. gonorrhoeae*. Los pacientes pueden desarrollar epididimitis, prostatitis, enfermedad inflamatoria pélvica, faringitis, conjuntivitis, inflamación perihepática y proctitis. Al contrario que la uretritis por *N. gonorrhoeae*, la uretritis por *C. trachomatis* en hombres puede ser asintomática y por tanto puede no tratarse. Tanto *N. gonorrhoeae* como *C. trachomatis* causan frecuentemente infecciones asintomáticas en mujeres. La uretritis por *C. trachomatis* puede diagnosticarse mediante cultivo de las bacterias en líneas celulares humanas, pero las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos realizadas en frotis genitales o muestras de orina son más sensibles y han sustituido a los cultivos.

La infección genital por los serotipos L de *C. trachomatis* causa el **linfogranuloma venéreo**, una enfermedad ulcerativa crónica. El linfogranuloma venéreo es una enfermedad esporádica en EE. UU. y Europa occidental, pero es endémica en zonas de Asia, África, la región del Caribe y Sudamérica. La infección se manifiesta inicialmente como una pequeña pápula, que a menudo pasa desapercibida, en la mucosa genital o la piel cercana. Dos a seis semanas después, el crecimiento del organismo y la respuesta del anfitrión en los ganglios linfáticos de drenaje producen ganglios linfáticos tumefactos y sensibles a la palpación que pueden fusionarse y romperse. Si no se trata, la infección puede causar posteriormente fibrosis y estenosis en el ano y en el aparato genital. Las estenosis rectales son particularmente frecuentes en mujeres.

Morfología. Las características morfológicas de la **uretritis** por *C. trachomatis* son virtualmente idénticas a las de la gonorrea. La infección primaria se caracteriza por una secreción mucopurulenta que contiene un predominio de neutrófilos. Los organismos no son visibles en frotis ni secciones teñidos con Gram.

Las lesiones del **linfogranuloma venéreo** contienen una respuesta inflamatoria mixta granulomatosa y neutrofílica. Se observa un número variable de inclusiones de clamidia en el citoplasma de las células epiteliales o las células inflamatorias. Las linfadenopatías regionales son frecuentes, apareciendo habitualmente a los 30 días de la infección. La afectación ganglionar linfática se caracteriza por una reacción inflamatoria granulomatosa asociada con focos de forma irregular de necrosis e infiltración neutrofílica (abscesos estrellados). Con el tiempo, la reacción inflamatoria está dominada por infiltrados inflamatorios crónicos inespecíficos y fibrosis extensa. Esta última, a su vez, puede causar obstrucción linfática local, linfedema y estenosis. En las lesiones activas el diagnóstico de linfogranuloma venéreo puede hacerse por la demostración del organismo en secciones de biopsia o frotis del exudado. En los casos más crónicos, el diagnóstico se basa en la demostración de anticuerpos para los serotipos apropiados de clamidia en el suero del paciente.

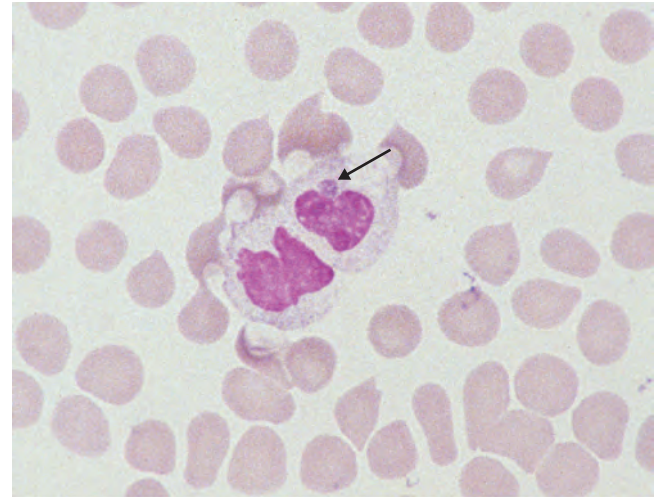


FIGURA 8-42 Granulocito en sangre periférica (neutrófilo en banda) que contiene una inclusión de *Ehrlichia* (flecha). (Por cortesía del Dr. Stephen Dumler, Johns Hopkins Medical Institution, Baltimore, MD.)

Infecciones por rickettsias

Los miembros del orden *Rickettsiales* son bacterias intracelulares obligadas transportadas por vectores que causan el tifus epidémico (*Rickettsia prowazekii*), el tifus de las malezas (*Orientia tsutsugamushi*) y las fiebres maculosas (*Rickettsia rickettsii* y otras).⁶ Estos organismos tienen estructura de bacterias gramnegativas en forma de bastón, aunque se tiñen mal con Gram. El tifus epidémico, que se transmite de persona a persona a través de piojos del cuerpo, se asocia con guerras y privación humana, cuando los individuos se ven forzados a vivir en contacto estrecho sin cambiarse de ropa. El tifus de las malezas, transmitido por niguas, fue un problema fundamental para los soldados americanos en el Pacífico y en Vietnam en la II Guerra Mundial. La fiebre maculosa de las Montañas Rocosas (FMMR), transmitida al hombre por las garrapatas del perro es más frecuente en el sureste y en la zona central del sur de EE. UU. Las rickettsias de la FMMR se transmiten después de varias horas de la alimentación de la garrapata o, menos frecuentemente, cuando la garrapata se aplasta al extraerla de la piel.

La erliquiosis es una enfermedad transmitida por garrapatas causada por *Rickettsiales* recientemente descubierta. Las bacterias infectan predominantemente los neutrófilos (*Anaplasma phagocytophilum* y *Ehrlichia ewingii*) o los macrófagos (*Ehrlichia chaffeensis*). Las características inclusiones citoplasmáticas (móculas), ocasionalmente en forma de mora y compuestas por masas de bacterias, pueden observarse en los leucocitos (fig. 8-42). La erliquiosis se caracteriza por el comienzo abrupto de fiebre, cefalea y malestar general, y puede progresar hasta insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal y shock. Aproximadamente en un 40% de las personas con infecciones por *E. chaffeensis* aparece exantema.

Las enfermedades por rickettsias generalmente se diagnostican clínicamente y se confirman mediante serología.

Patogenia. Las rickettsias no producen toxinas significativas. Las rickettsias que causan tifus y fiebres maculosas infectan predominantemente las células endoteliales vasculares, especialmente las de los pulmones y el cerebro. Las bacterias entran en las células endoteliales mediante endocitosis, pero escapan del endosoma hacia el citoplasma antes de la formación del fagolisosoma ácido. Los organismos proliferan en el citoplasma de la célula endotelial y después lisan la célula (grupo del tifus) o bien se diseminan de una célula a otra a través de desplazamiento movilizado por la actina (grupo de la fiebre maculosa). Las manifestaciones graves de la infección por

rickettsias se deben principalmente a la extravasación secundaria al daño celular endotelial.⁶ Esto causa shock hipovolémico con edema periférico, así como edema pulmonar, insuficiencia renal y diversas manifestaciones del SNC que pueden incluir coma.

La respuesta inmunitaria innata a la infección por rickettsias está organizada por los linfocitos NK, que producen IFN- γ , reduciendo la proliferación bacteriana. Las subsiguientes respuestas de LTC son críticas para la eliminación de las infecciones por rickettsias. El IFN- γ y el TNF de los linfocitos NK y los linfocitos T activados estimulan la producción de óxido nítrico bactericida. Los LTC lisan las células infectadas, reduciendo la proliferación bacteriana. Las infecciones por rickettsias se diagnostican mediante inmunotinción de los organismos o por la detección de anticuerpos para las rickettsias en el suero.

Morfología

Tifus. En los casos leves los cambios macroscópicos se limitan a un exantema y pequeñas hemorragias debidas a las lesiones vasculares. En los casos más graves pueden existir áreas de necrosis de la piel y gangrena de las puntas de los dedos, la nariz, los lóbulos de las orejas, el escroto, el pene y la vulva. En estos casos pueden encontrarse hemorragias equimóticas irregulares internamente, principalmente en el cerebro, el músculo cardíaco, los testículos, las membranas serosas, los pulmones y los riñones.

Los cambios microscópicos más prominentes son lesiones de los pequeños vasos y áreas focales de hemorragia e inflamación en varios órganos y tejidos. La tumefacción endotelial en los capilares, arteriolas y vénulas puede estrechar la luz de estos vasos. Generalmente un manguito de células inflamatorias mononucleares rodea el vaso afectado. Las luces vasculares en ocasiones están trombosadas. La necrosis de la pared vascular es infrecuente en el tifus (en comparación con la FMMR). La trombosis vascular provoca necrosis gangrenosa de la piel y otras estructuras en una minoría de casos. En el cerebro, los característicos nódulos del tifus están compuestos de proliferaciones microgliales focales con un infiltrado mixto de linfocitos T y macrófagos (fig. 8-43).

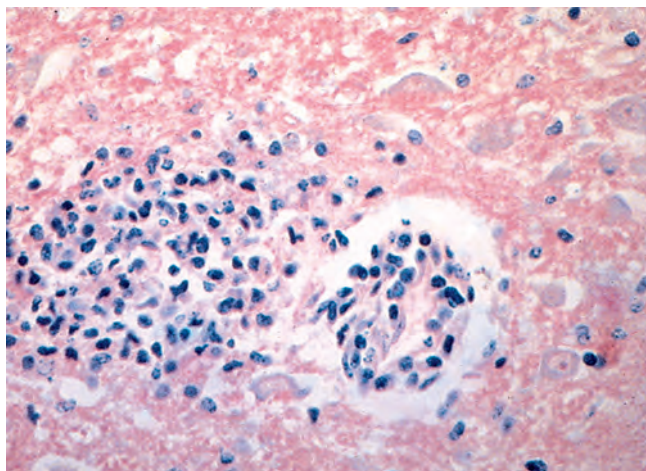


FIGURA 8-43 Nódulo de tifus en el cerebro.

El **tifus de las malezas**, o infección transmitida por ácaros, generalmente es una versión más leve del tifus. El exantema generalmente es transitorio o podría no aparecer. La necrosis o trombosis vascular es rara, pero puede existir una prominente linfadenopatía inflamatoria.

Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas. Un exantema hemorrágico que se extiende por todo el cuerpo, incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies es la característica de la FMMR. Una escara en el lugar de la picadura de garrapata es infrecuente en la FMMR pero es común en la infección por *R. akari*, *R. africae* y *R. conorii*. Las lesiones vasculares subyacentes al exantema a menudo conducen a necrosis aguda, extravasación de fibrina y ocasionalmente trombosis de los pequeños vasos sanguíneos, incluyendo las arteriolas (fig. 8-44). En la FMMR grave aparecen focos de piel necrótica, particularmente en los dedos de las manos y los pies, los codos, las orejas y el escroto. La respuesta inflamatoria perivascular, similar a la del tifus, se observa en el cerebro, el músculo esquelético, los pulmones, riñones, testículos y el músculo cardíaco. Las lesiones vasculares en el cerebro pueden afectar a vasos más grandes y producir microinfartos. La causa fundamental de muerte en pacientes con FMMR es un edema pulmonar no cardiogénico que causa síndrome de dificultad respiratoria del adulto.

Infecciones fúngicas

Los hongos son eucariotas con paredes celulares que les dan su forma. Las células fúngicas pueden crecer en forma de filamentos multicelulares llamados mohos o como células únicas o cadenas de células llamadas levaduras. La mayoría de las levaduras se reproducen por gemación. Algunas levaduras, como *Candida albicans*, pueden producir yemas que no consiguen liberarse, produciendo una cadena de células levaduriformes elongadas llamadas pseudohifas. Los mohos constan de filamentos en forma de hilos (hifas) que crecen y se dividen en sus extremos. Pueden producir células redondeadas, llamadas conidios, que son transportadas fácilmente por el aire diseminando el hongo. Muchos hongos médicamente importantes son dimórficos, existiendo en forma de levaduras o de mohos dependiendo de las condiciones ambientales (forma de levadura a la temperatura del cuerpo humano y forma de moho a temperatura ambiental).⁹⁹ Las infecciones fúngicas

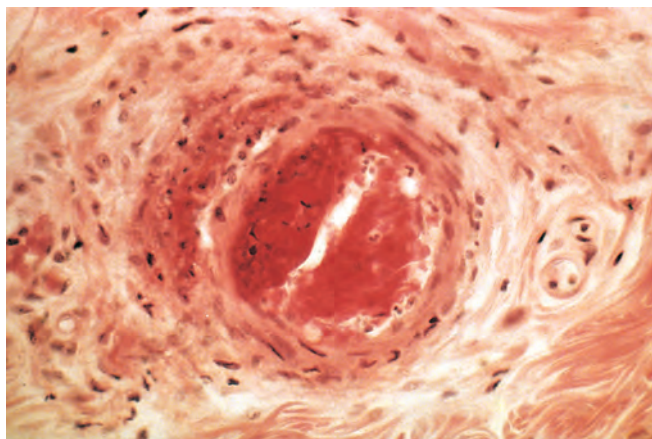


FIGURA 8-44 Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas con un vaso trombosado y vasculitis.

pueden diagnosticarse mediante examen histológico, aunque la identificación definitiva de algunas especies requiere cultivo.

Las infecciones fúngicas, llamadas en conjunto *micosis*, son de cuatro tipos principales: 1) micosis superficiales y cutáneas, que son frecuentes y están limitadas a las capas muy superficiales o queratinizadas de la piel, el pelo y las uñas; 2) micosis subcutáneas, que afectan a la piel, los tejidos subcutáneos y los linfáticos, y raramente se diseminan sistémicamente; 3) micosis endémicas, que están causadas por hongos dimórficos que pueden producir enfermedad sistémica seria en individuos sanos, y 4) micosis oportunistas que pueden causar enfermedades sistémicas muy graves en individuos que están inmunodeprimidos o que llevan implantados dispositivos protésicos o catéteres vasculares. Algunos de los hongos que causan micosis oportunistas se tratan más adelante; los que afectan órganos específicos se comentan en otros capítulos.

Candidiasis

Las especies de *Candida*, que normalmente residen en la piel, la boca, el tubo digestivo y la vagina, generalmente viven como comensales benignos y rara vez producen enfermedad en personas sanas. Sin embargo, las especies de *Candida*, más a menudo *C. albicans*, son la causa más frecuente de infecciones fúngicas humanas. La mayor parte de los tipos de infecciones por *Candida* se originan cuando la flora comensal normal rompe las barreras cutáneas o mucosas. Estas infecciones pueden estar limitadas a la piel o las membranas mucosas o diseminarse extensamente.⁹⁹ En personas por lo demás sanas, los organismos de *Candida* causan vaginitis y exantema del pañal. Los pacientes diabéticos y quemados son particularmente susceptibles a la candidiasis superficial. En individuos con vías o catéteres intravenosos insertados, o sometidos a diálisis peritoneal, los organismos de *Candida* pueden diseminarse al torrente sanguíneo. La candidiasis diseminada grave ocurre más frecuentemente en pacientes que están neutropénicos debido a leucemia, quimioterapia o trasplante de médula ósea, y puede causar shock y CID.

Patogenia. Una misma cepa de *Candida* puede tener éxito como comensal o como patógeno. *Candida* puede desplazarse entre diferentes fenotipos de forma reversible y aparentemente aleatoria. El cambio fenotípico incluye una regulación coordinada de genes específicos de fase y proporciona un medio para que *Candida* se adapte a los cambios en el entorno del anfitrión (producidos por tratamiento antibiótico, la respuesta inmunitaria o una fisiología alterada del anfitrión). Estas variantes pueden mostrar alteración de la morfología de las colonias, de la forma celular, de la antigenicidad y de la virulencia.¹⁰⁰

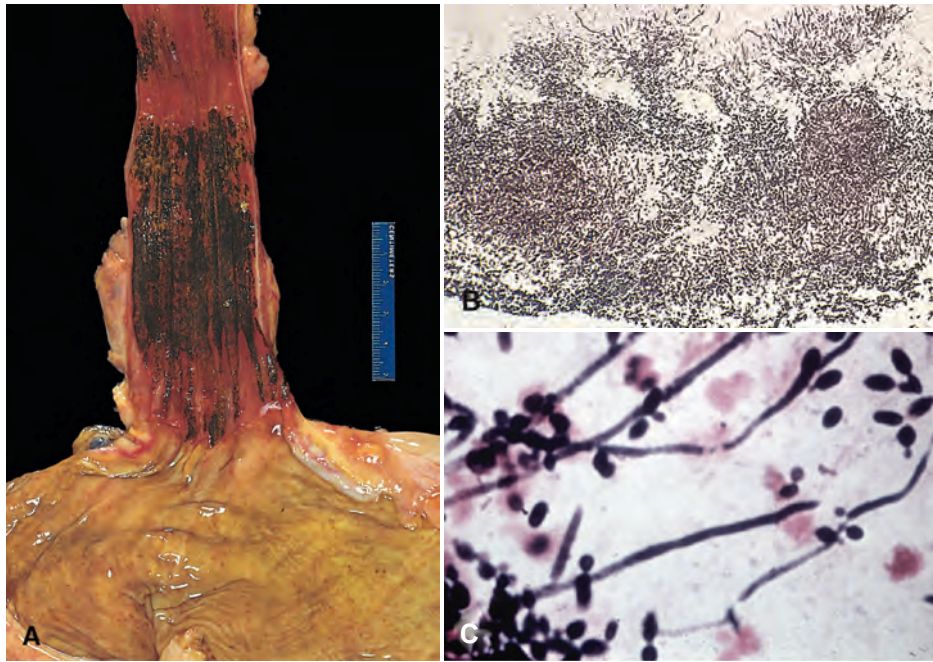


FIGURA 8-45 Morfología de las infecciones por *Candida*. **A.** Candidiasis grave del esófago distal. **B.** La tinción de plata de candidiasis esofágica revela un alfombrado denso de *Candida*. **C.** Seudohifas y blastoconidios (levaduras en germinación) característicos de *Candida*. (**C.**, por cortesía del Dr. Dominick Cuvuoti, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

Candida produce un gran número de adhesinas funcionalmente diferentes que median la adherencia a las células del anfitrión, algunas de las cuales funcionan también en la morfogénesis o las señales de *Candida*.¹⁰¹ Estas adhesinas incluyen: 1) una proteína similar a integrina que se une a los grupos arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) del fibrinógeno, la fibronectina y la laminina; 2) una proteína que se asemeja a los sustratos de la transglutaminasa y se une a las células epiteliales, y 3) varias aglutininas que se unen a las células endoteliales o a la fibronectina. La adhesión es un importante determinante de la virulencia, ya que las cepas con adherencia reducida a las células *in vitro* son avirulentas en modelos experimentales *in vivo*. La expresión diferencial de adhesinas por las levaduras y las formas filamentosas conduce al reconocimiento de diferentes receptores en las células anfitrionas.

Candida produce una serie de enzimas que contribuyen a la invasividad, incluyendo la secreción de al menos nueve aspartil proteinasas que pueden promover la invasión tisular mediante la degradación de las proteínas de la matriz extracelular, y catalasas que pueden permitir al organismo resistir la muerte oxidativa por las células fagocitarias.^{101,102} *Candida* también segrega adenosina que bloquea la producción de radicales de oxígeno en los neutrófilos y su desgranulación.

La capacidad de *C. albicans* para crecer como biopelículas también contribuye a su capacidad para causar enfermedad.¹⁰³ Las biopelículas de *Candida* son comunidades microbianas consistentes en mezclas de levaduras, formas filamentosas y matriz extracelular derivada del hongo. *C. albicans* puede formar biopelículas en dispositivos médicos implantados que reducen la susceptibilidad del organismo a las respuestas inmunitarias y al tratamiento con fármacos antifúngicos.

La respuesta inmunitaria a *Candida* es compleja. La inmunidad innata y las respuestas de células T son importantes para la protección contra la infección por *Candida*.¹⁰⁴ Los neutrófilos y macrófagos fagocitan *Candida*, y la muerte oxidativa por estos fagocitos es una primera línea de defensa del anfitrión. El importante papel de los neutrófilos y macrófagos está ilustrado por el aumento de riesgo de sufrir infecciones por *Candida* en individuos con neutropenia o defectos en la NADPH oxidasa o la mieloperoxidasa. Las formas

filamentosas, pero no las levaduras, pueden escapar de los fagosomas y entrar en el citoplasma y proliferar. Las levaduras de *Candida* activan las células dendríticas para producir IL-12 más que las formas filamentosas del hongo. Como consecuencia, las formas levaduriformes provocan una respuesta T_H1 antifúngica protectora, mientras que las formas filamentosas tienden a estimular una respuesta T_H2 no protectora. Al igual que otros hongos, *Candida* también desencadena respuestas T_H17 que son responsables del reclutamiento de neutrófilos y monocitos (v. capítulo 6). Las respuestas de los linfocitos T frente a *Candida* son particularmente importantes para la protección contra la infección mucosa y cutánea por este germen, como muestran las infecciones mucocutáneas recurrentes por *Candida* en individuos con infección por VIH y bajos recuentos de linfocitos T.

Morfología. En los cortes de tejidos, *C. albicans* puede aparecer como formas levaduriformes (blastoconidios), pseudohifas y, menos frecuentemente, hifas verdaderas, definidas por la presencia de tabiques (fig. 8-45). Las pseudohifas, una importante clave diagnóstica, representan brotes de células de levaduras unidas por sus extremos en las constricciones. Todas las formas pueden estar presentes juntas en el mismo tejido. Los organismos pueden ser visibles con tinciones rutinarias de hematoxilina y eosina, pero frecuentemente se utilizan varias tinciones «fúngicas» especiales (plata-metenamina de Gomori, ácido peryódico de Schiff) para visualizarlos mejor.

Más frecuentemente la candidiasis adopta la forma de una infección superficial en las superficies mucosas de la cavidad oral (**muguet**). La proliferación florida del hongo crea seudomembranas gris blanquecinas de aspecto sucio compuestas de organismos apelmazados y restos inflamatorios. Profundamente a la superficie existe hiperemia mucosa e inflamación. Esta forma de candidiasis se observa en recién nacidos, personas debilitadas, niños que reciben esteroides

orales para el asma, y tras un ciclo de antibióticos de amplio espectro que destruyen la flora bacteriana competitiva normal. El otro grupo principal de riesgo incluye los pacientes positivos para VIH; las personas con *muguet* oral sin razones obvias deben evaluarse para descartar la infección por VIH.

La **esofagitis candidiásica** se observa frecuentemente en pacientes con sida y en los que tienen neoplasias malignas hematolinfoides. Estos pacientes se manifiestan con disfagia (deglución dolorosa) y dolor retroesternal; la endoscopia demuestra placas blancas y pseudomembranas que se asemejan al *muguet* oral en la mucosa esofágica (v. fig. 8-45).

La **vaginitis candidiásica** es una forma frecuente de infección vaginal en mujeres, especialmente en diabéticas, gestantes o que toman anticonceptivos orales. Generalmente se asocia a prurito intenso y un flujo denso similar al requesón.

La **candidiasis cutánea** puede manifestarse de muchas formas diferentes, incluyendo infección de la uña en sí misma («onicomicosis»), de los pliegues ungueales («paroniquia»), de los folículos pilosos («foliculitis»), de la piel húmeda de los pliegues como en las axilas o los espacios interdigitales de las manos y los pies («intertrigo»), y de la piel del pene («balanitis»). El «exantema del pañal» es una infección candidiásica cutánea que se observa en el periné de los lactantes, en la región de contacto con los pañales húmedos.

La **candidiasis invasiva** está causada por la diseminación de los organismos transportados por la sangre hasta diversos tejidos u órganos. Los patrones frecuentes incluyen: 1) abscesos renales; 2) abscesos miocárdicos y endocarditis; 3) microabscesos cerebrales y meningitis; 4) endoftalmitis (puede estar afectada virtualmente cualquier estructura ocular), y 5) abscesos hepáticos. En cualquiera de estas localizaciones, dependiendo del estado inmunitario de la persona infectada, el hongo puede provocar una pequeña reacción inflamatoria, causar la respuesta supurativa habitual u ocasionalmente producir granulomas. Las personas con leucemias agudas que están profundamente neutropénicas después de la quimioterapia son particularmente propensas a desarrollar enfermedad sistémica. La endocarditis por *Candida* es la endocarditis fúngica más frecuente y se suele asociar a prótesis valvulares cardíacas o a adicción a drogas intravenosas.

Criptococosis

Cryptococcus neoformans crece como una levadura encapsulada que causa meningoencefalitis en individuos sanos, pero más frecuentemente se manifiesta como infección oportunista en personas con sida, leucemia, linfoma, lupus eritematoso sistémico o sarcoidosis, así como en receptores de trasplantes. Muchos de estos pacientes reciben altas dosis de corticoesteroides, un factor de riesgo principal para la infección por *Cryptococcus*.

Patogenia. *Cryptococcus neoformans* está presente en el suelo y en los excrementos de pájaros (particularmente palomas) e infecta las personas cuando se inhala. Varios factores de virulencia le permiten evadir las defensas del anfitrión, incluyendo: 1) una cápsula de polisacárido; 2) producción de melanina, y 3) enzimas.¹⁰⁵ Estos mecanismos no son muy eficaces cuando *C. neoformans* infecta anfitriones con defensas inmunitarias intactas, pero puede ocasionar una infección diseminada en anfitriones inmunodeprimidos.

La glucuronoxilomanina, el principal polisacárido capsular de *C. neoformans* es un factor de virulencia fundamental que inhibe la fagocitosis por los macrófagos alveolares, la migración leucocitaria y el reclutamiento de células inflamatorias. *C. neoformans* puede sufrir modificación fenotípica que conduce a cambios en la estructura y el tamaño de la cápsula de polisacárido, proporcionando un medio para evadir las respuestas inmunitarias.¹⁰⁶

Cryptococcus neoformans produce lacasa que cataliza la formación de un pigmento similar a la melanina.¹⁰⁵ Los mutantes de *C. neoformans* con lacasa tienen una virulencia reducida en modelos animales. Los efectos de la melanina pueden estar relacionados con sus propiedades antioxidantes. Estos hongos también pueden tener una serie de enzimas más, incluyendo una proteinasa de serina que fragmenta la fibronectina y otras proteínas de la membrana basal, lo que puede facilitar la invasión tisular.¹⁰⁷ *C. neoformans* puede dar lugar a infecciones latentes acompañadas por formación de granulomas, que pueden reactivarse en anfitriones inmunodeprimidos.¹⁰⁸

Morfología. *Cryptococcus* tiene levaduras, pero no forma pseudohifas ni hifas. Las levaduras del criptococo de 5 a 10 μm tienen una cápsula gelatinosa gruesa característica. El polisacárido capsular se tiñe de rojo intenso con ácido peryódico de Schiff y mucicarmin en los tejidos y puede detectarse con esferas cubiertas de anticuerpos en análisis de aglutinación. Las preparaciones con tinta china crean una imagen en negativo y la cápsula gruesa se visualiza como un halo claro sobre un fondo oscuro. Aunque el pulmón es la localización primaria de infección, la afectación pulmonar generalmente es leve y asintomática, incluso cuando el hongo se disemina al SNC. Sin embargo, *C. neoformans* puede formar un granuloma pulmonar solitario similar a las lesiones circunscritas (en moneda) causadas por *Histoplasma*. Las principales lesiones causadas por *C. neoformans* se encuentran en el SNC, afectando las meninges, la sustancia gris cortical y los ganglios basales. La respuesta del anfitrión a los criptococos es extremadamente variable. En personas inmunodeprimidas, los organismos pueden no provocar virtualmente ninguna reacción inflamatoria, de modo que crecen masas gelatinosas de hongos en las meninges o expanden los espacios perivasculares de Virchow-Robin de la sustancia gris produciendo las llamadas lesiones en espuma de jabón (fig. 8-46).

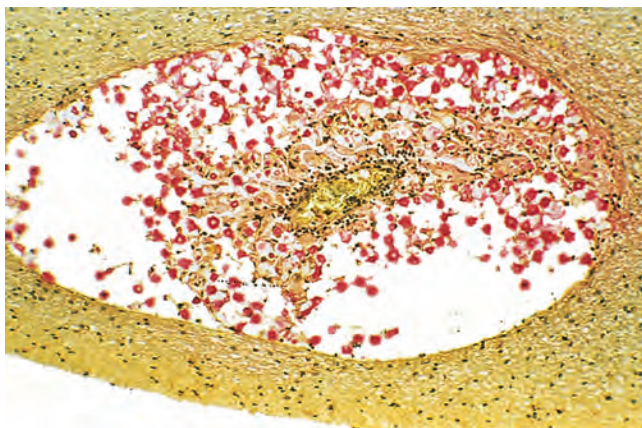


FIGURA 8-46 Tinción con mucicarmin para criptococos (que se tiñen de rojo) en un espacio perivascular de Virchow-Robin del cerebro (lesión en pompa de jabón).

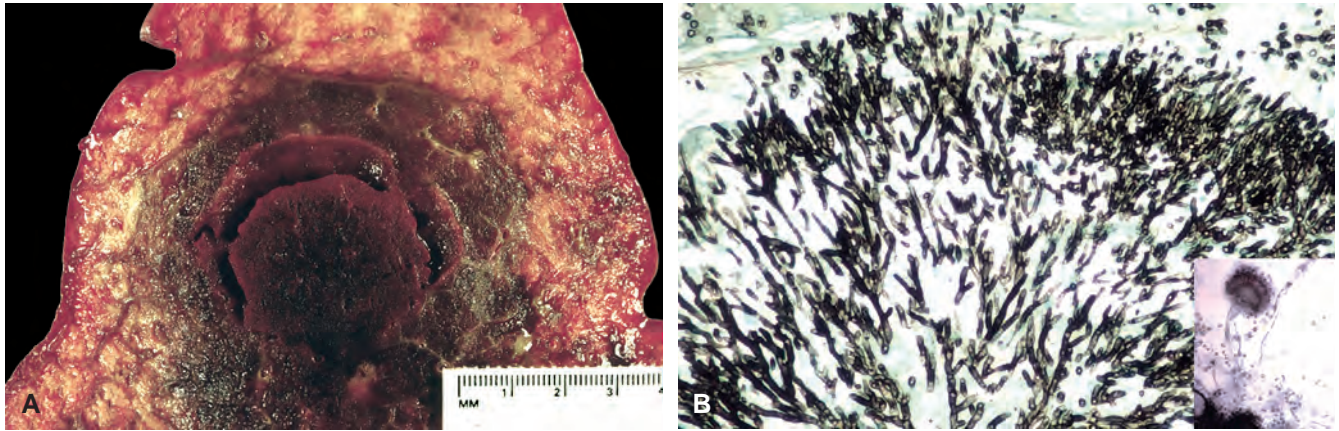


FIGURA 8-47 Morfología de *Aspergillus*. **A.** Aspergilosis invasiva del pulmón en un paciente trasplantado de médula ósea. **B.** Las secciones histológicas de este caso, teñidas con metenamina de plata de Gomori, muestran hifas tabicadas con ramificación en ángulo agudo, características consistentes con *Aspergillus*. Ocasionalmente, *Aspergillus* puede mostrar cuerpos fructificantes (detalle) cuando crece en áreas que están bien aireadas (como las vías respiratorias altas).

En personas gravemente inmunodeprimidas, *C. neoformans* puede diseminarse ampliamente a la piel, el hígado, el bazo, las suprarrenales y los huesos. En personas no inmunodeprimidas o en aquellas con enfermedad prolongada, los hongos inducen una reacción granulomatosa crónica compuesta de macrófagos, linfocitos y células gigantes de tipo cuerpo extraño. También puede producirse supuración, así como una rara arteritis granulomatosa del polígono de Willis.

Aspergilosis

Aspergillus es un moho ubicuo que causa alergias (aspergilosis broncopulmonar alérgica) en personas sanas, y sinusitis, neumonía y enfermedad invasiva graves en individuos inmunocomprometidos. Los principales factores que predisponen a la infección por *Aspergillus* son neutropenia y corticoesteroides. *Aspergillus fumigatus* es la especie más frecuente causante de enfermedad, y produce infecciones invasivas graves en individuos inmunocomprometidos.

Patogenia. Las especies de *Aspergillus* se transmiten por los conidios transportados por el aire, y el pulmón es la principal puerta de entrada. El pequeño tamaño de las esporas de *A. fumigatus*, aproximadamente 2 a 3 μm , les permite alcanzar los alvéolos. Los conidios germinan en hifas que después invaden los tejidos. Los neutrófilos y los macrófagos son las principales defensas del anfitrión contra *Aspergillus*. Los macrófagos alveolares ingieren y matan los conidios, mientras que los neutrófilos producen especies reactivas de oxígeno que matan las hifas. La aspergilosis invasiva se asocia mucho a neutropenia y deterioro de las defensas de los neutrófilos.

Aspergillus produce varios factores de virulencia, incluyendo adhesinas, antioxidantes, enzimas y toxinas.¹⁰⁸ Los conidios pueden unirse a fibrinógeno, laminina, complemento, fibronectina, colágeno, albúmina y proteínas del surfactante, pero las interacciones receptor-ligando no están bien definidas. *Aspergillus* produce varias defensas antioxidantes, incluyendo pigmento melánico, manitol, catalasas y superóxido dismutasas. Este hongo también produce fosfolipasas, proteasas y toxinas, pero su papel en la patogenicidad aún no está claro. La *restrictocina* y la *mitogilina* son ribotoxinas que inhiben la síntesis proteica en la célula anfitriona mediante degradación de los ARNm. El carcinógeno *aflatoxina* es producido por especies de

Aspergillus que crecen en la superficie de los cacahuets y puede ser una causa del cáncer de hígado en África.¹⁰⁹ La sensibilización a esporas de *Aspergillus* produce una alveolitis alérgica¹¹⁰ (v. capítulo 15). La *aspergilosis broncopulmonar alérgica*, asociada a una hipersensibilidad originada por la colonización superficial de la mucosa bronquial, aparece a menudo en personas asmáticas.

Morfología. La **aspergilosis colonizante (aspergiloma)** generalmente implica el crecimiento del hongo en cavidades pulmonares con mínima o nula invasión de los tejidos (la nariz a menudo también está colonizada). Las cavidades generalmente son resultado de una tuberculosis previa, bronquiectasias, infartos o abscesos antiguos. Las masas de hifas en proliferación forman «pelotas fúngicas» marrones que se encuentran libres en las cavidades. La reacción inflamatoria circundante puede ser escasa o pueden existir inflamación crónica y fibrosis. Las personas con aspergilomas generalmente tienen hemoptisis recurrente.

La **aspergilosis invasiva** es una infección oportunista que está limitada a anfitriones inmunodeprimidos. Las lesiones primarias generalmente están en el pulmón, pero es frecuente la diseminación hematógene extensa con afectación de las válvulas cardíacas y el cerebro. Las lesiones pulmonares toman la forma de una neumonía necrotizante con focos grises redondeados bien delimitados y bordes hemorrágicos; a menudo se denominan **lesiones en diana** (fig. 8-47A). *Aspergillus* forma cuerpos fructificantes (generalmente en las cavidades pulmonares) y filamentos tabicados de 5 a 10 μm de grosor, que se ramifican en ángulo agudo (40 grados) (fig. 8-47B). Las hifas de *Aspergillus* no pueden distinguirse de *Pseudallescheria boydii* ni de las especies de *Fusarium* sólo por la morfología. *Aspergillus* tiene tendencia a invadir los vasos sanguíneos; por ello generalmente se superponen áreas de hemorragia e infarto a las reacciones de tejido inflamatorio necrotizante. La infección rinocerebral por *Aspergillus* en individuos inmunodeprimidos se asemeja a la causada por cigomicetos (p. ej., mucormicosis).

Cigomicosis (mucormicosis)

La cigomicosis (mucormicosis, ficomicosis) es una infección oportunista causada por los «hongos del moho del pan», incluyendo *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia* y *Cunninghamella*, que pertenecen a la clase *Zygomycetes*.¹¹¹ Estos hongos están ampliamente distribuidos en la naturaleza y no causan daño a los individuos inmunocompetentes, pero infectan a personas inmunodeprimidas, aunque algo menos frecuentemente que *Candida* y *Aspergillus*. Los principales factores predisponentes son neutropenia, uso de corticoesteroides, diabetes mellitus, sobrecarga de hierro y rotura de la barrera cutánea (p. ej., como resultado de quemaduras, heridas quirúrgicas o traumatismos).

Patogenia. De forma similar a *Aspergillus*, los hongos cigomicetos se transmiten por esporas asexuadas transportadas por el aire. Más frecuentemente, las esporas inhaladas producen infección en los senos paranasales y los pulmones, pero la exposición percutánea o la ingestión también pueden conducir a infección. La termotolerancia de las esporas de algunas especies de cigomicetos podría contribuir a su diseminación. Los macrófagos aportan las defensas

Morfología. Los cigomicetos forman hifas fúngicas no tabicadas de anchura irregular (6 a 50 µm) con frecuentes ramificaciones en ángulo recto, que se demuestran fácilmente en los tejidos necróticos mediante tinciones de hematoxilina y eosina o especiales para hongos (fig. 8-48). Las tres localizaciones fundamentales de invasión son los senos paranasales, los pulmones y el tubo digestivo, dependiendo de si las esporas (que están extendidas en el polvo y el aire) se inhalan o se ingieren. Más frecuentemente en diabéticos, el hongo puede diseminarse desde los senos paranasales hasta la órbita y el cerebro, dando lugar a la **mucormicosis rinocerebral**. Los cigomicetos causan necrosis tisular local, invaden las paredes arteriales y penetran en los tejidos periorbitarios y la bóveda craneal. Se sigue de meningoencefalitis, en ocasiones complicada con infartos cerebrales cuando los hongos invaden las arterias e inducen trombosis.

La **afectación pulmonar** por cigomicetos puede ser secundaria a enfermedad rinocerebral, o puede ser primaria en personas con inmunodeficiencia grave. Las lesiones pulmonares combinan áreas de neumonía hemorrágica con trombos vasculares e infartos distales.

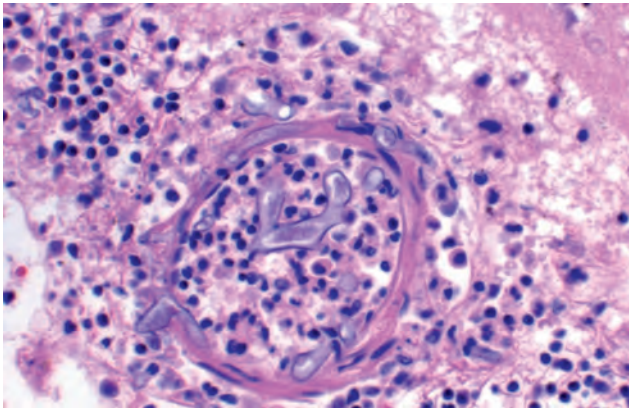


FIGURA 8-48 Vasos sanguíneos meníngeos con especies angioinvasivas de *Mucor*. Obsérvese la ramificación de anchura irregular y en ángulo casi recto de las hifas. (Por cortesía del Dr. Dan Milner, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

iniciales mediante fagocitosis y muerte oxidativa de las esporas en germinación.¹¹¹ Los neutrófilos tienen un papel clave para matar los hongos durante la infección establecida.

Infecciones parasitarias

PROTOZOOS

Los protozoos son organismos eucariotas unicelulares. Los protozoos parasitarios se transmiten a través de insectos o por vía fecal-oral y en humanos residen principalmente en la sangre o el intestino (tabla 8-9). La mayoría de estas infecciones se diagnostican mediante examen microscópico de frotis sanguíneos o de las lesiones.

Malaria

La malaria, causada por el parásito intracelular *Plasmodium*, es una infección mundial que afecta a 500 millones de personas y mata a más de 1 millón cada año. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, el 90% de las muertes por malaria ocurre en el África subsahariana, donde es la principal causa de muerte en niños menores de 5 años de edad. *Plasmodium falciparum*, que causa malaria grave, y los otros tres parásitos de la malaria que infectan el hombre

TABLA 8-9 Enfermedades protozoarias humanas seleccionadas		
Localización	Especie	Enfermedad
Luminal o epitelial	<i>Entamoeba histolytica</i>	Disentería amebiana; absceso hepático
	<i>Balantidium coli</i>	Colitis
	<i>Giardia Lamblia</i>	Enfermedad diarreica, malabsorción
	<i>Iso spora belli</i>	Enterocolitis crónica o malabsorción o ambos
	<i>Cryptosporidium</i> sp.	
	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Uretritis, vaginitis
Sistema nervioso central	<i>Naegleria fowleri</i>	Meningoencefalitis
	<i>Acanthamoeba</i> sp.	Meningoencefalitis u oftalmitis
Torrente sanguíneo	<i>Plasmodium</i> sp.	Malaria
	<i>Babesia microti</i> , <i>B. bovis</i>	Babesiosis
	<i>Trypanosoma</i> sp.	Enfermedad del sueño africana
Intracelular	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Enfermedad de Chagas
	<i>Leishmania donovani</i>	Kala-azar
	<i>Leishmania</i> sp.	Leishmaniasis cutánea y mucocutánea
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmosis

(*P. vivax*, *P. ovale* y *P. malariae*) se transmiten por los mosquitos *Anopheles* hembra que están ampliamente distribuidos en toda África, Asia y Latinoamérica. Casi todos los aproximadamente 1.500 casos nuevos anuales de malaria en EE. UU. ocurren en viajeros o inmigrantes, aunque aparecen casos raros transmitidos por mosquitos *Anopheles* o por transfusión sanguínea. Los esfuerzos de salud pública en todo el mundo para controlar la malaria entre los años cincuenta y ochenta fracasaron, conduciendo a una resistencia de los mosquitos al DDT y al malatión y a la resistencia de *Plasmodium* a la cloroquina y pirimetamina.

Ciclo vital y patogenia. *Plasmodium vivax*, *P. ovale* y *P. malariae* causan niveles bajos de parasitemia, anemia leve y, en casos raros, rotura esplénica y síndrome nefrótico. *P. falciparum* causa niveles elevados de parasitemia, anemia grave, síntomas cerebrales, insuficiencia renal, edema pulmonar y muerte. Los ciclos vitales de las especies de *Plasmodium* son similares, aunque *P. falciparum* difiere en la forma en que contribuye a su mayor virulencia.

El estadio infeccioso de la malaria, el *esporozoito*, se encuentra en las glándulas salivares de los mosquitos hembra. Cuando el mosquito se alimenta de sangre, los esporozoitos se liberan en la sangre humana y en unos minutos se fijan a las células hepáticas y las invaden mediante unión al receptor de hepatocito para las proteínas séricas trombospondina y properdina¹¹² (fig. 8-49). En las células hepáticas los parásitos de la malaria se multiplican rápidamente, liberando hasta 30.000 *merozoítos* (formas haploides asexuadas) cuando se rompe cada uno de los hepatocitos infectados. *P. vivax* y *P. ovale* forman *hipnozoítos* latentes en los hepatocitos, que causan recidivas de la malaria mucho tiempo después de la infección inicial.

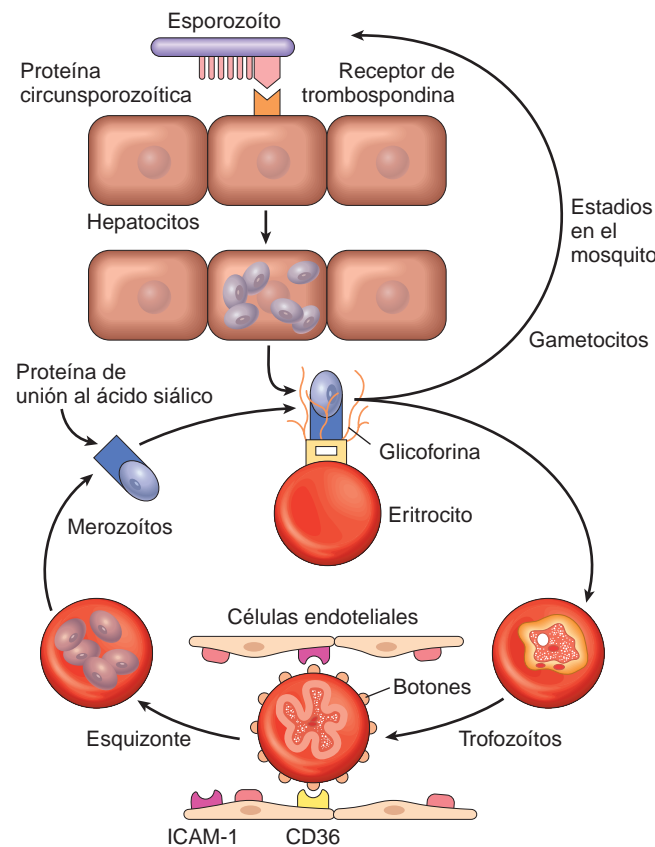


FIGURA 8-49 Ciclo vital de *Plasmodium falciparum*. ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1. (Ilustrado por Dr. Jeffrey Joseph, Beth Israel-Deaconess Hospital, Boston, MA.)

Una vez liberados del hígado, los merozoítos de *Plasmodium* se unen —mediante una molécula del parásito similar a lectina— a los residuos de ácido siálico de las moléculas de glucoforina de la superficie de los eritrocitos. En los eritrocitos los parásitos crecen en una vacuola digestiva unida a la membrana, hidrolizando la hemoglobina a través de enzimas segregadas. El *trofozoito* es el primer estadio del parásito en el eritrocito y se define por la presencia de una única masa de cromatina. El siguiente estadio, el *esquizonte*, tiene múltiples masas de cromatina cada una de las cuales se desarrolla hasta un merozoito. Con la lisis del hematíe, los nuevos merozoítos infectan eritrocitos adicionales. Aunque casi todos los parásitos de la malaria en los eritrocitos se desarrollan hasta merozoítos, algunos parásitos se desarrollan hasta formas sexuales llamadas *gametocitos* que infectan el mosquito cuando se alimenta de sangre.

Plasmodium falciparum causa una enfermedad más grave que las otras especies de *Plasmodium*. Varias características de *P. falciparum* contribuyen a su mayor patogenia:

- *P. falciparum* es capaz de infectar los eritrocitos de cualquier edad, lo que determina una elevada carga parasitaria y anemia profunda. Las otras especies infectan sólo eritrocitos jóvenes o viejos, que constituyen una fracción más pequeña del fondo común de los eritrocitos.
- *P. falciparum* hace que los eritrocitos infectados se agrupen (rosetas) y se peguen a la cubierta de células endoteliales de los pequeños vasos sanguíneos (secuestro), lo que bloquea el flujo sanguíneo. Varias proteínas, incluyendo la proteína 1 de membrana eritrocitaria de *P. falciparum* (PfEMP1) forman protuberancias en la superficie de los eritrocitos (v. fig. 8-49).¹¹³ PfEMP1 se une a ligandos en las células endoteliales, incluyendo CD36, trombospondina, VCAM-1, ICAM-1 y E-selectina. La *isquemia debida a mala perfusión causa las manifestaciones de la malaria cerebral, que es la principal causa de muerte debida a malaria en los niños.*
- *P. falciparum* estimula la producción de niveles elevados de citocinas, incluyendo TNF, IFN- γ e IL-1. Las proteínas ligadas a GPI, incluyendo antígenos de superficie de los merozoítos, son liberadas por los eritrocitos infectados e inducen la producción de citocinas por las células del anfitrión por un mecanismo aún no comprendido. Estas citocinas suprimen la producción de eritrocitos, aumentan la fiebre, estimulan la producción de óxido nítrico (conduciendo a daño tisular) e inducen la expresión de receptores endoteliales para PfEMP1 (aumentando el secuestro).

Resistencia del anfitrión a *Plasmodium*. Existen dos mecanismos generales de resistencia del anfitrión a *Plasmodium*. Primero, las alteraciones hereditarias de los eritrocitos hacen a las personas resistentes a *Plasmodium*. En segundo lugar, la exposición repetida o prolongada a especies de *Plasmodium* estimula una respuesta inmunitaria que reduce la gravedad de la enfermedad causada por la malaria.

Varias mutaciones frecuentes en los genes de la hemoglobina confieren resistencia a la malaria. Las personas que son heterocigotas para el rasgo de células falciformes (HbS) son infectadas por *P. falciparum* pero tienen menos probabilidad de morir por la infección. El rasgo HbS hace que los parásitos crezcan mal o mueran debido a las bajas concentraciones de oxígeno. La distribución geográfica del rasgo HbS es similar a la de *P. falciparum*, lo que sugiere una selección evolutiva del rasgo HbS en las personas debido al parásito. La HbC, otra mutación frecuente de la hemoglobina, también protege contra la malaria grave al reducir la proliferación parasitaria. Las personas también pueden ser resistentes a la malaria debido a la ausencia de proteínas a las que unirse el parásito. *P. vivax* entra en los eritrocitos mediante la unión al antígeno de grupo sanguíneo Duffy. Muchos africanos, incluyendo la mayoría de los gambiaños,

no son susceptibles a la infección por *P. vivax* porque no tienen el antígeno Duffy.

Los individuos que viven en regiones donde *Plasmodium* es endémico a menudo obtienen una resistencia parcial a la malaria mediada inmunitariamente, que se evidencia por una enfermedad leve a pesar de la infección. Los anticuerpos y los linfocitos T específicos para *Plasmodium* reducen las manifestaciones de enfermedad, aunque el parásito ha desarrollado estrategias para evadir la respuesta inmunitaria del anfitrión. *P. falciparum* usa la variación antigénica para escapar de las respuestas de anticuerpos a PfEMP1. Cada genoma haploide de *P. falciparum* tiene aproximadamente 50 genes *var*, cada uno de los cuales codifica una variante de PfEMP1. El mecanismo de regulación *var* no se conoce, pero al menos un 2% de los parásitos modifica los genes PfEMP1 en cada generación. Los LTC también pueden ser una parte importante en la resistencia a *P. falciparum*. A pesar de los enormes esfuerzos, ha habido poco progreso en el desarrollo de una vacuna para la malaria.

Morfología. La infección por *P. falciparum* causa inicialmente congestión y aumento de tamaño del bazo que finalmente puede superar los 1.000 g de peso. Los parásitos están presentes en los eritrocitos, que es la base de la prueba diagnóstica, y existe un aumento de actividad fagocitaria de los macrófagos en el bazo. En la infección crónica por malaria el bazo llega a estar progresivamente fibrótico y quebradizo, con una cápsula gruesa y trabéculas fibrosas. El parénquima es gris o negro debido a que las células fagocitarias contienen el pigmento granular marrón o negro, débilmente birrefringente hemozoína. Además, los macrófagos con parásitos englobados, eritrocitos y detritos son numerosos.

Con la progresión de la malaria, el hígado aumenta progresivamente de tamaño y se pigmenta. Las células de Kupffer están densamente cargadas de pigmento de la malaria, parásitos y detritos celulares, y también está presente cierto pigmento en las células parenquimatosas. Las células fagocitarias pigmentadas pueden encontrarse dispersas por toda la médula ósea, los ganglios linfáticos, los tejidos subcutáneos y los pulmones. Los riñones a menudo están aumentados de tamaño y congestionados con pigmento espolvoreado en los glomérulos y moldes de hemoglobina en los túbulos.

En la **malaria cerebral maligna** causada por *P. falciparum* los vasos cerebrales están taponados por eritrocitos parasitados (fig. 8-50). Alrededor de los vasos existen hemorragias anulares que probablemente están relacionadas con hipoxia local acompañante de la estasis vascular y las pequeñas reacciones inflamatorias focales (llamadas **granulomas de Dürck** o **de la malaria**). Con la hipoxia más grave se produce degeneración de las neuronas, reblandecimiento isquémico focal y ocasionalmente infiltrados inflamatorios escasos en las meninges.

Las lesiones hipóxicas focales no específicas en el corazón pueden estar inducidas por la anemia progresiva y la estasis circulatoria en las personas infectadas crónicamente. En algunas, el miocardio muestra infiltrados intersticiales focales. Finalmente, en el paciente no inmunizado, el edema pulmonar o el shock con CID pueden causar la muerte, en ocasiones en ausencia de otras lesiones características.

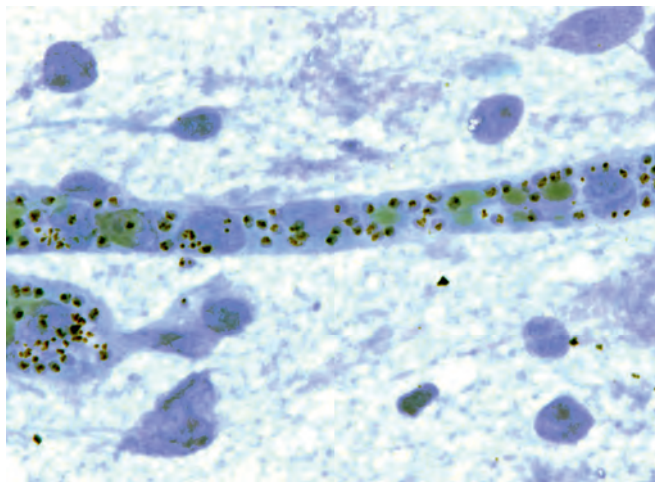


FIGURA 8-50 Tinción de campo de eritrocitos infectados por *Plasmodium falciparum* aislados en un capilar en la malaria cerebral. (Por cortesía del Dr. Dan Milner, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Babesiosis

Babesia microti y *Babesia divergens* son protozoos similares a los de la malaria transmitidos por las mismas garrapatas del ciervo que portan la enfermedad de Lyme y la erliquiosis granulocítica.¹¹⁴ El ratón de patas blancas es el reservorio de *B. microti*, y en algunas zonas casi todos los ratones tienen una parasitemia de bajo grado persistente. *B. microti* sobrevive bien en la sangre refrigerada y se han comunicado varios casos de babesiosis adquirida por transfusión. *Babesia* parasita los eritrocitos y causa fiebre y anemia hemolítica. Los síntomas son leves excepto en individuos debilitados o esplenectomizados, quienes desarrollan parasitemias graves y mortales.

Morfología. En los frotis sanguíneos, los organismos de *Babesia* se asemejan a los estadios anulares de *P. falciparum*, aunque carecen de pigmento de hemozoína y son más pleomórficos. Forman tétradas características (en cruz de Malta), que son diagnósticas si se encuentran (fig. 8-51). El nivel de parasitemia por *B. microti* es una buena indicación de la gravedad de la infección (aproximadamente un 1% en los casos leves y hasta un 30% en personas esplenectomizadas). En los casos mortales los hallazgos anatómicos están relacionados con shock e hipoxia, e incluyen ictericia, necrosis hepática, necrosis tubular renal aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, eritrofagocitosis y hemorragias viscerales.

Leishmaniasis

La leishmaniasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, las mucosas o las vísceras causada por parásitos protozoarios intracelulares obligados que contienen cinetoplastos (cinetoplástidos) y se transmiten a través de la picadura de moscas de arena infectadas. La leishmaniasis es endémica en todo Oriente Medio, el sur de Asia, África y Latinoamérica. También puede ser epidémica, como es trágicamente el caso de Sudán, India, Bangladesh y Brasil donde han muerto decenas de miles de personas de leishmaniasis visceral. La infección por *Leishmania*, como por otros organismos intracelulares (micobacterias, *Histoplasma*, *Toxoplasma* y tripanosomas), se

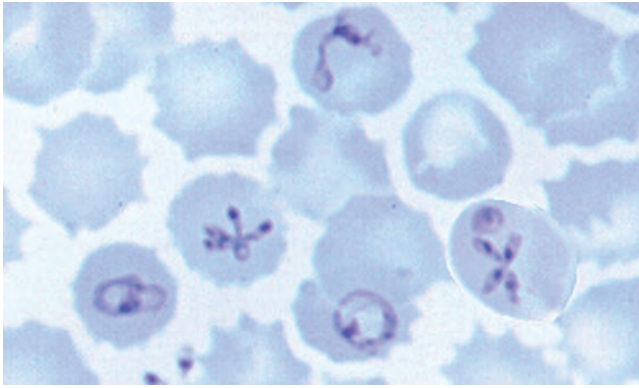


FIGURA 8-51 Eritrocitos con *Babesia*, incluyendo la forma distintiva en cruz de Malta. (Por cortesía de Lynne Garcia, LSG and Associates, Santa Monica, CA.)

exacerba por enfermedades que interfieren con la función de las células T, como el sida.¹¹⁵ Para diagnosticar la infección se utilizan el cultivo o el examen histológico.

Patogenia. El ciclo vital de *Leishmania* incluye dos formas: el promastigote que se desarrolla y vive extracelularmente en el vector (la mosca de arena), y el amastigote que se multiplica intracelularmente en los macrófagos del anfitrión. Los mamíferos, incluyendo roedores, perros y zorros, son reservorios de *Leishmania*. Cuando las moscas de arena pican a hombres o animales infectados, ingieren los macrófagos que albergan los amastigotes. Los amastigotes se diferencian a promastigotes, se multiplican en el tubo digestivo de la mosca de arena y migran a la glándula salivar donde están dispuestos para la transmisión por la picadura de la mosca. Cuando la mosca infectada pica a una persona, los delgados promastigotes flagelados infecciosos son liberados en la dermis del anfitrión junto con la saliva de la mosca de arena, lo que potencia la infecciosidad del parásito.¹¹⁶ Los promastigotes son fagocitados por los macrófagos, y la acidez del fagolisosoma los induce a transformarse en amastigotes redondeados que carecen de flagelos pero contienen una única mitocondria y su ADN concentrado en un único suborgánulo, el cinetoplasto.¹¹⁷ Los amastigotes proliferan en los macrófagos, y los macrófagos que mueren liberan una progenie de amastigotes que pueden infectar macrófagos adicionales.

La cuantía de diseminación de los amastigotes por el cuerpo depende de la especie de *Leishmania* y del anfitrión. La enfermedad cutánea está causada principalmente por *Leishmania major* y *Leishmania tropica* en el Viejo Mundo y por *Leishmania mexicana* y *Leishmania braziliensis* en el Nuevo Mundo; la enfermedad mucocutánea (también llamada espundia) está causada por *L. braziliensis* en el Nuevo Mundo; y la enfermedad visceral que afecta el hígado, el bazo y la médula ósea está causada por *Leishmania donovani* y *Leishmania infantum* en el Viejo Mundo y por *Leishmania chagasi* en el Nuevo Mundo. El tropismo de las especies de *Leishmania* parece estar ligado en parte a la temperatura óptima para su crecimiento. Los parásitos que causan enfermedad visceral crecen mejor a 37°C *in vitro*, mientras que los parásitos que causan enfermedad mucocutánea crecen mejor a temperaturas más bajas. Sin embargo, las especies «cutáneas» de *Leishmania* a menudo son viscerotrópicas en pacientes con VIH.

Leishmania manipula las defensas innatas del anfitrión para facilitar su entrada y supervivencia en los macrófagos del anfitrión.¹¹⁸ Los promastigotes producen dos glucoconjugados de superficie abundantes, que parecen ser importantes para su virulencia. El

primero, el *lipofosfoglucono*, forma un denso glucocálix que activa el complemento (conduciendo al depósito de C3b en la superficie del parásito) y también inhibe la acción del complemento (impidiendo la inserción del complejo de ataque a la membrana en la membrana del parásito). Por tanto, el parásito se cubre de C3b pero evita la destrucción por el complejo de ataque a la membrana. En su lugar, C3b en la superficie del parásito se une a Mac-1 y CR1 en los macrófagos, que tienen como diana los promastigotes para su fagocitosis. Una vez dentro de la célula, el lipofosfoglucono protege los parásitos dentro de los fagolisosomas robando radicales de oxígeno e inhibiendo las enzimas lisosómicas. La segunda glucoproteína de superficie, gp63, es una proteína dependiente de cinc que degrada el complemento y algunas enzimas lisosómicas antimicrobianas. Gp63 también se une a receptores de fibronectina en los macrófagos y promueve la adhesión del promastigote a los macrófagos. Los amastigotes de *Leishmania* también producen moléculas que facilitan su supervivencia y replicación en los macrófagos. Los amastigotes se reproducen en los fagolisosomas del macrófago, que normalmente tienen un pH de 4,5. Sin embargo, los amastigotes se protegen de este entorno hostil mediante la expresión de una ATPasa transportadora de protones que mantiene el pH intracelular del parásito en 6,5.

Gran parte de nuestro conocimiento sobre los mecanismos de resistencia y susceptibilidad a *Leishmania* deriva de modelos experimentales en el ratón.¹¹⁸ Los linfocitos T cooperadores CD4+ específicos contra el parásito del subgrupo T_H1 son necesarios para controlar *Leishmania* en ratones y en humanos. *Leishmania* evade la inmunidad del anfitrión alterando la expresión génica de los macrófagos y afectando al desarrollo de la respuesta T_H1. En modelos animales los ratones –que son resistentes a la infección por *Leishmania*– producen niveles elevados de IFN-γ derivado de T_H1, que activa los macrófagos para matar los parásitos a través de especies reactivas de oxígeno. En cambio, en cepas de ratones que son susceptibles a la leishmaniasis existe una respuesta T_H2 dominante, y las citocinas de T_H2 como IL-4, IL-13 e IL-10 impiden matar eficazmente a *Leishmania* por inhibir la actividad microbicida de los macrófagos.

Morfología. Las especies de *Leishmania* producen cuatro tipos diferentes de lesiones en el hombre: viscerales, cutáneas, mucocutáneas y cutáneas difusas. En la **leishmaniasis visceral**, los parásitos de *L. donovani* o *L. chagasi* invaden los macrófagos de todo el sistema fagocitario mononuclear (fig. 8-52) y causan una enfermedad sistémica grave caracterizada por hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, pancitopenia, fiebre y pérdida de peso. El bazo puede pesar hasta 3 kg y los ganglios linfáticos pueden medir 5 cm de diámetro. Las células fagocitarias están aumentadas de tamaño y llenas de *Leishmania*, están presentes muchas células plasmáticas y la arquitectura normal del bazo está oculta. En los últimos estadios el hígado llega a estar progresivamente fibrótico. Las células fagocitarias abarrotan la médula ósea y también pueden encontrarse en los pulmones, el tubo digestivo, los riñones, el páncreas y los testículos. En individuos de ascendencia surasiática a menudo existe hiperpigmentación de la piel, de ahí que la enfermedad se denomine *kala-azar* o «fiebre negra» en urdu (la lengua hablada en India y Pakistán). En los riñones puede existir una glomerulonefritis mesangioproliferativa mediada por inmunocomplejos, y en casos

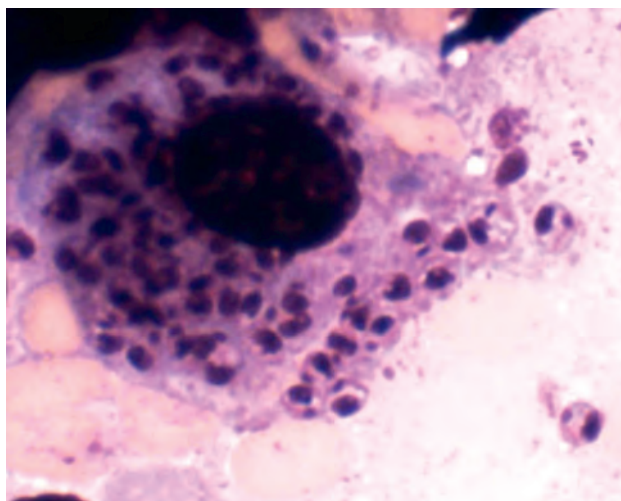


FIGURA 8-52 Tinción de Giemsa de un macrófago tisular con parásitos de *Leishmania donovani*. (Por cortesía del Dr. Dan Milner, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

avanzados puede haber depósito de amiloide. Las células fagocitarias sobrecargadas de parásitos predisponen a los pacientes a infecciones bacterianas secundarias, la causa habitual de muerte. Las hemorragias relacionadas con trombocitopenia también pueden ser mortales.

La **leishmaniasis cutánea**, causada por *L. major*, *L. mexicana* y *L. braziliensis*, es una enfermedad localizada relativamente leve consistente en una o más úlceras en la piel expuesta. La lesión comienza como una pápula rodeada de induración que cambia hasta una úlcera superficial que se expande lentamente, a menudo con bordes colmados, y generalmente cura por involución en 6 a 18 meses sin tratamiento. En el examen microscópico la lesión es granulomatosa, generalmente con muchas células gigantes y pocos parásitos.

La **leishmaniasis mucocutánea**, causada por *L. braziliensis*, se encuentra sólo en el Nuevo Mundo. Las lesiones ulcerosas o no ulcerosas, húmedas, que pueden ser desfigurantes, se desarrollan en el área nasofaríngea. Las lesiones pueden ser progresivas y muy destructivas. El examen microscópico revela un infiltrado inflamatorio mixto compuesto de macrófagos que contienen parásitos con linfocitos y células plasmáticas. Posteriormente la respuesta inflamatoria tisular se vuelve granulomatosa y el número de parásitos disminuye. Finalmente las lesiones remiten y cicatrizan, aunque después de largos intervalos puede producirse reactivación por mecanismos actualmente no conocidos.

La **leishmaniasis cutánea difusa** es una forma rara de infección dérmica, encontrada hasta ahora en Etiopía y el este de África adyacente y en América Central y del Sur. La leishmaniasis cutánea difusa comienza como un único nódulo cutáneo que continúa extendiéndose hasta que todo el cuerpo está cubierto por lesiones nodulares. Microscópicamente, contienen agregados de macrófagos espumosos llenos de *Leishmania*.

Tripanosomiasis africana

Los tripanosomas africanos son parásitos cinetoplástidos que proliferan como formas extracelulares en la sangre y causan fiebres

mantenidas o intermitentes, linfadenopatía, esplenomegalia, disfunción cerebral progresiva (enfermedad del sueño), caquexia y muerte. Las infecciones por *Trypanosoma brucei rhodesiense* que aparecen en el este de África, a menudo son agudas y virulentas. La infección por *Trypanosoma brucei gambiense* tiende a ser crónica y ocurre más frecuentemente en los montes del oeste de África. Las moscas tsé-tsé (género *Glossina*) transmiten al hombre el *Trypanosoma* africano, bien desde el reservorio de parásitos que se encuentran en animales salvajes y domésticos (*T. brucei rhodesiense*) o bien desde otros seres humanos (*T. brucei gambiense*). En la mosca los parásitos se multiplican en el estómago y después en las glándulas salivares antes de desarrollarse hasta tripomastigotes que no se dividen, los cuales se transmiten a los seres humanos y los animales.

Patogenia. Los tripanosomas africanos están cubiertos por una única y abundante proteína anclada a glucolípido llamada *glucoproteína variante de superficie* (VSG).¹¹⁹ A medida que los parásitos proliferan en el torrente sanguíneo, el anfitrión produce anticuerpos frente a la VSG que, junto con los fagocitos, matan la mayor parte de los organismos, causando un pico de fiebre. Un pequeño número de parásitos, sin embargo, sufre una redistribución genética y produce una VSG diferente en su superficie y así escapa de la respuesta inmunitaria del anfitrión. Estos tripanosomas sucesores se multiplican hasta que el anfitrión organiza una respuesta de anticuerpos contra su VSG y mata la mayoría de ellos, y otro clon con una nueva VSG toma el mando. De esta forma, los tripanosomas africanos escapan de la respuesta inmunitaria para causar oleadas de fiebre antes de invadir finalmente el SNC.

Los tripanosomas tienen muchos genes VSG, sólo uno de los cuales se expresa cada vez. El parásito usa un mecanismo elegante para encender y apagar los genes VSG.¹¹⁹ Aunque los genes VSG están dispersos en todo el genoma del tripanosoma, sólo se expresan los genes VSG que se encuentran en las regiones cromosómicas llamadas *zonas de expresión del torrente sanguíneo*, localizadas en los telómeros (los extremos de los cromosomas). Los nuevos genes VSG se desplazan en las zonas de expresión del torrente sanguíneo principalmente mediante recombinación homóloga. Un aparato de transcripción mal comprendido, que incluye la ARN polimerasa que transcribe los genes VSG, se asocia con una única zona de expresión del torrente sanguíneo para limitar la expresión a un solo gen VSG cada vez.

Morfología. En la zona de la picadura del insecto se forma un chancro gomoso rojo y grande, donde gran número de parásitos están rodeados por un denso infiltrado inflamatorio predominantemente mononuclear. Con la cronicidad, los ganglios linfáticos y el bazo aumentan de tamaño debido a infiltración por linfocitos, células plasmáticas y macrófagos, que están llenos de parásitos muertos. Los tripanosomas, que son pequeños y difíciles de visualizar (fig. 8-53), se concentran en las asas capilares, como el plexo coroideo y los glomérulos. Cuando los parásitos rompen la barrera hemoencefálica e invaden el SNC, se desarrolla una leptomeningitis que se extiende a los espacios perivasculares de Virchow-Robin, y finalmente se produce una panencefalitis desmielinizante. Las células plasmáticas que contienen glóbulos citoplasmáticos llenos de inmunoglobulinas son frecuentes y se conocen como **células de Mott**. La enfermedad crónica conduce a caquexia progresiva y los pacientes, carentes de energía y con estado mental normal, se consumen.

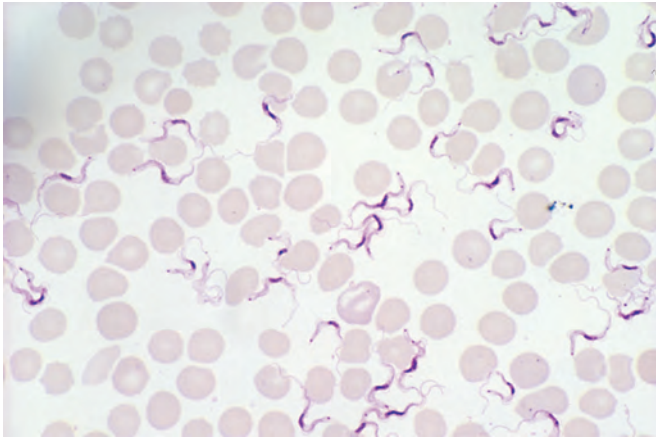


FIGURA 8-53 Parásitos delgados en el torrente sanguíneo en la tripanosomiasis africana.

Enfermedad de Chagas

Trypanosoma cruzi es un parásito protozoario intracelular cinetoplastido que causa la tripanosomiasis americana, o enfermedad de Chagas. La enfermedad de Chagas aparece raramente en EE. UU. y México pero es más frecuente en Sudamérica, particularmente en Brasil. Los parásitos de *T. cruzi* infectan muchos animales, incluyendo gatos, perros y roedores. Los parásitos se transmiten entre los animales y al hombre por las «chinchas besuconas» (triatomas) que se ocultan en las grietas de casas mal construidas, se alimentan de los habitantes cuando duermen y eliminan los parásitos en las heces; los parásitos infecciosos entran en el anfitrión a través de la piel lesionada o de las membranas mucosas. En el lugar de entrada cutánea puede existir un nódulo eritematoso transitorio llamado *chagoma*.

Patogenia. Aunque la mayor parte de los patógenos intracelulares evitan el contenido tóxico de los lisosomas, *T. cruzi* realmente requiere una breve exposición al fagolisosoma ácido para estimular el desarrollo de los amastigotes, el estadio intracelular del parásito.¹²⁰ Para conseguir la exposición a los lisosomas, los tripomastigotes de *T. cruzi* estimulan un incremento en la concentración del calcio citoplasmático en las células del anfitrión, lo que promueve la fusión del fagosoma y el lisosoma. Además de estimular el desarrollo del amastigote, el bajo pH del lisosoma activa proteínas formadoras de poros que alteran la membrana lisosómica, liberando el parásito al citoplasma celular. Los parásitos se reproducen como amastigotes redondeados en el citoplasma de las células del anfitrión y después desarrollan flagelos, lisan las células anfitrionas, entran en el torrente sanguíneo y penetran en el músculo liso, esquelético y cardíaco.

En la *enfermedad de Chagas aguda*, que es leve en la mayoría de los individuos, el daño cardíaco deriva de la invasión directa de las células miocárdicas por los organismos y la consiguiente inflamación. Raramente, la enfermedad de Chagas aguda se manifiesta con parasitemia elevada, fiebre o dilatación e insuficiencia cardíaca progresivas, a menudo con linfadenopatía generalizada o esplenomegalia. En la *enfermedad de Chagas crónica*, que aparece en el 20% de las personas 5-15 años después de la infección inicial, el mecanismo de daño cardíaco y del tubo digestivo es controvertido; probablemente resulte de una respuesta inmunitaria inducida por los parásitos de *T. cruzi* que aún están presentes en pequeño número. Los escasos organismos pueden inducir una infiltración inflamatoria llamativa del miocardio.¹²¹ Alternativamente, los parásitos pueden inducir una respuesta autoinmunitaria, de modo que los anticuerpos y las células T que reconocen las proteínas del parásito tienen reac-

ción cruzada con las células miocárdicas, las células nerviosas y proteínas extracelulares, como la laminina. El daño de las células miocárdicas y de las vías de conducción causa una miocardiopatía dilatada y arritmias cardíacas, mientras que el daño del plexo miéntérico causa dilatación del colon (megacolon) y del esófago.

Morfología. En la *miocarditis aguda* mortal, los cambios están distribuidos de forma difusa por todo el corazón. Las agrupaciones de amastigotes causan tumefacción de las fibras miocárdicas individuales y crean pseudoquistes intracelulares. Existe necrosis focal de las células miocárdicas acompañada de una extensa infiltración inflamatoria intersticial aguda densa por todo el miocardio, a menudo asociada con dilatación de las cuatro cámaras cardíacas (v. capítulo 12).

En la *enfermedad de Chagas crónica* el corazón está típicamente dilatado, redondeado y aumentado de tamaño y de peso. A menudo existen trombos murales que, aproximadamente en la mitad de los casos de autopsia, han dado lugar a émbolos o infartos pulmonares o sistémicos. En el examen histológico existen infiltrados inflamatorios intersticiales y perivasculares compuestos de linfocitos, células plasmáticas y monocitos. Existen focos dispersos de necrosis celular miocárdica y fibrosis intersticial, especialmente hacia el vértice del ventrículo izquierdo, que puede sufrir dilatación aneurismática y adelgazamiento. En los focos endémicos brasileños hasta la mitad de los pacientes con carditis mortal también tienen dilatación del esófago o el colon relacionada con lesiones en la inervación intrínseca de estos órganos. En los estadios tardíos, sin embargo, cuando aparecen estos cambios no pueden encontrarse parásitos en estos ganglios. La miocardiopatía de Chagas crónica se trata con frecuencia mediante trasplante cardíaco.

METAZOOS

Los metazoos son organismos eucariotas multicelulares. Los metazoos parasitarios se contraen al consumir el parásito, a menudo con la carne poco hecha, o por invasión directa del anfitrión a través de la piel o mediante picaduras de insectos. Los metazoos habitan en muchos lugares del cuerpo, incluyendo el intestino, la piel, el pulmón, el hígado, el músculo, los vasos sanguíneos y los linfáticos. Las infecciones se diagnostican mediante identificación microscópica de las larvas o los huevos en las excreciones o en los tejidos, y mediante serología.

Estrongiloidiasis

Strongyloides stercoralis infecta a decenas de millones de personas en todo el mundo. Es endémico en el sureste de EE. UU., Sudamérica, África subsahariana y el sureste de Asia. Los gusanos viven en el suelo e infectan al hombre cuando las larvas penetran en la piel, viajan en la circulación hasta los pulmones y después suben hasta la tráquea para ser ingeridas. Los gusanos hembra residen en la mucosa del intestino delgado donde producen huevos por reproducción asexual (partenogénesis). La mayoría de las larvas se eliminan con las heces y después pueden contaminar el suelo para continuar el ciclo de infección.

En anfitriones inmunocompetentes, *S. stercoralis* puede causar diarrea, distensión y ocasionalmente malabsorción. Al contrario que

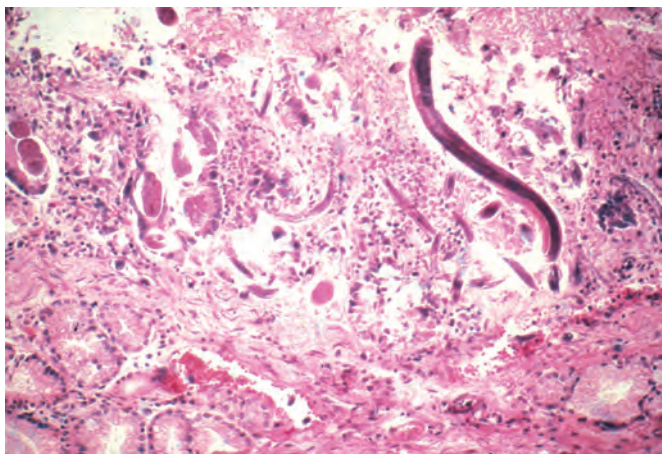


FIGURA 8-54 Hiperinfección por *Strongyloides* en un paciente tratado con altas dosis de cortisona. En las criptas duodenales hay una hembra, sus huevos y larvas rhabditoides; las larvas filariformes están entrando en los vasos sanguíneos y la muscular de la mucosa. (Por cortesía del Dr. Franz C. Von Lichtenberg, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

otros gusanos parasitarios, las larvas de *S. stercoralis* incubadas en el intestino pueden invadir la mucosa del colon y reiniciar la infección (autoinfección). *Los anfitriones inmunocomprometidos, particularmente personas en tratamiento prolongado con corticoesteroides, pueden tener cargas muy elevadas del gusano debido a autoinfección incontrolada.* Esta hiperinfección puede complicarse por sepsis causada por bacterias del intestino que son transportadas a la sangre del anfitrión por las larvas invasoras.

Morfología. En la estrongiloidiasis leve los gusanos, principalmente larvas, están presentes en las criptas duodenales pero no se observan en el tejido subyacente. Existe un infiltrado rico en eosinófilos en la lámina propia con edema de la mucosa. La hiperinfección por *S. stercoralis* da lugar a invasión de las larvas en la submucosa, los linfáticos y los vasos sanguíneos del colon, con un infiltrado mononuclear asociado. Existen muchos gusanos adultos, larvas y huevos en las criptas del duodeno y en el íleon (fig. 8-54). Pueden encontrarse gusanos en todos los estadios en otros órganos, incluyendo la piel y los pulmones, e incluso pueden encontrarse en gran número en el esputo.

Tenias (cestodos): cisticercosis y enfermedad hidatídica

Taenia solium y *Echinococcus granulosus* son parásitos cestodos (tenias) que causan la cisticercosis y la infección hidatídica, respectivamente.^{122,123} Ambas enfermedades están causadas por larvas que se desarrollan tras la ingestión de los huevos de la tenia. Estas tenias tienen un ciclo vital complejo que requiere dos anfitriones mamíferos: un anfitrión definitivo en el cual el gusano alcanza la madurez sexual, y un anfitrión intermedio en que el gusano no alcanza la madurez sexual.

Las tenias de *T. solium* constan de una cabeza (escólex) que tiene ventosas y ganchitos que se fijan a la pared intestinal, un cuello, y muchos segmentos planos llamados proglótides que contienen órganos reproductores tanto masculinos como femeninos. Las nuevas proglótides se desarrollan detrás del escólex. Las proglótides más

distales son maduras y contienen muchos huevos, y pueden liberarse y emitirse en las heces. *T. solium* puede transmitirse al hombre de dos formas con diferentes resultados: 1) La ingestión de carne de cerdo poco cocinada que contiene quistes larvarios, llamados cisticercos, conduce al desarrollo de tenias adultas en el intestino. Los cisticercos ingeridos se fijan a la pared intestinal y se desarrollan hasta tenias adultas maduras que pueden crecer hasta muchos metros de longitud y pueden producir síntomas abdominales leves. 2) Cuando los anfitriones intermedios (cerdos o humanos) ingieren huevos con comida o agua contaminadas con heces humanas, las larvas salen del huevo, penetran en la pared intestinal, se diseminan hematógicamente y se enquistan en muchos órganos. Los quistes de *T. solium* en el tejido cerebral causan convulsiones, aumento de la presión intracraneal y trastornos neurológicos.¹²⁴ Este modo de infección no produce tenias adultas. Los quistes de *T. solium* viables a menudo no producen síntomas, y pueden evadir las defensas inmunitarias del anfitrión mediante la producción de teniaestatina y paramiosina, que parecen inhibir la activación del complemento.¹²⁵ Cuando los cisticercos mueren y degeneran se desarrolla una respuesta inflamatoria. *Taenia saginata*, la tenia de la vaca, y *Diphyllobothrium latum*, la tenia del pescado, se adquieren al comer carne o pescado poco hechos. En el hombre, estos parásitos sólo viven en el intestino y no forman cisticercos.

La enfermedad hidatídica está causada por la ingestión de huevos de especies de equinococos.¹²³ Para *Echinococcus granulosus* los anfitriones definitivos son los perros, y las ovejas son los anfitriones intermedios habituales. Para *Echinococcus multilocularis* los zorros son el anfitrión definitivo más importante, y los roedores son anfitriones intermedios. Los seres humanos son anfitriones intermedios accidentales infectados por la ingestión de alimentos contaminados con huevos eliminados por los perros o los zorros. Los huevos se incuban en el duodeno e invaden el hígado, los pulmones o los huesos.

Morfología. Los cisticercos pueden encontrarse en cualquier órgano, pero las localizaciones más frecuentes incluyen el cerebro, los músculos, la piel y el corazón. Los síntomas cerebrales dependen de la localización precisa de los quistes, que pueden ser intraparenquimatosos, estar fijados a la aracnoides o flotar libremente en el sistema ventricular. Los quistes son ovoideos y blancos a opalescentes, a menudo del tamaño de una uva, y contienen un escólex invaginado con ganchitos que están bañados en un líquido quístico claro (fig. 8-55). La pared quística es mayor de 100 µm de grosor, es rica en glucoproteínas y desencadena poca reacción en el anfitrión cuando está intacta. Cuando el quiste degenera, sin embargo, existe inflamación seguida de cicatrización focal y calcificaciones que pueden ser visibles mediante radiografía.

Aproximadamente dos tercios de los quistes humanos de *E. granulosus* se encuentran en el hígado, de un 5 a un 15% en el pulmón y el resto en los huesos y el cerebro o en otros órganos. En los distintos órganos las larvas se depositan en los capilares y primero incitan una reacción inflamatoria compuesta principalmente de leucocitos mononucleares y eosinófilos. Muchas de estas larvas son destruidas, pero otras se enquistan. Los quistes comienzan a nivel microscópico y aumentan de tamaño progresivamente, de modo que en 5 años o más pueden haber alcanzado dimensiones de más de 10 cm de diámetro. Encerrando un líquido opalescente

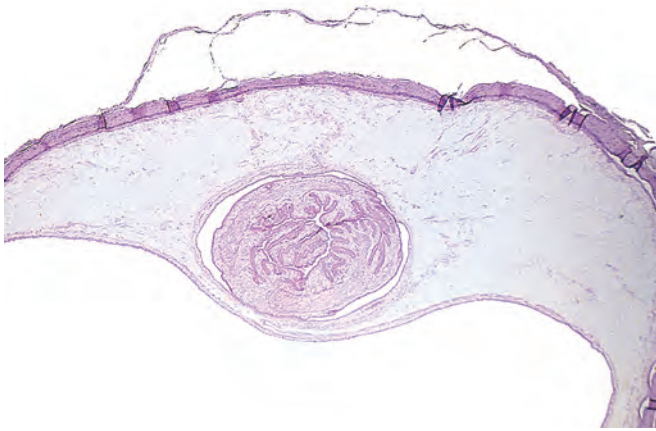


FIGURA 8-55 Porción de quiste de cisticerco en la piel.

existen una capa germinativa nucleada interna y una capa no nucleada opaca externa. La capa no nucleada externa es distintiva y tiene innumerables laminaciones delicadas. Por fuera de esta capa opaca existe una reacción inflamatoria del anfitrión que produce una zona de fibroblastos, células gigantes y células mononucleares y eosinófilos. Con el tiempo se forma una densa cápsula fibrosa. A menudo se desarrollan quistes hijos dentro del gran quiste madre. Estos aparecen primero como proyecciones diminutas de la capa germinativa que desarrollan vesículas centrales y forman así finas cápsulas hijas. Los escólex del gusano en degeneración producen un sedimento arenoso fino en el líquido hidatídico («barro hidatídico»).

Triquinosis

Trichinella spiralis es un parásito nematodo que se adquiere por la ingesta de larvas en carne poco cocida de animales infectados (generalmente cerdos, jabalíes o caballos) que se han infectado por comer ratas o productos cárnicos infectados por *T. spiralis*. En EE. UU. el número de cerdos infectados por *T. spiralis* se ha reducido mucho por las leyes que requieren cocinar los alimentos o los desechos con que se alimenta a los puercos, y esto a su vez ha reducido el número de infecciones comunicadas en el hombre en EE. UU. aproximadamente a 100 cada año. La triquinosis está aún extendida en lugares en los que se come carne sin cocinar.

En el intestino humano, las larvas de *T. spiralis* se desarrollan hasta adultos que se aparean y liberan nuevas larvas, las cuales penetran en los tejidos. Las larvas se diseminan hematógicamente y penetran en las células musculares, causando fiebre, mialgias, eosinofilia marcada y edema periorbitario. Mucho menos frecuentemente, los pacientes desarrollan disnea, encefalitis e insuficiencia cardíaca. En el músculo esquelético estriado, las larvas de *T. spiralis* se convierten en parásitos intracelulares, aumentan espectacularmente de tamaño y modifican la célula muscular del anfitrión (denominada célula nodriza) de modo que pierde sus estriaciones, obtiene una cápsula de colágeno y desarrolla un plexo de nuevos vasos sanguíneos a su alrededor.¹²⁶ El complejo célula nodriza-parásito es en gran medida asintomático, y el gusano puede persistir durante años antes de morir y calcificarse. Los anticuerpos para los antígenos larvarios, que incluyen un epítipo hidrocarbonado inmunodominante llamado ti-

veloso, pueden reducir la reinfección y son útiles para el diagnóstico serológico de la enfermedad.¹²⁷

Trichinella spiralis y otros nematodos invasivos estimulan una respuesta T_H2 , con producción de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13. Las citocinas producidas por las células T_H2 activan los eosinófilos y los mastocitos, ambos asociados con la respuesta inflamatoria a estos parásitos. En modelos animales de infección por *T. spiralis*, la respuesta T_H2 se asocia con un aumento de contractilidad del intestino que expulsa los gusanos adultos del tubo digestivo y por consiguiente reduce el número de larvas en los músculos.¹²⁸ El mecanismo por el cual la respuesta T_H2 aumenta la motilidad intestinal no está claro, aunque se han implicado IL-4, IL-13 y la desgranulación de los mastocitos. Aunque la respuesta T_H2 reduce indirectamente el número de larvas en el músculo mediante la eliminación de adultos del intestino, no está claro si la respuesta inflamatoria intramuscular, que está compuesta por células mononucleares y eosinófilos, es eficaz contra las larvas.

Morfología. Durante la fase invasiva de la triquinosis, la destrucción celular puede ser extensa durante las infecciones graves y puede ser mortal. En el corazón existe una miocarditis intersticial parcheada caracterizada por muchos eosinófilos y células gigantes diseminadas. La miocarditis puede conducir a cicatrización. Las larvas no se enquistan en el corazón y son difíciles de identificar porque mueren y desaparecen. En los pulmones, las larvas atrapadas causan edema y hemorragias focales, en ocasiones con un infiltrado eosinofílico alérgico. En el SNC, las larvas causan un infiltrado linfocitario y eosinofílico difuso, con gliosis focal en y sobre los pequeños capilares del cerebro.

Trichinella spiralis se enquista preferentemente en los músculos esqueléticos estriados con un rico aporte sanguíneo, incluyendo el diafragma, los músculos extraoculares y laríngicos, los deltoides, los gastrocnemios y los músculos intercostales (fig. 8-56). Las larvas espirales tienen aproximadamente 1 mm de longitud y están rodeadas por vacuolas unidas a la membrana en las células nodriza, las cuales a su vez están rodeadas por nuevos vasos sanguíneos y un infiltrado celular mononuclear y rico en eosinófilos. Este infiltrado es mayor alrededor de los parásitos muertos, que finalmente se calcifica y deja cicatrices características que son útiles para el diagnóstico retrospectivo de triquinosis.

Esquistosomiasis

La esquistosomiasis infecta aproximadamente a 200 millones de personas y mata alrededor de 100.000 individuos anualmente. La mayor parte de la mortalidad deriva de cirrosis hepática, causada por *Schistosoma mansoni* en Latinoamérica, África y Oriente Medio y de *Schistosoma japonicum* y *Schistosoma mekongi* en el este de Asia.¹²⁹ Además, *Schistosoma haematobium*, que se encuentra en África, causa hematuria y enfermedad granulomatosa de la vejiga, produciendo uropatía obstructiva crónica.

Patogenia. La esquistosomiasis se transmite a través de caracoles de agua dulce que viven en las aguas estancadas de los ríos tropicales, lagos y en acequias de riego, ligando irónicamente el desarrollo de la agricultura con la diseminación de la enfermedad. Las larvas infecciosas de esquistosoma (cercarias) nadan en el agua dulce y

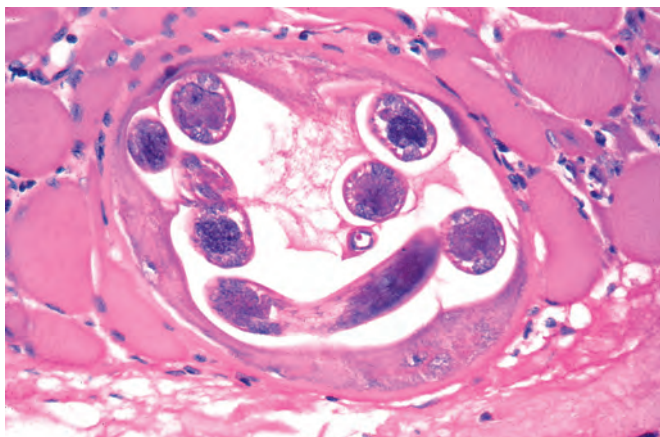


FIGURA 8-56 Larva espiral de *Trichinella spiralis* en una célula muscular esquelética.

penetran en la piel humana con la ayuda de potentes enzimas proteolíticas que degradan la capa queratinizada. Los esquistosomas migran a la vascularización periférica, viajan al pulmón y madura y se aparean en los vasos hepáticos, después migran como parejas de gusanos macho-hembra y se establecen en el sistema venoso porta o pélvico. Las hembras producen cientos de huevos al día, alrededor de los cuales se forman granulomas y fibrosis. Los huevos de esquistosoma producen proteasas y provocan reacciones inflamatorias prominentes. Esta respuesta inflamatoria es necesaria para la transferencia pasiva de los huevos a través de las paredes del intestino y la vejiga, permitiendo liberar los huevos con las heces o la orina, respectivamente. La infección de los caracoles de agua dulce completa el ciclo vital.

Los huevos que son transportados por la circulación portal hasta el parénquima hepático causan reacciones inflamatorias prominentes. Esta respuesta inmunitaria a los huevos de *S. mansoni* y *S. japonicum* en el hígado causa la patología grave de la esquistosomiasis.¹³⁰ Aunque la respuesta inmunitaria proporciona cierta protección en modelos animales, el precio de esta respuesta es la formación de granulomas y fibrosis hepática. La esquistosomiasis aguda en el hombre puede consistir en una enfermedad febril grave que es máxima aproximadamente 2 meses después de la infección. La respuesta de las células T cooperadoras en este estadio precoz está dominada por las células T_H1 que producen $IFN-\gamma$, el cual estimula los macrófagos para que segreguen niveles elevados de las citocinas TNF, IL-1 e IL-6 que causan fiebre. La esquistosomiasis crónica se asocia con una respuesta T_H2 dominante, aunque las células T_H1 persisten. La estimulación de los linfocitos T_H2 puede ser debida a las proteínas del huevo del parásito que hacen que los mastocitos produzcan IL-4, que induce la diferenciación T_H2 adicional y amplifica la respuesta. Ambos tipos de linfocitos T cooperadores contribuyen a la formación de granulomas alrededor de los huevos en el hígado. La fibrosis hepática grave es una manifestación seria de la esquistosomiasis crónica. En modelos animales la IL-13 producida por las células T_H2 incrementa la fibrosis por estimulación de la síntesis de colágeno.

Morfología. En las infecciones leves por *S. mansoni* o *S. japonicum* existen granulomas blancos del tamaño de la cabeza de un alfiler dispersos por todo el intestino y el hígado. En el centro del granuloma está el huevo del esquistosoma que contiene un miracidio; este degenera con el tiempo

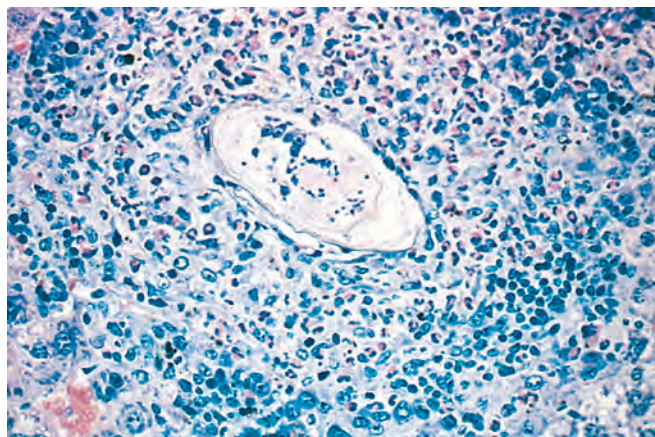


FIGURA 8-57 Granuloma de *Schistosoma mansoni* con un huevo que contiene miracidio (centro) y numerosos eosinófilos dispersos adyacentes.

y se calcifica. Los granulomas están compuestos por macrófagos, linfocitos, neutrófilos y eosinófilos; los eosinófilos son distintivos de las infecciones por helmintos (fig. 8-57). El hígado está oscurecido por los pigmentos derivados del hemo regurgitados del intestino del esquistosoma que, como los pigmentos de la malaria, carecen de hierro y se acumulan en las células de Kupffer y en los macrófagos esplénicos.

En las infecciones graves por *S. mansoni* o *S. japonicum* pueden formarse parches o pseudopólipos inflamatorios en el colon. La superficie del hígado está desigual, y las superficies de corte revelan granulomas y fibrosis extensa y aumento de tamaño portal sin nódulos regenerativos interpuestos. Puesto que estas tríadas fibrosas se asemejan a una tubería de arcilla, la lesión se denomina **fibrosis en tubería** (fig. 8-58). La fibrosis a menudo oblitera las venas porta, conduciendo a hipertensión portal, esplenomegalia congestiva grave, varices esofágicas y ascitis. Los huevos de esquistosoma, que se desvían hacia el pulmón a través de colaterales portales, pueden producir arteritis pulmonar granulomatosa con hiperplasia de la íntima, obstrucción arterial



FIGURA 8-58 Fibrosis del hígado en tubería debida a una infección crónica por *Schistosoma japonicum*.

progresiva y finalmente insuficiencia cardíaca (*cor pulmonale*). En el examen histológico, las arterias de los pulmones muestran alteración de la capa elástica por granulomas y cicatrices, trombos lumenales organizados y lesiones angiomatoides similares a las de la hipertensión pulmonar idiopática (v. capítulo 15). Los pacientes con esquistosomiasis hepatoesplénica también tienen un aumento de frecuencia de glomerulopatía mesangioproliferativa o membranosa (v. capítulo 20), en que los glomérulos contienen depósitos de inmunoglobulinas y complemento, pero raramente antígeno de esquistosoma.

En la infección por *S. haematobium*, la cistitis inflamatoria debida al depósito masivo de huevos y granulomas aparece precozmente y causa erosiones de la mucosa y hematuria (v. fig. 8-10). Posteriormente, los granulomas se calcifican y desarrollan un aspecto «arenoso» que, si es intenso, puede cubrir la pared de la vejiga y causar un denso anillo concéntrico (vejiga calcificada) en las placas radiológicas. La complicación más frecuente de la infección por *S. haematobium* es la inflamación y fibrosis de las paredes ureterales, que conduce a obstrucción, hidronefrosis y pielonefritis crónica. También existe asociación entre la esquistosomiasis urinaria y el carcinoma de células escamosas de la vejiga (v. capítulo 21).

Filariasis linfática

La filariasis linfática se transmite por mosquitos y está causada por nematodos estrechamente relacionados, *Wuchereria bancrofti* y especies de *Brugia* (*B. malayi* o *B. timori*) que son responsables del 90 y el 10% respectivamente de los 90 millones de infecciones en todo el mundo. En las áreas endémicas, que incluyen zonas de Latinoamérica, África subsahariana y el sureste de Asia, la filariasis causa un espectro de enfermedades que incluyen: 1) microfiliaremia asintomática; 2) linfadenitis; 3) linfadenitis crónica con tumefacción del miembro declive o del escroto (elefantiasis), y 4) eosinofilia pulmonar tropical. Como en el caso de las infecciones de lepra y leishmaniasis, algunas de las diferentes manifestaciones de enfermedad causadas por las filarias linfáticas están probablemente relacionadas con las variaciones en las respuestas de linfocitos T del anfitrión a los parásitos.¹³¹

Patogenia. Las larvas infecciosas liberadas por los mosquitos en los tejidos al alimentarse de sangre se desarrollan en los conductos linfáticos hasta machos y hembras adultos que se aparean y liberan microfilarias que entran en el torrente sanguíneo. Cuando los mosquitos pican individuos infectados pueden captar las microfilarias y transmitir la enfermedad. El proyecto genoma de las filarias ha conducido a la identificación de una serie de moléculas de las filarias que permiten al organismo evadir o inhibir las defensas inmunitarias. *Brugia malayi* produce: 1) varias glucoproteínas de superficie con función antioxidante que la pueden proteger de los radicales superóxido y radicales de oxígeno libres; 2) homólogos de cistatinas, inhibidores de la cisteína proteasa, que pueden afectar la vía de procesamiento de antígeno del CPH clase II; 3) serpinas, inhibidores de la serina proteasa, que pueden inhibir las proteasas de los neutrófilos, mediadores inflamatorios críticos, y 4) homólogos de TGF- β que pueden unirse a receptores del TGF- β de mamíferos y pueden regular negativamente las respuestas inflamatorias.^{132,133} Además, las bacterias endosimbóticas similares a las rickettsias *Wolbachia* infectan los nematodos de filaria y contribuyen a la patogenia de la enfermedad.¹³⁴ *Wolbachia* parece necesaria para el desarrollo y reproducción del

nematodo, ya que los antibióticos que erradican *Wolbachia* afectan la supervivencia y fertilidad del nematodo. La hipótesis es que el LPS de *Wolbachia* también estimula respuestas inflamatorias.

En la filariasis linfática crónica, el daño a los linfáticos está causado directamente por los parásitos adultos y por una respuesta inmunitaria mediada por T_H1 que estimula la formación de granulomas alrededor de los parásitos adultos. Las microfilarias están más a menudo ausentes en el torrente sanguíneo.

Finalmente, puede existir una *hipersensibilidad mediada por IgE* a las microfilarias en la *eosinofilia pulmonar tropical*. IgE y los eosinófilos pueden ser estimulados respectivamente por la IL-4 y la IL-5 segregadas por linfocitos T cooperadores T_H2 específicos para filaria. La eosinofilia pulmonar tropical se observa más frecuentemente en individuos de ascendencia surasiática o del norte de Latinoamérica, lo que sugiere que los factores del anfitrión contribuyen a este trastorno (v. capítulo 15).

Morfología. La filariasis crónica se caracteriza por linfedema persistente de las extremidades, el escroto, el pene o la vulva (fig. 8-59). Frecuentemente existe hidrocele y aumento de tamaño de los ganglios linfáticos. Las infecciones graves y de larga evolución pueden seguirse de supuración quillosa del escroto aumentado de tamaño y la tumefacción crónica de la pierna puede ocasionar una fibrosis subcutánea dura e hiperqueratosis epitelial, denominada **elefantiasis**. La piel elefantoide muestra dilatación de los linfáticos dérmicos, extensos infiltrados linfocitarios y depósitos de colesterol focales; la epidermis está engrosada e hiperqueratósica. Los gusanos adultos de filaria –vivos, muertos o calcificados– están presentes en los linfáticos de drenaje o en los ganglios, rodeados por: 1) inflamación leve o ausente; 2) eosinofilia intensa con hemorragia y fibrina (funiculoepididimitis recidivante por filarias), o 3) granulomas. Con el tiempo, los linfáticos dilatados desarrollan pliegues polipoideos. En el testículo el líquido de hidrocele, que a menudo contiene cristales de colesterol, eritrocitos y hemosiderina, induce engrosamiento, así como calcificación de la túnica vaginal.

La afectación pulmonar por microfilarias se caracteriza por eosinofilia causada por las respuestas T_H2 y la producción de citocinas (eosinofilia tropical) o por las microfilarias muertas rodeadas por precipitados eosinofílicos hialinos estrellados incluidos en pequeños granulomas epitelioides (cuerpos de Meyers-Kouvenaar). Típicamente, estos pacientes no sufren otras manifestaciones de enfermedad por filarias.

Oncocercosis

Onchocerca volvulus, un nematodo de las filarias transmitido por las moscas negras, afecta a millones de personas en África, Sudamérica y Yemen.¹³⁵ Una campaña agresiva de tratamiento con ivermectina ha reducido espectacularmente la incidencia de la infección por *Onchocerca* en África occidental; sin embargo, *O. volvulus* sigue siendo la segunda causa prevenible más frecuente de ceguera en África subsahariana (llamada «ceguera de los ríos» debido a su prevalencia cerca de algunos ríos). Se calcula que existe medio millón de personas que son ciegas debido a oncocercosis.

Los parásitos adultos de *O. volvulus* se aparean en la dermis, donde están rodeados por un infiltrado mixto de células del anfitrión que produce un nódulo subcutáneo característico (oncocercoma).



FIGURA 8-59 Edema masivo y elefantiasis causados por filariasis de la pierna. (Por cortesía del Dr. Willy Piessens, Harvard School of Public Health, Boston, MA.)

El principal proceso patológico está causado por un gran número de microfilarias, liberadas por las hembras, que se acumulan en la piel y en las cámaras del ojo. La *queratitis punctata* está causada por la inflamación alrededor de una microfilaria en degeneración. Lamentablemente, en ocasiones esto se acentúa por el tratamiento con fármacos antifilariásicos (reacción de Mazzotti). La ivermectina mata sólo los gusanos inmaduros, no los gusanos adultos, de modo que los parásitos repueblan el anfitrión unos pocos meses después del tratamiento. El tratamiento con doxiciclina bloquea la reproducción de *O. volvulus* durante hasta 24 meses. La doxiciclina mata *Wolbachia*, las bacterias simbióticas que viven dentro de *O. volvulus* adulto y se requieren para la fertilidad del gusano.¹³⁶

Morfología. *Onchocerca volvulus* causa dermatitis pruriginosa crónica con oscurecimiento focal o pérdida de pigmento y descamación, la denominada piel de leopardo, lagarto o elefante. Los focos de atrofia epidérmica y rotura de fibras elásticas pueden alternar con áreas de hiperqueratosis, hiperpigmentación con incontinencia pigmentaria, atrofia dérmica y fibrosis. El oncocercoma subcutáneo está compuesto de una cápsula fibrosa que rodea los gusanos adultos y un infiltrado inflamatorio crónico mixto que incluye fibrina, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos y células gigantes (fig. 8-60). Las lesiones oculares progresivas comienzan con queratitis *punctata* junto con pequeñas opacidades esponjosas de la córnea causadas por microfilarias en degeneración, que provocan un infiltrado eosinofílico. A esto sigue una queratitis esclerosante que opacifica la córnea comenzando en el limbo de la esclera. Las microfilarias en la cámara anterior causan iridociclitis y glaucoma, mientras que la afectación de la coroides y la retina da lugar a atrofia y pérdida visual.

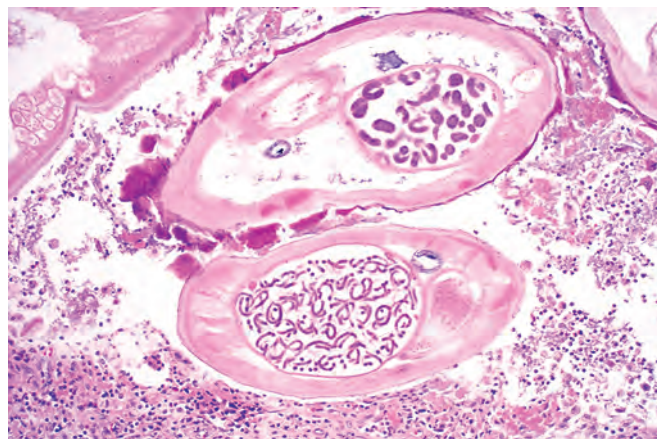


FIGURA 8-60 Hembra grávida de *Onchocerca volvulus* cargada de microfilarias en un nódulo fibroso subcutáneo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Minino AM, et al: Deaths: final data for 2004. Natl Vital Stat Rep 55:1, 2007.
2. Lopez AD, et al: Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet 367:1747, 2006.
3. Caughey B, Baron GS: Prions and their partners in crime. Nature 443:803, 2006.
4. Aguzzi A, et al: Molecular mechanisms of prion pathogenesis. Annu Rev Pathol 3:1, 2008.
5. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI: Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. Cell 124:837, 2006.
6. Walker DH: Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. Clin Infect Dis 45 (Suppl 1):S39, 2007.
7. Clarke JR: Molecular diagnosis of HIV. Expert Rev Mol Diagn 2:233, 2002.
8. Hui EK: Reasons for the increase in emerging and re-emerging viral infectious diseases. Microbes Infect 8:905, 2006.
9. Watson EJ, et al: The accuracy and efficacy of screening tests for *Chlamydia trachomatis*: a systematic review. J Med Microbiol 51:1021, 2002.
10. Hui EK: Reasons for the increase in emerging and re-emerging viral infectious diseases. Microbes Infect 8:905, 2006.
11. Gillim-Ross L, Subbarao K: Emerging respiratory viruses: challenges and vaccine strategies. Clin Microbiol Rev 19:614, 2006.
12. Quinn TC: Circumcision and HIV transmission. Curr Opin Infect Dis 20:33, 2007.
13. Harrus S, Baneth G: Drivers for the emergence and re-emergence of vector-borne protozoal and bacterial diseases. Int J Parasitol 35:1309, 2005.
14. Centers for Disease Control and Prevention: Biological and chemical terrorism: strategic plan for preparedness and response. Recommendation of the CDC Strategic Planning Workgroup. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 49:1, 2000.
15. Curtis LT: Prevention of hospital-acquired infections: review of non-pharmacological interventions. J Hosp Infect 69:204, 2008.
16. Edwards RA, et al: Comparative genomics of closely related salmonellae. Trends Microbiol 10:94, 2002.
17. Irie Y, Parsek MR: Quorum sensing and microbial biofilms. Curr Top Microbiol Immunol 322:67, 2008.
18. Mulvey MA: Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. Cell Microbiol 4:257, 2002.
19. Criss AK, et al: The frequency and rate of pilin antigenic variation in *Neisseria gonorrhoeae*. Mol Microbiol 58:510, 2005.
20. Velasco-Velazquez MA, et al: Macrophage-*Mycobacterium tuberculosis* interactions: role of complement receptor 3. Microb Pathog 35:125, 2003.
21. Coburn B, et al: Type III secretion systems and disease. Clin Microbiol Rev 20:535, 2007.
22. Portnoy DA, et al: The cell biology of *Listeria monocytogenes* infection: the intersection of bacterial pathogenesis and cell-mediated immunity. J Cell Biol 158:409, 2002.
23. Pieters J, Gatfield J: Hijacking the host: survival of pathogenic mycobacteria inside macrophages. Trends Microbiol 10:142, 2002.
24. Dobrovolskaia MA, Vogel SN: Toll receptors, CD14, and macrophage activation and deactivation by LPS. Microbes Infect 4:903, 2002.
25. Amagai M, et al: Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. Nat Med 6:1275, 2000.

26. Turton K, et al: Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *Trends Biochem Sci* 27:552, 2002.
27. Papageorgiou AC, Acharya KR: Microbial superantigens: from structure to function. *Trends Microbiol* 8:369, 2000.
28. Karin M, Lawrence T, Nizet V: Innate immunity gone awry: Linking microbial infections to chronic inflammation and cancer. *Cell* 124:823, 2006.
29. Finlay BB, McFadden G: Anti-immunology: evasion of the host immune system by bacterial and viral pathogens. *Cell* 124:767, 2006.
30. Fikrig E, Narasimhan S: *Borrelia burgdorferi*—traveling incognito? *Microbes Infect* 8:1390, 2006.
31. Horne MW, et al: Bacterial strategies for overcoming host innate and adaptive immune responses. *Nat Immunol* 3:1033, 2002.
32. Brown KL, Hancock RE: Cationic host defense (antimicrobial) peptides. *Curr Opin Immunol* 18:24, 2006.
33. Lodoen MB, Lanier LL: Viral modulation of NK cell immunity. *Nat Rev Microbiol* 3:59, 2005.
34. Yewdell JW, Hill AB: Viral interference with antigen presentation. *Nat Immunol* 3:1019, 2002.
35. Lilley BN, Ploegh HL: Viral modulation of antigen presentation: manipulation of cellular targets in the ER and beyond. *Immunol Rev* 207:126, 2005.
36. Ganem D: KSHV infection and the pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Annu Rev Pathol* 1:273, 2006.
37. Lyczak JB, et al: Lung infections associated with cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 15:194, 2002.
38. Moss WJ, Griffin DE: Global measles elimination. *Nat Rev Microbiol* 4:900, 2006.
39. Yanagi Y, et al: Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. *J Gen Virol* 87:2767, 2006.
40. Trifilo MJ, et al: Dendritic cell inhibition: memoirs from immunosuppressive viruses. *J Infect Dis* 194 (Suppl 1):S3, 2006.
41. Rima BK, Duprex WP: Molecular mechanisms of measles virus persistence. *Virus Res* 111:132, 2005.
42. De Jesus NH: Epidemics to eradication: the modern history of poliomyelitis. *Virol J* 4:70, 2007.
43. Chumakov K, et al: Vaccination against polio should not be stopped. *Nat Rev Microbiol* 5:952, 2007.
44. Racaniello VR: One hundred years of poliovirus pathogenesis. *Virology* 344:9, 2006.
45. Blondel B, et al: Poliovirus, pathogenesis of poliomyelitis, and apoptosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 289:25, 2005.
46. Hayes EB, Gubler DJ: West Nile virus: epidemiology and clinical features of an emerging epidemic in the United States. *Annu Rev Med* 57:181, 2006.
47. Samuel MA, Diamond MS: Pathogenesis of West Nile Virus infection: a balance between virulence, innate and adaptive immunity, and viral evasion. *J Virol* 80:9349, 2006.
48. Diamond MS, Klein RS: A genetic basis for human susceptibility to West Nile virus. *Trends Microbiol* 14:287, 2006.
49. Bray M: Pathogenesis of viral hemorrhagic fever. *Curr Opin Immunol* 17:399, 2005.
50. Taylor TJ, et al: Herpes simplex virus. *Front Biosci* 7:d752, 2002.
51. Jones C: Herpes simplex virus type 1 and bovine herpesvirus 1 latency. *Clin Microbiol Rev* 16:79, 2003.
52. Gupta A, et al: Anti-apoptotic function of a microRNA encoded by the HSV-1 latency-associated transcript. *Nature* 442:82, 2006.
53. Quinlivan M, Breuer J: Molecular studies of *Varicella zoster* virus. *Rev Med Virol* 16:225, 2006.
54. Fishman JA, et al: Cytomegalovirus in transplantation—challenging the status quo. *Clin Transplant* 21:149, 2007.
55. Lehner PJ, Wilkinson GW: Cytomegalovirus: from evasion to suppression? *Nat Immunol* 2:993, 2001.
56. Guidotti LG, Chisari FV: Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu Rev Pathol* 1:23, 2006.
57. Kutok JL, Wang F: Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol* 1:375, 2006.
58. Szakonyi G, et al: Structure of the Epstein-Barr virus major envelope glycoprotein. *Nat Struct Mol Biol* 13:996, 2006.
59. Soni V, et al: LMP1 TRAFficking activates growth and survival pathways. *Adv Exp Med Biol* 597:173, 2007.
60. Morra M, et al: X-linked lymphoproliferative disease: a progressive immunodeficiency. *Annu Rev Immunol* 19:657, 2001.
61. Clarke SR, Foster SJ: Surface adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Adv Microb Physiol* 51:187, 2006.
62. Menestrina G, et al: Ion channels and bacterial infection: the case of beta-barrel pore-forming protein toxins of *Staphylococcus aureus*. *FEBS Lett* 552:54, 2003.
63. Proft T, Fraser JD: Bacterial superantigens. *Clin Exp Immunol* 133:299, 2003.
64. Daum RS: Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Eng J Med* 357:380, 2007.
65. Bisno AL, et al: Molecular basis of group A streptococcal virulence. *Lancet Infect Dis* 3:191, 2003.
66. Guilherme L, et al: Molecular mimicry in the autoimmune pathogenesis of rheumatic heart disease. *Autoimmunity* 39:31, 2006.
67. Jedrzejewski MJ: Unveiling molecular mechanisms of bacterial surface proteins: *Streptococcus pneumoniae* as a model organism for structural studies. *Cell Mol Life Sci*, 2007.
68. Hadfield TL, et al: The pathology of diphtheria. *J Infect Dis* 181 (Suppl 1):S116, 2000.
69. Seveau S, et al: Molecular mechanisms exploited by *Listeria monocytogenes* during host cell invasion. *Microbes Infect* 9:1167, 2007.
70. Swartz MN: Recognition and management of anthrax—an update. *N Engl J Med* 345:1621, 2001.
71. Young JA, Collier RJ: Anthrax toxin: receptor binding, internalization, pore formation, and translocation. *Annu Rev Biochem* 76:243, 2007.
72. Grinberg LM, et al: Quantitative pathology of inhalational anthrax I: quantitative microscopic findings. *Mod Pathol* 14:482, 2001.
73. Torres HA, et al: Nocardiosis in cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 81:388, 2002.
74. Stephens DS, et al: Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet* 369:2196, 2007.
75. Pathan N, et al: Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicemia. *Arch Dis Child* 88:601, 2003.
76. Mooi FR, et al: Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence? *Emerg Infect Dis* 7:526, 2001.
77. Loch C, et al: *Bordetella pertussis*, molecular pathogenesis under multiple aspects. *Curr Opin Microbiol* 4:82, 2001.
78. Ahuja N, et al: The adenylate cyclase toxins. *Crit Rev Microbiol* 30:187, 2004.
79. Driscoll JA, et al: The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs* 67:351, 2007.
80. Yates SP, et al: Stealth and mimicry by deadly bacterial toxins. *Trends Biochem Sci* 31:123, 2006.
81. DeWitte JJ, et al: Assessment of structural features of the pseudomonas siderophore pyochelin required for its ability to promote oxidant-mediated endothelial cell injury. *Arch Biochem Biophys* 393:236, 2001.
82. Prentice MB, Rahalison L: Plague. *Lancet* 369:1196, 2007.
83. Lewis DA: Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Sex Transm Infect* 79:68, 2003.
84. Fratti RA, et al: Role of phosphatidylinositol 3-kinase and Rab5 effectors in phagosomal biogenesis and mycobacterial phagosome maturation arrest. *J Cell Biol* 154:631, 2001.
85. Cellier MF, et al: NRAMP1 phagocyte intracellular metal withdrawal defense. *Microbes Infect* 9:1662, 2007.
86. Flynn JL, Chan J: Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 19:93, 2001.
87. Kaufmann SHE: Tuberculosis: back on the immunologists' agenda. *Immunity* 24:351, 2006.
88. Ottenhoff TH, et al: Control of human host immunity to mycobacteria. *Tuberculosis (Edinb)* 85:53, 2005.
89. Leader BT, et al: CD4+ lymphocytes and gamma interferon predominate in local immune responses in early experimental syphilis. *Infect Immun* 75:3021, 2007.
90. Lafond RE, Lukehart SA: Biological basis for syphilis. *Clin Microbiol Rev* 19:29, 2006.
91. Palmer GH, Brayton KA: Gene conversion is a convergent strategy for pathogen antigenic variation. *Trends Parasitol* 23:408, 2007.
92. Hengge UR, et al: Lyme borreliosis. *Lancet Infect Dis* 3:489, 2003.
93. Hoppa E, Bachur R: Lyme disease update. *Curr Opin Pediatr* 19:275, 2007.
94. Brook I: Microbiology of polymicrobial abscesses and implications for therapy. *J Antimicrob Chemother* 50:805, 2002.
95. Sakurai J, et al: *Clostridium perfringens* alpha-toxin: characterization and mode of action. *J Biochem (Tokyo)* 136:569, 2004.
96. McClane BA: *Clostridium perfringens* enterotoxin and intestinal tight junctions. *Trends Microbiol* 8:145, 2000.
97. Cloud J, Kelly CP: Update on *Clostridium difficile* associated disease. *Curr Opin Gastroenterol* 23:4, 2007.
98. Coonrod DV: Chlamydial infections. *Curr Womens Health Rep* 2:266, 2002.
99. Latge JP, Calderone R: Host-microbe interactions: fungi invasive human fungal opportunistic infections. *Curr Opin Microbiol* 5:355, 2002.
100. Whiteway M, Oberholzer U: Candida morphogenesis and host-pathogen interactions. *Curr Opin Microbiol* 7:350, 2004.

101. Calderone RA, Fonzi WA: Virulence factors of *Candida albicans*. Trends Microbiol 9:327, 2001.
102. Filler SG: Candida–host cell receptor–ligand interactions. Curr Opin Microbiol 9:333, 2006.
103. Nett J, Andes D: *Candida albicans* biofilm development, modeling a host–pathogen interaction. Curr Opin Microbiol 9:340, 2006.
104. Romani L: Immunity to fungal infections. Nat Rev Immunol 4:1, 2004.
105. Gomez BL, Nosanchuk JD: Melanin and fungi. Curr Opin Infect Dis 16:91, 2003.
106. Fries BC, et al: Phenotypic switching in *Cryptococcus neoformans*. Microbes Infect 4:1345, 2002.
107. Rodrigues ML, et al: Cleavage of human fibronectin and other basement membrane–associated proteins by a *Cryptococcus neoformans* serine proteinase. Microb Pathog 34:65, 2003.
108. Eisenman HC, et al: New Insights on the pathogenesis of invasive *Cryptococcus neoformans* infection. Curr Infect Dis Rep 9:457, 2007.
109. Groopman JD, et al: Protective interventions to prevent aflatoxin-induced carcinogenesis in developing countries. Annu Rev Public Health 29:187, 2008.
110. Kauffman HF: Immunopathogenesis of allergic bronchopulmonary aspergillosis and airway remodeling. Front Biosci 8:e190, 2003.
111. Greenberg RN, et al: Zygomycosis (mucormycosis): emerging clinical importance and new treatments. Curr Opin Infect Dis 17:517, 2004.
112. Mikolajczak SA, Kappe SH: A clash to conquer: the malaria parasite liver infection. Mol Microbiol 62:1499, 2006.
113. Haldar K, et al: Malaria: mechanisms of erythrocytic infection and pathological correlates of severe disease. Annu Rev Pathol 2:217, 2007.
114. Krause PJ: Babesiosis diagnosis and treatment. Vector Borne Zoonotic Dis 3:45, 2003.
115. Banuls AL, et al: *Leishmania* and the leishmaniasis: a parasite genetic update and advances in taxonomy, epidemiology and pathogenicity in humans. Adv Parasitol 64:1, 2007.
116. Rogers ME, Bates PA: *Leishmania* manipulation of sand fly feeding behavior results in enhanced transmission. PLoS Pathog 3:e91, 2007.
117. Liu B, et al: Fellowship of the rings: the replication of kinetoplast DNA. Trends Parasitol 21:363, 2005.
118. Sacks D, Noben-Trauth N: The immunology of susceptibility and resistance to *Leishmania major* in mice. Nat Rev Immunol 2:845, 2002.
119. Pays E: Regulation of antigen gene expression in *Trypanosoma brucei*. Trends Parasitol 21:517, 2005.
120. Andrews NW: Lysosomes and the plasma membrane: trypanosomes reveal a secret relationship. J Cell Biol 158:389, 2002.
121. Viotti R, Vigliano C: Etiological treatment of chronic Chagas disease: neglected “evidence” by evidence-based medicine. Expert Rev Anti Infect Ther 5:717, 2007.
122. Hoberg EP: *Taenia* tapeworms: their biology, evolution and socioeconomic significance. Microbes Infect 4:859, 2002.
123. Zhang W, Li J, et al: Concepts in immunology and diagnosis of hydatid disease. Clin Microbiol Rev 16:18, 2003.
124. Kristensson K, et al: Parasites and the brain: neuroinvasion, immunopathogenesis and neuronal dysfunctions. Curr Top Microbiol Immunol 265:227, 2002.
125. White AJ: Neurocysticercosis: updates on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. Annu Rev Med 51:187, 2000.
126. Pozio E, Darwin Murrell K: Systematics and epidemiology of trichinella. Adv Parasitol 63:367, 2006.
127. Pozio E, et al: Clinical aspects, diagnosis and treatment of trichinellosis. Expert Rev Anti Infect Ther 1:471, 2003.
128. Finkelman FD, et al: Interleukin-4- and interleukin-13–mediated host protection against intestinal nematode parasites. Immunol Rev 201:139, 2004.
129. Ross AG, et al: Schistosomiasis. N Engl J Med 346:1212, 2002.
130. Pearce EJ, MacDonald AS: The immunobiology of schistosomiasis. Nat Rev Immunol 2:499, 2002.
131. King CL: Transmission intensity and human immune responses to lymphatic filariasis. Parasite Immunol 23:363, 2001.
132. Lawrence RA, Devaney E: Lymphatic filariasis: parallels between the immunology of infection in humans and mice. Parasite Immunol 23:353, 2001.
133. Maizels RM, et al: Helminth parasites—masters of regulation. Immunol Rev 201:89, 2004.
134. Taylor MJ, et al: *Wolbachia* bacterial endosymbionts of filarial nematodes. Adv Parasitol 60:245, 2005.
135. Hoerauf A, et al: Onchocerciasis. BMJ 326:207, 2003.
136. Hoerauf A, et al: Depletion of *Wolbachia* endobacteria in *Onchocerca volvulus* by doxycycline and microfilaridermia after ivermectin treatment. Lancet 357:1415, 2001.

Enfermedades ambientales y nutricionales

Carga global de enfermedad

Efectos del cambio climático sobre la salud

Toxicidad de los agentes químicos y físicos

Contaminación ambiental

Contaminación del aire

Contaminación del aire externo
Contaminación del aire interno

Los metales como contaminantes medioambientales

Plomo
Mercurio
Arsénico
Cadmio

Riesgos profesionales para la salud: exposición industrial y agrícola

Efectos del tabaco

Efectos del alcohol

Lesiones por fármacos terapéuticos y drogas de abuso

Lesiones por fármacos terapéuticos (reacciones farmacológicas adversas)

Tratamiento hormonal sustitutivo (THS)
Anticonceptivos orales (ACO)
Esteroides anabolizantes
Paracetamol
Ácido acetilsalicílico

Lesiones por sustancias no terapéuticas (abuso de drogas)

Cocaína

Heroína

Anfetaminas

Marihuana

Otras drogas

Daños por agentes físicos

Traumatismos mecánicos

Lesiones térmicas

Quemaduras térmicas
Hipertermia
Hipotermia

Lesión eléctrica

Lesión producida por radiación ionizante

Enfermedades nutricionales

Insuficiencia dietética

Malnutrición proteicoenergética (MPC)

Anorexia nerviosa y bulimia

Deficiencias vitamínicas

Vitamina A
Vitamina D
Vitamina C (ácido ascórbico)

Obesidad

Consecuencias generales de la obesidad
Obesidad y cáncer

Dietas, cáncer y aterosclerosis

Dieta y cáncer
Dieta y aterosclerosis

El término «medio ambiente» abarca el ambiente externo, interno y ocupacional que comparten las pequeñas y grandes poblaciones, y nuestro propio medio ambiente personal. En cada uno de estos ambientes el aire que respiramos colectivamente, los alimentos y el agua que consumimos y la exposición a agentes tóxicos son los principales determinantes de nuestra salud. Nuestro ambiente personal está muy influenciado por el uso de tabaco, la ingestión de alcohol, el consumo de fármacos y de drogas no terapéuticas y la dieta. Los factores del ambiente personal pueden tener un mayor efecto sobre la salud humana que el entorno medioambiental. *El término enfermedades ambientales se refiere a los trastornos causados por la exposición a sustancias químicas o físicas del ambiente, el lugar de trabajo y el medio ambiente personal, incluyendo las enfermedades de origen nutricional.* Las enfermedades ambientales, principalmente, han llamado la atención de la opinión pública después de grandes catástrofes, como la contaminación con metilmercurio de la Bahía de Minamata en Japón en los años sesenta; la exposición a dioxina en Seveso, Italia, en 1976; la fuga de gas metilil-socianato en Bhopal, India, en 1984; el accidente nuclear de Chernobyl en 1986; y la contaminación del metro de Tokio con el pesticida organofosforado sarin. Afortunadamente, estos son sucesos no habituales e infrecuentes, pero las enfermedades ambientales causadas por exposición crónica a concentraciones relativamente bajas de contaminantes, las lesiones profesionales y las deficiencias nutricionales son mucho más frecuentes. La Organización Internacional del Trabajo ha calculado que las lesiones y enfermedades laborales matan aproximadamente a 2 millones de personas por año globalmente (más muertes de las causadas por los accidentes de tráfico y las guerras en conjunto). Un informe exhaustivo del *Disease Control Priorities Project* (<http://www.dcp2.org>) estimó que existen 130 millones de niños desnutridos en todo el mundo y que la malnutrición por sí sola es responsable de 2,67 millones de muertes cada año. Resulta complicado calcular la carga de enfermedad causada por exposiciones no ocupacionales a agentes tóxicos en la población general por la diversidad de agentes y por las dificultades para determinar la extensión y duración de las exposiciones. Cualquiera que sea el número preciso, las enfermedades ambientales (incluyendo las nutricionales) son causas fundamentales de discapacidad y sufrimiento, y constituyen una cuantiosa carga económica, particularmente en los países en desarrollo. Durante los últimos años se han suscitado nuevas preocupaciones acerca de la calidad del aire y el agua, y los potenciales efectos sobre la salud del cambio climático.

En este capítulo primero consideramos dos temas clave en la salud global: la carga global de enfermedad, y el problema emergente de los efectos del cambio climático sobre la salud. Después explicamos los mecanismos de toxicidad de los agentes químicos y físicos, y tratamos trastornos ambientales específicos, incluyendo los de origen nutricional.

Carga global de enfermedad

Hasta aproximadamente 1990 los datos globales de salud estaban fragmentados y carecían de un criterio uniforme de medida.¹ Desde entonces, un proyecto denominado *The Global Burden of Disease* (GBD) ha establecido la norma para comunicar la información sanitaria. El abordaje del GBD se aplica ahora para determinar la carga impuesta por la enfermedad ambiental, incluyendo las causadas por enfermedades contagiosas y nutricionales. Además, para valorar la mortalidad prematura y la morbilidad de la enfermedad se ha utilizado una unidad de medida («métrica») llamada *DALY* (siglas de año de vida ajustado según la discapacidad, una medida basada en el tiempo que añade los años de vida perdidos por mortalidad prematura a los

años vividos con enfermedad y discapacidad). La comunicación del DALY proporciona un alto grado de uniformidad para la información sanitaria recogida acerca de enfermedades agudas y crónicas en diferentes partes del mundo y en múltiples localizaciones de un mismo país. La nueva metodología ha revelado importantes tendencias en la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad en todo el mundo.

- *La desnutrición es la principal causa aislada global de pérdida de salud (definida como morbilidad y muerte prematura).* Se calcula que aproximadamente un tercio de la carga de enfermedad en los países en desarrollo es debida, directa o indirectamente, a una mala nutrición general o a deficiencias en nutrientes específicos que aumentan el riesgo de infecciones.
- *La cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular son las principales causas de muerte en los países desarrollados.* En estos países los principales factores de riesgo asociados a la pérdida de una vida saludable son el tabaquismo, la hipertensión, la obesidad, la hipercolesterolemia y el abuso del alcohol.
- *En los países en desarrollo, las enfermedades infecciosas constituyen cinco de las 10 causas principales de muerte:* infecciones respiratorias, virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH/sida), enfermedades diarreicas, tuberculosis y malaria.² El VIH/sida contribuye con un 18% de la pérdida de vida saludable en África subsahariana y con un 13% en el sur de Asia.
- *Aproximadamente el 70% de todas las muertes infantiles se atribuyen sólo a cinco trastornos, todos ellos prevenibles:* neumonía, enfermedades diarreicas, malaria, sarampión y problemas perinatales/neonatales (en su mayoría prematuridad e infecciones neonatales).
- *La mortalidad de los niños menores de 5 años en todo el mundo ha disminuido desde 110 muertes por 1.000 en 1980 hasta 72 por 1.000 en 2005.* Aunque impresionante, la reducción de la mortalidad por debajo de los 5 años de edad en un 27%, que se esperaba ocurriera entre 1990 y 2015, no cumple el objetivo *Millennium Development Goal* de las Naciones Unidas de conseguir una disminución del 67%. Hay que tener en cuenta que la mortalidad por debajo de 5 años en África central y occidental (aproximadamente 210/1.000) es casi 50 veces más alta que en Europa occidental³ (fig. 9-1) y no se ha observado una reducción significativa.
- *Las enfermedades infecciosas emergentes (EIE) constituyen uno de los componentes más importantes de la carga global de enfermedad.* Las EIE se correlacionan con las condiciones ambientales y socioeconómicas, e incluyen: 1) *enfermedades causadas por cepas u organismos de nueva evolución*, como tuberculosis resistente a rifampicina/isoniacida y resistente a múltiples fármacos (RMF), malaria resistente a cloroquina y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; 2) *enfermedades causadas por patógenos endémicos en otras especies* (p. ej., mamíferos y aves salvajes) que entraron recientemente en poblaciones humanas, como el VIH y el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), y 3) *enfermedades causadas por patógenos que han estado presentes en poblaciones humanas pero muestran un aumento reciente en la incidencia*, como el dengue.
- Las bacterias y rickettsias causaron aproximadamente un 54% de las enfermedades infecciosas emergentes en todo el mundo durante los últimos 60 años (los virus representaron ~25%). Las bacterias resistentes a fármacos fueron el grupo más importante de patógenos. Su aparición se relaciona con el uso terapéutico de los antibióticos, y en áreas de vida tanto agrícola como urbana densamente pobladas. Durante la pasada década las enfermedades transportadas por vectores constituyeron aproximadamente un 29% de las enfermedades infecciosas emergentes, incremento que puede estar relacionado con cambios medioambientales como el calentamiento global.⁴

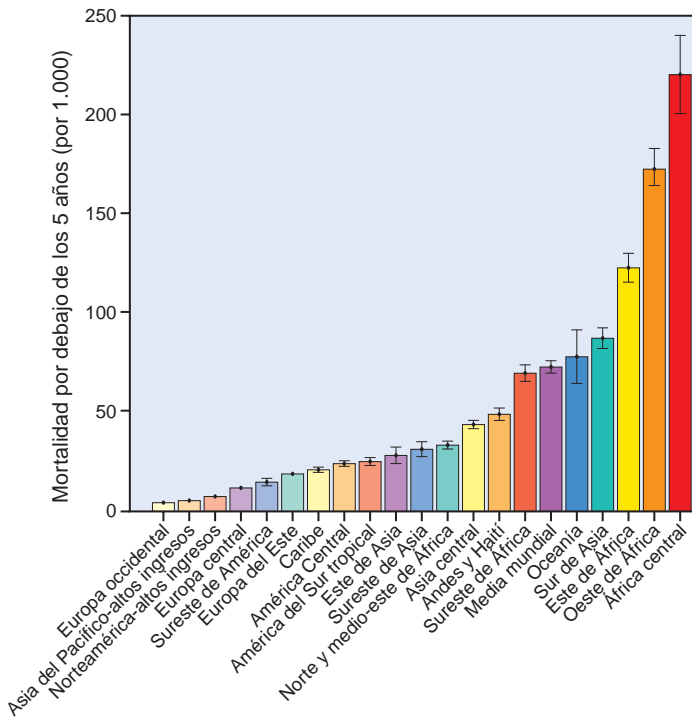


FIGURA 9-1 Mortalidad de los niños menores de 5 años de edad en todo el mundo. Obsérvese la diferencia mayor de 50 veces entre las áreas con la mortalidad más baja y la más alta. La malnutrición y las infecciones son las causas principales de la elevada mortalidad en el este, el centro y el oeste de África.

Efectos del cambio climático sobre la salud

Existe acuerdo general en que la tierra se ha estado calentando a un ritmo acelerado durante los últimos 40 años, y que la velocidad de calentamiento es más rápida que en cualquier otro período en quizás 1.000 años.⁵ Desde 1960 la temperatura media de la superficie global aumentó en 0,6°C; el incremento no es uniforme, siendo mayor en latitudes entre los 40 y los 70° N.⁶ El deshielo de los glaciares se ha acelerado, y en las regiones polares la cubierta de nieve y el grosor del hielo han disminuido. Al mismo tiempo, el nivel del mar ha

aumentado 1 a 2 mm/año como consecuencia de la expansión térmica.⁶ La importancia del cambio climático se puso de relieve al conceder el Premio Nobel de la Paz en 2007 a los individuos y organizaciones preocupados por el impacto de estos cambios en la salud humana.

Las causas del cambio climático global son objeto de debate, pero la actividad humana contribuye de forma fundamental a través del incremento del dióxido de carbono (CO₂), el metano y el ozono (comentado más tarde), los principales agentes del efecto invernadero. Estos gases (junto con el vapor de agua) actúan como una manta que absorbe la energía irradiada desde la superficie terrestre y que de otra forma se perdería en el espacio. Los incrementos recientes en las concentraciones de los gases invernadero, particularmente CO₂ y ozono producidos por la combustión de los hidrocarburos en los automóviles y las centrales eléctricas, están intensamente correlacionados con el calentamiento de la tierra (fig. 9-2). La concentración presente de CO₂ atmosférico, que se calcula en 370 ppm (la más alta en aproximadamente un millón de años) se espera que aumente hasta 500-1.200 ppm a finales de este siglo. También contribuye al aumento de CO₂ atmosférico la deforestación a gran escala (actualmente se calcula que el bosque amazónico perderá el 50% de su área original hacia 2050), lo que disminuye el secuestro de carbono por los árboles. Se predice que más allá de ciertos niveles de calentamiento de la tierra y los mares los circuitos de retroalimentación positiva amplificarán el proceso adicionalmente. Incluyen como ejemplos el aumento de absorción de calor debido a la pérdida de nieve y hielo reflectante, el incremento del vapor de agua en la atmósfera debido a la mayor evaporación de las masas de agua y la transpiración de los árboles; gran liberación de CO₂ y metano almacenados con el deshielo de la tundra ártica, y disminución del secuestro de CO₂ en los océanos debido al menor crecimiento de las diatomeas que sirven de importante descenso del CO₂. Dependiendo del modelo utilizado, se predice que estos cambios causarán una elevación global de la temperatura de 2 a 5°C hacia el año 2100 (v. fig. 9-2).

El impacto futuro del calentamiento global sobre la salud dependerá de la extensión y rapidez del cambio climático, la gravedad de las consecuencias subsiguientes y la capacidad de la humanidad para adaptarse o bien mitigar los efectos perjudiciales. Incluso en el mejor caso, sin embargo, se espera que el cambio climático impacte seriamente en la salud humana aumentando la incidencia de varias enfermedades.⁷

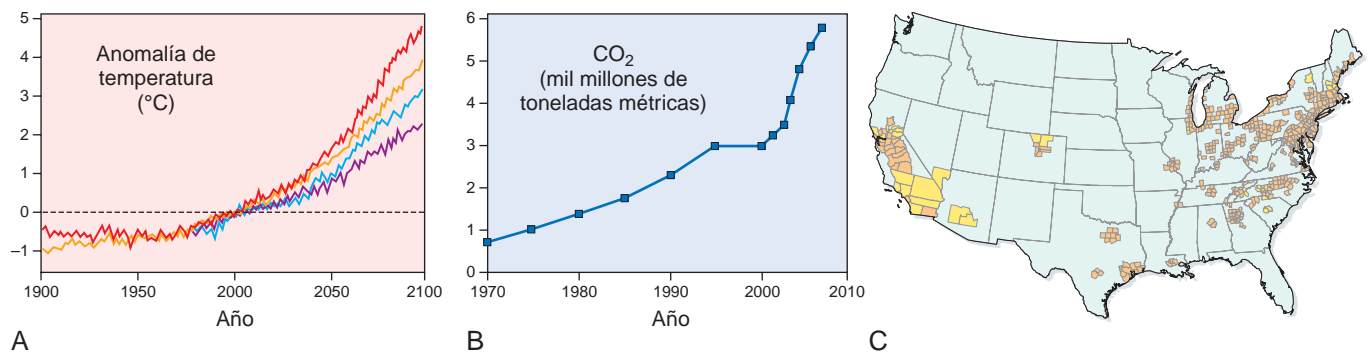


FIGURA 9-2 Fuentes y consecuencias del aumento de gases invernadero. **A.** Incrementos de temperatura previstos durante el siglo XXI. Diferentes modelos informáticos determinan aumentos anticipados de la temperatura de 2 a 5°C hacia el año 2100. **B.** Liberación de dióxido de carbono (CO₂) de las fuentes de combustión en China, 1970 a 2005. China ha superado ahora a EE. UU. como el mayor productor de CO₂ del mundo. **C.** Regiones de EE. UU. en las cuales las concentraciones de ozono están sobre los niveles aceptados existentes (80 ppb durante un período de 8 h). Estas áreas incluyen aproximadamente 500 condados localizados predominantemente en el corredor de la costa este, la cuenca de Los Ángeles y zonas con grandes centrales de carbón.

- *Enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y respiratorias* causadas por oleadas de calor y contaminación del aire (p. ej., el verano europeo de 2003, el más caluroso en 500 años, produjo más de 25.000 muertes relacionadas con el calor y la contaminación).
- *Epidemias de gastroenteritis y enfermedad infecciosa* causadas por contaminación del agua y los alimentos como consecuencia de inundaciones y alteración de los suministros de agua limpia y del tratamiento de sellado después de lluvias intensas y otras catástrofes ambientales.
- *Enfermedades infecciosas transportadas por vectores*, como dengue, malaria, infección por el virus del Nilo occidental y síndrome pulmonar por hantavirus, como consecuencia de cambios en el número y la distribución geográfica de los vectores causados por aumento de las temperaturas, fracaso de los cultivos y ciclos climáticos más frecuentes de El Niño.
- *Malnutrición* causada por trastorno de los cultivos, principalmente en localizaciones tropicales en que las temperaturas medias están cercanas o por encima de los niveles de tolerancia; se calcula que la productividad agrícola hacia el año 2080 puede disminuir entre un 10 y un 25% en algunos países en desarrollo como consecuencia del calentamiento, mientras que puede reducirse o incluso aumentar hasta cerca de un 6% en los países desarrollados con climas más moderados.

A pesar del reconocimiento de estos peligros, el cambio climático es sólo uno de los múltiples factores que contribuyen a la incidencia de una enfermedad en una localización geográfica particular, haciendo difícil establecer los cálculos precisos de riesgo para los efectos que están causados específicamente por el calentamiento global.⁸

Tanto los países desarrollados como en desarrollo sufrirán las consecuencias del cambio climático, pero la carga será mayor en las naciones en desarrollo. Los países ricos son los principales productores de las emisiones que causan el calentamiento global, pero los países en rápido desarrollo como China e India están usando cantidades cada vez mayores de energía para sostener su crecimiento. El reto urgente que tenemos por delante es desarrollar nuevos métodos de producción de energía que no dañen el medio ambiente y no contribuyan al calentamiento global.

Toxicidad de los agentes químicos y físicos

La *toxicología* se define como la ciencia de los venenos. Estudia la distribución, los efectos y los mecanismos de acción de los agentes tóxicos. Más ampliamente, incluye también el estudio de los efectos de agentes físicos como la radiación y el calor. En EE. UU. se emiten aproximadamente 4 mil millones de kg de sustancias químicas tóxicas, incluyendo 72 millones de kg de carcinógenos reconocidos. De las aproximadamente 100.000 sustancias químicas de uso comercial en EE. UU., sólo se han probado experimentalmente los efectos sobre la salud de una proporción muy pequeña de ellas. Varias agencias en EE. UU. establecen los niveles permisibles de exposición a peligros ambientales conocidos (p. ej., la concentración máxima de monóxido de carbono en el aire que no es lesivo o los niveles tolerables de radiación que son inocuos o «seguros»). Pero factores como la interacción compleja entre varios contaminantes y la edad, la predisposición genética y las diferentes sensibilidades tisulares de las personas expuestas, crean variaciones amplias en la sensibilidad individual a los agentes tóxicos, limitando el valor de establecer «niveles de seguridad» rígidos para poblaciones completas. No obstante, estos niveles son útiles para estudios comparativos de los efectos de agentes perjudiciales entre poblaciones específicas y para calcular el riesgo de enfermedad en individuos expuestos en exceso.

Ahora consideramos algunos principios básicos relevantes para los efectos de las sustancias químicas y drogas tóxicas.

- La *definición de veneno* no es sencilla. Básicamente es un concepto cuantitativo estrictamente dependiente de la *dosis*. La cita de Paracelso del siglo XVI de que «todas las sustancias son venenos; la dosis exacta es la que diferencia un veneno de un remedio» es incluso más válida hoy, dada la proliferación de compuestos farmacéuticos con efectos potencialmente perjudiciales.
- Los *xenobióticos* son sustancias químicas exógenas del medio ambiente que están presentes en el aire, el agua, los alimentos y el suelo y que pueden absorberse al interior del organismo a través de inhalación, ingestión y contacto cutáneo (fig. 9-3).

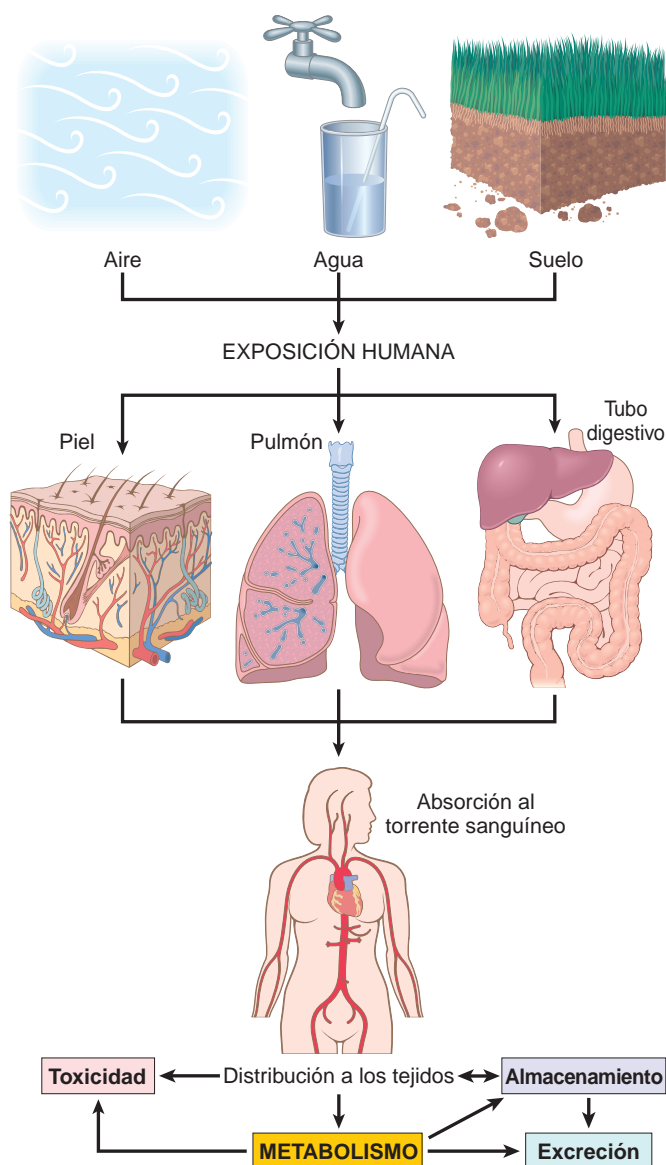


FIGURA 9-3 Exposición humana a contaminantes. Los contaminantes que contienen el aire, el agua y el suelo se absorben a través de los pulmones, el tubo digestivo y la piel. En el cuerpo pueden actuar en el lugar de absorción, pero generalmente son transportados a través del torrente sanguíneo a diferentes órganos donde pueden almacenarse o metabolizarse. El metabolismo de los xenobióticos puede dar lugar a la formación de compuestos hidrosolubles que se excretan, o a la activación de la sustancia, creando un metabolito tóxico.

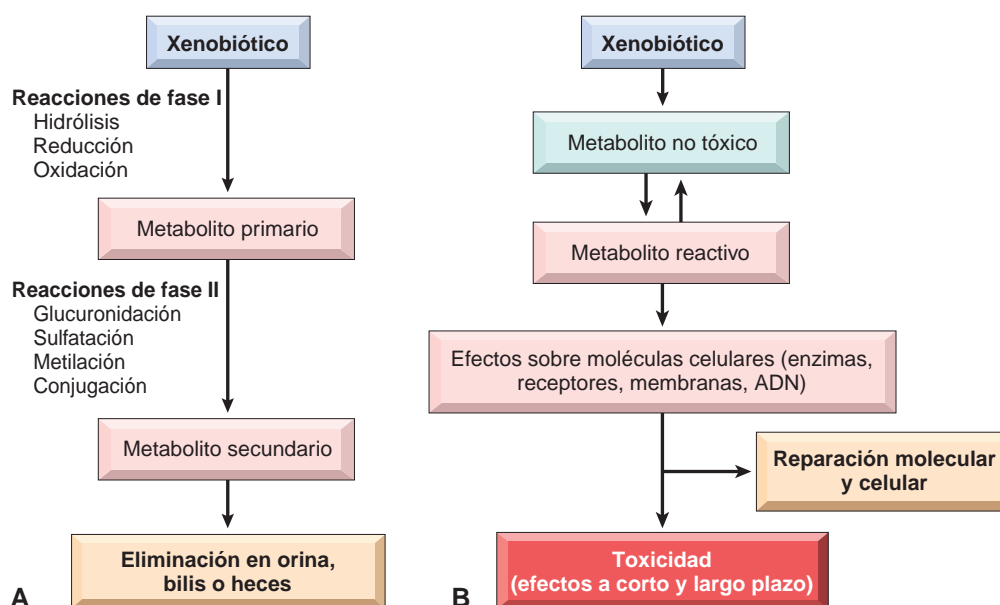


FIGURA 9-4 Metabolismo de los xenobióticos. **A.** Los xenobióticos pueden metabolizarse a metabolitos no tóxicos y eliminarse del cuerpo (detoxificación). **B.** El metabolismo de los xenobióticos también puede dar lugar a la formación de un metabolito reactivo que es tóxico para los componentes celulares. Si la reparación no es eficaz, se desarrollan efectos a corto y largo plazo. (Basado en Hodgson E: A Textbook of Modern Toxicology, 3rd ed. Hoboken NJ, Wiley, 2004.)

- Las sustancias químicas pueden excretarse en la orina o las heces o eliminarse con el aire espirado, o pueden acumularse en el hueso, la grasa, el cerebro u otros tejidos.
- Las sustancias químicas pueden actuar en el lugar de entrada o en otras localizaciones tras su transporte a través de la sangre.
- La mayor parte de disolventes y drogas son lipofílicos, lo que facilita su transporte en la sangre por las lipoproteínas y su penetración en las células a través de la membrana plasmática.
- Algunas sustancias no se modifican después de su entrada en el cuerpo, pero la mayoría de disolventes, drogas y xenobióticos se metabolizan hasta formar productos hidrosolubles inactivos (*detoxificación*), o se activan para formar metabolitos tóxicos. Las reacciones que metabolizan los xenobióticos hasta productos no tóxicos, o que activan los xenobióticos para generar compuestos tóxicos (fig. 9-4; v. fig. 9-3) tienen lugar en dos fases. En las reacciones de *fase I*, las sustancias químicas sufren hidrólisis, oxidación o reducción. Los productos de las reacciones de fase I a menudo se metabolizan hasta compuestos hidrosolubles mediante las reacciones de *fase II* que incluyen glucuronidación, sulfatación, metilación y conjugación con glutatión. Los compuestos hidrosolubles se excretan fácilmente. Las enzimas que catalizan la biotransformación de los xenobióticos y las drogas se conocen como *enzimas metabolizantes de drogas*.
- El catalizador más importante de las reacciones de fase I es el sistema enzimático del citocromo P-450 (abreviado como CYP) localizado principalmente en el retículo endoplásmico del hígado pero presente también en la piel, los pulmones y la mucosa digestiva, y prácticamente en todos los órganos.⁹ Las CYP son una gran familia de enzimas que contienen hemo con afinidad preferente hacia diferentes sustratos. El sistema cataliza reacciones que *detoxifican los xenobióticos o bien activan los xenobióticos hasta compuestos activos que causan lesión celular*. Ambos tipos de reacciones pueden producir, como subproducto, *especies reactivas del oxígeno (ERO)* que pueden causar daño celular (v. capítulo 1). Son ejemplos de activación metabólica de sustancias químicas a través de las CYP, la producción del radical libre tóxico

triclorometilo a partir del tetracloruro de carbono en el hígado, y la generación de un metabolito del benzopireno, un carcinógeno presente en el humo de los cigarrillos, que se une al ADN. Las CYP participan en el metabolismo de un gran número de fármacos terapéuticos habituales como el paracetamol, los barbitúricos y los anticonvulsivos, y también en el metabolismo del alcohol (que se trata posteriormente en este capítulo).

Existe una gran variación en la actividad de las CYP entre los individuos. La variación puede ser consecuencia de *polimorfismos genéticos de las CYP específicas*, pero más frecuentemente se debe a la exposición a drogas o sustancias químicas que inducen o disminuyen la actividad CYP. Inductores conocidos de las CYP incluyen sustancias químicas ambientales, drogas, tabaco, alcohol y hormonas. Por el contrario, el ayuno y la inanición pueden disminuir la actividad CYP.

Los inductores CYP lo hacen mediante la unión a receptores nucleares que entonces se heterodimerizan con el receptor X de retinoico (RXR) para formar un complejo de activación transcripcional que se asocia con elementos promotores localizados en la región del extremo 5' de los genes CYP.¹⁰ Los receptores nucleares que participan en las respuestas de inducción CYP incluyen el receptor de *aril hidrocarburo*, los *receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR)*, y dos receptores nucleares huérfanos, el receptor de androstano constitutivo (CAR) y el receptor X de pregnano (PXR).

Esta breve visión general de los mecanismos generales de toxicidad proporciona la base para tratar las enfermedades ambientales que se presentan en este capítulo.

Contaminación ambiental

CONTAMINACIÓN DEL AIRE

Aunque el aire es un bien precioso (especialmente para los que están privados de él), a menudo está cargado con muchas causas potenciales de enfermedad. Los microorganismos que transporta el aire

TABLA 9-1 Efectos para la salud de los contaminantes del aire externo

Contaminante	Poblaciones de riesgo	Efectos
Ozono	Adultos y niños sanos Atletas, trabajadores al aire libre Asmáticos	Disminución de la función pulmonar Aumento de reactividad de las vías respiratorias Inflamación pulmonar Disminución de la capacidad de ejercicio Aumento de hospitalizaciones
Dióxido de nitrógeno	Adultos sanos Asmáticos Niños	Aumento de reactividad de las vías respiratorias Disminución de la función pulmonar Aumento de infecciones respiratorias
Dióxido de azufre	Adultos sanos Individuos con enfermedad pulmonar crónica Asmáticos	Aumento de síntomas respiratorios Aumento de mortalidad Aumento de hospitalizaciones Disminución de la función pulmonar
Aerosoles ácidos	Adultos sanos Niños Asmáticos	Alteración del aclaramiento mucociliar Aumento de infecciones respiratorias Disminución de la función pulmonar Aumento de hospitalizaciones
Partículas	Niños Individuos con enfermedad pulmonar o cardíaca crónica Asmáticos	Aumento de infecciones respiratorias Disminución de la función pulmonar Exceso de mortalidad Aumento de ataques

Datos tomados de Bascom R, et al.: Health effects of outdoor air pollution. Am J Respir Crit Care Med 153:477, 1996.

y que contaminan los alimentos y el agua han sido mucho tiempo causas fundamentales de morbilidad, especialmente en los países en desarrollo. Más extensos son los contaminantes químicos y en partículas que se encuentran en el aire, especialmente en las naciones industrializadas. Aquí consideramos estos peligros en el aire externo e interno.

Contaminación del aire externo

El aire ambiental en las naciones industrializadas está contaminado con una mezcla indeseable de contaminantes gaseosos y en partículas, más densamente en las ciudades y en la proximidad de la industria pesada. En EE. UU. la Environmental Protection Agency controla y establece las concentraciones máximas permisibles de seis contaminantes: dióxido de azufre, monóxido de carbono, ozono, dióxido de nitrógeno, plomo y materia en forma de partículas. En conjunto, estos agentes producen la bien conocida *niebla tóxica* (humo y niebla) que en ocasiones ahoga las grandes ciudades como Pekín, Los Ángeles, Houston, El Cairo, Nueva Delhi, Ciudad de México y Sao Paulo. Puede parecer que la contaminación del aire es un fenómeno moderno. No es así, ya que John Evelyn escribió en 1661 que los habitantes de Londres sufrían «catarros, tisis y consunción» (bronquitis, neumonía y tuberculosis) y no respiraban «más que una neblina impura y espesa, acompañada de un vapor fuliginoso y mugriento, que los hace propensos a mil inconvenientes detestables, corrompiendo los pulmones y trastornando todo hábito de sus cuerpos». La primera ley de control medioambiental, proclamada por Eduardo I en 1306, era sencilla en su simplicidad: «todo aquel que fuere hallado culpable de quemar carbón sufrirá la pérdida de su cabeza». Por tanto, lo que ha cambiado en los tiempos modernos es la naturaleza y las fuentes de contaminantes del aire, y los tipos de normativas que controlan su emisión.

Aunque los pulmones se llevan la peor parte de las consecuencias adversas, los contaminantes del aire pueden afectar a muchos sistemas orgánicos (véase, por ejemplo, la explicación sobre la intoxicación por plomo y los efectos del monóxido de carbono en este capítulo).

Excepto algunos comentarios sobre el tabaquismo, las enfermedades pulmonares causadas por contaminantes se tratan en el capítulo 15. Los principales efectos sobre la salud de los contaminantes externos se describen en la tabla 9-1. Aquí tratamos el ozono, el dióxido de azufre, las partículas y el monóxido de carbono.

Ozono. La interacción de la radiación ultravioleta (UV) y el oxígeno (O_2) en la estratosfera conduce a la formación de *ozono* (O_3), que se acumula en la llamada capa de ozono 16 a 48 km por encima de la superficie terrestre. Esta capa protege la vida sobre la tierra al absorber la radiación UV más peligrosa emitida por el sol. Durante los últimos 30 años, la capa de ozono estratosférica disminuyó tanto en grosor como en extensión debido al amplio uso de aerosoles, que se dispersan hacia la parte superior de la atmósfera y participan en reacciones químicas que destruyen el ozono. La depleción resultante ha sido más intensa sobre las regiones polares, particularmente en la Antártida, durante los meses del invierno. El reconocimiento del problema condujo a la prohibición de los clorofluorocarbonos como propelentes en los aerosoles y su sustitución por hidrofluoroalcanos, produciendo una disminución en la extensión de los «agujeros» de ozono estratosféricos.

En contraste con el ozono «bueno» de la estratosfera, *el ozono que se acumula en la parte baja de la atmósfera (ozono a nivel del suelo) es uno de los contaminantes más perniciosos del aire* (v. fig. 9-2). El ozono a nivel del suelo es un gas que se forma por la reacción de los óxidos de nitrógeno y los compuestos orgánicos volátiles en presencia de la luz solar. Estas sustancias químicas son liberadas por las emisiones industriales y los tubos de escape de los vehículos de motor. La toxicidad del ozono está mediada en gran parte por la producción de radicales libres que lesionan las células epiteliales de las vías respiratorias y las células alveolares tipo I, y causan la liberación de mediadores inflamatorios. Los individuos sanos expuestos al ozono experimentan inflamación de las vías respiratorias altas y síntomas leves (disminución de la función pulmonar y malestar torácico), pero la exposición es mucho más peligrosa para las personas con asma o enfisema. El asma inducido por ozono se asocia a hiperreactividad de las vías respiratorias y neutrofilia.¹¹

Incluso unas concentraciones bajas de ozono pueden resultar perjudiciales para la función pulmonar en individuos normales cuando se combinan con otros contaminantes del aire. Lamentablemente, los contaminantes del aire a menudo se combinan para crear un verdadero «brebaje de brujas» de ozono y otros agentes como *dióxido de azufre* y partículas. El dióxido de azufre se produce en las centrales eléctricas que queman carbón y petróleo, en la fundición del cobre y como subproducto en las fábricas de papel. Al liberarse en el aire puede convertirse en ácido sulfúrico y trióxido sulfúrico, que causan una sensación de quemazón en la nariz y la garganta, dificultad para respirar y ataques de asma en individuos susceptibles.

La *materia en forma de partículas* (conocida como «hollín») es emitida por las centrales eléctricas de carbón y petróleo, por los procesos industriales que queman estos combustibles y por los tubos de escape diésel. La exposición a partículas fue la principal causa de morbilidad en los episodios de contaminación del aire que ocurrieron en Londres en 1952 y 1962. Aunque las partículas no se han caracterizado bien químicamente ni físicamente, *las partículas finas o ultrafinas que son menores de 10 mm de diámetro son las más perjudiciales*. Son fácilmente inhaladas hasta los alvéolos donde son fagocitadas por los macrófagos y neutrófilos, que liberan mediadores inflamatorios como proteína inflamatoria 1α de los macrófagos y endotelina. La exposición aguda a las emisiones de los tubos de escape diésel que contienen partículas finas puede causar irritación de los ojos, la garganta y los pulmones, inducir ataques de asma,¹² y promover isquemia miocárdica.¹³ En cambio, la exposición a partículas mayores de 10 μm de diámetro tiene menos consecuencias porque estas partículas generalmente se eliminan a nivel de la nariz o son atrapadas por el epitelio mucociliar de las vías respiratorias.

Monóxido de carbono (CO). El CO es un gas no irritante, incoloro, insípido e inodoro producido por la oxidación incompleta de materiales carbonados. Sus fuentes incluyen máquinas de automoción, procesos industriales que utilizan combustibles fósiles, combustión de madera y carbón vegetal con un aporte de oxígeno inadecuado, y fumar cigarrillos. Los bajos niveles que a menudo se encuentran en el aire ambiental pueden contribuir a la afectación de la función respiratoria, pero por sí mismos no son letales. Sin embargo, la intoxicación crónica puede ocurrir en individuos que trabajan en ambientes cerrados con alta exposición a gases, como los que trabajan en túneles, garajes subterráneos y peajes de carretera. *El CO se incluye aquí como contaminante del aire, pero también es una causa importante de muerte accidental y suicida*. En un garaje pequeño, cerrado, la emisión promedio de un coche puede inducir coma mortal en 5 min. El CO es un asfixiante sistémico que mata al inducir depresión del sistema nervioso central (SNC), al parecer tan insidiosamente que las víctimas con frecuencia no son conscientes de su apremiante situación y no consiguen ayudarse a sí mismas. La hemoglobina tiene una afinidad 200 veces mayor por el CO que por el oxígeno, y la carboxihemoglobina resultante no transporta el oxígeno. Cuando la hemoglobina está saturada en un 20-30% por CO se desarrolla hipoxia sistémica; con una saturación del 60 al 70% son probables la pérdida de conciencia y la muerte.

Morfología. La intoxicación crónica por CO se desarrolla debido a que la carboxihemoglobina, una vez formada, es excepcionalmente estable. Incluso con un bajo nivel, pero persistente, de exposición a CO, la carboxihemoglobina puede aumentar hasta niveles letales en la sangre. La hipoxia de lento desarrollo puede provocar insidiosamente cambios isquémicos extensos

en el sistema nervioso central; estos son particularmente marcados en los ganglios basales y los núcleos lenticulares. Al cesar la exposición al CO, el paciente generalmente se recupera, pero a menudo existen secuelas neurológicas permanentes como deterioro de la memoria, la visión, la audición y el habla. El diagnóstico se hace mediante la determinación de los niveles de carboxihemoglobina en sangre.

La intoxicación aguda por CO generalmente es consecuencia de exposición accidental o intento suicida. En individuos de piel clara, **la intoxicación aguda se caracteriza por un color generalizado rojo cereza de la piel** y las mucosas resultante de los altos niveles de carboxihemoglobina. Si la muerte se produce rápidamente pueden no encontrarse cambios morfológicos; con la supervivencia más prolongada, el cerebro puede estar ligeramente edematoso, con hemorragias puntiformes y cambios neuronales inducidos por hipoxia. Los cambios morfológicos son inespecíficos y derivan de la hipoxia sistémica.

Contaminación del aire interno

A medida que «blindamos» nuestros hogares para excluir el medio ambiente, aumenta el potencial de contaminación del aire en el interior. El contaminante más frecuente es el *humo del tabaco* (comentado más tarde), pero son culpables adicionales el CO, el dióxido de nitrógeno (ambos mencionados ya como contaminantes externos) y el asbesto (v. capítulo 15). Las sustancias volátiles que contienen hidrocarburos aromáticos policíclicos generados por cocinar con combustibles del petróleo y el carbón son contaminantes internos importantes en algunas regiones de China. Aquí sólo se harán unos pocos comentarios acerca de otros agentes.

El *humo de la madera*, que contiene varios óxidos de nitrógeno y partículas de carbono, no sólo puede ser irritante sino que también predispone a infecciones pulmonares y puede contener hidrocarburos policíclicos carcinogénicos mucho más peligrosos. Los *bioaerosoles* varían desde agentes microbiológicos capaces de causar enfermedades infecciosas como enfermedad del legionario, neumonía vírica y resfriado común hasta alérgenos menos amenazantes pero no obstante preocupantes derivados de caspa de mascotas, ácaros del polvo y hongos y mohos responsables de rinitis, irritación ocular y asma. El *radón*, un gas radiactivo derivado del uranio y ampliamente presente en el suelo y en los hogares, puede causar cáncer de pulmón en los mineros del uranio. Sin embargo, no parece que la exposición crónica a niveles bajos en el hogar aumente el riesgo de cáncer de pulmón, al menos en no fumadores. La exposición al *formaldehído*, utilizado en la fabricación de materiales de construcción (armarios, muebles, adhesivos, etc.) se ha convertido en un problema de salud frecuente en los refugiados de catástrofes medioambientales que viven en remolques poco ventilados. Muchos de estos casos ocurrieron en los remolques ocupados por las familias desplazadas de sus hogares después del huracán Katrina que golpeó el sureste de EE. UU. en 2005. A concentraciones de 0,1 ppm o mayores causa dificultades respiratorias y una sensación de quemazón en los ojos y la garganta, y puede desencadenar ataques de asma. El formaldehído está clasificado como carcinógeno en el hombre y los animales. Finalmente, el llamado *síndrome del edificio enfermo* sigue siendo un problema esquivo, ya que puede ser consecuencia de la exposición a uno o más de los contaminantes internos ya mencionados o estar causado por una mala ventilación.

LOS METALES COMO CONTAMINANTES MEDIOAMBIENTALES

El plomo, el mercurio, el arsénico y el cadmio son los metales pesados más frecuentemente asociados con efectos perjudiciales en el ser humano.

Plomo

La exposición al plomo se produce a través del aire y de los alimentos y el agua contaminados. Durante la mayor parte del siglo xx las principales fuentes de plomo en el medio ambiente eran las pinturas caseras que contenían plomo, y la gasolina. Aunque se han establecido límites para las cantidades de plomo que contienen las pinturas residenciales y la gasolina con plomo prácticamente ha desaparecido en EE. UU., la contaminación por plomo sigue siendo un importante peligro para la salud, particularmente para los niños. La retirada a gran escala en 2007 de juguetes que contenían plomo alertó a la opinión pública sobre los peligros de la exposición al plomo. Existen muchas fuentes de plomo en el medio ambiente, como el de la minería, las fundiciones, las pilas y la pintura en aerosol, que constituyen peligros profesionales. Sin embargo, la *pintura descascarillada con plomo* en las casas antiguas y la contaminación del suelo representan los principales riesgos para los chiquillos, y puede producirse una ingestión de hasta 200 mg/día. Durante los últimos 30 años la concentración media de plomo en sangre en niños preescolares en EE. UU. disminuyó desde 15 µg/dl hasta la actual de 2 µg/dl. Sin embargo, las concentraciones sanguíneas de plomo en los niños que viven en casas antiguas que contienen pintura con plomo o polvo contaminado con plomo a menudo superan la máxima permitida de 10 µg/dl. La *intoxicación subclínica por plomo* puede producirse en niños expuestos a concentraciones de plomo inferiores a 10 µg/dl y cursa con baja capacidad intelectual, problemas de conducta, como hiperactividad, y mala capacidad organizativa.^{14,15}

La intoxicación por plomo, aunque menos frecuente en adultos, ocurre principalmente como riesgo ocupacional en los que trabajan en la fabricación de pilas, pigmentos, radiadores de coche y latas. Las principales características clínicas de la intoxicación por plomo en niños y adultos se muestran en las figuras 9-5 y 9-6.

La mayor parte del plomo absorbido (80-85%) se incorpora al hueso y los dientes en desarrollo, donde compite con el calcio; su vida media en el hueso es de 20 a 30 años. *Unas concentraciones elevadas de plomo causan trastornos en el SNC en adultos y niños*, pero en adultos predomina la neuropatía periférica. Los niños absorben más del 50% del plomo ingerido (en comparación con ≤15% en adultos); la mayor absorción intestinal y la barrera hematoencefálica más permeable de los niños aumentan su susceptibilidad al daño cerebral. Los efectos neurotóxicos del plomo se atribuyen a la inhibición de neurotransmisores causada por la alteración de la homeostasis del calcio. Otros efectos de la exposición al plomo se enumeran a continuación.

- El plomo interfiere con la remodelación normal del cartílago y las trabéculas de hueso primario en las epífisis en los niños. Esto causa un aumento de la densidad ósea que se detecta como «líneas de plomo» radiodensas (fig. 9-7; otro tipo de línea de plomo aparece en las encías como resultado de hiperpigmentación). El plomo *inhibe la consolidación de las fracturas* al incrementar la condrogenia y retrasar la mineralización del cartílago.
- El plomo inhibe la actividad de dos enzimas implicadas en la síntesis del hemo, ácido δ-aminolevulínico deshidratasa y ferroquelatasa. La ferroquelatasa cataliza la incorporación del hierro a la protoporfirina, y su inhibición produce un aumento en las concentraciones de protoporfirina. La deficiencia resultante del hemo causa varias

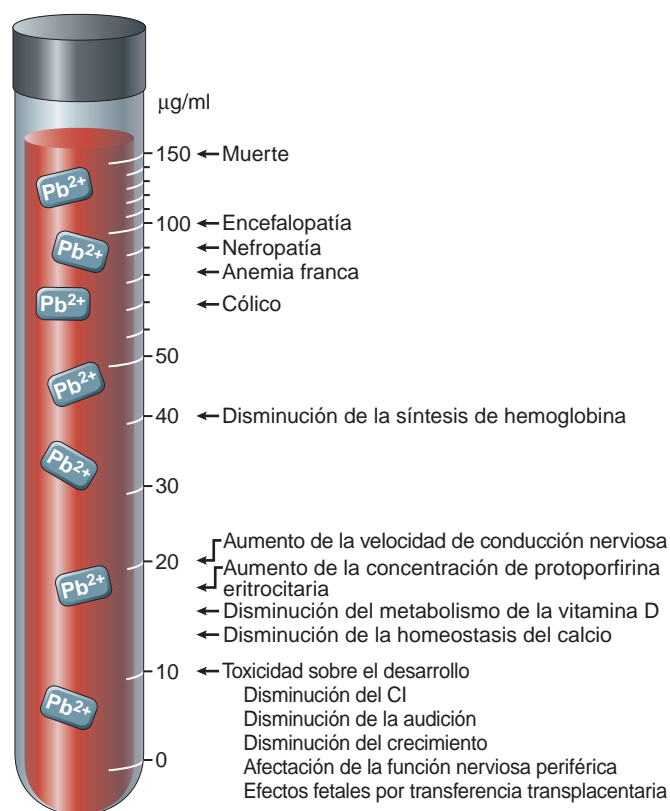


FIGURA 9-5 Efectos de la intoxicación por plomo en niños en relación con los parámetros sanguíneos. (Modificado de Bellinger DC, Bellinger AM: Childhood lead poisoning: the tortuous path from science to policy. J Clin Invest 116:853, 2006.).

anomalías, pero la más obvia es una *anemia microcítica hipocrómica* derivada de la supresión de la síntesis de hemoglobina.

El diagnóstico de intoxicación por plomo requiere ser consciente constantemente de su prevalencia. En los niños puede sospecharse basándose en los cambios neurológicos y conductuales, o por una anemia inexplicada con punteado basófilo en los eritrocitos. El diagnóstico definitivo requiere la detección de concentraciones sanguíneas elevadas de plomo y de protoporfirina eritrocitaria libre (o unida a cinc).

Morfología. Las principales dianas anatómicas de la toxicidad por plomo son la médula ósea y la sangre, el sistema nervioso, el tubo digestivo y los riñones (v. fig. 9-6).

Los **cambios en la sangre y la médula ósea** aparecen de forma bastante precoz y son característicos. La inhibición de la ferroquelatasa por el plomo da lugar a la aparición de **sideroblastos en anillo** dispersos, precursores de los eritrocitos con mitocondrias cargadas de hierro que se detectan con una tinción de azul de Prusia. En sangre periférica el defecto en la síntesis de hemoglobina aparece como una **anemia microcítica hipocrómica** que a menudo se acompaña de **hemólisis** leve. Incluso más distintivo es el **salpicado basófilo puntiforme de los eritrocitos**.

El **daño cerebral sucede con más frecuencia en los niños**. Puede ser muy sutil, produciendo disfunción leve, o puede

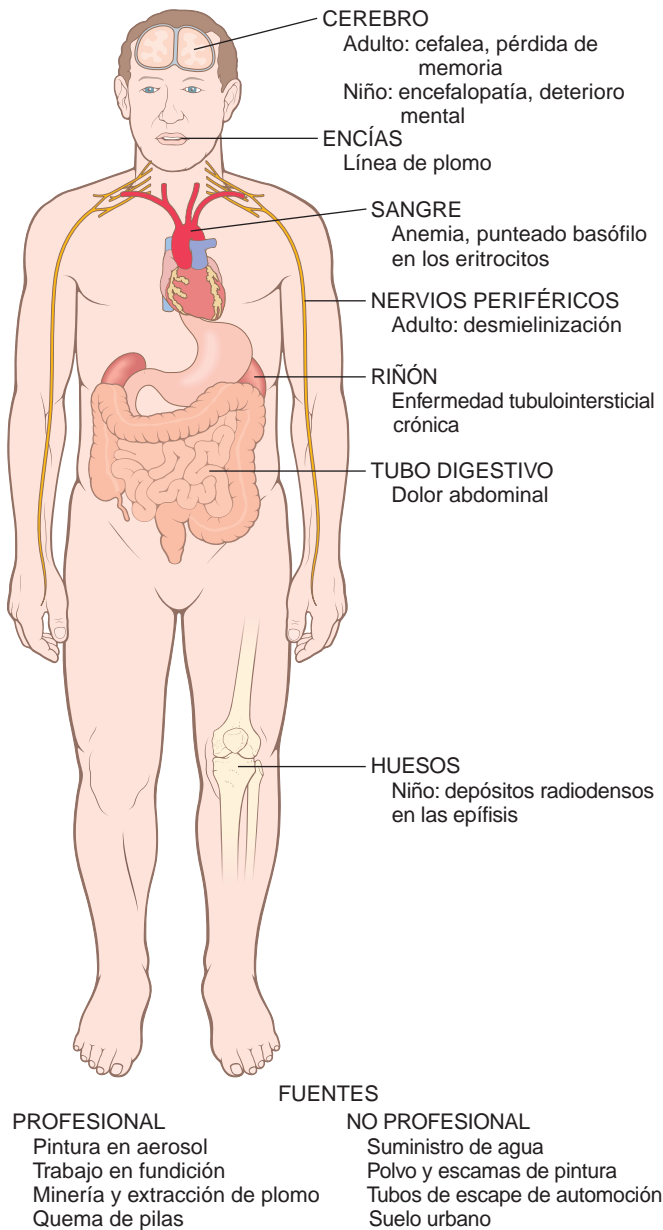


FIGURA 9-6 Características patológicas de la intoxicación por plomo en adultos.

ser masivo y mortal. En los niños pequeños se ha descrito afectación sensitiva, motora, intelectual y psicológica, incluyendo disminución del CI, problemas de aprendizaje, retraso del desarrollo psicomotor, ceguera y, en casos más graves, psicosis, crisis comiciales y coma (v. fig. 9-5). La toxicidad por plomo en la madre puede afectar al desarrollo cerebral en el feto. Los cambios anatómicos subyacentes a las deficiencias funcionales más sutiles están mal definidos, pero existe preocupación en cuanto a que algunos de los defectos pueden ser permanentes. En el extremo más grave del espectro existe edema cerebral marcado, desmielinización de la sustancia blanca cerebral y cerebelosa y necrosis de neuronas corticales, acompañados de una proliferación astrocitaria difusa. En los adultos el SNC con frecuencia está menos afectado, pero

frecuentemente aparece una **neuropatía desmielinizante periférica** que típicamente afecta los nervios motores de los músculos más frecuentemente utilizados. Por ello los músculos extensores de la muñeca y los dedos a menudo son los primeros en afectarse (causando mano caída), seguidos por parálisis de los músculos peroneales (causando pie caído).

El **tubo digestivo** también es una fuente principal de manifestaciones clínicas. El «cólico» de plomo se caracteriza por dolor abdominal extremadamente severo, mal localizado.

Los **riñones** pueden desarrollar daño tubular proximal con inclusiones de plomo intranucleares. La lesión renal crónica conduce finalmente a fibrosis intersticial y posiblemente insuficiencia renal. La disminución de excreción de ácido úrico puede conducir a gota («gota saturnina»).

Mercurio

El mercurio ha tenido muchos usos a lo largo de la historia, por ejemplo como pigmento en las pinturas rupestres, cosmético, remedio para sífilis y como componente de los diuréticos. Los alquimistas intentaron (sin mucho éxito) producir oro a partir del mercurio. La intoxicación por inhalación de vapores de mercurio ha sido reconocida durante mucho tiempo y se asocia con temblor, gingivitis y conducta anormal, como la representada por el sombrerero loco de *Alicia en el País de las Maravillas*. Existen tres formas de mercurio: mercurio metálico (también denominado mercurio elemental), compuestos de mercurio inorgánico (sobre todo cloruro de mercurio) y mercurio orgánico (principalmente metilmercurio). Hoy día, las principales fuentes de exposición al mercurio son el pescado contaminado (metilmercurio) y los vapores de mercurio liberados del mercurio metálico de las amalgamas dentarias, un posible riesgo



FIGURA 9-7 Intoxicación por plomo. La afectación de la remodelación del cartílago calcificado en las epífisis (flechas) de la muñeca ha causado un marcado incremento de su radiodensidad, de modo que son tan radioopacos como el hueso cortical. (Por cortesía de Dr. G.W. Dietz, Department of Radiology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

profesional para los trabajadores dentales. En algunas áreas del mundo, el mercurio usado en la minería del oro ha contaminado los ríos y arroyos.

El mercurio inorgánico de la desgasificación natural de la corteza terrestre o de la contaminación industrial es convertido en compuestos orgánicos como metilmercurio por las bacterias. El metilmercurio entra en la cadena alimentaria y en los peces carnívoros, como el pez espada, el tiburón y la anjova, el mercurio puede alcanzar concentraciones un millón de veces superiores a las del agua circundante. Los desastres causados por el consumo de pescado contaminado por la liberación de metilmercurio de origen industrial en la Bahía de Minamata y en el Río Agano en Japón causaron una extensa morbilidad. La exposición aguda a través del consumo de pan hecho de cereales tratados con fungicidas de metilmercurio en Irak en 1971 produjo cientos de muertes y miles de hospitalizaciones. Los trastornos médicos asociados con el episodio de Minamata llegaron a conocerse como «*enfermedad de Minamata*» e incluyen parálisis cerebral, sordera, ceguera, retraso mental y defectos graves del SNC en niños expuestos *dentro del útero*. Por razones poco claras, *el cerebro en desarrollo es extremadamente sensible al metilmercurio*. La liposolubilidad del metilmercurio y el mercurio metálico facilita su acumulación en el cerebro, alterando las funciones neuromotoras, cognitivas y conductuales.¹⁶ El mercurio se une con una elevada afinidad a los grupos tiol, una propiedad que contribuye a su toxicidad. *El glutatión intracelular, que actúa como donante de tiol, es el principal mecanismo protector contra el daño inducido por el mercurio en el SNC y el riñón*.

El mercurio continúa liberándose en el medio ambiente por las centrales eléctricas y otras industrias, y existen serias preocupaciones acerca de los efectos de la exposición crónica a concentraciones bajas de metilmercurio en el suministro alimentario. Para proteger contra el potencial daño cerebral fetal, los Centros de Prevención y Control de Enfermedades han recomendado que las mujeres gestantes reduzcan al mínimo el consumo de pescado que se sabe contiene mercurio. Ha habido mucha publicidad acerca de una posible relación entre el timerosal (un compuesto que contiene etilmercurio, usado hasta hace poco como conservante en algunas vacunas) y el desarrollo de autismo, pero múltiples estudios no han conseguido encontrar evidencia de una relación causal.¹⁷

Arsénico

El arsénico era el veneno de elección en la Italia del Renacimiento y los miembros de las familias Borgia y Medici eran practicantes muy expertos en este arte. Debido a la preferencia de su utilización como arma homicida entre las familias reales, el arsénico se ha llamado «el veneno de los reyes y el rey de los venenos».¹⁸ El envenenamiento deliberado por arsénico es extremadamente raro hoy, pero la exposición al arsénico es un importante problema de salud en muchas áreas del mundo. El arsénico se encuentra de forma natural en los suelos y en el agua y se utiliza en productos como conservantes de la madera, así como en herbicidas y otros productos agrícolas. Puede liberarse al medio ambiente desde las minas e industrias de fundición. El arsénico está presente en la medicina natural china e india, y el trióxido de arsénico se utiliza en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda recidivante. Existen elevadas concentraciones de arsénico inorgánico en el agua subterránea usada para la bebida en países como Bangladesh, Chile y China. Entre 35 y 77 millones de personas en Bangladesh beben agua contaminada por arsénico, constituyendo el riesgo de cáncer medioambiental más elevado nunca encontrado.

Las formas más tóxicas del arsénico son los compuestos trivalentes trióxido de arsénico, arsenito de sodio y tricloruro de arsénico.¹⁹ Si se ingiere en grandes cantidades, el arsénico causa efectos tóxicos consistentes en trastornos graves del *sistema digestivo, cardiovascular y nervioso central* que a menudo son mortales. Estos efectos pueden atribuirse a la interferencia con la fosforilación oxidativa mitocondrial, ya que el arsénico trivalente puede reemplazar a los fosfatos en el trifosfato de adenosina. Los *efectos neurológicos* generalmente aparecen 2 a 8 semanas después de la exposición y constan de una neuropatía sensitivomotora que causa parestesias, entumecimiento y dolor. La consecuencia más grave de la exposición crónica es el *aumento de riesgo para el desarrollo de cánceres* en casi todos los tejidos, pero particularmente en los pulmones y la piel. La exposición crónica a arsénico causa *cambios cutáneos* consistentes en hiperpigmentación e hiperqueratosis que pueden seguirse del desarrollo de carcinomas basocelulares y epidermoides. Los tumores cutáneos inducidos por arsénico difieren de los inducidos por la luz solar; a menudo son múltiples y generalmente aparecen en las palmas y las plantas. Los mecanismos de la carcinogénesis por arsénico en la piel y en el pulmón no han sido dilucidados, pero pueden implicar defectos en los mecanismos de reparación de la escisión de nucleótidos que protegen contra el daño del ADN.¹⁸ Estudios recientes sugieren que la exposición crónica al arsénico en el agua de bebida también puede causar enfermedad respiratoria no maligna.²⁰

Cadmio

En contraste con los otros metales comentados en esta sección, la toxicidad por cadmio es un problema relativamente moderno. Es un contaminante ocupacional y medioambiental generado por la minería, la galvanización y la producción de pilas de níquel-cadmio, que generalmente se desechan con los residuos domiciliarios. El cadmio puede contaminar el suelo y las plantas directamente o a través de los fertilizantes y el agua de riego. Los alimentos son la fuente más importante de exposición a cadmio para la población general. *Los efectos tóxicos del exceso de cadmio generan una enfermedad pulmonar obstructiva causada por necrosis de los macrófagos alveolares y daño renal, inicialmente consistente en daño tubular que puede progresar hasta enfermedad renal terminal*. La exposición al cadmio también puede causar anomalías esqueléticas asociadas con la pérdida de calcio. El agua que contiene cadmio usada para regar los campos de arroz en Japón causó una enfermedad en mujeres posmenopáusicas conocida como «*itai-itai*» (ay-ay), una combinación de osteoporosis y osteomalacia asociada con enfermedad renal. La exposición a cadmio también se asocia a un riesgo elevado de cáncer de pulmón, que se ha demostrado en trabajadores expuestos profesionalmente y en poblaciones que viven cerca de fundiciones de cinc.²¹ El cadmio no es directamente genotóxico y más probablemente produce daño del ADN a través de la generación de especies de oxígeno reactivo (v. capítulo 1). Una investigación reciente mostró que el 5% de la población de EE. UU., a partir de los 20 años de edad, tiene unas concentraciones urinarias de cadmio que pueden producir una lesión renal sutil y pérdida de calcio.

Riesgos profesionales para la salud: exposición industrial y agrícola

En EE. UU. se producen anualmente más de 10 millones de lesiones y aproximadamente 100.000 muertes como consecuencia de accidentes y enfermedades relacionados con el trabajo. Los accidentes laborales son el mayor problema en los países en desarrollo, mientras

TABLA 9-2 Enfermedades humanas asociadas con exposición profesional

Órgano/sistema	Efecto	Tóxico
Sistema cardiovascular	Cardiopatía	Monóxido de carbono, plomo, disolventes, cobalto, cadmio
Sistema respiratorio	Cáncer nasal Cáncer pulmonar Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Hipersensibilidad Irritación Fibrosis	Alcohol isopropílico, polvo de madera Radón, asbesto, sílice, bis(clorometil)éter, níquel, arsénico, cromo, gas mostaza, uranio Polvo de cereales, polvo de carbón, cadmio Berilio, isocianatos Amoníaco, óxidos de azufre, formaldehído Sílice, asbesto, cobalto
Sistema nervioso	Neuropatías periféricas Marcha atáxica Depresión del sistema nervioso central Cataratas	Disolventes, acrilamida, metilcloruro, mercurio, plomo, arsénico, DDT Clordano, tolueno, acrilamida, mercurio Alcoholes, cetonas, aldehídos, disolventes Radiación ultravioleta
Sistema urinario	Toxicidad Cáncer de vejiga	Mercurio, plomo, éteres de glicol, disolventes Naftilaminas, 4-aminobifenilo, bencidina, productos del Caucho
Sistema reproductor	Infertilidad masculina Infertilidad femenina/mortinatos Teratogenia	Plomo, plastificantes de ftalato, cadmio Plomo, mercurio Mercurio, bifenilos policlorados
Sistema hematopoyético	Leucemia	Benceno
Piel	Foliculitis y dermatosis acneiforme Cáncer	Bifenilos policlorados, dioxinas, herbicidas Radiación ultravioleta
Tubo digestivo	Angiosarcoma hepático	Cloruro de vinilo

Datos tomados de Leigh JP, et al.: Occupational injury and illness in the United States. Estimates of costs, morbidity, and mortality, Arch Intern Med 157:1557, 1997; Mitchell FL: Hazardous waste. In Rom WN (ed): Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1275; and Levi PE: Classes of toxic chemicals. In Hodgson E, Levi PE (eds): A Textbook of Modern Toxicology. Stamford, CT, Appleton & Lange, 1997, p 229.

que las enfermedades laborales son más frecuentes en los países industrializados. La fracción de enfermedad global atribuida a exposiciones profesionales incluye un 13% de todos los casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, un 9% de los cánceres de pulmón y un 2% de las leucemias. La exposición industrial a agentes tóxicos es tan variada como las propias industrias. Varían desde una mera irritación de la mucosa respiratoria por gases de formaldehído o amoníaco, hasta cáncer de pulmón inducido por la exposición en minas de asbesto, arsénico o uranio, y hasta leucemia causada por exposición crónica al benceno. Las enfermedades humanas asociadas con exposición profesional se enumeran en la tabla 9-2. Aquí proporcionamos unos pocos ejemplos de agentes importantes que contribuyen a las enfermedades profesionales. La toxicidad causada por metales ya se ha comentado en este capítulo.

- Los *disolventes orgánicos* se utilizan ampliamente en cantidades inmensas en todo el mundo. Algunos, como el *cloroformo* y el *tetracloruro de carbono*, se encuentran en agentes desengrasantes y de limpieza en seco y en disolventes de pintura. La exposición aguda a cantidades elevadas de vapores de estos agentes puede causar mareo y confusión, conduciendo a depresión del sistema nervioso central e incluso coma. Las concentraciones más bajas resultan tóxicas para el hígado y los riñones. La exposición ocupacional al *benceno* y al *1,3-butadieno* en trabajadores del caucho incrementa el riesgo de leucemia. El benceno se oxida por la CYP2E1 hepática hasta metabolitos tóxicos que alteran la diferenciación de las células hematopoyéticas en la médula ósea, conduciendo a aplasia medular dosis-dependiente y a un riesgo aumentado de leucemia mieloide aguda.
- Los *hidrocarburos policíclicos* pueden liberarse durante la combustión de los combustibles fósiles, particularmente cuando se

queman carbón y gasolina a altas temperaturas (como en las fundiciones de acero), y también están presentes en el alquitrán y el hollín (Pott identificó el hollín como causa de cánceres escrotales en los deshollinadores en 1775, como se mencionó en el capítulo 7). Los hidrocarburos policíclicos están entre los carcinógenos más potentes, y la exposición industrial se ha implicado en el desarrollo de cáncer de pulmón y vejiga.

- *Organoclorados*. Los organoclorados (y compuestos orgánicos halogenados en general) son productos lipofílicos sintéticos que resisten la degradación. Los organoclorados importantes utilizados como pesticidas incluyen *DDT* (*diclorodifeniltricloroetano*), *lindano*, *aldrín* y *dieldrín*. Los organoclorados no pesticidas incluyen los *bifenilos policlorados* (*BPC*) y la *dioxina* (*TCDD*; 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina). El DDT se prohibió en EE. UU. en 1973, pero más de la mitad de la población de EE. UU., presenta unas concentraciones detectables de *p,p'*-DDE, un metabolito del DDT de larga duración. Esta sustancia se encontró incluso en chicos de 12 a 19 años nacidos después de la prohibición del DDT. Los BPC (otra sustancia prohibida), la dioxina y los PBDE (éteres difenilpolibromurados utilizados como retardantes de llama) también son detectables en una gran proporción de la población de EE. UU. La mayoría de los organoclorados alteran el sistema endocrino y tienen actividad antiestrogénica o antiandrogénica.
- Las *dioxinas* y los *BPC* pueden causar trastornos cutáneos como foliculitis y dermatosis conocidas como *cloracné* que se caracteriza por acné, formación de quistes, hiperpigmentación e hiperqueratosis, generalmente alrededor de la cara y detrás de las orejas. Estas toxinas también pueden causar anomalías en el hígado y el sistema nervioso central. Debido a que los BPC inducen las CYP, los trabajadores expuestos a estas sustancias pueden mostrar un metabolismo anormal de los fármacos. Las catástrofes medioambientales

en Japón y China a finales de los sesenta causadas por el consumo de aceite de arroz contaminado por BPC durante su producción envenenaron aproximadamente a 2.000 personas en cada episodio. La manifestación principal de la enfermedad (*yusho* en Japón; *yu-cheng* en China) fue cloracné e hiperpigmentación de la piel y las uñas. Un caso peculiar de envenenamiento intencional por dioxina, que produjo titulares internacionales, y fue una ilustración de portada del cloracné, afectó a un futuro presidente de Ucrania. Este individuo desarrolló cloracné extenso y síntomas sistémicos como consecuencia de comer la carne inyectada con dioxina que le fue ofrecida por uno de sus «amigos» políticos.

- La inhalación de polvos minerales causa enfermedades pulmonares crónicas no neoplásicas conocidas como *neumoconiosis*. Este término también incluye enfermedades inducidas por partículas orgánicas e inorgánicas, y enfermedades pulmonares no neoplásicas inducidas por los gases y vapores químicos. Las *neumoconiosis* más frecuentes están causadas por la exposición a *polvo de carbón* (en la minería del carbón de antracita), *silíce* (chorros de arena, cantería, etc.), *asbesto* (minería, fabricación, trabajos de aislamiento), y *berilio* (minería, fabricación). La exposición a estos agentes casi siempre ocurre en el lugar de trabajo. Sin embargo, el aumento del riesgo de cáncer como consecuencia de la exposición al asbesto se extiende a los miembros de la familia de los trabajadores del asbesto y a otros individuos expuestos fuera del lugar de trabajo. Las *neumoconiosis* y su patogenia se tratan en el capítulo 15.
- La exposición al *cloruro de vinilo* utilizado en la síntesis de resinas de polivinilo conduce al desarrollo de angiosarcoma del hígado, un tipo infrecuente de tumor hepático.
- La exposición a *ftalatos* en animales de laboratorio causa un síndrome de alteración endocrina y disgenesia testicular que incluye hipospadias, criptorquidia y anomalías celulares testiculares que son similares a trastornos de origen desconocido que se encuentran en el ser humano. Los ftalatos son plastificantes ampliamente utilizados que se encuentran en los plásticos flexibles (como en las envueltas de alimentos) y en envases médicos, como bolsas de sangre y suero. Un tema de preocupación es que los lactantes críticamente enfermos pueden recibir grandes dosis de ftalatos a partir de las bolsas que contienen líquidos intravenosos, aunque la toxicidad en el hombre no se ha establecido firmemente.

Efectos del tabaco

El tabaco es la causa exógena más frecuente de cánceres humanos, siendo responsable del 90% de los cánceres de pulmón. *El principal culpable es fumar cigarrillos, pero el tabaco sin humo (rapé, tabaco para mascar, etc.) también es perjudicial para la salud y una causa importante de cáncer oral.* El uso de productos del tabaco no sólo crea riesgos personales, sino que la inhalación pasiva de tabaco del medio ambiente («fumar pasivamente») puede causar cáncer de pulmón en no fumadores.²² Fumar cigarrillos causa, en todo el mundo, más de 5 millones de muertes anualmente, en su mayoría por enfermedad cardiovascular, varios tipos de cánceres y problemas respiratorios crónicos, que dan lugar a un total de más de 35 millones de años de vida perdidos. Se espera que estas cifras aumenten hasta 8 millones de muertes relacionadas con el tabaco hacia 2020, ocurriendo el principal incremento en los países en desarrollo. Se ha calculado que de las personas vivas hoy, aproximadamente 500 millones morirán por enfermedades relacionadas con el tabaco. Sólo en EE. UU. el tabaco es responsable de cerca de unas 400.000 muertes anuales, y un tercio de estas son atribuibles a cáncer de pulmón. Dos

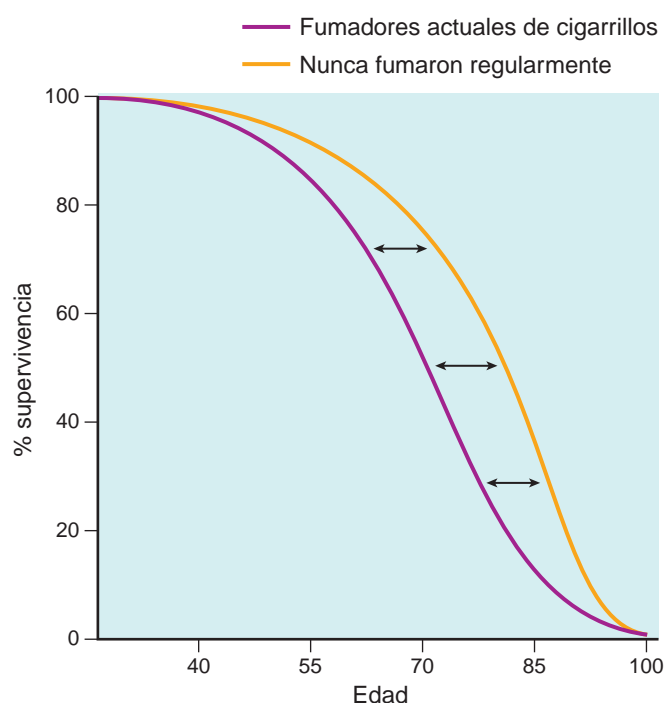


FIGURA 9-8 Efectos del tabaquismo sobre la supervivencia. El estudio comparaba las tasas de muerte específicas por edad para fumadores actuales de cigarrillos con la de individuos que nunca fumaron regularmente (British Doctors Study). Determinada a la edad de 75 años, la diferencia en la supervivencia entre fumadores y no fumadores es de 7,5 años. (Modificado de Stewart BW, Kleihues P (eds): World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003.)

tercios de los fumadores viven en 10 países, encabezados por China, que representa cerca del 30%, e India con aproximadamente el 10%, seguidos por Indonesia, Rusia, EE. UU., Japón, Brasil, Bangladesh, Alemania y Turquía.

Fumar es la causa más prevenible de muerte en el hombre. Reduce la supervivencia global mediante efectos dosis-dependientes. Por ejemplo, mientras el 80% de una población de no fumadores está viva a la edad de 70 años, sólo el 50% de los fumadores sobrevive hasta esa edad (fig. 9-8). La prevalencia del tabaquismo ha disminuido en los adolescentes en EE. UU., una tendencia esperanzadora. Sin embargo, los últimos estudios calculan que el 7, el 14 y el 22% de los estudiantes de 8.º, 10.º y 12.º grado, respectivamente, habían usado productos del tabaco durante el mes anterior al estudio. Retrasar la edad de inicio de fumar reduce el riesgo futuro de cáncer de pulmón y de otros tipos pero, lamentablemente, la iniciación parece estar ocurriendo a edades más jóvenes. *Dejar de fumar reduce grandemente, en 5 años, la mortalidad global y el riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares. La mortalidad por cáncer de pulmón disminuye en un 21% en 5 años, pero el exceso de riesgo dura 30 años.*²²

El número de sustancias químicas potencialmente nocivas en el humo del tabaco es extraordinario. El tabaco contiene entre 2.000 y 4.000 sustancias, y más de 60 de ellas se han identificado como carcinógenos. La tabla 9-3 proporciona sólo una lista parcial e incluye varios tipos de lesiones producidas por estos agentes. La *nicotina*, un alcaloide presente en las hojas del tabaco, no es una causa directa de enfermedades relacionadas con el tabaco, pero es adictiva. Sin ella, sería fácil para los fumadores detener el hábito. La nicotina se une a receptores cerebrales y, mediante la liberación de catecolaminas, es responsable de los efectos agudos de fumar, como el aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, y el incremento

TABLA 9-3 Efectos de constituyentes seleccionados del humo del tabaco

Sustancia	Efecto
Alquitrán	Carcinogenia
Hidrocarburos aromáticos policíclicos	Carcinogenia
Nicotina	Estimulación y depresión ganglionar; promoción tumoral
Fenol	Promoción tumoral; irritación de la mucosa
Benzopireno	Carcinogenia
Monóxido de carbono	Deterioro del transporte y la utilización del oxígeno
Formaldehído	Toxicidad para los cilios; irritación de la mucosa
Óxidos de nitrógeno	Toxicidad para los cilios; irritación de la mucosa
Nitrosamina	Carcinogenia

de la contractilidad y el gasto cardíaco. *Las enfermedades más frecuentes causadas por el tabaquismo afectan al pulmón e incluyen enfisema, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y cáncer de pulmón*, trastornos que se tratan en el capítulo 15. Fumar cigarrillos también se asocia fuertemente con el desarrollo de aterosclerosis, infartos de miocardio y cánceres de labio, boca, faringe, esófago, páncreas, vejiga, riñón y cuello uterino. En la figura 9-9 se muestran los efectos adversos de fumar en varios sistemas orgánicos.

Tabaquismo y cáncer de pulmón. Las sustancias del humo tienen un efecto irritante directo sobre la mucosa traqueobronquial, produciendo inflamación y aumento de la producción de moco (bronquitis). Fumar cigarrillos también produce el reclutamiento de leucocitos hacia el pulmón, con aumento de producción local de elastasa y la consiguiente lesión del tejido pulmonar, conduciendo a enfisema. Los componentes del humo del cigarrillo, particularmente hidrocarburos policíclicos y nitrosaminas (tabla 9-4) son carcinógenos potentes en animales y probablemente estén directamente implicados en el desarrollo de cáncer de pulmón en el ser humano (v. capítulo 15). Las CYP (enzimas de fase I del citocromo P-450) y las enzimas de fase II aumentan la hidrosolubilidad de los carcinógenos, facilitando su excreción. Sin embargo, algunos intermediarios producidos por las CYP son electrofilicos y forman aductos de ADN. Si estos aductos persisten, pueden causar mutaciones de oncogenes y genes supresores tumorales como *K-Ras* y *p53*,²³ respectivamente. El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón está relacionado con la intensidad de la exposición, que frecuentemente se expresa en términos de «paquete-años» (p. ej., fumar un paquete al día durante 20 años equivale a 20 paquete-años) o en cigarrillos fumados por día (fig. 9-10). Además, fumar multiplica el riesgo de otras influencias carcinógenas. Esto se confirma si se recuerda que la incidencia de carcinomas de pulmón es diez veces mayor en trabajadores del asbesto y mineros del uranio que fuman comparados con los que no lo hacen y la interacción entre el consumo de tabaco y alcohol en el desarrollo de cánceres orales (mencionada anteriormente).

Tabaquismo y otras enfermedades. Además de cánceres de pulmón, el tabaco contribuye al desarrollo de cánceres de cavidad oral, esófago, páncreas y vejiga. El tabaco fumado o no fumado interacciona con el alcohol en el desarrollo de cáncer laríngeo. La combi-

nación de estas sustancias tiene un efecto multiplicativo sobre el riesgo de desarrollar este tumor (fig. 9-11).

Fumar cigarrillos está fuertemente ligado al desarrollo de aterosclerosis y su principal complicación, el infarto de miocardio. Los mecanismos causales probablemente se relacionan con varios factores, incluyendo aumento de la agregación plaquetaria, disminución del aporte de oxígeno al miocardio (debido a que una enfermedad pulmonar significativa va pareja con hipoxia relacionada con el contenido de CO en el humo del cigarrillo) acompañada de un aumento de la demanda de oxígeno, y una disminución del umbral para fibrilación ventricular. Fumar tiene un efecto multiplicativo sobre la incidencia de infarto de miocardio cuando se combina con hipertensión e hipercolesterolemia.

El tabaquismo materno incrementa el riesgo de abortos espontáneos y nacimientos pretérmino y da lugar a retraso del crecimiento intrauterino (v. capítulo 10). El peso al nacimiento de los lactantes nacidos de madres que dejaron de fumar antes de la gestación, sin embargo, es normal.

La exposición al humo del tabaco medioambiental (inhalación pasiva del humo) también se asocia con algunos de los efectos perjudiciales que derivan de fumar activamente. Se calcula que el riesgo relativo de cáncer de pulmón en no fumadores expuestos al humo ambiental es aproximadamente 1,3 veces mayor que en no fumadores que no están expuestos al humo. En EE. UU. unas 3.000 muertes anuales por cáncer de pulmón en no fumadores por encima de los 35 años de edad pueden atribuirse al humo del tabaco ambiental.

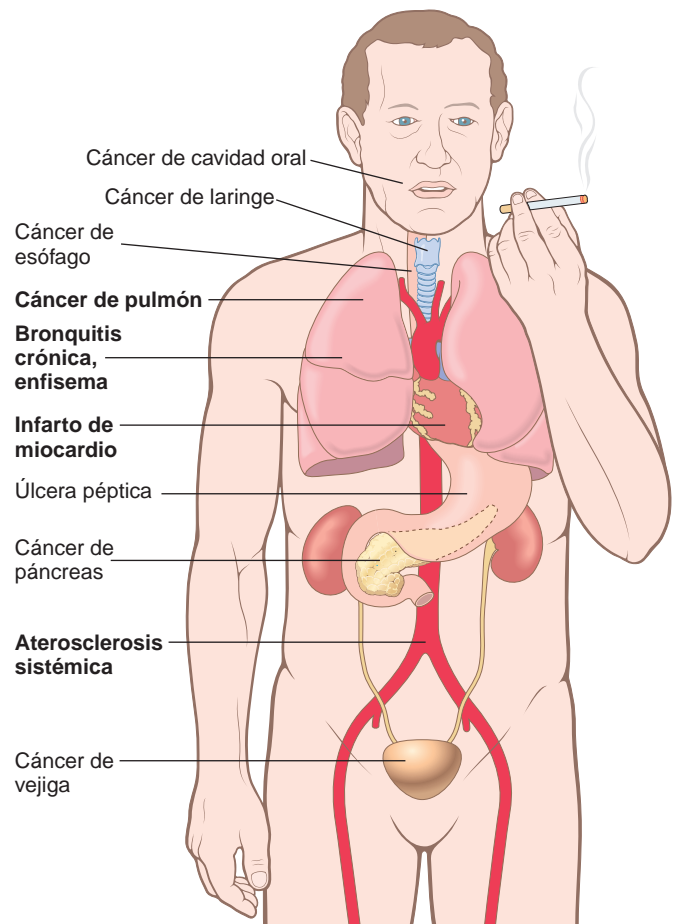


FIGURA 9-9 Efectos adversos del tabaquismo: los que son más frecuentes están en negrita.

TABLA 9-4 Carcinógenos organoespecíficos del humo del tabaco	
Órgano	Carcinógeno
Pulmón, laringe	Hidrocarburos aromáticos policíclicos 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK), polonio 210
Esófago	N'-nitrosonor nicotina (NNN)
Páncreas	NNK (?)
Vejiga	4-aminobifenil, 2-naftilamina
Cavidad oral (fumado)	Hidrocarburos aromáticos policíclicos, NNK, NNN
Cavidad oral (aspirado)	NNK, NNN, polonio 210

Datos tomados de Szczesny LB, Holbrook JH: Cigarette smoking. In Rom WH (ed): Environmental and Occupational Medicine, 2nd ed. Boston, Little, Brown, 1992, p 1211.

Incluso más llamativo es el aumento de riesgo de aterosclerosis coronaria e infarto de miocardio mortal. Los estudios comunican que cada año 30.000 a 60.000 muertes cardíacas en EE. UU. se asocian a la exposición pasiva al humo. La inhalación pasiva del humo en no fumadores puede estimarse determinando las concentraciones sanguíneas de *cotina*, un metabolito de la nicotina. Las concentraciones medias de cotina en no fumadores han disminuido en más del 60% durante los últimos 10 años, pero la exposición al humo del tabaco en el ambiente del hogar sigue siendo una preocupación fundamental de salud pública, particularmente para los niños que pueden desarrollar enfermedades respiratorias y asma. Está claro que el placer transitorio de una calada puede tener un elevado precio a largo plazo.

Efectos del alcohol

El consumo de alcohol en cantidades moderadas generalmente no es lesivo, pero en cantidades excesivas el alcohol causa un daño físico y psicológico serio. En esta sección describimos los pasos del metabolismo del alcohol y las principales consecuencias asociadas al abuso del alcohol.

A pesar de toda la atención prestada a drogas ilícitas como la cocaína y la heroína, el abuso de alcohol es un peligro más extendido y que se cobra muchas más vidas. Un 50% de los adultos del mundo occidental beben alcohol, y aproximadamente de un 5-a un 10% sufren alcoholismo crónico. *Se calcula que existen más de 10 millones de alcohólicos crónicos en EE. UU. y que el consumo de alcohol es responsable de más de 100.000 muertes anuales.* Más del 50% de estas muertes resultan de accidentes causados por conducir ebrios y por homicidios y suicidios relacionados con el alcohol, y aproximadamente 15.000 muertes anuales son consecuencia de cirrosis del hígado. En todo el mundo el alcohol es responsable aproximadamente de 1,8 millones de muertes por año (3,2% de todas las muertes). Después de su ingestión, el etanol se absorbe sin alteración en el estómago y el intestino delgado. Después se distribuye a todos los tejidos y líquidos del organismo en proporción directa a la concentración sanguínea. Menos del 10% se excreta sin cambios con la orina, el sudor y la respiración. La cantidad exhalada es proporcional a la concentración sanguínea y constituye la base para la prueba respiratoria utilizada por los agentes de las fuerzas de la ley. Una concentración de 80 mg/dl en sangre constituye la definición legal

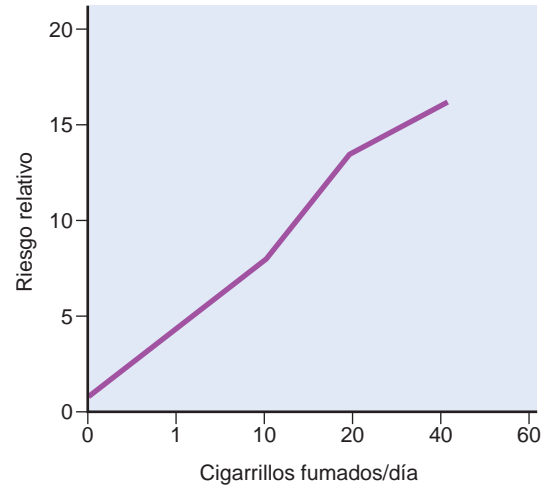


FIGURA 9-10 El riesgo de cáncer de pulmón está determinado por el número de cigarrillos fumados. (Modificado de Stewart BW, Kleihues P (eds): World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003.)

de conducir ebrio en EE. UU. Para un individuo medio esta concentración de alcohol puede alcanzarse después de consumir tres bebidas estándar, y la contienen aproximadamente tres botellas de cerveza (unos 340 ml), 425 ml de vino o 115-140 ml de licores de 40°. Con 200 mg/dl aparece somnolencia, con 300 mg/dl estupor y con concentraciones más altas coma con posible parada respiratoria. La velocidad del metabolismo influye en la concentración de alcohol en sangre. Los alcohólicos crónicos pueden tolerar niveles de hasta 700 mg/dl, situación que se explica parcialmente por un metabolismo acelerado del etanol producido por la inducción de las CYP

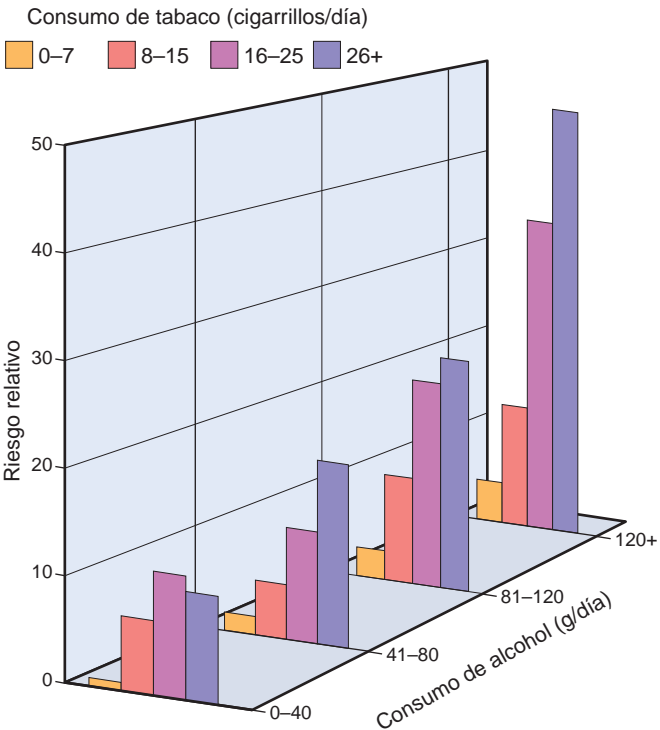
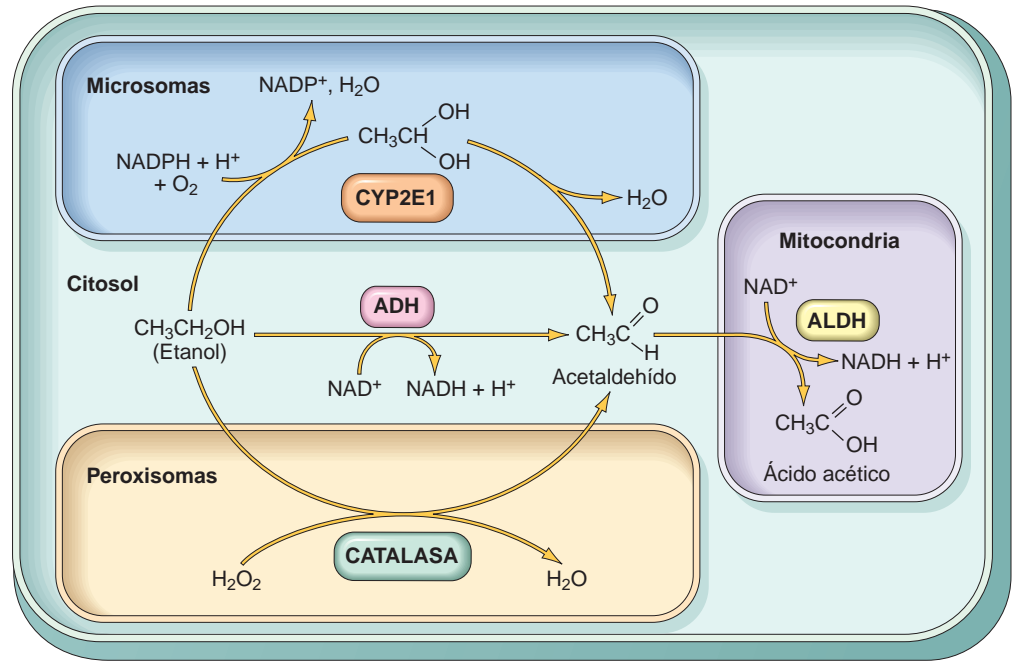


FIGURA 9-11 Incremento multiplicativo del riesgo de cáncer laríngeo por la interacción entre el tabaquismo y el consumo de alcohol. (Modificado de Stewart BW, Kleihues P (eds): World Cancer Report. Lyon, IARC Press, 2003.)

FIGURA 9-12 Metabolismo del etanol: oxidación del etanol a acetaldehído por tres vías diferentes y generación de ácido acético. Obsérvese que la oxidación por la ADH (alcohol deshidrogenasa) tiene lugar en el citosol; el sistema del citocromo P-450 y su isoforma CYP2E1 se localiza en el retículo endoplásmico (microsomas), y la catalasa se localiza en los peroxisomas. La oxidación del acetaldehído por la ALDH (aldehído deshidrogenasa) ocurre en la mitocondria. La oxidación por la ADH es la vía más importante; la catalasa está implicada en el metabolismo de sólo un 5% del etanol. La oxidación a través de las CYP también puede generar especies de oxígeno reactivo (no se muestran). (Tomado de Parkinson A: Biotransformation of xenobiotics. In Klassen CD [ed]: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, p 133.)



hepáticas comentadas previamente hasta cinco a 10 veces. Los efectos del alcohol también pueden variar según la edad, el sexo y la grasa corporal.

La mayor parte del alcohol en la sangre se biotransforma hasta acetaldehído en el hígado por tres sistemas enzimáticos consistentes en alcohol deshidrogenasa (ADH), sistema oxidativo microsómico del etanol (MEOS) y catalasa (fig. 9-12). El principal sistema enzimático implicado en el metabolismo del alcohol es la ADH, localizada en el citosol de los hepatocitos. Con concentraciones elevadas de alcohol en sangre, el sistema oxidativo microsómico del etanol participa en su metabolismo. La catalasa, que utiliza peróxido de hidrógeno como sustrato, tiene menor importancia ya que metaboliza no más de un 5% del etanol en el hígado. El acetaldehído producido por el metabolismo del alcohol a través de la ADH o el MEOS se convierte en acetato por el acetaldehído deshidrogenasa (ALDH), que después se utiliza en la cadena respiratoria mitocondrial.

El sistema de oxidación microsómica incluye las CYP, particularmente la CYP2E1 localizado en el retículo endoplásmico liso. La inducción de las CYP por el alcohol explica el aumento de susceptibilidad de los alcohólicos a otros compuestos metabolizados por el mismo sistema enzimático, que incluyen fármacos y drogas, anestésicos, carcinógenos y disolventes industriales. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que cuando el alcohol está presente en la sangre a elevadas concentraciones compite con otros sustratos de la CYP2E1 y retrasa el catabolismo de los fármacos, potenciando los efectos depresores de los fármacos opiáceos, sedantes y psicoactivos en el sistema nervioso central. La oxidación del etanol produce sustancias tóxicas y altera las vías metabólicas. Aquí mencionamos sólo los cambios más importantes.

- El acetaldehído tiene muchos efectos tóxicos y es responsable de algunos de los efectos agudos del alcohol y del desarrollo de cánceres orales. La eficacia del metabolismo del alcohol varía entre las poblaciones dependiendo de los niveles de expresión de las isoenzimas de ADH y ALDH y de la presencia de variantes

genéticas que alteran la actividad enzimática. Aproximadamente el 50% de los asiáticos tienen una actividad de ALDH muy baja debido a la sustitución de lisina por glutamina en el residuo 487 (el alelo normal se denomina ALDH2*1 y la variante inactiva se designa como ALDH2*2). La proteína ALDH2*2 tiene una actividad negativa dominante, de modo que incluso una copia del alelo ALDH2*2 reduce significativamente la actividad de la ALDH. Los individuos homocigotos para el alelo ALDH2*2 son completamente incapaces de oxidar el acetaldehído y no pueden tolerar el alcohol, experimentando náuseas, rubefacción, taquicardia e hiperventilación tras su ingestión.²⁴

- La oxidación del alcohol por la ADH causa una reducción de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) hasta NADH, con la consiguiente disminución del NAD y un incremento del NADH. El NAD se requiere para la oxidación de los ácidos grasos en el hígado y para la conversión del lactato en piruvato. Su deficiencia es una causa fundamental de la acumulación de grasa en el hígado de los alcohólicos. El incremento del cociente NADH/NAD en alcohólicos también causa acidosis láctica.
- El metabolismo del etanol en el hígado por la CYP2E1 produce especies de oxígeno reactivo y causa peroxidación de los lípidos de las membranas celulares. Sin embargo, los mecanismos precisos que explican la lesión celular inducida por el alcohol en el hígado no han sido bien definidos. El alcohol también produce la liberación de endotoxina (lipopolisacárido) por las bacterias gramnegativas de la flora intestinal, que estimula la producción de TNF (factor de necrosis tumoral) y otras citocinas por los macrófagos y las células de Kupffer, conduciendo a lesión hepática.

Los efectos adversos del etanol pueden clasificarse en agudos o crónicos.

El alcoholismo agudo ejerce sus efectos principalmente en el SNC, pero puede inducir cambios hepáticos y gástricos que son reversibles si se detiene el consumo de alcohol. Incluso con una ingesta moderada

de alcohol se acumulan múltiples gotitas de grasa en el citoplasma de los hepatocitos (*cambios grasos o esteatosis hepática*). Los cambios gástricos consisten en *gastritis y ulceración* agudas. En el SNC el alcohol es un depresor, afectando primero las estructuras subcorticales (probablemente la formación reticular del tronco del encéfalo superior) que modulan la actividad cortical cerebral. Como consecuencia, existe estimulación con comportamiento cortical, motor e intelectual desordenado. Con concentraciones sanguíneas progresivamente más altas se deprimen las neuronas corticales y después los centros bulbares inferiores, incluyendo los que regulan la respiración. Puede seguirse de parada respiratoria.

El *alcoholismo crónico* afecta no sólo el hígado y el estómago, sino también virtualmente todos los órganos y tejidos. Los alcohólicos crónicos sufren una morbilidad significativa y tienen una esperanza de vida acortada, principalmente en relación con el daño del hígado, el tubo digestivo, el SNC, el sistema cardiovascular y el páncreas.

- El *hígado* es la principal localización de lesión crónica. Además de los cambios grasos mencionados anteriormente, el alcoholismo crónico causa hepatitis alcohólica y cirrosis, como se describe en el capítulo 18. La cirrosis se asocia con hipertensión portal y un aumento de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular.
- En el *tubo digestivo*, el alcoholismo crónico puede causar hemorragia masiva por gastritis, úlcera gástrica o varices esofágicas (asociadas a cirrosis) que puede ser mortal.
- La deficiencia de tiamina (vitamina B₁) es frecuente en los alcohólicos crónicos. Las principales lesiones resultantes de este déficit son *neuropatías periféricas* y *síndrome de Wernicke-Korsakoff* (v. tabla 9-9 en este capítulo, y capítulo 28); también pueden aparecer atrofia cerebral, degeneración cerebelosa y neuropatía óptica.
- El alcohol tiene diversos efectos sobre el sistema cardiovascular. La lesión del miocardio puede producir miocardiopatía congestiva dilatada (*miocardiopatía alcohólica*, comentada en el capítulo 12). El alcoholismo crónico también se asocia con un aumento de incidencia de hipertensión. Se ha comunicado que cantidades moderadas de alcohol (aproximadamente 20-30 g de ingesta diaria, correspondientes aproximadamente a 250 ml de vino) incrementan las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad (HDL) e inhiben la agregación plaquetaria, protegiendo así contra la cardiopatía coronaria. Sin embargo, el consumo excesivo de alcohol, con la consiguiente lesión hepática, reduce la concentración de HDL, aumentando la probabilidad de cardiopatía coronaria.
- La ingesta excesiva de alcohol incrementa el riesgo de *pancreatitis aguda y crónica* (v. capítulo 19).
- El uso de etanol durante la gestación –según se informa en cantidades muy bajas– puede causar *síndrome alcohólico fetal*.²⁵ Consiste en microcefalia, retraso del crecimiento y anomalías faciales en el recién nacido, y reducción de las funciones mentales a medida que el niño crece. Es difícil establecer la cantidad mínima de consumo de alcohol que puede causar el síndrome alcohólico fetal, pero el consumo durante el primer trimestre de la gestación es particularmente perjudicial. Se ha estimado que la prevalencia de beber frecuentemente y de borracheras entre mujeres embarazadas es aproximadamente del 6% y que el síndrome alcohólico fetal afecta a 1-4,8 de cada 1.000 niños nacidos en EE. UU.
- El consumo crónico de alcohol se asocia con un *incremento de incidencia de cáncer* de cavidad oral, esófago, hígado y, posiblemente, mama en mujeres. Se considera que el acetaldehído es la principal sustancia asociada al cáncer laríngeo y esofágico inducido por alcohol, en el que se han detectado aductos de ADN por

acetaldehído en algunos tumores de estos tejidos. Los individuos con una copia del alelo ALDH2*2 que beben tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de esófago.

- El etanol es una fuente sustancial de energía (calorías vacías). El alcoholismo crónico conduce a malnutrición y deficiencias nutricionales, particularmente de vitamina B.

Y ahora unas pocas buenas noticias: el vino tinto contiene *resveratrol*, un compuesto polifenólico que aumenta la supervivencia en gusanos y moscas, promueve la longevidad en ratones y protege los ratones contra la obesidad inducida por la dieta y la resistencia a la insulina. El resveratrol contribuye al efecto protector contra la enfermedad cardiovascular en bebedores moderados de vino y posiblemente proporciona la clave de la «paradoja francesa», una población que adora el vino y la comida con una baja incidencia de obesidad y enfermedad cardiovascular. Los efectos del resveratrol sobre la longevidad se han atribuido a la activación de proteína desacetilasas de la familia de enzimas *Sir2 (sirtuina)* que incluyen las histona desacetilasas (v. capítulo 1). Sin embargo, debido a que el resveratrol también interacciona con varias proteínas más, los estudios que están en marcha buscan identificar los mecanismos precisos de sus efectos protectores.^{26,27}

Lesiones por fármacos terapéuticos y drogas de abuso

LESIONES POR FÁRMACOS TERAPÉUTICOS (REACCIONES FARMACOLÓGICAS ADVERSAS)

Las reacciones farmacológicas adversas (RFA) se refieren a los efectos no deseados de los fármacos que se administran en contextos terapéuticos convencionales. Estas reacciones son extremadamente frecuentes en la práctica de la medicina (fig. 9-13) y afectan casi al 10% de los pacientes ingresados en un hospital. Se calcula que aproximadamente en el 10% de estos pacientes las RFA son mortales. La tabla 9-5 enumera los hallazgos patológicos habituales en las RFA y los fármacos más frecuentemente implicados. Como puede observarse en la tabla, muchos de los fármacos que producen RFA, como los antineoplásicos, son muy potentes y las reacciones adversas son riesgos esperados del tratamiento. En esta sección examinamos las reacciones adversas a algunos fármacos frecuentemente utilizados. Primero tratamos los efectos adversos del *tratamiento hormonal sustitutivo (THS)*, los *anticonceptivos orales (ACO)* y los *esteroides anabolizantes*. Esto se sigue de una explicación de los efectos de los fármacos paracetamol y ácido acetilsalicílico, porque todos ellos se utilizan con mucha frecuencia.

Tratamiento hormonal sustitutivo (THS)

El tipo más frecuente de THS consiste en la administración de estrógenos junto con progesterona. Debido al riesgo de cáncer de útero, el tratamiento solamente con estrógenos sólo se utiliza en mujeres histerectomizadas. En principio prescrito principalmente para los síntomas menopáusicos molestos (p. ej., sofocos), el THS se había utilizado extensamente en mujeres posmenopáusicas para prevenir o enlentecer la progresión de la osteoporosis (v. capítulo 26) y para reducir la probabilidad de infarto de miocardio. Sin embargo, los resultados de la Women's Health Initiative publicados en 2002 asombraron a la comunidad científica por no conseguir confirmar algunos de los supuestos efectos beneficiosos del tratamiento. Este gran

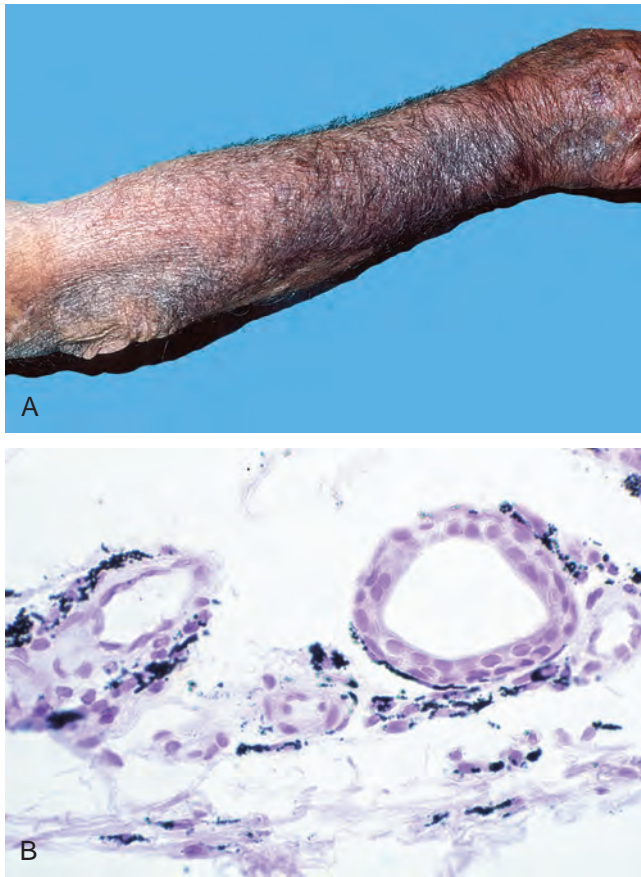


FIGURA 9-13 Reacción farmacológica adversa. Pigmentación cutánea causada por minociclina, un derivado de tetraciclina de acción prolongada. **A.** Pigmentación gris azulada difusa del antebrazo. **B.** Depósito de partículas de metabolitos del fármaco/hierro/pigmento melánico en la dermis. (Por cortesía de Dr. Zsolt Argyenyi, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA.)

estudio epidemiológico incluía aproximadamente 17.000 mujeres que estaban tomando una combinación de estrógenos (estrógenos equinos) y progesterona (acetato de medroxiprogesterona). Aunque el estudio encontró que el THS causaba una reducción del número de fracturas, también comunicó que después de 5 años de tratamiento, el THS aumentaba el riesgo de cáncer de mama (como se comenta en el capítulo 23) y tromboembolia, y no influía sobre la prevención de enfermedad cardiovascular. La amplia difusión de estos hallazgos condujo a una drástica disminución del uso del THS, desde 16 millones de prescripciones en 2001 hasta 6 millones en 2006, lo que se acompañó de una aparente reducción en la incidencia de cánceres de mama de nuevo diagnóstico. Durante los últimos años se han revalorado los riesgos y beneficios del THS.²⁸ Los nuevos análisis mostraron que los efectos del THS dependen del tipo de estrógeno/progesterona utilizado, la forma de administración del fármaco, la edad de la persona al inicio del tratamiento, la duración del tratamiento y la presencia de enfermedades asociadas.

- El THS incrementa el riesgo de cáncer de mama después de un tiempo medio de 5 a 8 años. El riesgo es más alto y los tiempos de latencia son más cortos para el desarrollo de carcinomas lobulares y cáncer ductal lobular.²⁹
- El THS tiene un efecto protector sobre el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad coronaria en mujeres por debajo de los 60 años de edad, pero no existe protección en mujeres que comenzaron

el THS a una edad mayor.³⁰ Estos datos apoyan la idea de que existe una ventana terapéutica crítica para los efectos del THS sobre el sistema cardiovascular. Los efectos protectores en mujeres más jóvenes dependen en parte de la respuesta de los receptores de estrógenos que regulan la homeostasis del calcio en los vasos sanguíneos.

- El THS incrementa el riesgo de tromboembolia venosa, incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar e ictus. El aumento es más pronunciado durante los dos primeros años del tratamiento y en mujeres que tienen otros factores de riesgo como inmovilización y estados de hipercoagulabilidad causados por mutaciones de la protrombina o el factor V de Leiden (v. capítulo 4).

Anticonceptivos orales (ACO)

Más de 100 millones de mujeres en todo el mundo usan anticoncepción hormonal. Las ACO casi siempre contienen un estradiol sintético y una cantidad variable de progestágeno, pero algunos preparados contienen sólo progestinas. Actúan inhibiendo la ovulación o previniendo la implantación. Los ACO prescritos en la actualidad contienen una cantidad mucho menor de estrógenos (tan sólo 20 µg de etinilestradiol) que las primeras formulaciones aprobadas para su utilización en EE. UU. en 1960, y se asocian a menos efectos colaterales. También se comercializan formulaciones transdérmicas e implantables. Por tanto, los resultados de los estudios epidemiológicos deben interpretarse en el contexto de la dosis y del sistema de liberación. No obstante, existe buena evidencia de que el uso de ACO se asocia a los siguientes trastornos:³¹

Tromboembolia. La mayoría de los estudios indican que el uso de ACO produce un riesgo aproximadamente tres veces mayor de trombosis venosa y tromboembolia pulmonar. Este riesgo aumenta adicionalmente en portadoras de mutaciones de la protrombina y el factor V de Leiden. El aumento de riesgo trombótico parece ser consecuencia de la generación de una respuesta de fase aguda, con incremento de la proteína C reactiva y los factores de coagulación (factores VII, IX, X, XII y XIII), y reducción de los anticoagulantes (proteína S y antitrombina III).

Enfermedad cardiovascular. Los ACO aumentan el riesgo de infarto de miocardio en mujeres fumadoras de todas las edades y en mujeres no fumadoras por encima de los 35 años. En mujeres mayores de 35 años de edad el efecto es más de 10 veces mayor en fumadoras que en no fumadoras.

Cánceres. Los ACO reducen la incidencia de cánceres endometriales y ováricos. No incrementan el riesgo para el desarrollo de cánceres de mama durante la vida, aunque se ha detectado un pequeño aumento de incidencia durante los cinco primeros años de uso.

Adenoma hepático. Existe una asociación bien definida entre el uso de ACO y este tumor hepático (v. capítulo 18), particularmente en mujeres mayores que han usado ACO durante períodos de tiempo prolongados. El tumor aparece como una masa grande, solitaria y bien encapsulada.

Esteroides anabolizantes

El uso de esteroides para incrementar el rendimiento por jugadores de béisbol, atletas de pista y de campo y luchadores ha recibido una extensa publicidad durante los últimos años. Los esteroides anabolizantes son versiones sintéticas de la testosterona, y para intensificar el rendimiento se utilizan dosis que son aproximadamente 10 a 100 veces más altas que las recomendadas terapéuticamente. La elevada

TABLA 9-5 Algunas reacciones farmacológicas adversas frecuentes y sus causas

Reacción	Principales agresores
MÉDULA ÓSEA Y ERITROCITOS*	
Granulocitopenia, anemia aplásica, pancitopenia Anemia hemolítica, trombocitopenia	Fármacos antineoplásicos, inmunosupresores y cloranfenicol Penicilina, metildopa, quinidina, heparina
CUTÁNEAS	
Urticaria, máculas, pápulas, vesículas, petequias, dermatitis exfoliativa, erupciones fijas farmacológicas, pigmentación anómala	Fármacos antineoplásicos, sulfonamidas, hidantoínas, algunos antibióticos y muchas otras sustancias
CARDÍACAS	
Arritmias Miocardiopatía	Teofilina, hidantoínas, digoxina Doxorrubicina, daunorrubicina
RENALES	
Glomerulonefritis Necrosis tubular aguda Enfermedad tubulointersticial con necrosis papilar	Penicilamina Antibióticos aminoglucósidos, ciclosporina, anfotericina B Fenacetina, salicilatos
PULMONARES	
Asma Neumonitis aguda Fibrosis intersticial	Salicilatos Nitrofurantoína Busulfano, nitrofurantoína, bleomicina
HEPÁTICAS	
Cambios grasos Daño hepatocelular difuso Colestasis	Tetraciclina Halotano, isoniácida, paracetamol Clorpromacina, estrógenos, anticonceptivos orales
SISTÉMICAS	
Anafilaxia Síndrome de lupus eritematoso (lupus inducido por fármacos)	Penicilina Hidralacina, procainamida
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Acúfenos y mareo Reacciones distónicas agudas y síndrome parkinsoniano Depresión respiratoria	Salicilatos Antipsicóticos fenotiacínicos Sedantes

*Afectados en casi la mitad de las muertes relacionadas con fármacos.

concentración de testosterona y sus derivados inhibe la producción y liberación de hormona luteinizante y de hormona folículo-estimulante por un mecanismo de retroalimentación, y aumenta la cantidad de estrógenos, los cuales son producidos a partir de los esteroides anabolizantes. Los esteroides anabolizantes tienen múltiples efectos adversos incluyendo detención del crecimiento en adolescentes, acné, ginecomastia y atrofia testicular en varones, y crecimiento de vello facial y cambios menstruales en mujeres. Otros efectos incluyen problemas psiquiátricos y ataques cardíacos prematuros. En individuos que reciben esteroides anabólicos administrados por vía oral puede desarrollarse colestasis hepática.

Paracetamol

El paracetamol es el analgésico más frecuentemente utilizado en EE. UU. Está presente en cerca de 300 productos, solo o en combinación con otras sustancias. Por ello, la toxicidad por paracetamol es frecuente, siendo responsable de más de 50.000 visitas al servicio de urgencias cada año. En EE. UU. es la causa de aproximadamente el 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda, con un 30% de mortalidad. La sobredosis intencional (intentos suicidas) es la causa más frecuente de toxicidad por paracetamol en Gran Bretaña, pero la sobredosis involuntaria es la causa más frecuente en EE. UU., representando casi un 50% del total de casos de intoxicación.

A dosis terapéuticas aproximadamente un 95% del paracetamol sufre detoxificación en el hígado por enzimas de fase II y se excreta en la orina como conjugados de glucuronato o sulfato (fig. 9-14). Aproximadamente el 5% o menos se metaboliza a través de la actividad de las CYP (principalmente CYP2E) hasta NAPQI (*N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina), un metabolito muy reactivo.^{32,33} La NAPQI normalmente se conjuga con glutatión (GSH), pero cuando se toma en dosis mayores la *NPAQI no conjugada se acumula y causa lesión hepatocelular conduciendo a necrosis centrolobulillar e insuficiencia hepática*. La lesión producida por NPAQI implica dos mecanismos: 1) unión covalente a proteínas hepáticas, que causa daño de las membranas celulares y disfunción mitocondrial, y 2) depleción de GSH, haciendo los hepatocitos más susceptibles a la lesión inducida por especies de oxígeno reactivo. Debe tenerse en cuenta que, puesto que el alcohol induce la CYP2E en el hígado, la toxicidad puede producirse a dosis más bajas en alcohólicos crónicos.

La ventana entre la dosis habitual (0,5 g) y la dosis tóxica (15 a 25 g) es grande, y el fármaco por lo general es muy seguro. La toxicidad comienza con náuseas, vómitos, diarrea y en ocasiones shock, seguido en pocos días por la evidencia de ictericia. La sobredosis de paracetamol puede tratarse en sus estadios precoces (en las primeras 12 h) mediante la administración de *N-acetilcisteína que restablece el GSH*. La sobredosis sería se sigue de insuficiencia hepática, comenzando con necrosis centrolobulillar que puede extenderse a

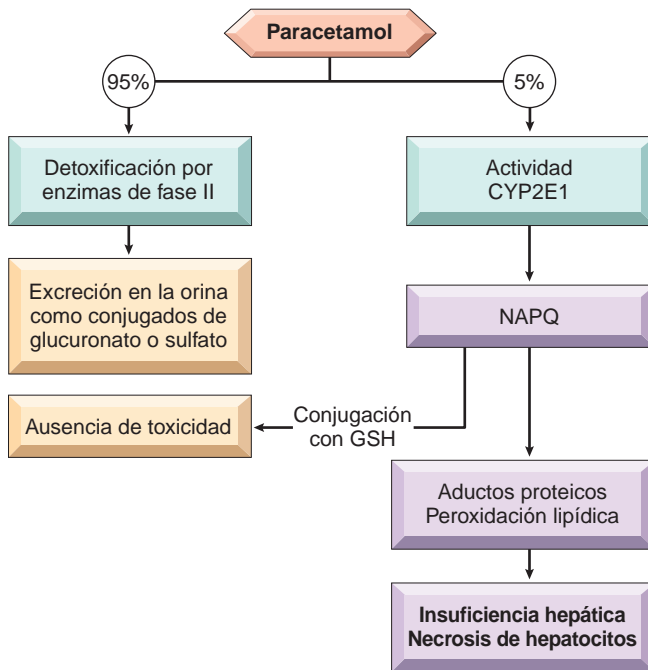


FIGURA 9-14 Metabolismo y toxicidad del paracetamol. (V. detalles en el texto.) (Por cortesía del Dr. Xavier Vaquero, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA.)

lobulillos completos, requiriendo trasplante hepático para la supervivencia. Algunos pacientes muestran evidencia de daño renal concomitante.

Ácido acetilsalicílico

La sobredosis puede derivar de la ingestión accidental de un gran número de comprimidos por niños pequeños; la sobredosis en adultos frecuentemente es suicida. Una fuente de intoxicación por salicilatos es el uso excesivo de pomadas que contienen aceite de gaulteria (metilsalicilato). La sobredosis aguda de salicilatos causa alcalosis como consecuencia de la estimulación del centro respiratorio del bulbo raquídeo. Esto se sigue de acidosis metabólica y acumulación de piruvato y lactato causada por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa e inhibición del ciclo de Krebs. La acidosis metabólica intensifica la formación de formas no ionizadas de los salicilatos que difunden al cerebro y producen efectos desde las náuseas hasta el coma. La ingestión de 2 a 4 g en niños o de 10 a 30 g en adultos puede ser mortal, pero se ha comunicado la supervivencia después de la ingestión de dosis cinco veces mayores.

La toxicidad crónica por ácido acetilsalicílico (salicilismo) puede desarrollarse en personas que toman 3 g o más diariamente durante largos períodos de tiempo para el tratamiento del dolor crónico o trastornos inflamatorios. El salicilismo crónico se manifiesta por cefaleas, mareo, pitidos en los oídos (acúfenos), afectación auditiva, confusión mental, somnolencia, náuseas, vómitos y diarrea. Los cambios del SNC pueden progresar hasta convulsiones y coma. Las consecuencias morfológicas del salicilismo crónico son variadas. Más a menudo existe una gastritis erosiva aguda (v. capítulo 17) que puede producir hemorragia digestiva manifiesta u oculta y conducir a ulceración gástrica. Con la toxicidad crónica puede aparecer concomitantemente una tendencia hemorrágica porque el ácido acetilsalicílico acetila la ciclooxigenasa plaquetaria y bloquea irreversiblemente la producción de tromboxano A_2 , un activador de la agregación plaque-

taria. Pueden aparecer hemorragias petequiales en la piel y las vísceras internas y puede exagerarse el sangrado de las ulceraciones gástricas. Con el reconocimiento de la ulceración y la hemorragia gástrica como complicación importante de la ingestión de grandes dosis de ácido acetilsalicílico, su toxicidad crónica ahora es bastante infrecuente.

Las marcas registradas de mezclas analgésicas de ácido acetilsalicílico y fenacetina o su metabolito activo, el paracetamol, cuando se toman durante varios años, pueden causar nefritis tubulointersticial con necrosis papilar renal, denominada *nefropatía analgésica* (v. capítulo 20).

LESIONES POR SUSTANCIAS NO TERAPÉUTICAS (ABUSO DE DROGAS)

El abuso de drogas generalmente implica el uso de sustancias que alteran la mente, más allá de normas terapéuticas o sociales. La drogadicción y la sobredosis son serios problemas de salud pública. Las drogas de abuso frecuentes se enumeran en la tabla 9-6. Aquí consideramos la cocaína, la heroína, las anfetaminas y la marihuana, y mencionamos brevemente algunas otras.

Cocaína

El uso de cocaína y *crack* continúa aumentando. De acuerdo con un estudio de 2006, aproximadamente 35,3 millones de americanos a partir de 12 años de edad han probado la cocaína, y 6,1 millones habían consumido cocaína el año anterior. La cocaína se extrae de las hojas de la planta de la coca y generalmente se prepara como un polvo hidrosoluble, el hidrocloreto de cocaína. Al venderse en la calle se adultera libremente con polvos de talco, lactosa u otros dobles. La cocaína puede esnifarse o disolverse en agua e inyectarse por vía subcutánea o intravenosa. La cristalización del alcaloide puro produce las pepitas de *crack*, llamado así por el sonido de chasquido (*cracking*) o estallido que hace cuando se calienta para producir los vapores que se inhalan. Las acciones farmacológicas de la cocaína y el *crack* son idénticas, pero el *crack* es mucho más potente.

La cocaína produce euforia y estimulación intensa, haciendo que sea una de las drogas más adictivas. Los animales de experimentación presionarán una palanca más de 1.000 veces y se privarán de comer y beber para conseguirlo. En el consumidor de cocaína, aunque generalmente no se produce dependencia física, la privación psicológica es intensa y puede ser extremadamente difícil de tratar. El deseo incontenible es particularmente intenso en los primeros meses después de la abstinencia y puede reaparecer durante años. La sobredosis aguda puede producir crisis comiciales, arritmias cardíacas y parada respiratoria.

● **Efectos cardiovasculares.** Los efectos físicos más graves de la cocaína se relacionan con su acción aguda sobre el sistema cardiovascular, donde se comporta como simpaticomimético (fig. 9-15). Facilita la neurotransmisión tanto en el SNC, donde bloquea la recaptación de dopamina, como en las terminaciones nerviosas adrenérgicas, donde bloquea la recaptación de adrenalina y noradrenalina al tiempo que estimula la liberación presináptica de noradrenalina. El efecto neto es la acumulación de estos dos neurotransmisores en las sinapsis, dando lugar a un exceso de estimulación que se manifiesta con *taquicardia*, *hipertensión* y *vasoconstricción periférica*. La cocaína también induce *isquemia miocárdica* al producir *vasoconstricción arterial coronaria*, e intensifica la agregación plaquetaria y la formación de trombos. Fumar cigarrillos potencia el vasoespasmo coronario inducido por cocaína. Por tanto, el efecto dual de la cocaína, causando

TABLA 9-6 Fármacos frecuentes de abuso

Clase	Diana molecular	Ejemplo
Narcóticos opiáceos	Receptor de opiáceos mu (agonistas)	Heroína, hidromorfona Oxicodona Metadona Meperidina
Hipnóticos-sedantes	Receptor GABA _A (agonistas)	Barbitúricos Etanol Metacualona Glutetimida Etclorvinol
Estimulantes psicomotores	Transportador de dopamina (antagonistas) Receptores de serotonina (toxicidad)	Cocaína Anfetaminas 3,4-metilendioxi metanfetamina (MDMA, éxtasis)
Fármacos similares a fenciclidina	Canal del receptor de glutamato NMDA (antagonistas)	Fenciclidina (PCP, polvo de ángel) Ketamina
Cannabinoides	Receptores de cannabinoides CBI (agonistas)	Marihuana Hachís
Alucinógenos	Receptores de serotonina 5-HT ₂ (agonistas)	Dietilamida del ácido lisérgico (LSD) Mescalina Psilocibina

GABA, ácido γ -aminobutírico; 5-HT₂, 5-hidroxitriptamina; NMDA, *N*-metil D-aspartato.
 Datos tomados de Hyman SE: A 28-year-old man addicted to cocaine. JAMA 286:2586, 2001.

aumento de la demanda miocárdica de oxígeno por su acción simpaticomimética, y al mismo tiempo disminuyendo el flujo sanguíneo coronario, establece el estado para la isquemia miocárdica que puede conducir a un infarto de miocardio. La cocaína también puede precipitar *arritmias mortales* al intensificar la actividad simpática, así como al alterar el transporte normal de iones (K⁺, Ca²⁺, Na⁺) en el miocardio. Estos efectos tóxicos no están necesariamente relacionados con la dosis, y puede ocurrir un suceso mortal en un consumidor que la utiliza por primera vez con la que sería una dosis típica que altera el ánimo.

- **SNC.** Los efectos más frecuentes sobre el SNC son hiperpirexia (que se piensa está causada por aberraciones de las vías dopaminérgicas que controlan la temperatura corporal) y crisis comiciales.
- **Efectos sobre la gestación.** En mujeres embarazadas, la cocaína puede causar disminución del flujo sanguíneo a la placenta, produciendo hipoxia fetal y aborto espontáneo. Puede alterar el desarrollo neurológico en el feto de mujeres gestantes que son consumidoras crónicas de la droga.
- **Otros efectos.** El uso crónico de cocaína puede causar: 1) perforación del tabique nasal en personas que esnifan, 2) disminución de la capacidad de difusión pulmonar en los que inhalan el humo, y 3) desarrollo de miocardiopatía dilatada.

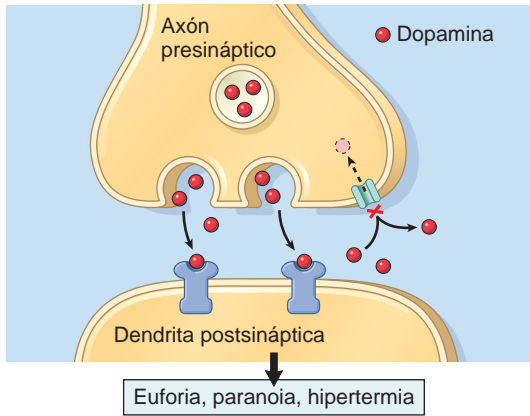
Heroína

La heroína es un opiáceo adictivo derivado de la planta adormidera que está estrechamente relacionado con la morfina. Su uso es incluso más perjudicial que el de la cocaína. Como se vende en la calle, está cortada (adulterada) con una sustancia (a menudo talco o quinina); por tanto, el tamaño de la dosis no sólo es variable sino también generalmente desconocido por el comprador. La heroína, junto con cualquier sustancia contaminante, generalmente se autoadministra por vía intravenosa o subcutánea. Los efectos son variados e incluyen euforia, alucinaciones, somnolencia y sedación. La heroína tiene un límite amplio de efectos físicos adversos relacionados con: 1) la

acción farmacológica de la sustancia; 2) reacciones a las sustancias de corte o contaminantes; 3) reacciones de hipersensibilidad a la droga o sus adulterantes (la quinina por sí misma tiene toxicidad neurológica, renal y auditiva), y 4) enfermedades contraídas incidentalmente por el uso de agujas infectadas. Algunos de los efectos adversos más importantes de la heroína son los siguientes:

- **Muerte súbita.** La muerte súbita, generalmente relacionada con sobredosis, es un riesgo siempre presente porque la pureza de la droga generalmente es desconocida (puede variar desde un 2 hasta un 90%). Se calcula que la mortalidad anual entre consumidores de heroína en EE. UU. está entre un 1 y un 3%. También puede ocurrir muerte súbita si se toma heroína después que se pierde la tolerancia a la droga, adquirida con el tiempo (como durante un período de encarcelamiento). Los mecanismos de muerte incluyen depresión respiratoria profunda, arritmia y parada cardíaca, y edema pulmonar grave.
- **Lesión pulmonar.** Las complicaciones pulmonares incluyen edema moderado a grave, embolismo séptico por endocarditis, absceso pulmonar, infecciones oportunistas y granulomas de cuerpo extraño por talco y otros adulterantes. Aunque los granulomas aparecen principalmente en el pulmón, en ocasiones se encuentran en el sistema fagocitario mononuclear, particularmente en el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos que drenan las extremidades superiores. La exploración con luz polarizada a menudo destaca los cristales de talco atrapados, que en ocasiones están encerrados dentro de células gigantes de cuerpo extraño.
- **Infecciones.** Las complicaciones infecciosas son frecuentes. Las cuatro localizaciones más frecuentemente afectadas son la piel y el tejido subcutáneo, las válvulas cardíacas, el hígado y los pulmones. En una serie de pacientes adictos ingresados en el hospital, más del 10% tenía endocarditis, que a menudo tiene una forma distintiva afectando las válvulas cardíacas del lado derecho, particularmente la tricúspide. La mayor parte de los casos están causados por *S. aureus*, pero también se han implicado hongos y multitud de organismos. La hepatitis vírica es la infección más frecuente

SINAPSIS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL



INTERFASE NEURONA SIMPÁTICA: CÉLULA DIANA

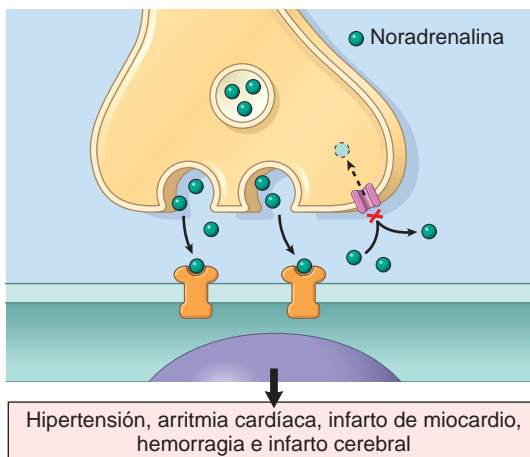


FIGURA 9-15 Efecto de la cocaína sobre la neurotransmisión. La droga inhibe la recaptación de los neurotransmisores dopamina y noradrenalina en el sistema nervioso central y periférico.

entre personas adictas y se adquiere por compartir agujas sucias. En EE. UU. esta práctica también ha conducido a una incidencia muy elevada de sida en adictos a drogas intravenosas.

- **Piel.** Las lesiones cutáneas probablemente son el signo revelador más frecuente de la adicción a la heroína. Los cambios agudos incluyen abscesos, celulitis y ulceraciones debidos a inyecciones subcutáneas. La cicatrización en los lugares de inyección, la hiperpigmentación sobre venas utilizadas frecuentemente y las venas trombosadas son las secuelas habituales de las inoculaciones intravenosas repetidas.
- **Problemas renales.** La enfermedad renal es un peligro relativamente frecuente. Las dos formas que se encuentran más frecuentemente son amiloidosis (generalmente secundaria a infecciones cutáneas) y glomeruloesclerosis focal; ambas inducen proteinuria cuantiosa y síndrome nefrótico.

La metadona, originalmente utilizada en el tratamiento de la adicción a la heroína, se está prescribiendo cada vez más como analgésico. Lamentablemente, su utilización descuidada ha contribuido a más de 800 muertes cada año en EE. UU.

Anfetaminas

Metanfetamina. Esta droga adictiva, conocida como «speed» o «meth» está estrechamente relacionada con la anfetamina pero tiene efectos más intensos en el SNC. Se calcula que existen aproximada-

mente 500.000 consumidores actualmente en EE. UU. Aproximadamente el 2,5% de los jóvenes de 8.º grado y el 6,5% de 12.º grado han probado la metanfetamina al menos una vez. Actúa liberando dopamina en el cerebro, que inhibe la neurotransmisión presináptica en la sinapsis corticoestriatales, enlenteciendo la liberación de glutamato.³⁴ La metanfetamina produce una sensación de euforia que se sigue de una «caída en picado». El uso a largo plazo conduce a comportamientos violentos, confusión y características psicóticas que incluyen paranoia y alucinaciones.

MDMA. La MDMA (3,4 metilendioxitimetanfetamina) se conoce popularmente como *éxtasis*. La MDMA generalmente se toma por vía oral. Sus efectos, que incluyen euforia y sensaciones similares a alucinaciones, que duran de 4 a 6 h, son principalmente debidos a un aumento de la liberación de serotonina en el SNC. Esto se acopla con una interferencia en la síntesis de serotonina, causando una reducción de la serotonina que sólo se repone lentamente. El uso de MDMA también reduce el número de terminaciones axonales serotoninérgicas en el estriado y la corteza, y puede incrementar los efectos periféricos de la dopamina y las sustancias adrenérgicas. Las pastillas de MDMA pueden estar picadas con otras drogas, incluyendo metanfetamina y cocaína, que intensifican mucho los efectos sobre el SNC.

Marihuana

La marihuana, o «hierba» se hace de las hojas de la planta *Cannabis sativa*, que contiene la sustancia psicoactiva Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC). Cuando se fuma en un cigarrillo liado a mano («porro») se absorbe aproximadamente entre un 5 y un 10% de THC. A pesar de numerosos estudios, la cuestión central de si la droga tiene efectos adversos físicos y funcionales persistentes sigue sin resolverse.³⁵ Algunos de los efectos no deseados anecdóticos pueden ser reacciones alérgicas o idiosincrásicas o posiblemente relacionadas con contaminantes de los preparados más que con los efectos farmacológicos de la marihuana. Entre los efectos beneficiosos de la marihuana está su uso potencial para tratar las náuseas secundarias a la quimioterapia del cáncer y como una sustancia capaz de reducir el dolor en algunos trastornos crónicos que son difíciles de tratar por otros medios. Las consecuencias funcionales y orgánicas de fumar marihuana sobre el SNC han recibido un mayor análisis. Su uso distorsiona la percepción sensitiva y deteriora la coordinación motora, pero estos efectos agudos generalmente desaparecen en 4 a 5 h. Con el uso continuado estos cambios pueden progresar hasta un deterioro cognitivo y psicomotor, con incapacidad para valorar el tiempo, la velocidad y la distancia, una causa frecuente de accidentes de automóvil. La marihuana incrementa la frecuencia cardíaca y en ocasiones la presión arterial, y puede causar angina en una persona con arteriopatía coronaria.

Fumar marihuana de forma crónica también afecta al sistema respiratorio; se han descrito laringitis, faringitis, bronquitis, tos y ronquera, y síntomas similares al asma, junto con obstrucción leve pero significativa de la vía aérea. Los cigarrillos de marihuana contienen un gran número de carcinógenos que también están presentes en el tabaco. Fumar un cigarrillo de marihuana, en comparación con un cigarrillo de tabaco, se asocia con un incremento tres veces superior en la cantidad de alquitrán inhalado y retenido en los pulmones, supuestamente debido al mayor volumen de la calada, la inhalación más profunda y al mantenimiento más prolongado de la respiración.

Independientemente del uso del THC como droga recreativa, un gran número de estudios ha caracterizado el sistema cannabinóide endógeno, que consta de los receptores de cannabinoides CB1 y CB2, y los ligandos lipídicos endógenos conocidos como *endocannabinoides*.³⁶ Este sistema participa en la regulación del eje hipotálamico-

hipofisario-suprarrenal, y modula el control del apetito, la ingesta alimentaria y el equilibrio energético, así como la fertilidad y la conducta sexual.³⁷

Otras drogas

La variedad de drogas que han probado aquellos que buscan «nuevas experiencias» (p. ej., «subidas», «bajadas», «experiencias de salida del cuerpo») va más allá de lo que podamos creer. Globalmente, ha habido un descenso en el uso de la mayoría de las drogas ilegales, pero ha ocurrido un gran incremento en el abuso de sustancias de prescripción y no prescripción, y en la inhalación de productos caseros potencialmente tóxicos. Estas drogas incluyen varios estimulantes, depresores, analgésicos y alucinógenos (v. tabla 9-6). Entre ellos están la PCP (fenciclidina, un anestésico), analgésicos como oxycodona y vicodina, y ketamina, un anestésico utilizado en cirugía veterinaria. La inhalación de vapores de pinturas en aerosol, disolventes de pintura y algunos pegamentos que contienen tolueno («esnifar pegamento») puede causar anomalías cognitivas y daño cerebral detectable en la resonancia magnética que varía desde demencia leve hasta grave. Puesto que se utilizan peligrosamente diferentes combinaciones, no se sabe mucho acerca de los efectos deletéreos a largo plazo de la mayoría de estas sustancias. Sin embargo, sus efectos agudos son claros: causan conducta temeraria y a menudo agresiva que conduce a la violencia, o ánimo deprimido e ideación suicida.

Daños por agentes físicos

La lesión inducida por agentes físicos se divide en los siguientes grupos: traumatismo mecánico, lesión térmica, lesión eléctrica y lesión producida por radiación ionizante. Cada tipo se considera por separado.

TRAUMATISMOS MECÁNICOS

Las fuerzas mecánicas pueden infligir diversas formas de daño. *El tipo de lesión depende de la forma del objeto que colisiona, de la cantidad de energía que se descarga en el impacto, y de los tejidos u órganos que soportan el impacto.* Las lesiones óseas y craneales dan lugar a un daño único que se trata en otras páginas (v. capítulo 28).

Todas las partes blandas reaccionan de forma similar a las fuerzas mecánicas, y los patrones de lesión pueden dividirse en abrasiones, contusiones, laceraciones, heridas incisas y heridas por punción. Esta es sólo una pequeña muestra de las diversas formas de traumatismo que encuentran los patólogos forenses, quienes abordan heridas producidas por disparo, puñalada, fuerzas romas, accidentes de tráfico y otras causas. Además de análisis morfológicos, la patología forense incluye ahora métodos moleculares para pruebas de identificación y métodos sofisticados para detectar la presencia de sustancias extrañas. En libros de texto especializados pueden encontrarse detalles acerca de la práctica de la patología forense.

Morfología. Una **abrasión** es una herida producida por rozadura o fricción que da lugar a eliminación de la capa superficial. Las abrasiones cutáneas pueden eliminar sólo la capa epidérmica. Una **contusión**, o hematoma, es una lesión generalmente producida por un objeto romo caracterizada por daño de los vasos sanguíneos y extravasación de sangre a los tejidos (fig. 9-16A). Una **laceración** es un desgarramiento con rotura del tejido causado por la aplicación de fuerza por un objeto romo (fig. 9-16B). En contraste con una incisión, la mayoría de las laceraciones tienen vasos sanguíneos puente intactos y bordes irregulares dentados. Una **herida incisa** es la infligida por un instrumento agudo. Los vasos sanguíneos puente están seccionados. Una **herida por punción** está causada por un instrumento largo y estrecho y se denomina **penetrante** cuando el instrumento perfora el tejido y **perforante** cuando atraviesa un tejido para crear también una herida de salida. Las heridas por arma de fuego son formas especiales de heridas por punción que muestran características importantes para el patólogo forense. Por ejemplo, una herida de bala por un disparo a corta distancia deja quemaduras de pólvora, mientras que una por un disparo a más de 1-1,5 m no.

Una de las causas más frecuentes de lesión mecánica es el accidente de tráfico. Las lesiones típicas resultan de: 1) golpearse con una parte del interior del vehículo o con un objeto que entra en el compartimento del pasajero durante el choque, como el motor; 2) ser lanzado del vehículo, o 3) quedar atrapado

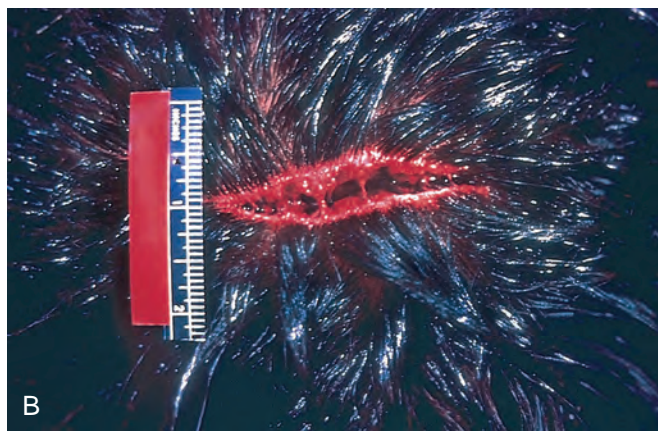
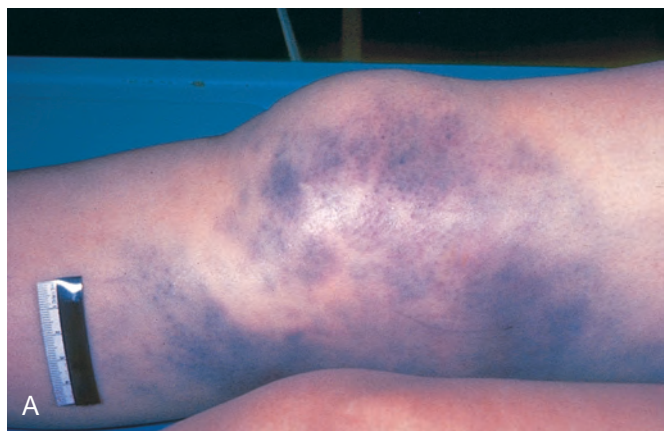


FIGURA 9-16 **A.** Contusión resultante de traumatismo contuso. La piel está intacta, pero existe hemorragia de los vasos subcutáneos produciendo decoloración extensa. **B.** Laceración del cuero cabelludo; son evidentes las hebras en puente de los tejidos fibrosos. (Tomado de Department of Pathology, Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

en un vehículo en llamas. El patrón de lesión se relaciona con si operan uno o los tres mecanismos. Por ejemplo, en una colisión de frente, un patrón frecuente de lesión sufrida por un conductor que no lleva el cinturón de seguridad incluye traumatismo craneal (impacto con el parabrisas), torácico (impacto con la columna de dirección) y en las rodillas (impacto con el salpicadero). En estas condiciones las lesiones torácicas frecuentes incluyen fracturas esternales y costales, contusiones cardíacas, laceraciones aórticas y (menos frecuentemente) laceraciones del bazo y del hígado. Por tanto, al atender a la víctima de una lesión en un automóvil, es esencial recordar que las abrasiones, contusiones y laceraciones superficiales a menudo se acompañan de heridas internas. De hecho, en muchos casos están completamente ausentes las evidencias externas de un daño interno serio.

LESIONES TÉRMICAS

Tanto el calor como el frío excesivos son causas importantes de lesión. Las quemaduras son la causa más frecuente de lesión térmica y se tratan primero; sigue una breve explicación de la hipotermia y la hipotermia.

Quemaduras térmicas

En EE. UU., aproximadamente 500.000 personas reciben tratamiento médico por lesiones de quemadura cada año. Se calcula que aproximadamente 4.000 personas mueren al año como consecuencia de lesiones causadas por el fuego y la inhalación de humos, principalmente originadas en el hogar. Afortunadamente, desde los años setenta se han observado descensos marcados tanto en las tasas de mortalidad como en la duración de las hospitalizaciones de los pacientes quemados. En 2007 hubo 40.000 hospitalizaciones en centros especializados de quemados, con un 90% de supervivencia. El ochenta por ciento de las quemaduras fueron causadas por fuego o escaldadura, siendo esta última una causa principal de lesión en los niños. Las mejoras en el tratamiento de las quemaduras se han conseguido por un mayor entendimiento de los efectos sistémicos de las quemaduras masivas, la prevención de la infección de la herida, y la mejoría en los tratamientos que promueven la curación de las superficies cutáneas.

La importancia clínica de una lesión por quemadura depende de los siguientes factores:

- Profundidad de las quemaduras.
- Porcentaje de la superficie corporal afectada.
- Lesiones internas causadas por inhalación de gases calientes y tóxicos.
- Prontitud y eficacia del tratamiento, especialmente manejo de líquidos y electrolitos y prevención o control de las infecciones de la herida.

Las quemaduras solían clasificarse como de primero a cuarto grado de acuerdo con la profundidad de la lesión (siendo las quemaduras de primer grado las más superficiales). Esta clasificación se ha sustituido por los términos *quemaduras superficiales, de grosor parcial y de grosor completo*.

- Las *quemaduras superficiales* (anteriormente conocidas como quemaduras de primer grado) están limitadas a la *epidermis*.

- Las *quemaduras de grosor parcial* (anteriormente conocidas como quemaduras de segundo grado) implican una *lesión de la dermis*.
- Las *quemaduras de grosor completo* (anteriormente conocidas como quemaduras de tercer grado) se extienden al *tejido subcutáneo*. Las quemaduras de grosor completo también pueden implicar un *daño del tejido muscular* subyacente al tejido subcutáneo (estas se conocían anteriormente como quemaduras de cuarto grado).

Las mayores amenazas para la vida en los pacientes quemados son el shock, la sepsis y la insuficiencia respiratoria. Particularmente en quemaduras de más del 20% de la superficie corporal existe un rápido (en horas) desplazamiento de los líquidos corporales hacia los compartimentos intersticiales, tanto en el lugar de la quemadura como sistémicamente, lo que puede dar lugar a *shock hipovolémico* (v. capítulo 4). Dado que las proteínas de la sangre se pierden en el tejido intersticial, el edema generalizado, incluyendo edema pulmonar, puede ser grave. Un importante efecto fisiopatológico de las quemaduras es el desarrollo de un *estado hipermetabólico* asociado con el exceso de pérdida de calor y un aumento de necesidad de aporte nutricional. Se calcula que cuando se quema más del 40% de la superficie corporal, la tasa metabólica en reposo puede duplicarse.

El lugar de la quemadura es ideal para el crecimiento de microorganismos; el suero y los detritos proporcionan nutrientes, y la lesión por quemadura compromete el flujo sanguíneo bloqueando las respuestas inflamatorias eficaces. El agresor más frecuente es el oportunista *Pseudomonas aeruginosa*, pero también pueden estar implicadas cepas resistentes a antibióticos de otras bacterias frecuentes adquiridas en el hospital, como *S. aureus*, y hongos, particularmente especies de *Candida*. Además, las defensas celulares y humores contra las infecciones están comprometidas, y está afectada tanto la función linfocitaria como fagocitaria. La diseminación bacteriémica directa y la liberación de sustancias tóxicas como endotoxina desde la zona localmente tienen consecuencias nefastas. Las secuelas serias más frecuentes son neumonía o shock séptico con insuficiencia renal y/o síndrome de dificultad respiratoria aguda (v. capítulo 15).

La *insuficiencia orgánica sistémica resultante de sepsis por quemadura* ha disminuido mucho durante los últimos 30 años debido a la introducción de técnicas para la escisión precoz y el injerto de la herida por quemadura. La eliminación de la herida por quemadura disminuye la infección y reduce la necesidad de cirugía reconstructiva.³⁸ La reparación se hace con injertos cutáneos de grosor parcial; los sustitutos dérmicos, que sirven como lecho para la repoblación celular, pueden utilizarse en quemaduras grandes de grosor completo.

La *lesión de las vías aéreas y los pulmones* puede desarrollarse en 24 a 48 h después de la quemadura y puede resultar del efecto directo del calor sobre la boca, la nariz y las vías respiratorias superiores o de la inhalación de aire caliente y gases nocivos del humo. Los gases hidrosolubles, como cloro, óxidos de azufre y amoníaco, pueden reaccionar con el agua para formar ácidos o álcalis, particularmente en las vías respiratorias superiores, produciendo inflamación y tumefacción que pueden conducir a obstrucción parcial o completa de la vía aérea. Los gases liposolubles, como óxido nitroso y productos de combustión de los plásticos, tienen más probabilidad de alcanzar las vías respiratorias más profundas, produciendo neumonitis.

En los supervivientes de quemaduras, el desarrollo de cicatrices hipertróficas, tanto en el lugar de la quemadura original como en las localizaciones de donación de injertos, y el picor pueden convertirse en problemas de larga evolución difíciles de tratar. Las cicatrices hipertróficas después de lesión por quemadura pueden ser consecuencia de la angiogenia continua en la herida causada por exceso de neuropéptidos, como sustancia P, liberados por las terminaciones nerviosas lesionadas.³⁹

Morfología. Macroscópicamente, las quemaduras de grosor completo son blancas o están carbonizadas, secas y anestésicas (debido a la destrucción de terminaciones nerviosas), mientras que, dependiendo de la profundidad, las quemaduras de grosor parcial son rosadas o veteadas con ampollas y dolorosas. Histológicamente, el tejido desvitalizado revela necrosis por coagulación adyacente al tejido vital que acumula rápidamente células inflamatorias y exudación marcada.

Hipertermia

La exposición prolongada a temperaturas ambientales elevadas puede dar lugar a calambres por calor, insolación y golpe de calor.

- Los *calambres por calor* derivan de la pérdida de electrolitos a través del sudor. El marcador son calambres de los músculos voluntarios, generalmente en asociación con ejercicio vigoroso. Los mecanismos para disipar el calor son capaces de mantener la temperatura corporal central normal.
- La *insolación* probablemente es el síndrome hipertérmico más frecuente. Su inicio es súbito, con postración y colapso, y resulta de una insuficiencia del sistema cardiovascular para compensar la hipovolemia secundaria a la depleción de agua. Después de un período de colapso, que generalmente es breve, el equilibrio se restablece espontáneamente.
- El *golpe de calor* se asocia con temperaturas ambientales elevadas, humedad alta y ejercicio. Los mecanismos de termorregulación fallan, la sudoración cesa y la temperatura corporal central se eleva hasta más de 40°C, conduciendo a una disfunción multiorgánica que puede ser rápidamente mortal. El mecanismo subyacente es una vasodilatación generalizada marcada con acumulación periférica de sangre y disminución del volumen sanguíneo circulante efectivo. Son frecuentes hiperpotasemia, taquicardia, arritmias y otros efectos sistémicos. *Puede ocurrir necrosis de los músculos (rabdomiólisis) y del miocardio como consecuencia de la nitrosilación del receptor de rianodina tipo 1 (RYR1) en el músculo esquelético.*⁴⁰ El RYR1 se localiza en el retículo sarcoplásmico y regula la liberación de calcio al citoplasma. Las mutaciones hereditarias de *RYR1* aparecen en el trastorno llamado *hipertermia maligna*, caracterizado por una elevación de la temperatura corporal central y contracturas musculares en respuesta a la exposición a anestésicos frecuentes. Las mutaciones de *RYR1* también pueden aumentar la susceptibilidad al golpe de calor. Las personas ancianas, los individuos sometidos a tensión física intensa (incluyendo atletas jóvenes y reclutas militares) y las personas con enfermedad cardiovascular son candidatos potenciales a un golpe de calor.

Hipotermia

La exposición prolongada a una temperatura ambiente baja conduce a hipotermia, un trastorno que se observa demasiado frecuentemente en las personas sin hogar. La humedad elevada, las ropas húmedas y la dilatación de los vasos sanguíneos superficiales resultante de la ingestión de alcohol aceleran la disminución de temperatura corporal. A una temperatura corporal de aproximadamente 32,2°C aparece pérdida de conciencia, seguida de bradicardia y fibrilación auricular a temperaturas centrales más bajas.

La hipotermia causa lesión por dos mecanismos:

- Los *efectos directos* probablemente son mediados por alteraciones físicas en las células debidas a las elevadas concentraciones de sal causadas por la cristalización del agua intra- y extracelular.
- Los *efectos indirectos* derivan de cambios circulatorios que varían dependiendo de la velocidad y la duración de la caída de temperatura. El enfriamiento que se desarrolla lentamente puede inducir vasoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular, conduciendo a edema e hipoxia. Estos cambios son típicos del «pie de trinchera». Este trastorno se desarrollaba en los soldados que pasaban largos períodos de tiempo en trincheras inundadas de agua durante la Primera Guerra Mundial (1914-1918), causando frecuentemente gangrena que requería amputación (la única protección consistía en cubrirse los pies con grasa de aceite de ballena como aislamiento). Con el enfriamiento súbito y persistente, la vasoconstricción y el aumento de viscosidad de la sangre en el área local puede causar una lesión isquémica y cambios degenerativos en los nervios periféricos. En esta situación, la lesión vascular y el aumento de permeabilidad con exudación se hacen evidentes sólo después de que la temperatura comienza a volver a la normalidad. Sin embargo, durante el período de isquemia pueden desarrollarse cambios hipóxicos e infarto de los tejidos afectados (p. ej., gangrena de los dedos del pie o de los pies).

LESIÓN ELÉCTRICA

Las lesiones eléctricas, que con frecuencia son mortales, pueden originarse por el contacto con corrientes de bajo voltaje (es decir, en el hogar y el lugar de trabajo) o corrientes de alto voltaje transportadas por líneas de alta potencia o por rayos. Las lesiones son de dos tipos: 1) quemaduras, y 2) fibrilación ventricular o fallo del centro cardíaco o respiratorio, resultantes de una alteración de los impulsos eléctricos normales. El tipo de lesión y la gravedad y extensión de las quemaduras dependen de la intensidad (amperaje), la duración y la vía de la corriente eléctrica en el cuerpo.

El voltaje en el domicilio y el lugar de trabajo (120 o 220 V) es lo suficientemente elevado para que con una baja resistencia en la zona de contacto (como cuando la piel está húmeda), pueda pasar una corriente suficiente a través del cuerpo para causar una lesión seria, incluyendo *fibrilación ventricular*. Si el flujo de corriente continúa un tiempo suficiente genera un calor de sobra para producir quemaduras en el lugar de entrada y salida, así como en los órganos internos. Una característica importante de la corriente alterna, el tipo del cual se dispone en la mayoría de hogares, es que induce espasmo muscular tetánico, de modo que cuando se agarra un cable o interruptor con corriente, es probable que se produzca una garra irreversible, prolongando el período de flujo de la corriente. Esto da lugar a una mayor probabilidad de desarrollar quemaduras eléctricas extensas y, en algunos casos, espasmo de los músculos de la pared torácica, produciendo la muerte por asfixia. Las corrientes generadas por fuentes de alto voltaje causan un daño similar; sin embargo, debido a los grandes flujos de corriente generados, estos tienen más probabilidad de producir parálisis de los centros bulbares y quemaduras extensas. La fulminación es una causa clásica de lesión eléctrica de alto voltaje.

Los primeros estudios habían ligado la exposición a campos magnéticos de alto voltaje con un aumento de riesgo de cáncer, principalmente leucemias, entre los trabajadores de líneas eléctricas de alta potencia y niños que viven cerca de líneas de transmisión eléctrica. Sin embargo, los análisis adicionales no han conseguido encontrar una asociación constante entre estas exposiciones y el desarrollo de cáncer.

Los campos eléctricos y magnéticos y la radiación microondas, cuando son suficientemente intensos, pueden producir quemaduras, generalmente de la piel y el tejido conjuntivo subyacente, y ambas formas de radiación pueden interferir con los marcapasos cardíacos.

LESIÓN PRODUCIDA POR RADIACIÓN IONIZANTE

La radiación es energía que viaja en forma de ondas o partículas de alta velocidad. La radiación tiene un amplio límite de energía que abarca el espectro electromagnético; puede dividirse en radiación no ionizante y en radiación ionizante. La energía de la radiación no ionizante como la luz UV e infrarroja, microondas y ondas sonoras, puede mover los átomos de una molécula o hacerlos vibrar, pero no es suficiente para desplazar los electrones ligados de los átomos. *En cambio, la radiación ionizante tiene energía suficiente para eliminar electrones unidos estrechamente.* La colisión de los electrones con otras moléculas libera electrones en una cascada de reacciones que se denomina ionización. Las principales fuentes de radiación ionizante son los *rayos X* y los *rayos gamma* (ondas electromagnéticas de frecuencias muy elevadas), los *neutrones de alta energía*, las *partículas alfa* (compuestas por dos protones y dos neutrones) y las *partículas beta* que son esencialmente electrones. En cantidades equivalentes de energía, las partículas alfa inducen un intenso daño en un área limitada, mientras que los rayos X y los rayos gamma disipan energía sobre un trayecto más largo y más profundo, y producen considerablemente menos daño por unidad de tejido. Aproximadamente el 25% de la dosis total de radiación ionizante recibida por la población de EE. UU., es de producción humana, originada principalmente en dispositivos médicos y radioisótopos.

La radiación ionizante es una espada de doble filo. Es indispensable en la práctica médica, utilizándose en el tratamiento del cáncer, en el diagnóstico por imagen y en radioisótopos terapéuticos o diagnósticos, pero también produce efectos adversos a corto y largo plazo como *fibrosis, mutagenia, carcinogenia y teratogenia*.⁴¹

Unidades de radiación. Para describir las dosis de radiación se utilizan varios términos en cierto modo confusos. Esto se debe a que la radiación se mide de tres formas diferentes: la cantidad de radiación emitida por una fuente, la dosis de radiación absorbida por una persona y el efecto biológico de la radiación. Estas se describen a continuación:

- El *curie* (Ci) representa las desintegraciones por segundo de un radionúclido (radioisótopo). Un Ci es igual a $3,7 \times 10^{10}$ desintegraciones por segundo. Es una expresión de la cantidad de radiación emitida por una fuente.
- El *gray* (Gy) es una unidad que expresa la energía absorbida por el tejido diana por unidad de masa. Corresponde a la absorción de 10^4 erg/g de tejido. El centigray (cGy), que es la absorción de 100 erg/g de tejido, es equivalente a la exposición del tejido a 100 Rad (dosis absorbida de radiación), que se abrevia como R. La terminología cGy ha sustituido ahora al R.
- El *sievert* (Sv) es una unidad de dosis equivalente que depende de los efectos biológicos más que físicos de la radiación (sustituyó a una unidad llamada «rem»). Para la misma dosis absorbida, los diversos tipos de radiación difieren en la extensión del daño que producen. La dosis equivalente controla esta variación y por tanto proporciona una medida uniforme de la dosis biológica. *La dosis equivalente (expresada en sieverts) corresponde a la dosis absorbida (expresada en grays) multiplicada por la eficacia biológica relativa de la radiación.* La eficacia biológica relativa depende del tipo de

radiación, el tipo y el volumen del tejido expuesto, la duración de la exposición y algunos factores biológicos más (comentados más adelante). La dosis efectiva de los rayos X en radiografías y tomografía computarizada frecuentemente se expresa en milisieverts (mSv). Para la radiación X, 1 mSv = 1 mGy.

Principales determinantes de los efectos biológicos de la radiación ionizante. Además de las propiedades físicas de la radiación, sus efectos biológicos dependen intensamente de los siguientes factores.

- **Frecuencia de liberación.** La frecuencia de liberación modifica significativamente el efecto biológico. Aunque el efecto de la energía radiante es acumulativo, las dosis divididas pueden permitir a las células reparar parte del daño entre las exposiciones. Por tanto, las dosis fraccionadas de energía radiante tienen un efecto acumulativo sólo en la medida en que la reparación durante los intervalos de «recuperación» sea incompleta. La radioterapia de los tumores explota la capacidad general de las células normales para repararse y recuperarse más rápidamente que las células tumorales, y por tanto no sufren tanto daño acumulativo por la radiación.
- **Tamaño del campo.** El tamaño del campo expuesto a la radiación tiene una gran influencia sobre sus consecuencias. El cuerpo puede soportar dosis relativamente elevadas de radiación cuando se administran en campos pequeños y cuidadosamente protegidos, mientras que dosis más pequeñas administradas en campos más grandes pueden ser mortales.
- **Proliferación celular.** Dado que la radiación ionizante lesiona el ADN, las células que se dividen rápidamente son más vulnerables que las células quiescentes (fig. 9-17). El daño del ADN es compatible con la supervivencia en las células que no se dividen, como las del cerebro y el miocardio, salvo cuando se aplican

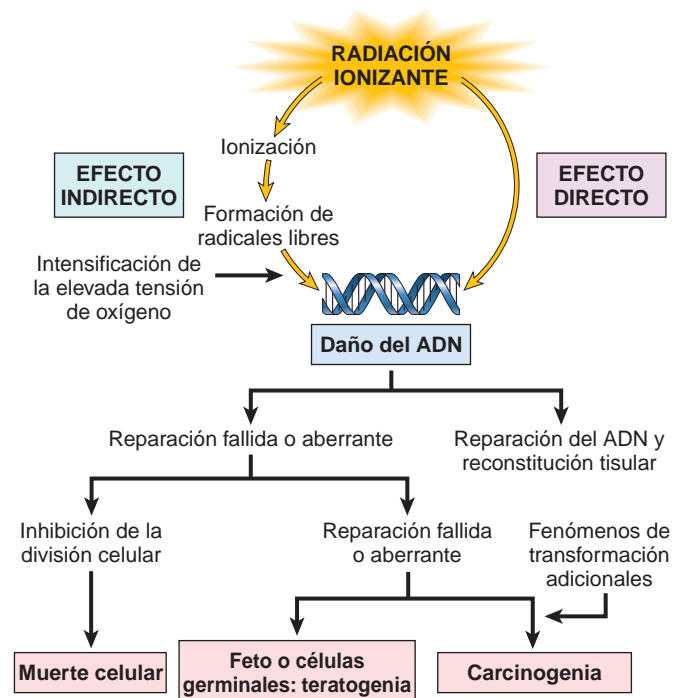


FIGURA 9-17 Efectos de la radiación ionizante sobre el ADN y sus consecuencias. Los efectos sobre el ADN pueden ser directos o, lo que es más importante, a través de la formación de radicales libres.

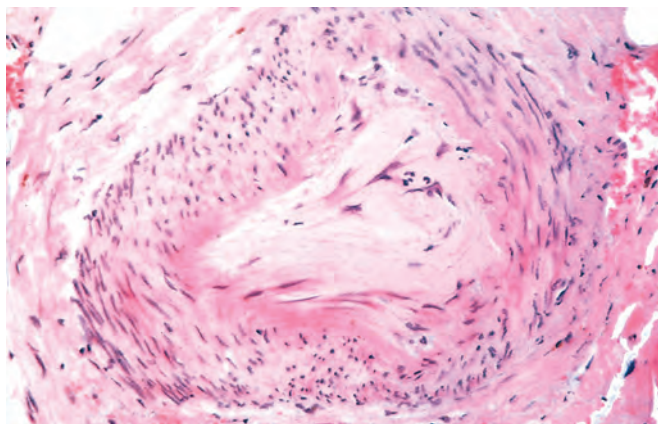


FIGURA 9-18 Lesión vascular crónica con fibrosis de la subintima que ocluye la luz. (American Registry of Pathology © 1990.)

dosis extremadamente elevadas que afectan a la transcripción del ADN. Sin embargo, en las células en división ciertos tipos de mutaciones y anomalías cromosómicas son reconocidas por puntos de control del ciclo celular que inician fenómenos que conducen a la detención del crecimiento y a la apoptosis. Compreensiblemente, por ello *los tejidos con una elevada velocidad de división celular, como las gónadas, la médula ósea, el tejido linfoide y la mucosa del tubo digestivo, son extremadamente vulnerables a la radiación*, y la lesión se manifiesta precozmente después de la exposición.

- **Efectos sobre el oxígeno y la hipoxia.** La producción de especies de oxígeno reactivo por la radiólisis del agua es el mecanismo más importante de daño del ADN por la radiación ionizante. Los tejidos poco vascularizados con baja oxigenación, como el centro de los tumores de rápido crecimiento, generalmente son menos sensibles a la radioterapia que los tejidos no hipóxicos.
- **Daño vascular.** El daño de las células endoteliales, que son moderadamente sensibles a la radiación, puede causar un estrechamiento u oclusión del vaso sanguíneo que conduce a alteración de la curación, fibrosis y atrofia isquémica crónica. Estos cambios pueden aparecer meses o años después de la exposición (fig. 9-18). Los efectos tardíos en los tejidos con una baja tasa de proliferación celular como el cerebro, el riñón, el hígado, el músculo y el tejido subcutáneo, pueden incluir diversas lesiones como muerte celular, atrofia y fibrosis. Estos efectos se asocian con daño vascular y liberación de citocinas proinflamatorias en las áreas radiadas.

La figura 9-19 muestra las consecuencias globales de la exposición a la radiación. Estas consecuencias pueden variar de acuerdo con la dosis de radiación y el tipo de exposición. La tabla 9-7 enumera las dosis umbral estimadas para los efectos agudos de la radiación dirigida a órganos específicos; la tabla 9-8 muestra los síndromes causados por la exposición a diversas dosis de radiación corporal total.

Morfología. Las células que sobreviven al daño de la energía radiante muestran una amplia variedad de cambios estructurales en los cromosomas, incluyendo deleciones, roturas, translocaciones y fragmentación. El huso mitótico a menudo se vuelve desordenado, y pueden encontrarse poliploidía y

aneuploidía. Pueden aparecer tumefacción nuclear y condensación y agrupación de la cromatina; en ocasiones la membrana nuclear se rompe. Puede producirse apoptosis. Pueden observarse todas las formas de morfología nuclear anómala. Pueden aparecer células gigantes con núcleos pleomórficos o más de un núcleo y persistir durante años después de la exposición. A dosis extremadamente altas de energía radiante, los marcadores de muerte celular, como picnosis y lisis nuclear, aparecen rápidamente.

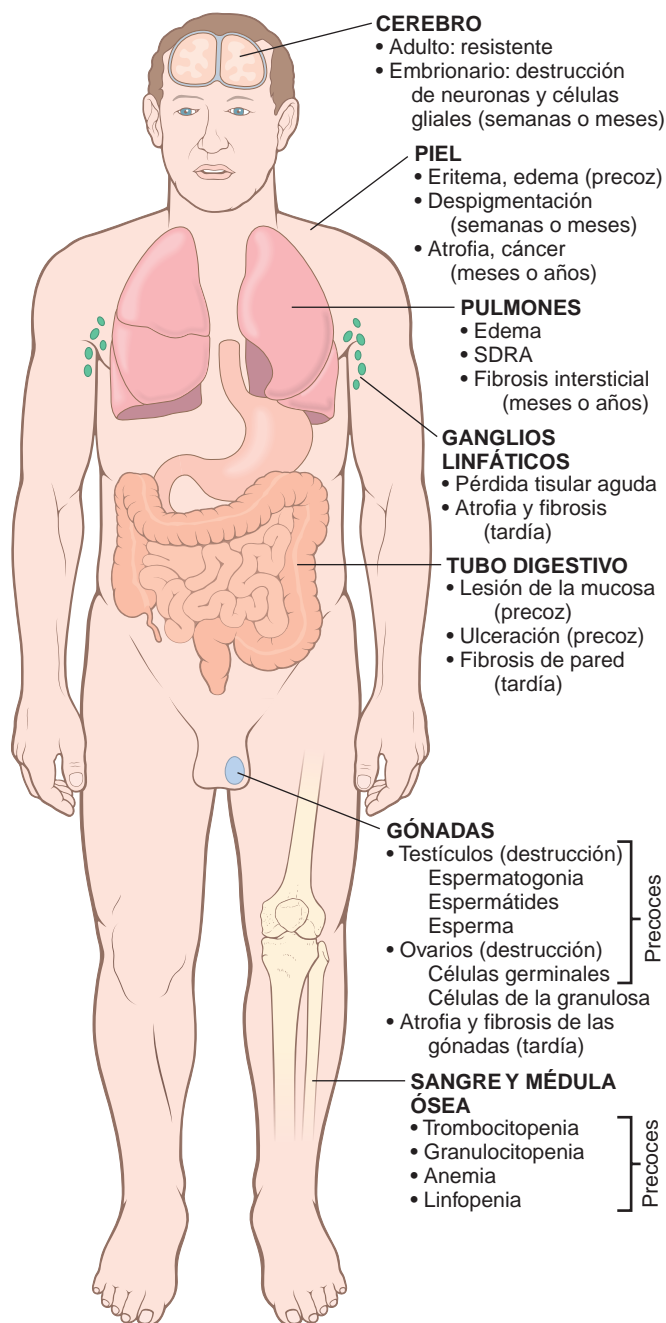


FIGURA 9-19 Visión general de las principales consecuencias morfológicas de la lesión por radiación. Los cambios precoces aparecen en unas horas o en unas semanas; los cambios tardíos ocurren en meses o años. SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

TABLA 9-7 Dosis umbral estimadas para los efectos agudos de la radiación en órganos específicos

Efecto sobre la salud	Órgano	Dosis (Sv)
Esterilidad transitoria	Testículos	0,15
Depresión de la hematopoyesis	Médula ósea	0,5
Efectos cutáneos reversibles (p. ej., eritema)	Piel	1-2
Esterilidad permanente	Ovarios	2,5-6
Pérdida de pelo transitoria	Piel	3-5
Esterilidad permanente	Testículos	3,5
Cataratas	Cristalino del ojo	5

A nivel del microscopio óptico, los cambios vasculares y la fibrosis intersticial son prominentes en los tejidos radiados (fig. 9-20). Durante el período posradiación inmediato, los vasos pueden mostrar sólo dilatación. Con el tiempo, o con dosis más altas, aparecen diversos cambios degenerativos, incluyendo tumefacción y vacuolización de las células endoteliales, o incluso disolución con necrosis total de las paredes de los pequeños vasos como capilares y vénulas. Los vasos afectados pueden romperse o trombosarse. Aún más tarde se observa proliferación de células endoteliales y hialinización del colágeno con engrosamiento de la media en los vasos radiados, dando lugar a un estrechamiento marcado o incluso obliteración de las luces vasculares. En este momento generalmente se hace evidente un incremento del colágeno intersticial en el campo radiado, que ocasiona cicatrización y contracturas.

Radiación corporal total. La exposición de grandes áreas del cuerpo a dosis incluso muy pequeñas de radiación puede tener efectos devastadores. Las dosis por debajo de 1 Sv producen síntomas mínimos o nulos. Sin embargo, un grado de exposición más importante puede causar efectos sobre la salud conocidos como síndromes agudos por radiación, que a dosis progresivamente más altas afectan los sistemas hematopoyético, digestivo y nervioso central. Los síndromes asociados con la exposición corporal total a la radiación ionizante se presentan en la tabla 9-8.

Efectos agudos sobre el sistema hematopoyético y linfoide. Los sistemas hematopoyético y linfoide son extremadamente susceptibles a la lesión por radiación y merecen atención especial. Con dosis altas y grandes campos de exposición puede aparecer linfo-

penia grave horas después de la radiación, junto con disminución de tamaño de los ganglios linfáticos y el bazo. La radiación destruye directamente los linfocitos, tanto de la sangre circulante como de los tejidos (ganglios, bazo, timo, intestino). Con dosis subletales de radiación, la regeneración de precursores viales es rápida, conduciendo a la restauración del recuento normal de linfocitos en sangre en semanas o meses. Los *precursores hematopoyéticos de la médula ósea* también son bastante sensibles a la energía radiante, que produce una aplasia medular dosis-dependiente. Las dosis muy altas de radiación matan las células madre medulares e inducen aplasia permanente (anemia aplásica), mientras que con dosis más bajas la aplasia es transitoria. El *recuento de granulocitos* circulantes puede elevarse inicialmente pero comienza a caer hacia el final de la primera semana. Durante la segunda semana pueden alcanzarse recuentos próximos a cero. Si el paciente sobrevive, la recuperación del recuento normal de granulocitos puede requerir de 2 a 3 meses. Las *plaquetas* se afectan de forma similar, y el nadir del recuento aparece algo más tarde que el de granulocitos; la recuperación se retarda de forma similar. Los recuentos de eritrocitos caen y aparece anemia después de 2 a 3 semanas, pudiendo persistir durante meses.

Fibrosis. Una consecuencia frecuente de la radioterapia para el cáncer es el desarrollo de fibrosis en los tejidos incluidos en el campo radiado (v. fig. 9-20). La fibrosis puede aparecer semanas o meses después de la irradiación como consecuencia de la sustitución de las células parenquimatosas muertas por tejido conjuntivo, conduciendo a la formación de cicatrices y adherencias (v. capítulo 3). El daño vascular, la muerte de células madre tisulares y la liberación de citocinas y quimiocinas que promueven una reacción inflamatoria y activación fibroblástica son los principales factores que contribuyen al desarrollo de fibrosis inducida por radiación (figs. 9-21 y 9-22). Las localizaciones frecuentes de fibrosis después de tratamiento con radiación son los pulmones, las glándulas salivales después de radioterapia para los cánceres de cabeza y cuello, y las áreas colorrectal y pélvica después del tratamiento del cáncer de próstata.

Daño del ADN y carcinogenia. La radiación ionizante puede causar múltiples tipos de daño del ADN, incluyendo lesión de una sola base, roturas de hebra simple y doble, y enlaces cruzados ADN-proteína. En las células que sobreviven, los defectos sencillos pueden repararse mediante varios sistemas enzimáticos presentes en las células de los mamíferos (v. capítulo 7). Sin embargo, *el daño más serio del ADN es el causado por las roturas de doble hebra (RDH)*. En las células de los mamíferos hay dos tipos de mecanismos que pueden reparar las RDH: *la recombinación homóloga y la unión de extremos no homólogos (UENH)*, siendo la UENH la vía de reparación más frecuente. La reparación del ADN a través de la UENH a menudo produce mutaciones, incluyendo delecciones cortas o duplica-

TABLA 9-8 Efectos de la radiación ionizante corporal total

	0-1 Sv	1-2 Sv	2-10 Sv	10-20 Sv	>50 Sv
Principal localización de la lesión	Ninguna	Linfocitos	Médula ósea	Intestino delgado	Cerebro
Principales signos y síntomas	Ninguno	Granulocitopenia moderada Linfopenia	Leucopenia, hemorragia, pérdida de pelo, vómitos	Diarrea, fiebre, desequilibrio electrolítico, vómitos	Ataxia, coma, convulsiones, vómitos
Tiempo de desarrollo	—	1 día a 1 semana	2-6 semanas	5-14 días	1-4 h
Letalidad	Ninguna	Ninguna	Variable (0 a 80%)	100%	100%

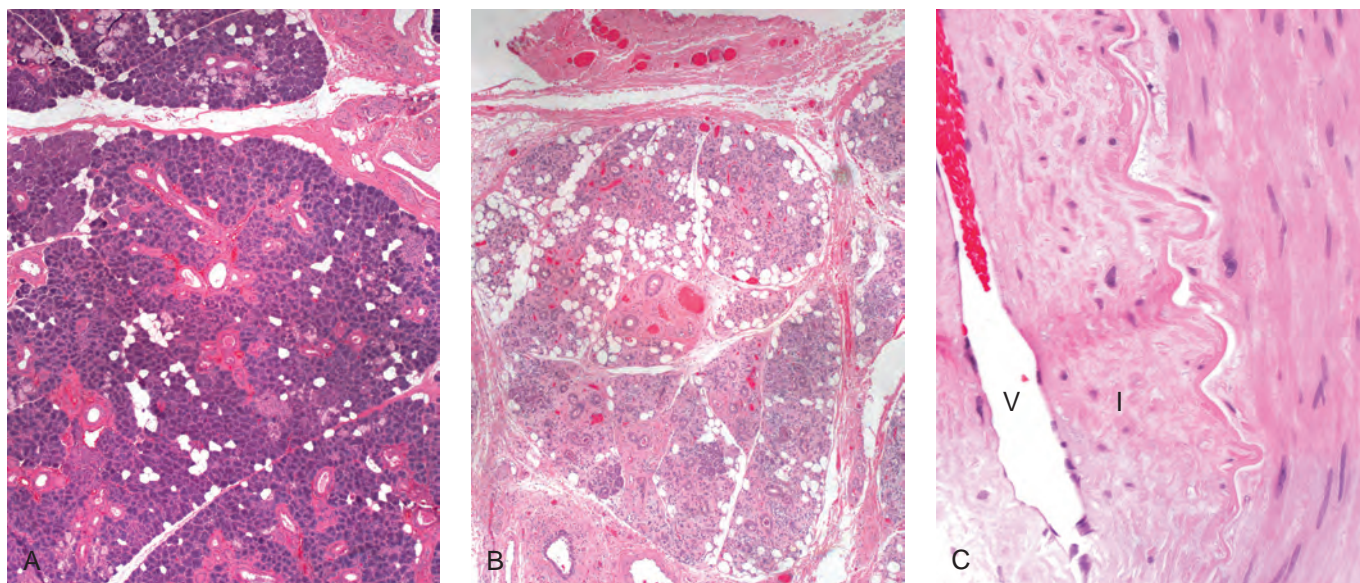


FIGURA 9-20 Fibrosis y cambios vasculares en las glándulas salivales producidos por radioterapia en la región del cuello. **A.** Glándula salival normal. **B.** Fibrosis causada por radiación. **C.** Fibrosis y cambios vasculares consistentes en engrosamiento de la fibrointima y esclerosis arteriolar. I, íntima engrosada; V, luz del vaso. (Por cortesía de la Dra. Melissa Upton, Department of Pathology, University of Washington, Seattle, WA.)

ciones, o aberraciones cromosómicas groseras como translocaciones e inversiones. Si la replicación de las células que contienen RDH no es detenida por los puntos de control del ciclo celular (v. capítulo 3), las células con daño cromosómico persisten y pueden iniciar la carcinogénesis muchos años después. Más recientemente, se ha reconocido que estas células anómalas también pueden tener un «efecto transeúnte», esto es, pueden promover el crecimiento de las células circundantes no radiadas a través de la producción de factores de crecimiento y citocinas.^{42,43} Los efectos transeúntes se denominan efectos no diana de la radiación.

Riesgos de cáncer por la exposición a un bajo nivel de radiación. Cualquier célula capaz de división que ha sufrido una mutación tiene el potencial de hacerse cancerosa. Por tanto, puede producirse un aumento de incidencia de neoplasias en cualquier órgano después

de la exposición a la radiación ionizante. El nivel de radiación requerido para incrementar el riesgo de desarrollo de cáncer es difícil de determinar, pero existe poca duda de que las exposiciones agudas o prolongadas que dan lugar a dosis de más 100 mSv causan consecuencias serias incluyendo cáncer.⁴⁴ Esto está documentado por el aumento de incidencia de leucemias y tumores en varias localizaciones (como tiroides, mama y pulmones) en supervivientes de las bombas atómicas de Hiroshima y Nagasaki; el elevado número de cánceres de tiroides en los supervivientes del accidente de Chernobyl; la alta incidencia de tumores tiroideos y la elevada frecuencia de leucemias y malformaciones congénitas en los habitantes de las Islas Marshall expuestos a lluvia radiactiva nuclear; y el desarrollo de «cánceres secundarios» como leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico, linfoma de Hodgkin y tumores sólidos, en

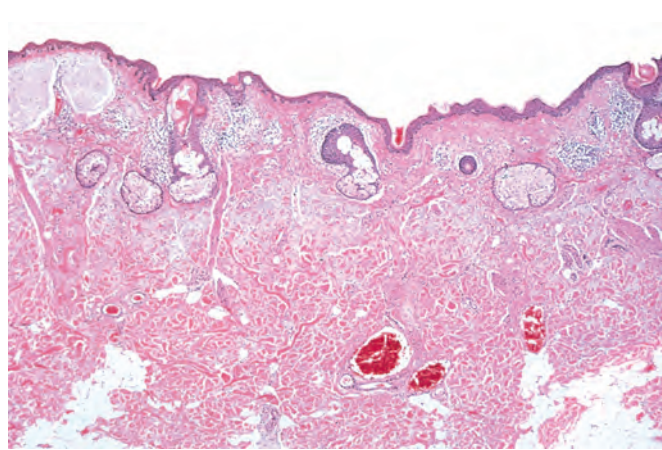


FIGURA 9-21 Dermatitis crónica por radiación con atrofia de la epidermis, fibrosis dérmica y telangiectasia de los vasos sanguíneos subcutáneos. (American Registry of Pathology © 1990.)

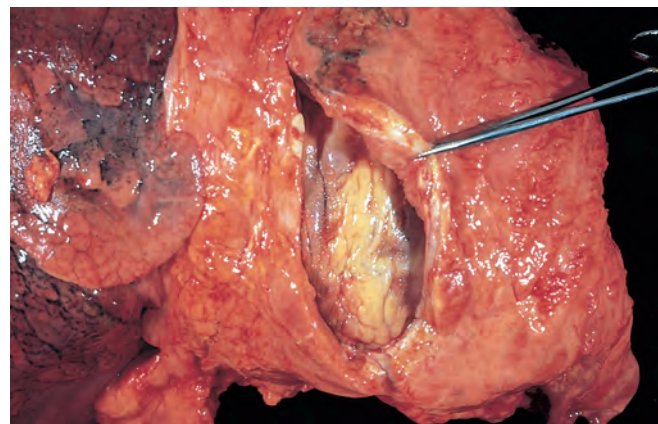


FIGURA 9-22 Fibrosis mediastínica extensa tras radioterapia por carcinoma de pulmón. Obsérvese el pericardio marcadamente engrosado. (Tomado de la colección académica de Department Pathology, Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

individuos que recibieron radioterapia por cánceres infantiles. Los riesgos de cáncer a largo plazo causados por exposiciones a radiación en los límites de 5 a 100 mSv son mucho más difíciles de establecer, porque las determinaciones exactas de los riesgos requieren grandes grupos de población que varían entre 50.000 y 5 millones de personas.

La estimación de los riesgos de cáncer con niveles bajos de exposición a la radiación ionizante se basa en parte en modelos que se extrapolan de dosis más elevadas. No obstante, para los rayos X y los rayos gamma existe una buena evidencia de un incremento estadísticamente significativo del riesgo de cáncer a dosis agudas mayores de 50 mSv y evidencias «razonables» para dosis agudas mayores de 5 mSv. Para exposiciones prolongadas, los valores aproximados sugeridos son mayores de 100 mSv (buena evidencia para un incremento del riesgo estadísticamente significativo) y 50 mSv (evidencia razonable de incremento del riesgo). Como comparación, una radiografía simple de tórax posteroanterior, una radiografía de tórax lateral y una tomografía computarizada de tórax emiten dosis efectivas a los pulmones de 0,01, 0,15 y 10 mSv, respectivamente.⁴⁵

El aumento de riesgo de desarrollo de cáncer también puede asociarse a las exposiciones profesionales. El gas radón es un producto ubicuo de la desintegración espontánea del uranio. Sus efectos carcinogénicos se atribuyen en gran medida a dos productos de desintegración, el polonio 214 y 218 (o «hijas del radón») que emiten partículas alfa. El polonio 214 y 218 producidos a partir del radón inhalado tienden a depositarse en el pulmón, y la exposición crónica en mineros del uranio puede dar lugar a carcinomas de pulmón. Los riesgos también están presentes en casas en las que los niveles de radón son muy elevados, comparables a los que se encuentran en las minas. Sin embargo, existen pocas pruebas o ninguna que sugieran que el radón contribuye al riesgo de cáncer de pulmón en el domicilio promedio. Entre otros isótopos del polonio, el polonio 210 llamó la atención de la opinión pública en noviembre de 2006 con el uso muy publicitado de este isótopo para matar a un individuo en Inglaterra. Por razones históricas, también mencionamos aquí el desarrollo de sarcomas osteogénicos después de la exposición al radio en pintores de esferas de radio, químicos, radiólogos y pacientes expuestos al radio como tratamiento de varias dolencias, durante la primera parte del siglo xx.

Enfermedades nutricionales

La malnutrición, también denominada *malnutrición proteicocalórica* o MPC, es consecuencia de una ingestión inadecuada de proteínas y calorías o de deficiencias en la digestión o absorción de las proteínas, dando lugar a pérdida de grasa y tejido muscular, pérdida de peso, letargia y debilidad generalizada. Millones de personas en las naciones en desarrollo están malnutridas y famélicas o viven al borde cruel del hambre. En el mundo industrializado y, más recientemente, también en los países en desarrollo, la *obesidad* se ha convertido en un problema fundamental de salud pública, asociada con el desarrollo de enfermedades como diabetes y aterosclerosis.

Las secciones que siguen constituyen apenas una lectura superficial de los trastornos nutricionales. Se presta una atención particular a la MPC, la anorexia nerviosa y la bulimia, las deficiencias de vitaminas y oligoelementos minerales, la obesidad y una breve visión general de las relaciones de la dieta con la aterosclerosis y el cáncer. Otros nutrientes y problemas nutricionales se tratan en el contexto de enfermedades específicas.

INSUFICIENCIA DIETÉTICA

Una dieta adecuada debe proporcionar: 1) calorías suficientes en forma de hidratos de carbono, grasas y proteínas para las necesidades metabólicas diarias del cuerpo; 2) aminoácidos y ácidos grasos para ser utilizados como ladrillos para la síntesis de proteínas y lípidos estructurales y funcionales, y 3) vitaminas y minerales, que funcionan como coenzimas u hormonas en vías metabólicas vitales o, como en el caso del calcio y el fósforo, como componentes estructurales importantes. En la *malnutrición primaria* están ausentes en la dieta uno de estos componentes o todos. En cambio, en la *malnutrición secundaria* el aporte de nutrientes es adecuado, pero la malnutrición deriva de una ingesta insuficiente, malabsorción, afectación de la utilización o el almacenamiento, pérdida excesiva o aumento de la necesidad de nutrientes.

Existen varios trastornos que pueden conducir a insuficiencias dietéticas.

- **Pobreza.** Las personas sin hogar y los individuos ancianos y niños pobres a menudo sufren MPC, así como deficiencias de nutrientes oligoelementos. En los países pobres, la miseria, el fracaso de las cosechas, las muertes del ganado y la sequía, a menudo en tiempos de guerra y agitación política, crean el contexto para la malnutrición de niños y adultos.
- **Infecciones.** La MPC incrementa la susceptibilidad a muchas enfermedades infecciosas frecuentes. Inversamente, las infecciones tienen un efecto negativo sobre la nutrición,⁴⁶ estableciendo así un círculo vicioso.
- **Enfermedades agudas y crónicas.** La tasa metabólica basal se acelera en muchas enfermedades dando lugar a un aumento de los requerimientos diarios de todos los nutrientes. El fracaso en el reconocimiento de estas necesidades nutricionales puede retrasar la recuperación. *La MPC está presente a menudo en pacientes con enfermedades debilitantes como cánceres avanzados y sida* (comentado más tarde).
- **Alcoholismo crónico.** Las personas alcohólicas en ocasiones pueden sufrir MPC pero más frecuentemente tienen deficiencia de varias vitaminas, especialmente tiamina, piridoxina, folato y vitamina A, como resultado de deficiencia dietética, absorción gastrointestinal defectuosa, utilización y almacenamiento anómalo de nutrientes, aumento de las necesidades metabólicas y aumento de la velocidad de pérdida. La incapacidad para reconocer la probabilidad de deficiencia de tiamina en personas con alcoholismo crónico puede producir un daño cerebral irreversible (p. ej., encefalopatía de Wernicke, comentada en el capítulo 28).
- **Ignorancia e insuficiencia de los suplementos dietéticos.** Incluso las personas acomodadas pueden fallar a la hora de reconocer que los lactantes, adolescentes y mujeres gestantes tienen un incremento de las necesidades nutricionales. La ignorancia acerca del contenido nutricional de varios alimentos también es un factor que contribuye. Algunos ejemplos son: deficiencia de hierro en lactantes alimentados exclusivamente con dieta de leche artificial; el arroz pulido utilizado como base de la dieta puede carecer de cantidades adecuadas de tiamina; la falta de yodo a partir de los alimentos y el agua en regiones apartadas de los océanos, a menos que se aporten suplementos.
- **Restricción dietética autoimpuesta.** La *anorexia nerviosa*, la *bulimia* y otros trastornos alimentarios menos manifiestos afectan a muchos individuos que están preocupados por la imagen corporal y obsesionados por el peso (la anorexia y la bulimia se tratan después).

- **Otras causas.** Causas adicionales de malnutrición incluyen enfermedades digestivas y síndromes de malabsorción, enfermedades genéticas, tratamientos farmacológicos específicos (con bloqueo de la captación o utilización de nutrientes particulares) y la nutrición parenteral total.

MALNUTRICIÓN PROTEICOCALÓRICA (MPC)

La MPC grave es una enfermedad grave, a menudo mortal que afecta a los niños. Es frecuente en países de baja renta donde puede estar afectado el 25% de los niños, y donde es un factor principal en la elevada tasa de muerte entre los niños menores de 5 años de edad. En Nigeria, país de África occidental que sufrió una hambruna severa en 2005, los informes de Naciones Unidas calculan que hubo, respectivamente, 150.000 y 650.000 niños con malnutrición grave y moderada. En ese país, la malnutrición era una causa directa o indirecta de mortalidad en el 60% de los niños menores de 5 años. La disminución de la ingesta alimentaria también puede producirse debido a aumentos bruscos en los precios, como se observó en la primera mitad de 2008. En los países desarrollados, la MPC ocurre en pacientes ancianos y debilitados en residencias de ancianos y hospitales.

La malnutrición se determina de acuerdo con el índice de masa corporal (IMC, peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados). Se considera malnutrición un IMC inferior a 16 kg/m^2 (límite normal $18,5$ a 25 kg/m^2). De una forma más práctica, un niño cuyo peso es inferior al 80% del normal (proporcionado por tablas estándar) se considera malnutrido. Sin embargo, la pérdida de peso puede estar enmascarada por edema generalizado, como se comenta más tarde. Otros parámetros útiles son la evaluación de los depósitos grasos (grosor de los pliegues cutáneos), la masa muscular (reducción del perímetro del brazo) y las proteínas séricas (las determinaciones de albúmina y transferrina permiten valorar si el compartimento proteico visceral es adecuado).

Marasmo y kwashiorkor. En niños malnutridos, la MPC se manifiesta como una serie de síndromes clínicos, todos ellos caracterizados por una ingesta dietética inadecuada de proteínas y calorías para las necesidades corporales. Los dos extremos del espectro de síndromes de MPC se conocen como *marasmo* y *kwashiorkor*. Desde un punto de vista funcional, en el cuerpo existen dos compartimentos proteicos regulados de forma diferencial: el compartimento somático, representado por las proteínas de los músculos esqueléticos, y el compartimento visceral, representado por los depósitos proteicos en los órganos viscerales, principalmente el hígado. Como veremos, el compartimento somático está más gravemente afectado en el marasmo, y el compartimento visceral se depleciona de forma más grave en el *kwashiorkor*.

Se considera que un niño tiene *marasmo* cuando el peso disminuye a un 60% del normal para el sexo, la altura y la edad. Un niño *marasmático* sufre retraso del crecimiento y pérdida muscular, esta última resultante del catabolismo y depleción del compartimento proteico somático. Esto parece constituir una respuesta adaptativa que proporciona al cuerpo aminoácidos como fuente de energía. El compartimento proteico visceral, que supuestamente es más precioso y crítico para la supervivencia, sólo se depleciona de forma marginal, y por ello las concentraciones séricas de albúmina son normales o están sólo ligeramente reducidas. Además de las proteínas musculares, también se moviliza y utiliza como combustible la grasa subcutánea. La producción de leptina (comentada en la «Obesidad») es baja, lo que puede estimular el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal para producir altas cantidades de cortisol que contribuyen a

la lipólisis. Con esta pérdida de músculo y grasa subcutánea, las extremidades están emaciadas; en comparación, la cabeza parece demasiado grande para el cuerpo (fig. 9-23A). Están presentes anemia y manifestaciones de deficiencias vitamínicas múltiples, y existe evidencia de *deficiencia inmunitaria*, particularmente de la inmunidad mediada por células T. Por ello, generalmente sufren infecciones concomitantes que imponen demandas nutricionales adicionales. Lamentablemente, las imágenes de niños muertos o casi muertos con marasmo se han convertido casi en rutina en los reportajes de televisión y prensa sobre hambruna y desastres en varias áreas del mundo.

El *kwashiorkor* ocurre cuando la privación de proteínas es relativamente mayor que la reducción en las calorías totales (fig. 9-23B). Esta es la forma más frecuente de MPC observada en niños africanos que han sido destetados demasiado precozmente y posteriormente alimentados casi exclusivamente con una dieta de hidratos de carbono (el nombre *kwashiorkor* deriva de la lengua *ga* de Ghana que describe la enfermedad de un bebé debida a la llegada de otro niño). La prevalencia de *kwashiorkor* también es elevada en los países empobrecidos del sureste de Asia. Pueden aparecer formas menos graves en todo el mundo en personas con estados diarreicos crónicos en que no se absorben las proteínas, o que tienen pérdida crónica de proteínas debido a trastornos como enteropatías pierde-proteínas, síndrome nefrótico o después de quemaduras extensas. En EE. UU. se han comunicado casos de *kwashiorkor* resultantes de dietas de moda o sustitución de la leche por bebidas de arroz.

En el *kwashiorkor*, la marcada privación proteica se asocia con pérdida grave del compartimento proteico visceral, y la hipoalbuminemia resultante da lugar a edema generalizado o postural (fig. 9-23B). La pérdida de peso en estos pacientes está enmascarada por el aumento de retención de líquidos. En contraste adicional con el marasmo, existe una preservación relativa de la grasa subcutánea y la masa muscular. Los niños con *kwashiorkor* tienen lesiones cutáneas características, con zonas alternantes de hiperpigmentación, áreas de descamación e hipopigmentación, dándole un aspecto de «pintura desconchada». Los cambios del pelo incluyen pérdida global del color o bandas alternantes de pelo claro y más oscuro. Otras características que diferencian el *kwashiorkor* del marasmo incluyen hígado graso aumentado de tamaño (resultante de disminución de la síntesis del componente proteico transportador de las lipoproteínas), y desarrollo de apatía, indiferencia y pérdida de apetito. Es probable que estén presentes deficiencias vitamínicas, al igual que defectos de la inmunidad e infecciones secundarias. Como ya se ha comentado, el marasmo y el *kwashiorkor* son dos extremos de un espectro, y existe una considerable superposición entre estos trastornos.

La MPC secundaria a menudo se desarrolla en pacientes crónicamente enfermos, ancianos y encamados. Para determinar el estado nutricional de las personas ancianas con frecuencia se utiliza un cuestionario de 18 preguntas conocido como Mininutritional Assessment (MNA). Se calcula que más del 50% de los ancianos que viven en residencias en EE. UU. están malnutridos. Una pérdida de peso mayor del 5% asociada con MPC incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes de residencias casi hasta en cinco veces. Los signos más obvios de MPC secundaria incluyen: 1) depleción de grasa subcutánea en los brazos, la pared torácica, los hombros o las regiones metacarpianas; 2) atrofia de los músculos cuádriceps femoral y deltoides, y 3) edema maleolar o sacro. Los pacientes malnutridos encamados u hospitalizados tienen un riesgo aumentado de infección, sepsis, deterioro de curación de las heridas y muerte tras cirugía.



FIGURA 9-23 Malnutrición infantil. **A.** Marasmo. Obsérvese la pérdida de masa muscular y grasa subcutánea; la cabeza parece demasiado grande para el cuerpo emaciado. **B.** Kwashiorkor. El lactante muestra edema generalizado, que se observa como ascitis e hinchazón de la cara, las manos y las piernas. (**A**, tomado de Clinic Barak, Reisebericht Kenya.)

Morfología. Los cambios anatómicos centrales en la MPC son: 1) insuficiencia del crecimiento; 2) edema periférico en el *kwashiorkor*, y 3) pérdida de grasa corporal y atrofia del músculo, más marcadas en el marasmo.

En el *kwashiorkor*, pero no en el marasmo, el **hígado** está aumentado de tamaño y graso; la cirrosis sobreañadida es rara.

En el *kwashiorkor* (raramente en el marasmo) el **intestino delgado** muestra una disminución del índice mitótico en las criptas glandulares, asociada con atrofia mucosa y pérdida de vellosidades y microvellosidades. En estos casos ocurre una pérdida concomitante de enzimas del intestino delgado, que se manifiesta más a menudo como una deficiencia de disacaras. Por ello, los lactantes con *kwashiorkor* pueden no responder inicialmente a dietas completas basadas en leche. Con tratamiento los cambios de la mucosa son reversibles.

La **médula ósea** puede estar hipoplásica tanto en el *kwashiorkor* como en el marasmo, principalmente como consecuencia del número reducido de precursores eritrocitarios. La sangre periférica generalmente revela anemia leve a moderada, que a menudo tiene un origen multifactorial; pueden contribuir las deficiencias nutricionales de hierro, folato y proteínas, así como los efectos supresores de la infección (anemia de enfermedad crónica). Dependiendo del factor predominante, los eritrocitos pueden ser microcíticos, normocíticos o macrocíticos.

Algunos han comunicado que el **encéfalo** de los lactantes nacidos de madres malnutridas y que sufren MPC durante los primeros 1 o 2 años de vida, muestra atrofia cerebral, un número reducido de neuronas y afectación de la mielinización de la sustancia blanca.

Pueden estar presentes muchos **otros cambios**, incluyendo: 1) atrofia tímica y linfoides (más marcada en el *kwashiorkor* que en el marasmo); 2) alteraciones anatómicas inducidas por infecciones intercurrentes, particularmente por todas las clases de gusanos y otros parásitos endémicos, y 3) deficiencias de otros nutrientes necesarios como yodo y vitaminas.

Caquexia. La MPC es una complicación frecuente en pacientes con sida o cánceres avanzados, y en estos contextos se conoce como *caquexia*. La caquexia aparece aproximadamente en el 50% de los pacientes con cáncer, más frecuentemente en individuos con cánceres gastrointestinales, pancreáticos y pulmonares, y es responsable de cerca del 30% de las muertes por cáncer. Es un trastorno muy debilitante caracterizado por pérdida de peso extrema, fatiga, atrofia muscular, anemia, anorexia y edemas. La mortalidad generalmente es consecuencia de atrofia del diafragma y otros músculos respiratorios. Las causas precisas de la caquexia no se conocen, pero está claro que las sustancias que segregan los tumores y las respuestas del anfitrión contribuyen a su desarrollo (fig. 9-24). Las sustancias inductoras de caquexia producidas por los tumores incluyen:

- **PIF (factor inductor de proteólisis)**, que es un polipéptido glucosilado excretado en la orina de pacientes con pérdida de peso que tienen cánceres de páncreas, mama, colon y otros.
- **LMF (factor movilizador de lípidos)**, que incrementa la oxidación de los ácidos grasos, y citocinas proinflamatorias como TNF (originalmente conocido como caquectina), interleucina-2 (IL-2) e IL-6. El TNF y la IL-6 desencadenan una respuesta de fase aguda por el anfitrión, incrementando la secreción de proteína C reactiva y fibrinógeno, y disminuyendo las concentraciones plasmáticas de albúmina.

*El factor inductor de proteólisis (PIF) y las citocinas proinflamatorias causan alteración del músculo esquelético a través de la activación de la vía de la ubiquitina proteosómica inducida por NF-κB, conduciendo a la degradación de las cadenas pesadas de miosina.*⁴⁷ La inducción de la vía de ubiquitina proteosómica implica la producción de dos ubiquitina ligasas específicas del músculo, MuRF1 (músculo del dedo ANULAR-1) y MAFBx (atrofia muscular F-box, o atroglina-1). Datos más recientes también implican alteraciones de la membrana miofibrilar del músculo esquelético con *pérdida de distrofina causada por alteraciones del complejo distrofina-glucoproteína* (v. fig. 9-24) como contribución a la atrofia muscular, a través de un mecanismo similar al que ocurre en algunas distrofias musculares.⁴⁸

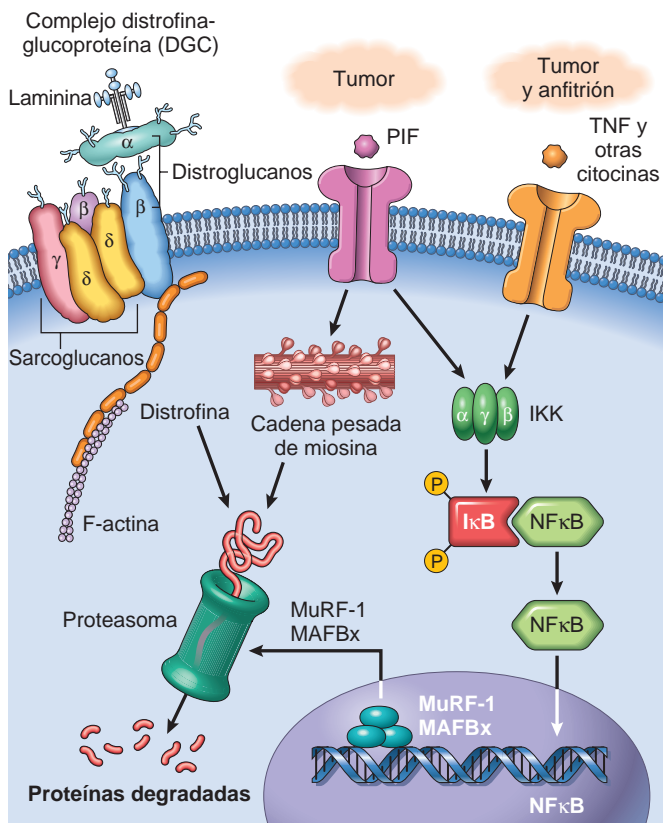


FIGURA 9-24 Mecanismos de la caquexia cancerosa. La figura ilustra tres mecanismos que causan atrofia muscular y degradación muscular que conducen a caquexia: 1) el factor inductor de proteólisis (PIF) producido por los tumores degrada la cadena pesada de miosina a través del proteasoma, causando atrofia muscular; 2) el TNF y otras citocinas producidas por los tumores y el anfitrión activan NF-κB e inician la transcripción de las ubiquitina ligasas MAFBx y MuRF1, contribuyendo a la fragmentación proteica, y 3) las alteraciones en el complejo distrofina-glucoproteína que conducen a la degradación de la distrofina por el proteasoma también participan en la atrofia muscular de la caquexia.

ANOREXIA NERVIOSA Y BULIMIA

La *anorexia nerviosa* es una inanición autoinducida que da lugar a una pérdida de peso marcada; la *bulimia* es un trastorno en el cual el paciente se da atracones y después se induce el vómito. La anorexia nerviosa se asocia a la mortalidad más alta entre todos los trastornos psiquiátricos. La bulimia es más frecuente que la anorexia nerviosa, y en general tiene un mejor pronóstico; se calcula que aparece en un 1-2% de las mujeres y en un 0,1% de los hombres, con una edad media de inicio de 20 años. Estos trastornos de la alimentación ocurren principalmente en mujeres jóvenes previamente sanas que han desarrollado una obsesión por la imagen corporal y la delgadez. Las bases neurobiológicas de estas enfermedades son desconocidas, pero se ha sugerido que el metabolismo alterado de la serotonina puede ser un componente importante.⁴⁹

Los hallazgos clínicos de la anorexia nerviosa son generalmente similares a los de la MPC grave. Además, los efectos sobre el sistema endocrino son prominentes. La *amenorrea*, resultante de la disminución de secreción de hormona liberadora de gonadotropina, y la consiguiente disminución de secreción de hormona luteinizante y de hormona foliculo-estimulante, es tan frecuente que su presencia es una característica diagnóstica del trastorno. Otros hallazgos frecuentes, relacionados con la disminución de liberación de hormonas

tiroideas, incluyen intolerancia al frío, bradicardia, estreñimiento y cambios en la piel y el pelo. Además, aparecen con frecuencia deshidratación y trastornos electrolíticos. La piel se vuelve seca y descamativa. La densidad ósea está reducida, más probablemente por la baja concentración de estrógenos, lo que imita la aceleración posmenopáusica de la osteoporosis. Pueden estar presentes anemia, linfopenia e hipoalbuminemia. Una complicación fundamental de la anorexia nerviosa (y también de la bulimia) es un aumento de susceptibilidad a arritmias cardíacas y muerte súbita como consecuencia de la hipopotasemia.

En la bulimia, las comilonas son la norma. Se ingieren grandes cantidades de comida, principalmente hidratos de carbono, sólo para seguirse de la inducción del vómito. Aunque las irregularidades menstruales son frecuentes, la amenorrea aparece en menos del 50% de las pacientes bulímicas, probablemente debido a que el peso y las concentraciones de gonadotropinas se mantienen próximos a los normales. Las principales complicaciones médicas se relacionan con la inducción continuada del vómito y el uso crónico de laxantes y diuréticos. Incluyen: 1) desequilibrios electrolíticos (hipopotasemia) que predisponen al paciente a arritmias cardíacas; 2) aspiración pulmonar de contenido gástrico, y 3) ruptura esofágica y del cardias gástrico. No obstante, no existen signos ni síntomas que sean específicos de bulimia; el diagnóstico debe basarse en una valoración psicológica exhaustiva de la persona. Una tendencia reciente de los pacientes bulímicos ha sido la combinación de atracones de comida con ingesta elevada de alcohol. Huelga decir que los efectos combinados de la bulimia y el alcoholismo son devastadores.

DEFICIENCIAS VITAMÍNICAS

Para la salud son necesarias trece vitaminas; las vitaminas A, D, E y K son liposolubles, y todas las demás son hidrosolubles. La distinción entre vitaminas lipo- e hidrosolubles es importante. Las vitaminas liposolubles se almacenan más fácilmente en el cuerpo, pero pueden absorberse mal en los trastornos de malabsorción grasa, causados por trastornos de las funciones digestivas (comentados en el capítulo 17). Ciertas vitaminas pueden sintetizarse de forma endógena, la vitamina D a partir de esteroides precursores, la vitamina K y la biotina por la microflora intestinal y la niacina a partir del triptófano, un aminoácido esencial. A pesar de esta síntesis endógena, el aporte dietético de todas las vitaminas es esencial para la salud.

Una deficiencia de vitaminas puede ser primaria (de origen dietético) o secundaria debida a trastornos de la absorción intestinal, el transporte en la sangre, el almacenamiento en los tejidos o la conversión metabólica. En los siguientes apartados se presentan las vitaminas A, D y C con cierto detalle debido a la amplia variedad de sus actividades y de los cambios morfológicos de los estados deficitarios. Esto se sigue de la presentación en forma tabular de las principales consecuencias de las deficiencias de las vitaminas restantes (E, K y complejo B) y algunos minerales esenciales. Sin embargo, debe subrayarse que la deficiencia de una única vitamina es infrecuente, y que a la MPC pueden asociarse deficiencias vitamínicas aisladas o múltiples.

Vitamina A

La vitamina A es el nombre dado a un grupo de compuestos relacionados que incluyen *retinol* (alcohol de vitamina A), *retinal* (aldehído de vitamina A) y *ácido retinoico* (ácido de vitamina A), que tienen actividades biológicas similares. Retinol es el nombre químico dado a la vitamina A. Es la forma de transporte y, como éster de retinol, también

la forma de almacenamiento. El término genérico *retinoides* incluye la vitamina A y sus diversas formas y las sustancias químicas tanto naturales como sintéticas que están relacionadas estructuralmente con la vitamina A, pero que pueden no tener necesariamente actividad biológica similar a la vitamina A.⁵⁰ Los alimentos de origen animal como hígado, pescado, huevos, leche y mantequilla son fuentes dietéticas importantes de vitamina A preformada. Los vegetales amarillos y de hoja verde como zanahorias, calabacines y espinacas aportan grandes cantidades de carotenoides, que son provitaminas que pueden metabolizarse hasta vitamina A activa en el cuerpo. Los carotenoides contribuyen aproximadamente con un 30% de la vitamina A de la dieta humana; el más importante de estos es el β -caroteno, que se convierte eficazmente en vitamina A. El aporte dietético recomendado de vitamina A se expresa en equivalentes de retinol para tener en cuenta tanto la vitamina A preformada como el β -caroteno.

La vitamina A es una vitamina liposoluble y su absorción requiere bilis, enzimas pancreáticas y cierto nivel de actividad antioxidante en los alimentos. El retinol (que generalmente se ingiere como éster de retinol) y el β -caroteno se absorben en el intestino, donde el β -caroteno se convierte en retinol (fig. 9-25). Después el retinol se transporta en los quilomicrones hasta el hígado para su esterificación y almacenamiento. La captación en las células hepáticas tiene lugar a través del receptor de apolipoproteína E. Más del 90% de las reservas de vitamina A del cuerpo están almacenadas en el hígado, predominantemente en las células estrelladas perisinusoidales (de Ito). En personas sanas que consumen una dieta adecuada, estas reservas son suficientes para cubrir las demandas del cuerpo durante al menos 6 meses. Los ésteres de retinol almacenados en el hígado pueden movilizarse; antes de su liberación, el retinol se une a una proteína transportadora de retinol específica (RBP) que se sintetiza en el hígado. La captación de retinol/RBP en los tejidos periféricos depende de receptores de superficie celular específicos para la RBP.⁵¹ Después de la captación, el retinol se une a una RBP celular, y la RBP se libera de nuevo hacia la sangre. El retinol puede almacenarse en los tejidos periféricos como éster de retinol u oxidarse para formar ácido retinoico. El ácido retinoico tiene efectos importantes en la diferenciación y el crecimiento epitelial.

Función. En el hombre, las principales funciones de la vitamina A son las siguientes:

- **Mantenimiento de la visión normal.** El *proceso visual* implica cuatro formas de pigmentos que contienen vitamina A: la rodopsina de los bastones, el pigmento más fotosensible y por tanto importante cuando hay luz escasa, y tres yodopsinas de los conos responsables de los colores específicos con la luz brillante. La síntesis de rodopsina a partir del retinol implica: 1) oxidación a todo-*trans*-retinal; 2) isomerización a 11-*cis*-retinal, y 3) asociación covalente con la proteína transmembrana 7 del bastón, opsina, para formar rodopsina. Un fotón de luz causa isomerización del 11-*cis*-retinal a todo-*trans*-retinal, que se disocia de la rodopsina. Esto induce un cambio de conformación de la opsina que desencadena una serie de fenómenos a favor de corriente y genera un impulso nervioso que se transmite a través de las neuronas desde la retina hasta el cerebro. Durante la adaptación a la oscuridad, parte del todo-*trans*-retinal vuelve a convertirse en 11-*cis*-retinal, pero la mayoría se reduce hasta retinol y se pierde en la retina, dictando la necesidad de un aporte continuo.
- **Crecimiento y diferenciación celular.** La vitamina A y los retinoides tienen un importante papel en la diferenciación ordenada del epitelio secretor de moco; cuando existe un estado deficitario, el epitelio sufre metaplasia escamosa, diferenciándose hasta un

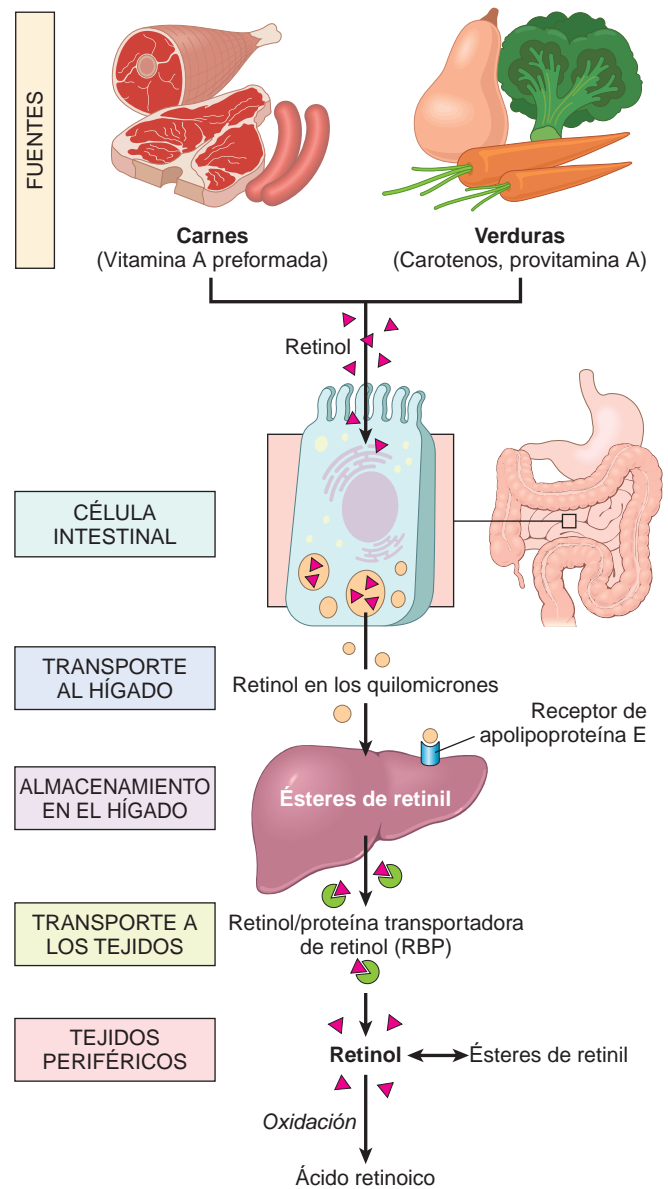


FIGURA 9-25 Metabolismo de la vitamina A.

epitelio queratinizado. La activación de los receptores de ácido retinoico (RAR) por sus ligandos causa la liberación de presores centrales y la formación obligada de heterodímeros con otro receptor de retinoides conocido como receptor X de retinoico (RXR). Tanto los RAR como los RXR tienen tres isoformas, α , β y γ . Los heterodímeros RAR/RXR se unen a elementos de respuesta al ácido retinoico localizados en la región promotora de los genes que codifican receptores para factores de crecimiento, genes supresores tumorales y proteínas segregadas. A través de estos efectos, los retinoides participan en el crecimiento y la diferenciación celular, el control del ciclo celular y otras respuestas biológicas. El ácido todo-*trans*-retinoico, un ácido potente derivado de la vitamina A, es el que mayor afinidad tiene por los RAR en comparación con otros retinoides.⁵¹

- **Efectos metabólicos de los retinoides.** El receptor X de retinoico (RXR), que se cree es activado por el ácido 9-*cis* retinoico, puede formar heterodímeros con otros receptores nucleares, a manera de (como ya se ha comentado) receptores nucleares implicados

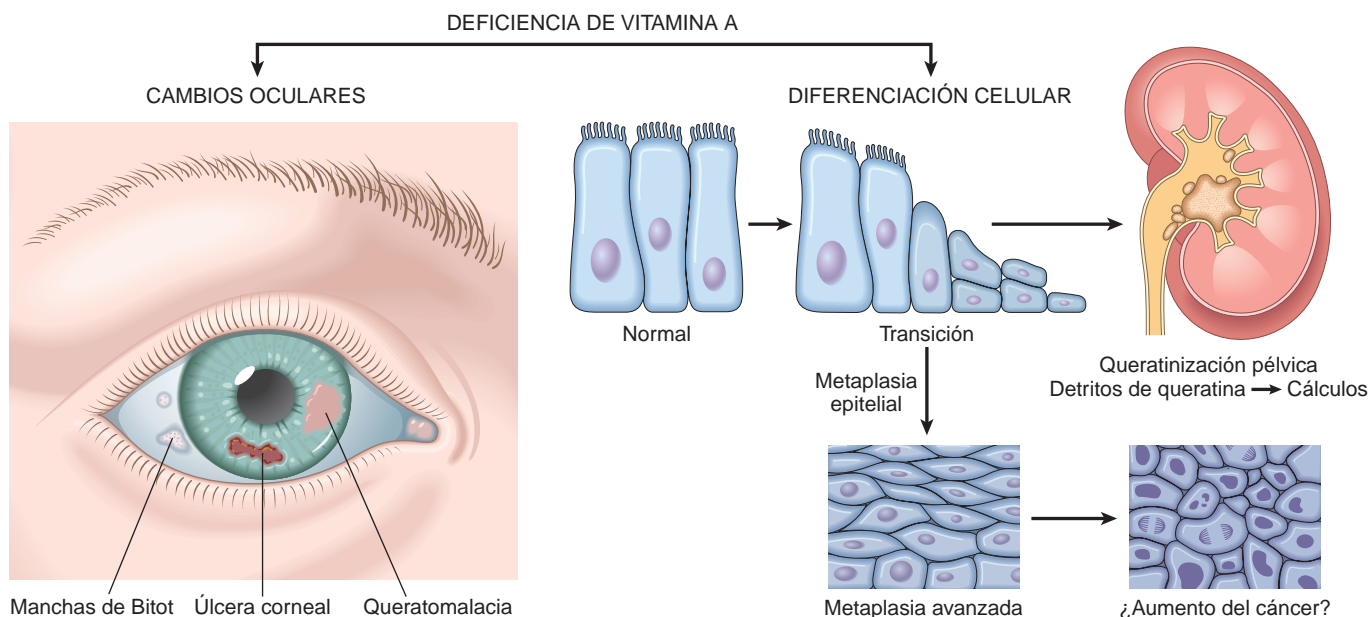


FIGURA 9-26 Deficiencia de vitamina A: sus principales consecuencias en el ojo y en la producción de metaplasia queratinizante de las superficies epiteliales especializadas, y su posible papel en la metaplasia epitelial. No se ilustran la ceguera nocturna ni la deficiencia inmunitaria.

en el metabolismo de fármacos, los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR) y receptores de vitamina D. Los PPAR son reguladores clave del metabolismo de los ácidos grasos, incluyendo la oxidación de ácidos grasos en el tejido graso y el músculo, la adipogénesis y el metabolismo de lipoproteínas. La asociación entre RXR y PPAR γ proporciona una explicación para los efectos metabólicos de los retinoides sobre la adipogénesis y la obesidad.⁵²

- **Resistencia del anfitrión a las infecciones.** Los suplementos de vitamina A pueden reducir la morbilidad de algunas formas de diarrea, y en niños preescolares con sarampión los suplementos pueden mejorar rápidamente el pronóstico clínico. El efecto beneficioso de la vitamina A sobre las enfermedades diarreicas puede estar relacionado con el mantenimiento y restablecimiento de la integridad del epitelio del intestino. Los efectos de la vitamina A sobre las infecciones también derivan en parte de su capacidad para estimular el sistema inmunitario, aunque los mecanismos no son totalmente claros. Las infecciones pueden reducir la biodisponibilidad de la vitamina A mediante inhibición de la síntesis de proteína transportadora de retinol en el hígado a través de la respuesta de fase aguda asociada con muchas infecciones. La caída en la proteína transportadora de retinol hepática produce una disminución de retinol circulante, que reduce la disponibilidad tisular de vitamina A.

Además, los retinoides, el β -caroteno y algunos carotenoides relacionados pueden funcionar como sustancias fotoprotectoras y antioxidantes.

Los retinoides se utilizan clínicamente para el tratamiento de trastornos cutáneos como acné grave y ciertas formas de psoriasis, y también en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda. En esta leucemia, una translocación (15:17) (v. capítulo 13) da lugar a la fusión de un gen *RARa* truncado en el cromosoma 17 con el gen *PML* del cromosoma 15. El gen de fusión codifica un RAR anómalo que bloquea la diferenciación celular mieloide. Las dosis farmacológicas de ácido

todo-*trans* retinoico vencen el bloqueo, haciendo que las células leucémicas se diferencien hacia neutrófilos que posteriormente mueren por apoptosis. Este «tratamiento de diferenciación» induce remisión en la mayoría de individuos con leucemia promielocítica aguda, y en combinación con otros fármacos quimioterápicos puede ser curativo. Un isómero diferente, el ácido 13-*cis* retinoico, se ha utilizado con cierto éxito en el tratamiento de los neuroblastomas en niños.

Deficiencia de vitamina A. La deficiencia de vitamina A aparece en todo el mundo como consecuencia de desnutrición general o como deficiencia secundaria en individuos con trastornos que causan malabsorción de las grasas. En niños, los depósitos de vitamina A se deplecionan por las infecciones, y la absorción de la vitamina es mala en lactantes recién nacidos. Los pacientes adultos con síndromes de malabsorción, como enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn y colitis, pueden desarrollar deficiencia de vitamina A junto con depleción de otras vitaminas liposolubles. La cirugía bariátrica y, en personas ancianas, el uso continuo de aceite mineral como laxante pueden conducir al déficit. Los efectos patológicos de la deficiencia de vitamina A se resumen en la figura 9-26.

Como ya se ha comentado, la vitamina A es un componente de la rodopsina y otros pigmentos visuales. No es sorprendente que una de las manifestaciones más precoces de la deficiencia de vitamina A sea la afectación de la visión, particularmente con luz reducida (*ceguera nocturna*). Otros efectos de la deficiencia están relacionados con la función de la vitamina A en el mantenimiento de la diferenciación de las células epiteliales. La deficiencia persistente da lugar a una serie de cambios que incluyen metaplasia y queratinización epitelial. Los cambios más devastadores ocurren en los ojos y se denominan *xerofthalmia* (ojo seco). Primero existe sequedad de la conjuntiva (xerosis conjuntival) a medida que el epitelio lagrimal y secretor de moco es sustituido por epitelio queratinizado. Esto se sigue de la acumulación de detritos de queratina en pequeñas placas opacas (*manchas de Bitot*) y, finalmente, de erosión de la superficie corneal áspera con reblandecimiento y destrucción de la córnea (*queratomalacia*) y ceguera total.

Además del epitelio ocular, el epitelio que recubre las vías respiratorias superiores y las vías urinarias es reemplazado por células escamosas queratinizadas (*metaplasia escamosa*). La pérdida del epitelio mucociliar de las vías respiratorias predispone a infecciones pulmonares secundarias, y la descamación de detritos de queratina en las vías urinarias predispone a cálculos renales y urinarios vesicales. La hiperplasia y la *hiperqueratinización de la epidermis* con taponamiento de los conductos de las glándulas anexiales pueden producir dermatosis folicular o papulosa. Otra consecuencia muy seria es la deficiencia inmunitaria, que es responsable de tasas de mortalidad más elevadas por infecciones frecuentes como sarampión, neumonía y diarrea infecciosa. En zonas del mundo donde la deficiencia de vitamina A es prevalente, los suplementos dietéticos reducen la mortalidad en cerca de un 20-30%.

Toxicidad de la vitamina A. El exceso de vitamina A, tanto a corto como a largo plazo, puede producir manifestaciones tóxicas, un punto de preocupación debido a las megadosis que ofrecen ciertos vendedores de suplementos. Las consecuencias de la hipervitaminosis A aguda fueron descritas por primera vez por Gerrit de Veer en 1597, el carpintero de un barco que quedó encallado en el Ártico, quien narraba en su diario los serios síntomas que desarrollaron él y otros miembros de la tripulación después de comer hígado de oso polar. ¡Con esta cautivadora historia en mente, el comedor aventurero debe ser consciente de que la toxicidad aguda de la vitamina A también se ha descrito en individuos que ingirieron hígado de ballenas, tiburones e incluso atún! Los síntomas de toxicidad aguda de la vitamina A incluyen cefalea, mareo, vómitos, estupor y visión borrosa, síntomas que puede confundirse con los de un tumor cerebral (seudotumor cerebral). La toxicidad crónica se asocia con pérdida de peso, anorexia, náuseas, vómitos y dolor óseo y articular. El ácido retinoico estimula la producción y actividad de los osteoclastos, lo que conduce a un aumento de la resorción ósea y un alto riesgo de fracturas. Aunque los retinoides sintéticos usados para el tratamiento del acné no se asocian con este tipo de trastornos, su uso en la gestación debe evitarse debido a los efectos teratogénicos bien establecidos de los retinoides.

Vitamina D

La principal función de la vitamina D liposoluble es el mantenimiento de una concentración plasmática adecuada de calcio y fósforo para el soporte de las funciones metabólicas, la mineralización ósea y la transmisión neuromuscular.⁵³ La vitamina D se requiere para la prevención de enfermedades óseas conocidas como el *raquitismo* (en niños cuyas epífisis no están aún cerradas), la *osteomalacia* (en adultos) y la *tetania hipocalcémica*. Este último trastorno es un estado convulsivo causado por una concentración extracelular insuficiente de calcio ionizado que se requiere para la excitación nerviosa normal y la relajación de los músculos. El raquitismo fue casi endémico en las grandes ciudades europeas y las zonas pobres de Nueva York y Boston a finales del siglo XIX. Aunque el aceite de hígado de bacalao fue reconocido por sus propiedades antirraquíticas en la primera parte de ese siglo, costó casi 100 años que fuera aceptado por la profesión médica como una sustancia preventiva eficaz (no ayudó que el aceite de hígado de bacalao consumido en los pueblos pescadores del norte de Europa, Escandinavia e Islandia fuera un líquido oscuro de olor nauseabundo).⁵⁴ Además de sus efectos sobre la homeostasis del calcio y el fósforo, la vitamina D tiene efectos sobre los tejidos no esqueléticos (los llamados efectos «no clásicos»).

Metabolismo de la vitamina D. La principal fuente de vitamina D para el hombre es su síntesis endógena en la piel mediante conversión fotoquímica de un precursor, el 7-dehidrocolesterol, a través de la energía de la luz UV solar o artificial en el rango de 290 a 315 nm (radiación UVB). La irradiación del 7-dehidrocolesterol forma *colecalfiferol*, conocido como *vitamina D₃*. Para simplificar usaremos el término vitamina D para referirnos a este compuesto. En condiciones normales de exposición solar, aproximadamente el 90% de los requerimientos de vitamina D derivan endógenamente del 7-dehidrocolesterol presente en la piel. Sin embargo, los individuos de piel oscura generalmente tienen un nivel más bajo de producción de vitamina D debido a la pigmentación melánica. Las fuentes dietéticas, como pescado de altura, plantas y cereales, contribuyen aproximadamente con un 10% de los requerimientos de vitamina D y dependen de una absorción intestinal adecuada de la grasa. En las plantas, la vitamina D está presente en su forma precursora (ergosterol) que se convierte en vitamina D en el cuerpo.

Los principales pasos del metabolismo de la vitamina D se resumen a continuación⁵⁵ y se muestran en la figura 9-27.

1. Síntesis fotoquímica de vitamina D a partir de 7-dehidrocolesterol en la piel y absorción de vitamina D de los alimentos y suplementos en el intestino
2. Unión de la vitamina D de ambas fuentes a α 1-globulina plasmática (*proteína transportadora de vitamina D o DBP*) y transporte al hígado
3. Conversión de vitamina D a 25-hidroxicolecalciferol (25-OH-D) en el hígado a través del efecto de 25-OHasas (25-hidroxilasas que incluyen CYP27A1 y otras CYP)
4. Conversión de 25-OH-D a 1,25-dihidroxitetrahidrovitamina D, [$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] en el riñón, la forma más activa de la vitamina D, a través de la actividad de la 1α -hidroxilasa

La producción de 1,25-dihidroxitetrahidrovitamina D en el riñón está regulada por tres mecanismos fundamentales (v. fig. 9-27): a) la *hipocalcemia estimula la secreción de hormona paratiroidea (PTH)* que a su vez aumenta la conversión de 25-OH-D a 1,25-dihidroxitetrahidrovitamina D mediante activación de la 1α -hidroxilasa; b) la *hipofosfatemia activa directamente la 1α -hidroxilasa*, aumentando la producción de 1,25-dihidroxitetrahidrovitamina D; c) *a través de un mecanismo de retroalimentación*, el aumento de las concentraciones de 1,25-dihidroxitetrahidrovitamina D regula negativamente su propia síntesis mediante inhibición de la actividad de 1α -hidroxilasa.

Mecanismos de acción. La 1,25-dihidroxitetrahidrovitamina D, la forma biológicamente activa de la vitamina D, se considera más bien una hormona esteroidea. Se une al *receptor de vitamina D de alta afinidad (VDR)* que se asocia con el ya mencionado RXR. Este complejo heterodimérico se une a elementos de respuesta a la vitamina D localizados en el promotor de los genes diana de la vitamina D. Los receptores para 1,25-dihidroxitetrahidrovitamina D están presentes en la mayoría de las células del cuerpo y transducen señales que regulan las concentraciones plasmáticas de calcio y fósforo a través de la acción sobre el intestino delgado, los huesos y los riñones. Más allá de su papel sobre la homeostasis esquelética, la vitamina D también tiene efectos inmunomoduladores y antiproliferativos. Más recientemente se ha propuesto que la 1,25-dihidroxitetrahidrovitamina D también puede actuar a través de mecanismos no genómicos que no requieren la transcripción de genes diana. Los mecanismos no genómicos pueden implicar la unión de 1,25-dihidroxitetrahidrovitamina D a un receptor de membrana de vitamina D, conduciendo a la activación de proteína cinasa C y apertura de los canales de calcio.⁵⁵

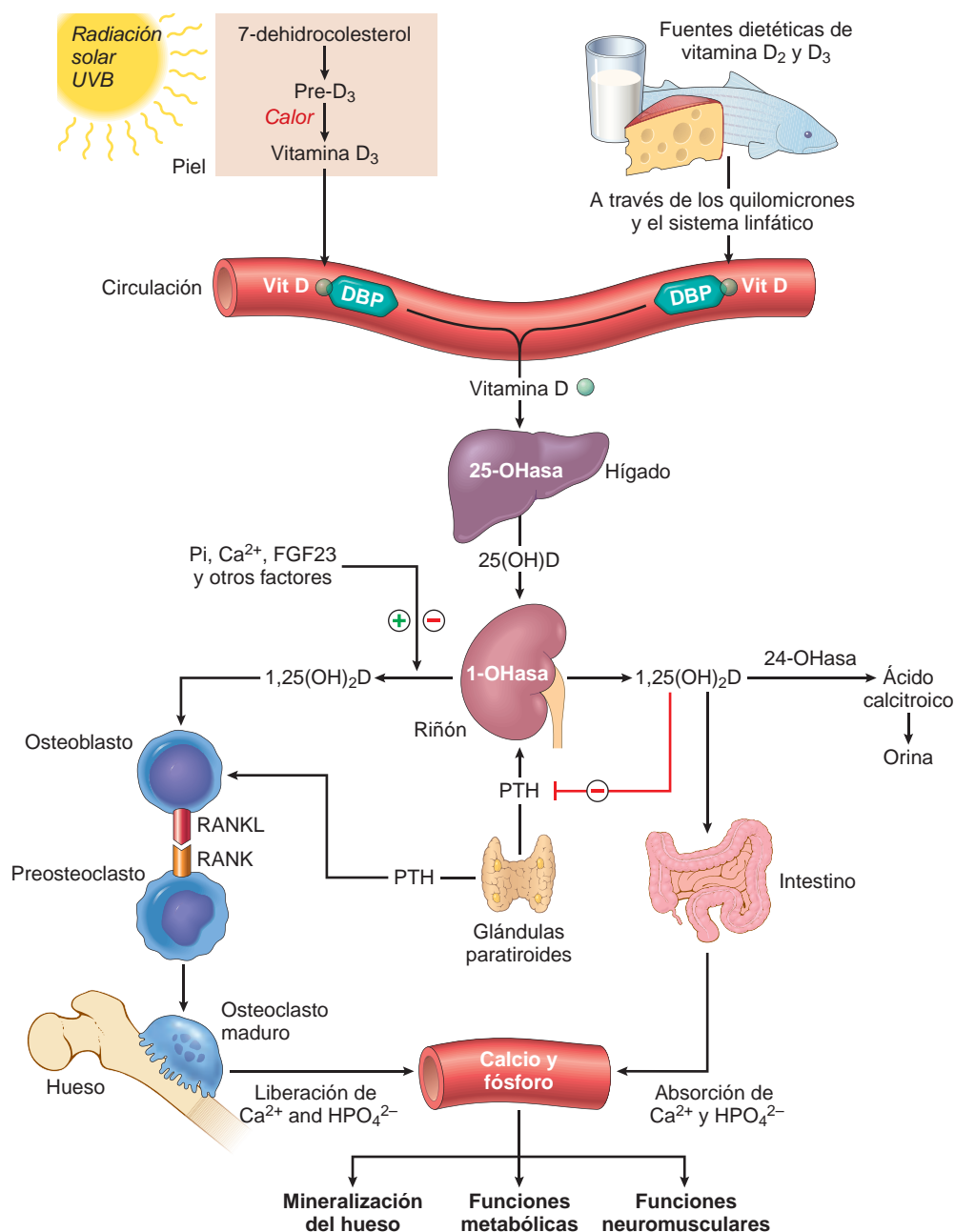


FIGURA 9-27 Metabolismo de la vitamina D. La vitamina D se produce a partir del 7-dehidrocolesterol en la piel o se ingiere con la dieta. En el hígado se convierte en 25(OH)D, y en el riñón en 1,25(OH)₂D (1,25-dihidroxit vitamina D), la forma activa de la vitamina. La 1,25(OH)₂D estimula la expresión de RANKL, un importante regulador de la maduración y función de los osteoclastos, en los osteoblastos, e intensifica la absorción intestinal de calcio y fósforo en el intestino. Véase el texto para mayor detalle. DBP, proteína transportadora de vitamina D (α -1-globulina).

Efectos de la vitamina D sobre la homeostasis del calcio y el fósforo. Las principales funciones de la 1,25-dihidroxit vitamina D sobre la homeostasis del calcio y el fósforo son las siguientes:

- **Estimulación de la absorción intestinal de calcio.** La 1,25-dihidroxit vitamina D estimula la absorción de calcio en el duodeno a través de la interacción de 1,25-dihidroxit vitamina D con el receptor nuclear de vitamina D y la formación de un complejo con RXR. El complejo se une a elementos de respuesta a la vitamina D y activa la transcripción de TRPV6 (un miembro de la familia vaniloide de receptores de potencial transitorio) que codifica un canal crítico de transporte del calcio.

- **Estimulación de la reabsorción de calcio en el riñón.** La 1,25-dihidroxit vitamina D incrementa el flujo de calcio al interior de los túbulos distales del riñón a través de un aumento de expresión de TRPV5, otro miembro de la familia vaniloide de receptores de potencial transitorio. La expresión de TRPV5 también está regulada por la PTH en respuesta a la hipocalcemia.⁵⁶
- **Interacción con la hormona paratiroidea (PTH) en la regulación del calcio sanguíneo.** La vitamina D mantiene el calcio y el fósforo en concentraciones sobresaturadas en el plasma. Las glándulas paratiroides tienen una función clave en la regulación de las concentraciones de calcio extracelular. Estas glándulas tienen un receptor de calcio que detecta cambios incluso pequeños en las

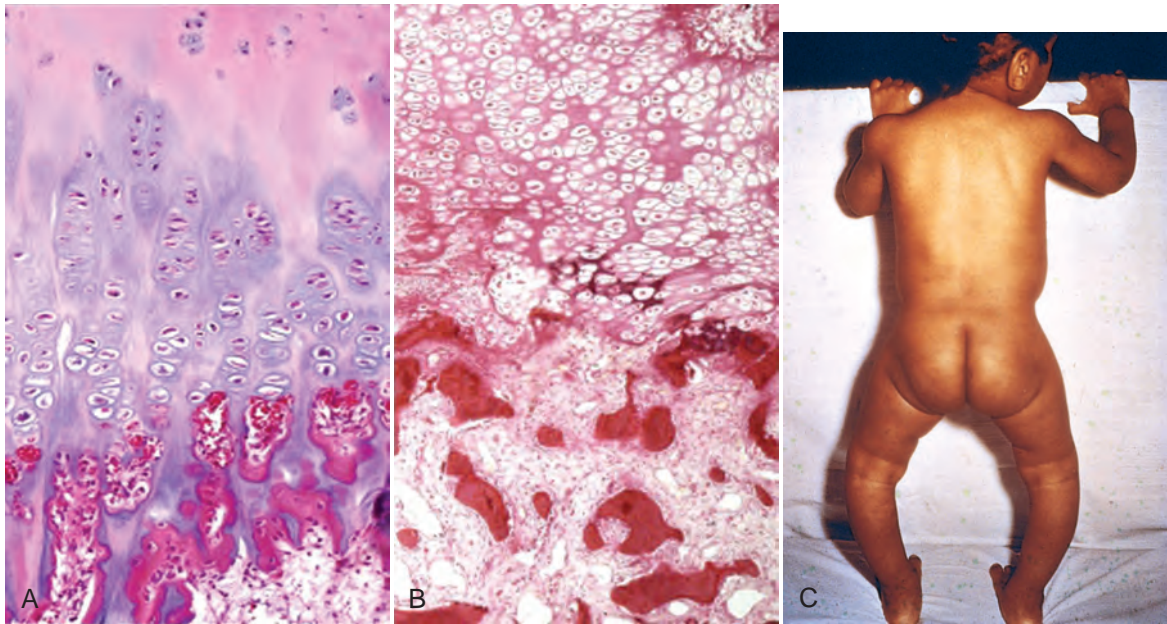


FIGURA 9-28 Raquitismo. **A.** Unión costocondral normal de un niño pequeño, que ilustra la formación de cartílago en empalizada y la transición ordenada desde el cartílago hasta el hueso nuevo. **B.** Detalle de una unión costocondral raquítica en la que se han perdido las empalizadas de cartílago. Las trabéculas más oscuras son hueso bien formado; las trabéculas más claras constan de osteoide no calcificado. **C.** Raquitismo, obsérvese el arqueamiento de las piernas debido a la formación de huesos mal mineralizados. (**B**, por cortesía de Dr. Andrew E. Rosenberg, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.)

concentraciones de calcio sanguíneo.⁵⁷ Además de sus efectos sobre la absorción de calcio en el intestino y los riñones ya descritos, tanto la 1,25-dihidroxitamina D como la hormona paratiroidea intensifican la expresión de RANKL (ligando del receptor activador de NF- κ B) en los osteoblastos. RANKL se une a su receptor (RANK) localizado en los preosteoclastos, induciendo la diferenciación de estas células a osteoclastos maduros (v. capítulo 26). A través de la secreción de ácido clorhídrico y la activación de proteasas como la cathepsina K, los osteoclastos disuelven el hueso y liberan calcio y fósforo a la circulación.

- **Mineralización del hueso.** La vitamina D contribuye a la mineralización de la matriz osteoide y del cartílago epifisario en la formación de los huesos planos y largos del esqueleto. Estimula los osteoblastos para que sinteticen la proteína transportadora de calcio, osteocalcina, implicada en el depósito de calcio durante el desarrollo óseo. Los huesos planos se desarrollan mediante la formación de hueso intramembranoso, en que las células mesenquimatosas se diferencian directamente a osteoblastos y sintetizan la matriz osteoide de colágeno en la cual se deposita el calcio. Los huesos largos se desarrollan mediante osificación endcondral, a través de la cual el cartílago en crecimiento de las placas epifisarias se mineraliza provisionalmente y después se resorbe progresivamente y es reemplazado por matriz osteoide que está mineralizada para crear hueso (fig. 9-28A).

Cuando se produce *hipocalcemia* en la deficiencia de vitamina D (fig. 9-29), la producción de PTH se eleva causando: 1) activación de la 1 α -hidroxilasa renal, incrementando la cantidad de vitamina D activa y la absorción de calcio; 2) aumento de la reabsorción de calcio a partir del hueso por los osteoclastos; 3) disminución de la excreción renal de calcio, y 4) aumento de la excreción renal de fosfato. El factor de crecimiento fibroblástico 23, que es producido por el hueso, forma parte de un grupo de sustancias conocidas como fos-

fatóninas, que bloquean la absorción de fosfato en el intestino y la reabsorción de fosfato en el riñón, causando un aumento de la excreción urinaria de fosfato. Aunque puede normalizarse la calcemia, la hipofosfatemia persiste, afectando la mineralización del hueso. El aumento de producción de factor de crecimiento fibroblástico 23 puede ser responsable de la osteomalacia inducida por tumores y de algunas formas de raquitismo hipofosfatémico.⁵⁸

Estados deficitarios. Los límites de referencia normales para la 25-(OH)-D circulante son de 20 a 100 ng/ml; concentraciones menores de 20 ng/ml constituyen una deficiencia de vitamina D.

El raquitismo en los niños en crecimiento (v. fig. 9-28C) y la osteomalacia en adultos son enfermedades esqueléticas de distribución mundial. Pueden derivar de dietas deficitarias en calcio y vitamina D, pero una causa igualmente importante de deficiencia de vitamina D es la exposición limitada a la luz solar. Esta afecta más a menudo a los habitantes de latitudes norte, pero puede ser un problema incluso en los países tropicales, en mujeres muy tapadas y en niños nacidos de madres que tienen gestaciones frecuentes seguidas de lactancia. En todas estas situaciones, la deficiencia de vitamina D puede prevenirse con una dieta rica en aceites de pescado. Otras causas menos frecuentes de raquitismo y osteomalacia incluyen trastornos renales que producen disminución de la síntesis de 1,25-dihidroxitamina D, depleción de fosfato, trastornos de malabsorción y algunos trastornos hereditarios raros.⁵³ Aunque el raquitismo y la osteomalacia raramente aparecen fuera de los grupos de alto riesgo, formas más leves de deficiencia de vitamina D (también llamadas insuficiencia de vitamina D) que conducen a un incremento del riesgo de pérdida ósea y fracturas de cadera, son bastante frecuentes en ancianos en EE. UU. y Europa.⁵⁹ Algunas variantes genéticamente determinadas de receptores de vitamina D se asocian con una pérdida acelerada de minerales óseos con la edad y con ciertas formas familiares de osteoporosis (v. capítulo 26).

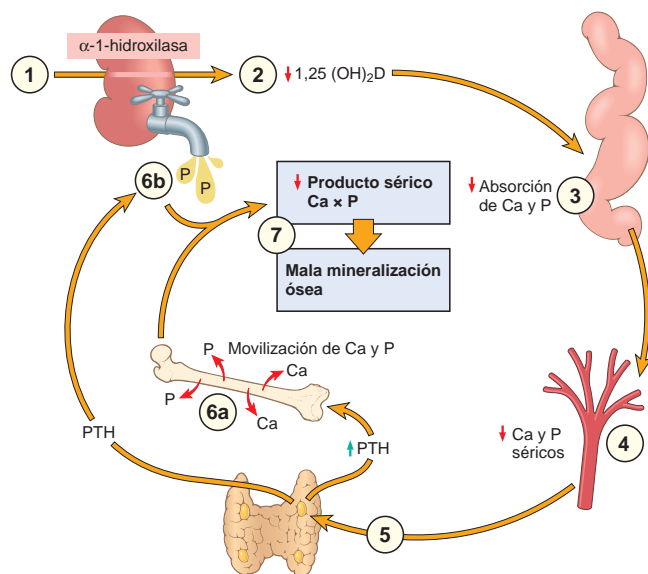


FIGURA 9-29 Deficiencia de vitamina D. Existe un sustrato inadecuado para la α -1-hidroxilasa renal (1) que produce una deficiencia de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (2) y una absorción deficiente de calcio y fósforo por el intestino (3), con la consiguiente disminución de las concentraciones séricas de ambos (4). La hipocalcemia activa las glándulas paratiroides (5), causando movilización de calcio y fósforo del hueso (6a). Simultáneamente, la hormona paratiroidea (PTH) induce pérdida de fósforo en la orina (6b) y retención de calcio. Como consecuencia, la calcemia es normal o casi normal, pero la fosfatemia es baja; por tanto, se afecta la mineralización (7).

Morfología. La alteración básica tanto en el raquitismo como en la osteomalacia es un exceso de matriz no mineralizada. En el raquitismo se produce la siguiente secuencia:

- Sobrecrecimiento de cartílago epifisario debido a calcificación provisional inadecuada y fracaso de la maduración y desintegración de las células cartilaginosas
- Persistencia de masas irregulares distorsionadas de cartílago, que se proyectan hacia la cavidad medular
- Depósito de matriz osteoide sobre los restos cartilaginosos inadecuadamente mineralizados
- Alteración de la sustitución ordenada del cartílago por matriz osteoide, con aumento de tamaño y expansión lateral de la unión osteocondral (v. fig. 9-28B)
- Sobrecrecimiento anormal de capilares y fibroblastos en la zona desorganizada como consecuencia de microfracturas y tensiones sobre el hueso mal formado, débil e inadecuadamente mineralizado
- Deformación del esqueleto debido a la pérdida de rigidez estructural de los huesos en desarrollo

El raquitismo es más frecuente durante el primer año de vida. Los cambios esqueléticos macroscópicos dependen de la gravedad y duración del proceso y, en particular, de las tensiones a que están sometidos los huesos individuales. Durante el período no deambulatorio de la lactancia, la cabeza y el tórax soportan las mayores tensiones. Los huesos occipitales reblandecidos pueden aplanarse y los huesos parietales pueden combarse hacia dentro con la presión; al liberar la presión, el retroceso elástico devuelve

bruscamente los huesos a su posición original (**craneotabes**). El exceso de osteoide produce la **prominencia frontal** y un **aspecto cuadrado de la cabeza**. La deformación del tórax resulta de sobrecrecimiento del cartílago o del tejido osteoide en la unión costocondral, produciendo el «**rosario raquítico**». Las áreas metafisarias debilitadas de las costillas están sometidas al arrastre de los músculos respiratorios y por tanto se curvan hacia dentro, creando una protrusión anterior del esternón (**deformidad en tórax de paloma**). Cuando un niño que camina desarrolla raquitismo, las deformidades tienen más probabilidad de afectar la columna, la pelvis y la tibia, causando **lordosis lumbar** y **arqueamiento de las piernas** (v. fig. 9-28C).

En adultos, la falta de vitamina D altera la remodelación normal del hueso que ocurre durante toda la vida. La matriz osteoide formada de nuevo depositada por los osteoblastos está inadecuadamente mineralizada, produciendo así un exceso de osteoide persistente que es característico de la **osteomalacia**. Aunque los contornos del hueso no están afectados, el hueso es débil y vulnerable a fracturas macroscópicas o microfracturas, que afectan más probablemente los cuerpos vertebrales y los cuellos femorales.

Histológicamente, el osteoide no mineralizado puede visualizarse como una capa engrosada de matriz (que se tiñe de rosa con preparaciones de hematoxilina y eosina) dispuesta en la vecindad de las trabéculas normalmente mineralizadas más basófilas.

Efectos no esqueléticos de la vitamina D. Anteriormente se mencionó que el receptor de vitamina D está presente en diversas células y tejidos que no participan en la homeostasis del calcio y el fósforo. Los macrófagos, los queratinocitos y tejidos como la mama, la próstata y el colon pueden producir $1,25$ -dihidroxitamina D.⁶⁰ En los macrófagos, la síntesis de $1,25$ -dihidroxitamina D ocurre a través de la actividad de la CYP27B localizada en la mitocondria. Se ha propuesto que la activación de receptores de tipo peaje inducida por patógenos en los macrófagos causa un aumento de receptor de vitamina D y CYP27B inducido por transcripción (fig. 9-30). La producción de $1,25$ -dihidroxitamina D resultante estimula entonces la síntesis de *catelicidina*, un péptido antimicrobiano de la familia de las *defensinas*, que es eficaz contra la infección por *Mycobacterium tuberculosis*. Se han comunicado otros efectos de la vitamina D en el sistema inmunitario innato y adaptativo,⁶¹ pero los datos con frecuencia son contradictorios. La vitamina D regula la expresión de más de 200 genes, incluyendo genes que participan en la proliferación celular, la diferenciación, la apoptosis y la angiogenia. Se ha comunicado que una concentración de $1,25$ -dihidroxitamina D por debajo de 20 ng/ml se asocia a un 30-50% de incremento en la incidencia de cánceres de colon, próstata y mama.

Toxicidad de la vitamina D. La exposición prolongada a la luz solar normal no produce exceso de vitamina D, pero las megadosis de vitamina administradas por vía oral pueden conducir a hipervitaminosis. En los niños, la hipervitaminosis D puede tomar la forma de calcificaciones metastásicas de partes blandas como el riñón; en adultos causa dolor óseo e hipercalcemia. De paso, podríamos señalar que el potencial tóxico de esta vitamina es tan grande que en dosis suficientemente altas es un potente raticida!

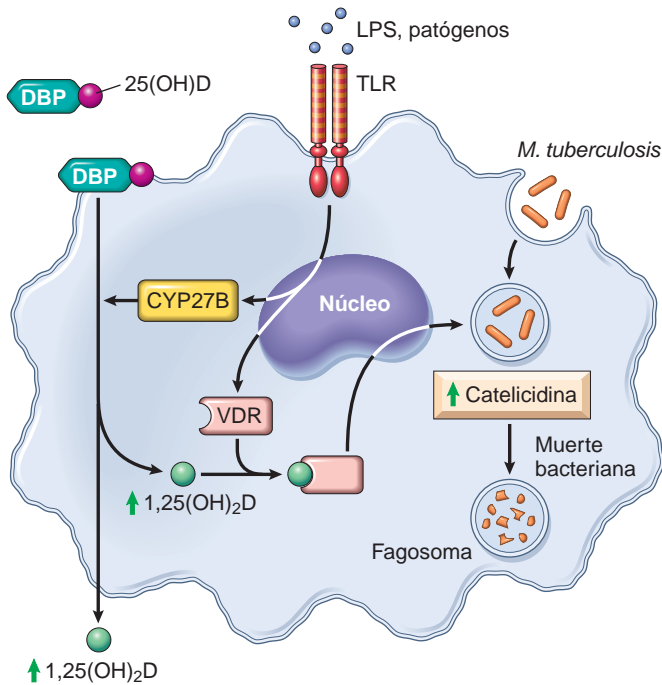


FIGURA 9-30 Efecto antimicrobiano de la vitamina D. Los patógenos y los lipopolisacáridos (LPS) estimulan los receptores de tipo peaje (TLR) de los macrófagos, produciendo la transcripción del receptor de vitamina D (VDR) y un incremento de la actividad CYP27B en la mitocondria. Esto causa la producción de 1,25(OH)₂D (1,25-dihidroxivitamina D), que estimula la síntesis de catelicidina, un péptido antimicrobiano que es particularmente activo contra *Mycobacterium tuberculosis*.

Vitamina C (ácido ascórbico)

La deficiencia de la vitamina C hidrosoluble conduce al desarrollo del *escorbuto*, caracterizado principalmente por enfermedad ósea en los niños en crecimiento y por hemorragias y defectos de la cicatrización tanto en niños como en adultos. Los marineros de la Armada Real Británica tenían el sobrenombre de «limeys» ya que a finales del siglo XVIII la armada comenzó a proporcionar zumo de

lima y de limón (fuentes ricas en vitamina C) a los marineros para prevenir el escorbuto durante sus largas estancias en la mar. No fue hasta 1932 que se identificó y sintetizó el ácido ascórbico. El ácido ascórbico no se sintetiza endógenamente en el hombre; por ello, somos completamente dependientes de la dieta para este nutriente. La vitamina C está presente en la leche y algunos productos animales (hígado, pescado) y es abundante en diversidad de frutas y verduras. Casi hasta las dietas más limitadas proporcionan dosis adecuadas de vitamina C.

Función. El ácido ascórbico interviene en diversas vías biosintéticas acelerando las reacciones de hidroxilación y amidación. La función mejor establecida de la vitamina C es la activación de prolil y lisil hidroxilasas a partir de precursores inactivos, permitiendo la hidroxilación del procolágeno. El procolágeno hidroxilado inadecuadamente no puede adquirir una configuración helicoidal estable ni los enlaces cruzados apropiados, de modo que se segrega mal por el fibroblasto. Las moléculas que se segregan carecen de resistencia a la tensión y son más solubles y vulnerables a la degradación enzimática. El colágeno, que normalmente tiene el mayor contenido de hidroxiprolina que cualquier polipéptido, está más afectado, particularmente en los vasos sanguíneos, explicando la predisposición a las hemorragias del escorbuto. Además, la deficiencia de vitamina C reduce la velocidad de síntesis del procolágeno, independientemente del efecto sobre la hidroxilación de la prolina.

Aunque la función de la vitamina C en la síntesis del colágeno se ha conocido durante muchas décadas, sólo en años relativamente recientes se han reconocido sus *propiedades antioxidantes*. La vitamina C puede secuestrar radicales libres directamente y puede actuar indirectamente regenerando la forma antioxidante de la vitamina E.

Estados deficitarios. Las consecuencias de la deficiencia de vitamina C (escorbuto) se ilustran en la figura 9-31. Afortunadamente, debido a la abundancia de ácido ascórbico en muchos alimentos, el escorbuto ha dejado de ser un problema global. En ocasiones se encuentra incluso en poblaciones acomodadas como deficiencia secundaria, particularmente entre individuos ancianos, personas que viven solas y alcohólicos crónicos, grupos que a menudo tienen patrones de alimentación erráticos e inadecuados. Ocasionalmente, el escorbuto aparece en pacientes sometidos a diálisis peritoneal y hemodiálisis y

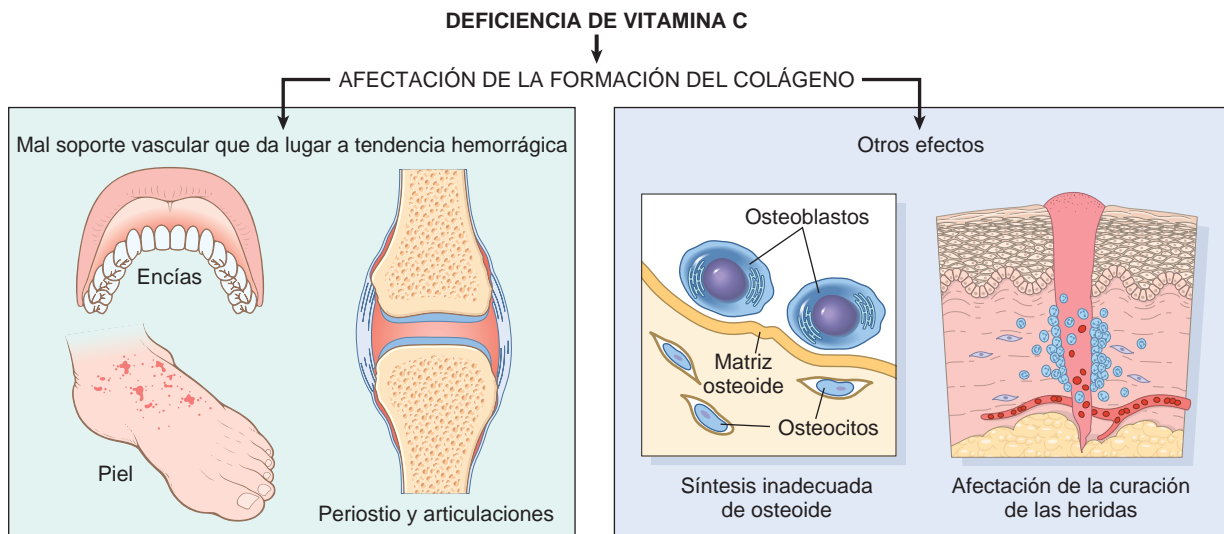


FIGURA 9-31 Principales consecuencias de la deficiencia de vitamina C causadas por la afectación de la formación del colágeno.

TABLA 9-9 Vitaminas: principales funciones y síndromes deficitarios

Vitamina	Funciones	Síndromes deficitarios
LIPOSOLUBLES		
Vitamina A	Componente del pigmento visual Mantenimiento de epitelios especializados Mantenimiento de la resistencia a la infección	Ceguera nocturna, xeroftalmía, ceguera Metaplasia escamosa Vulnerabilidad a la infección, particularmente sarampión
Vitamina D	Facilita la absorción intestinal de calcio y fósforo y la mineralización del hueso	Raquitismo en niños Osteomalacia en adultos
Vitamina E	Antioxidante fundamental; secuestra radicales Libres	Degeneración espinocerebelosa
Vitamina K	Cofactor en la carboxilación hepática de procoagulantes: factores II (protrombina), VII, IX y X; y proteína C y proteína S	Diátesis hemorrágica (v. capítulo 14)
HIDROSOLUBLES		
Vitamina B ₁ (tiamina)	Como pirofosfato, es coenzima en las reacciones de descarboxilación	Beriberi seco y húmedo, síndrome de Wernicke, síndrome de Korsakoff (v. capítulo 28)
Vitamina B ₂ (riboflavina)	Se convierte en las coenzimas flavina mononucleótido y flavina adenina dinucleótido, cofactores de muchas enzimas del metabolismo intermediario	Arriboflavinosis, queilosis, estomatitis, glositis, dermatitis, vascularización corneal
Niacina	Incorporada a nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y a NAD fosfato, implicada en diversas reacciones <i>redox</i>	Pelagra «las tres D»: demencia, dermatitis, diarrea
Vitamina B ₆ (piridoxina)	Los derivados sirven como coenzimas en muchas reacciones intermedias	Queilosis, glositis, dermatitis, neuropatía periférica (v. capítulo 28)
Vitamina B ₁₂	Requerida para el metabolismo normal del folato y la síntesis de ADN Mantenimiento de la mielinización de los tractos de la médula espinal	Anemia perniciosa megaloblástica y degeneración de los tractos posterolaterales de la médula espinal (v. capítulo 14)
Vitamina C	Interviene en muchas reacciones de oxidación-reducción (<i>redox</i>) y en la hidroxilación del colágeno	Escorbuto
Folato	Esencial para la transferencia y utilización de unidades de un carbono en la síntesis del ADN	Anemia megaloblástica, defectos del tubo neural (v. capítulo 14)
Ácido pantoténico	Incorporado en el coenzima A	Ausencia de síndrome no experimental reconocido
Biotina	Cofactor en reacciones de carboxilación	No hay un síndrome clínico claramente definido

entre personas dadas a modas dietéticas pasajeras. Trágicamente, el trastorno aparece en ocasiones en lactantes alimentados con fórmulas de leche evaporada sin suplementos de vitamina C.

Toxicidad de la vitamina C. La noción popular de que las megadosis de vitamina C protegen contra el resfriado común, o al menos disipan los síntomas, no ha nacido de ensayos clínicos controlados. Este ligero alivio que puede experimentarse probablemente es debido a la leve acción antihistamínica del ácido ascórbico. De forma similar, existe poco apoyo en relación con que grandes dosis de vitamina C protejan contra el desarrollo del cáncer. La disponibilidad fisiológica de la vitamina C es limitada. Es inestable, se absorbe mal en el intestino y se excreta enseguida con la orina.

Otras vitaminas y algunos minerales esenciales se enumeran y describen brevemente en las tablas 9-9 y 9-10. Algunas vitaminas se tratan en otros capítulos, como se indica en las tablas.

OBESIDAD

El exceso de adiposidad (conocido como *obesidad*) y el *exceso de peso corporal* se asocian a un aumento de la incidencia de varias de las enfermedades más importantes del ser humano, incluyendo diabetes tipo 2, dislipemias, enfermedad cardiovascular, hipertensión y cáncer. La obesidad se define como una acumulación de tejido

adiposo que es de magnitud suficiente para afectar a la salud. Al igual que la pérdida de peso, el exceso de peso se valora mejor mediante el *índice de masa corporal* o *IMC*. Por razones prácticas, con frecuencia se usa el *peso corporal*, que generalmente se correlaciona bien con el IMC, como sustituto de las determinaciones del IMC. *El límite normal del IMC es de 18,5 a 25 kg/m², aunque los límites pueden diferir para diferentes países. Los individuos con un IMC por encima de 30 kg/m² se clasifican como obesos; los que tienen un IMC entre 25 kg/m² y 30 kg/m² se considera que tienen sobrepeso.* Para simplificar, a menos que se especifique de otra forma, el término *obesidad* se aplicará tanto a obesos verdaderos como al sobrepeso.

La acumulación de grasa corporal también puede determinarse por el grosor del pliegue del tríceps, el perímetro del brazo y el cociente entre el perímetro de la cintura y la cadera. En la obesidad no sólo es importante el peso corporal total, sino también la distribución de la grasa almacenada. La *obesidad central*, o *visceral*, en la que la grasa se acumula en el tronco y en la cavidad abdominal (en el mesenterio y alrededor de las vísceras), se asocia con un riesgo mucho más alto de varias enfermedades que el exceso de acumulación de grasa difusamente en el tejido subcutáneo.

La obesidad es un problema de salud pública fundamental que, hasta hace aproximadamente una docena de años, se limitaba a los países desarrollados. Desde entonces también se ha convertido en

TABLA 9-10 Oligoelementos seleccionados y síndromes deficitarios

Elemento	Función	Base de la deficiencia	Características clínicas
Cinc	Componente de enzimas, principalmente oxidasas	Suplementos inadecuados en dietas artificiales Interferencia con la absorción por otros constituyentes dietéticos Error innato del metabolismo	Exantema alrededor de los ojos, la boca, la nariz y el ano llamado acrodermatitis enteropática Anorexia y diarrea Retraso del crecimiento en niños Depresión de la función mental Depresión de la curación de heridas y la respuesta inmunitaria Afectación de la visión nocturna Infertilidad
Hierro	Componente esencial de la hemoglobina así como de varias metaloenzimas que contienen hierro	Dieta inadecuada Pérdida hemática crónica	Anemia hipocrómica microcítica (v. capítulo 14)
Yodo	Componente de la hormona tiroidea	Aporte inadecuado en la alimentación y el agua	Bocio e hipotiroidismo (v. capítulo 24)
Cobre	Componente de citocromo <i>c</i> oxidasa, dopamina β -hidroxilasa, tirosinasa, lisil oxidasa y enzimas desconocidas implicadas en los enlaces cruzados del colágeno	Suplementos inadecuados en dietas artificiales Interferencia con la absorción	Debilidad muscular Defectos neurológicos Enlaces cruzados anómalos del colágeno
Flúor	Mecanismo desconocido	Aporte inadecuado en el suelo y el agua Suplementos inadecuados	Caries dental (v. capítulo 16)
Selenio	Componente de la glutatión peroxidasa Antioxidante con la vitamina E	Cantidades inadecuadas en el suelo y el agua	Miopatía Miocardiopatía (enfermedad de Keshan)

un problema sanitario importante en las naciones en desarrollo, y en ciertos países la obesidad coexiste con malnutrición en familias individuales. En EE. UU. la obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas. La prevalencia de la obesidad aumentó de un 13 a un 32% entre 1960 y 2004; actualmente el 66% de los adultos de EE. UU. tienen sobrepeso o son obesos, y el 16% de los niños tiene sobrepeso. Si la tendencia actual continúa, se pronostica que hacia el año 2015, el 41% de los adultos serán obesos.⁶² El incremento de la obesidad en EE. UU. se ha asociado a un mayor contenido calórico de la dieta, causado en su mayor parte por el aumento del consumo de azúcares refinados, bebidas dulces y aceites vegetales.

En su nivel más simple, la obesidad es una enfermedad por desequilibrio calórico que deriva de una ingesta excesiva de calorías por encima del consumo del organismo. Sin embargo, la patogenia de la obesidad es extremadamente compleja y aún no completamente comprendida. La investigación actual ha identificado mecanismos humores y neurológicos complejos que controlan el apetito y la saciedad. Estos mecanismos neurohumorales responden a señales genéticas, nutricionales, ambientales y psicológicas, y desencadenan una respuesta metabólica a través de la estimulación de centros localizados en el hipotálamo. Existen pocas dudas de que las influencias genéticas tienen un papel importante en el control del peso, pero la obesidad es una enfermedad que depende de la interacción entre múltiples factores. ¡Después de todo, independientemente de la composición genética, no se produciría obesidad sin la ingesta de alimentos!

De forma simplificada, los mecanismos neurohumorales que regulan el equilibrio energético pueden subdividirse en tres componentes (ilustrados en las figs. 9-29 y 9-30):

- *El sistema periférico o aferente* genera señales procedentes de varias localizaciones. Sus principales componentes son *leptina* y *adiponectina* producidas por las células grasas, *grelina* del estómago, *péptido YY (PYY)* del íleon y el colon, e *insulina* del páncreas.

- *El núcleo arqueado del hipotálamo* procesa e integra las señales periféricas neurohumorales y genera señales eferentes. Contiene dos subgrupos de neuronas de primer orden: 1) neuronas *POMC* (proopiomelanocortina) y *CART* (transcriptos regulados por cocaína y anfetamina), y 2) neuronas que contienen *NPY* (neuropéptido Y) y *AgRP* (péptido relacionado con el agouti). Estas neuronas de primer orden se comunican con neuronas de segundo orden.
- *El sistema eferente* que lleva las señales generadas en las neuronas de segundo orden del hipotálamo para controlar la ingesta alimentaria y el gasto de energía. El sistema hipotalámico también se comunica con centros del prosencéfalo y el mesencéfalo que controlan el sistema nervioso autónomo.⁶³

Las neuronas *POMC/CART* intensifican el gasto de energía y la pérdida de peso a través de la producción de hormona estimulante de los α -melanocitos (*MSH*) anorexígena y la activación de los receptores de melanocortina 3 y 4 (*MC3/4R*) en las neuronas de segundo orden. Las neuronas *NPY/AgRP* promueven la ingesta alimentaria (efecto orexígeno) y la ganancia de peso a través de la activación de los receptores *Y1/5* en las neuronas secundarias.

Ahora comentaremos tres componentes importantes del sistema aferente que regula el apetito y la saciedad: la leptina, la adiponectina y las hormonas intestinales.

Leptina. El nombre leptina deriva del término griego *leptos* que significa «delgado». La leptina, una hormona de 16 kD sintetizada por las células grasas, es el producto del gen *ob*. El receptor de leptina (*OB-R*) es producto del gen de la diabetes (*db*) y pertenece a la superfamilia de receptores de citocina tipo I que incluye los receptores de gp130, factor estimulante de colonias de granulocitos, IL-2 e IL-6. Los ratones genéticamente deficitarios en leptina (*ratones ob/ob*) o en receptores de leptina (*ratones db/db*) no consiguen detectar si los depósitos grasos son adecuados, si comen exceso y si aumentan de

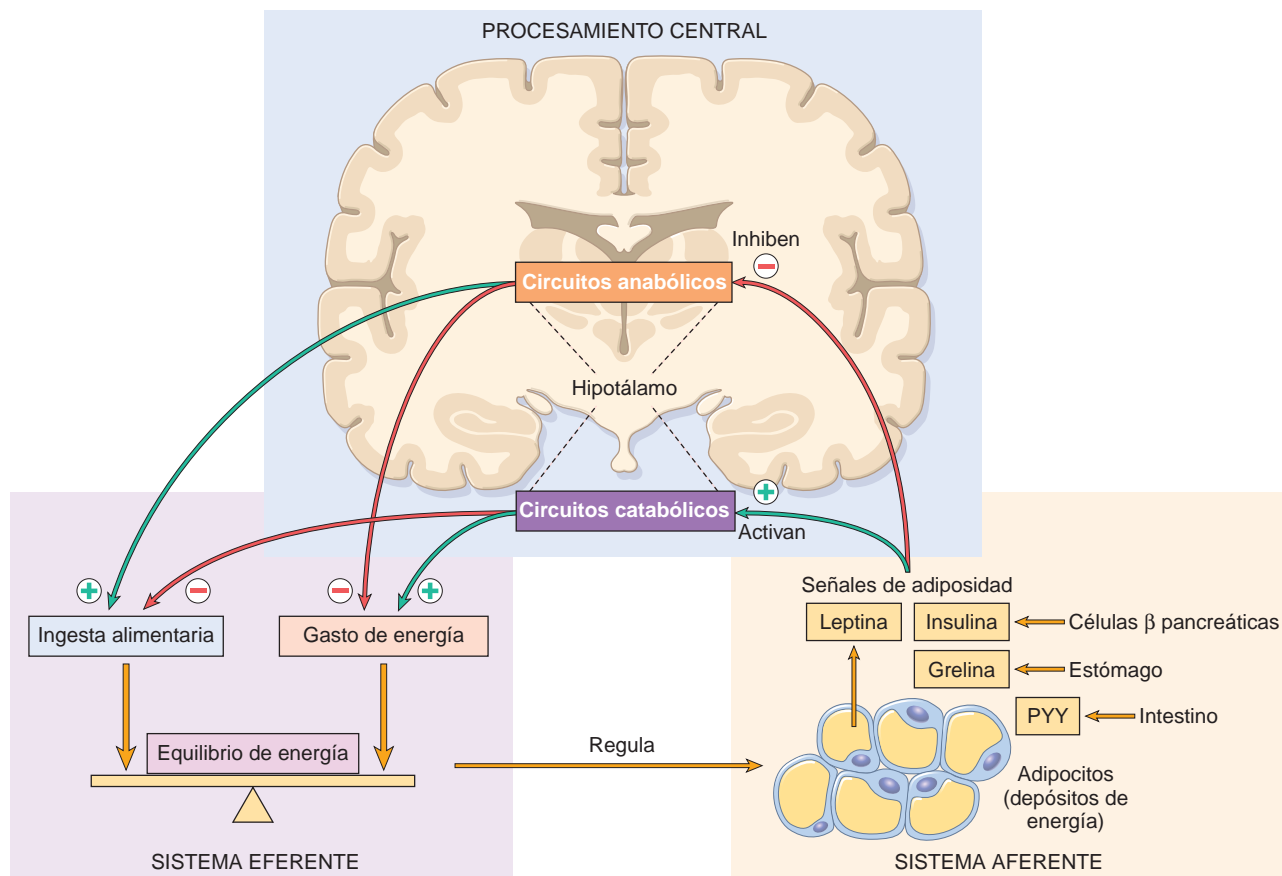


FIGURA 9-32 Regulación del equilibrio energético. Los tejidos adiposos generan señales aferentes que influyen en la actividad del hipotálamo, el cual es el regulador central del apetito y la saciedad. Estas señales disminuyen la ingesta alimentaria inhibiendo los circuitos anabólicos e intensifican el gasto de energía a través de la activación de circuitos catabólicos. PYY, péptido YY. Véanse detalles en el texto.

peso, comportándose como si estuvieran desnutridos. Por tanto, la obesidad de estos animales es consecuencia de la falta de señal de suficiencia de energía que normalmente proporciona la leptina.⁶³

Aunque en un sentido general las concentraciones de leptina están reguladas por la adecuación de los depósitos grasos, los mecanismos precisos que regulan la eferencia de leptina a partir del tejido adiposo aún no se han definido completamente, pero se ha establecido que la secreción de leptina se estimula cuando los depósitos grasos son abundantes. Se cree que el metabolismo de la glucosa estimulado por insulina es un factor importante en la regulación de las concentraciones de leptina. *Las concentraciones de leptina están reguladas por múltiples mecanismos postranscripcionales que influyen en su síntesis, secreción y recambio. En el hipotálamo, la leptina estimula las neuronas POMC/CART que producen neuropéptidos anorexígenos (principalmente hormona estimulante de los melanocitos) e inhibe las neuronas NPY/AgRP que producen neuropéptidos inductores de la alimentación (orexígenos)* (v. figs. 9-32 y 9-33). En individuos con un peso estable, las actividades de las vías POMC/CART y NPY/AgRP opuestas están apropiadamente equilibradas. Sin embargo, cuando existen depósitos inadecuados de grasa corporal, la secreción de leptina disminuye y aumenta la ingesta alimentaria.

Los seres humanos con pérdida de función por mutaciones en el sistema de la leptina desarrollan obesidad grave de inicio precoz, pero este es un trastorno raro. Las mutaciones del receptor 4 de melanocortina (MC4R) y de sus vías de activación son más frecuentes, siendo responsables de aproximadamente un 5% de la obesidad masiva. En

estos individuos no se genera la sensación de saciedad (señal anorexígena) y por tanto se comportan como si estuvieran desnutridos. Recientemente se ha comunicado⁶⁴ que la haploinsuficiencia de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), un componente importante de la señal a favor de corriente de MC4R en el hipotálamo, se asocia con obesidad en pacientes con el *síndrome WAGR* (este es un trastorno muy raro que incluye tumor de Wilms, aniria, defectos genitourinarios y retraso mental, junto con obesidad; capítulo 10). Aunque los defectos de la leptina y de MC4R detectados hasta ahora son infrecuentes, subrayan la importancia de estos sistemas en el control del equilibrio energético y el peso corporal. Quizás otros defectos de estas vías puedan tener efectos patogénicos en formas más frecuentes de obesidad. Por ejemplo, se ha propuesto que la resistencia a la leptina, en lugar de la deficiencia de leptina, puede ser prevalente en el ser humano.

La leptina regula no sólo la ingesta alimentaria sino también el gasto de energía a través de un conjunto diferente de vías. Así, la abundancia de leptina estimula la actividad física, la producción de calor y el gasto de energía. Los mediadores neurohumorales del gasto de energía inducido por leptina están menos definidos. La *termogenia*, un importante efecto catabólico mediado por leptina, está controlada en parte por señales hipotalámicas que incrementan la liberación de noradrenalina en las terminaciones nerviosas simpáticas del tejido adiposo. Además de estos efectos, la leptina puede funcionar como una citocina proinflamatoria y participa en la regulación de la hematopoyesis y la linfopoyesis.⁶⁵ El receptor OB-R es muy similar estructuralmente al receptor de IL-6 y activa la vía JAK/STAT.

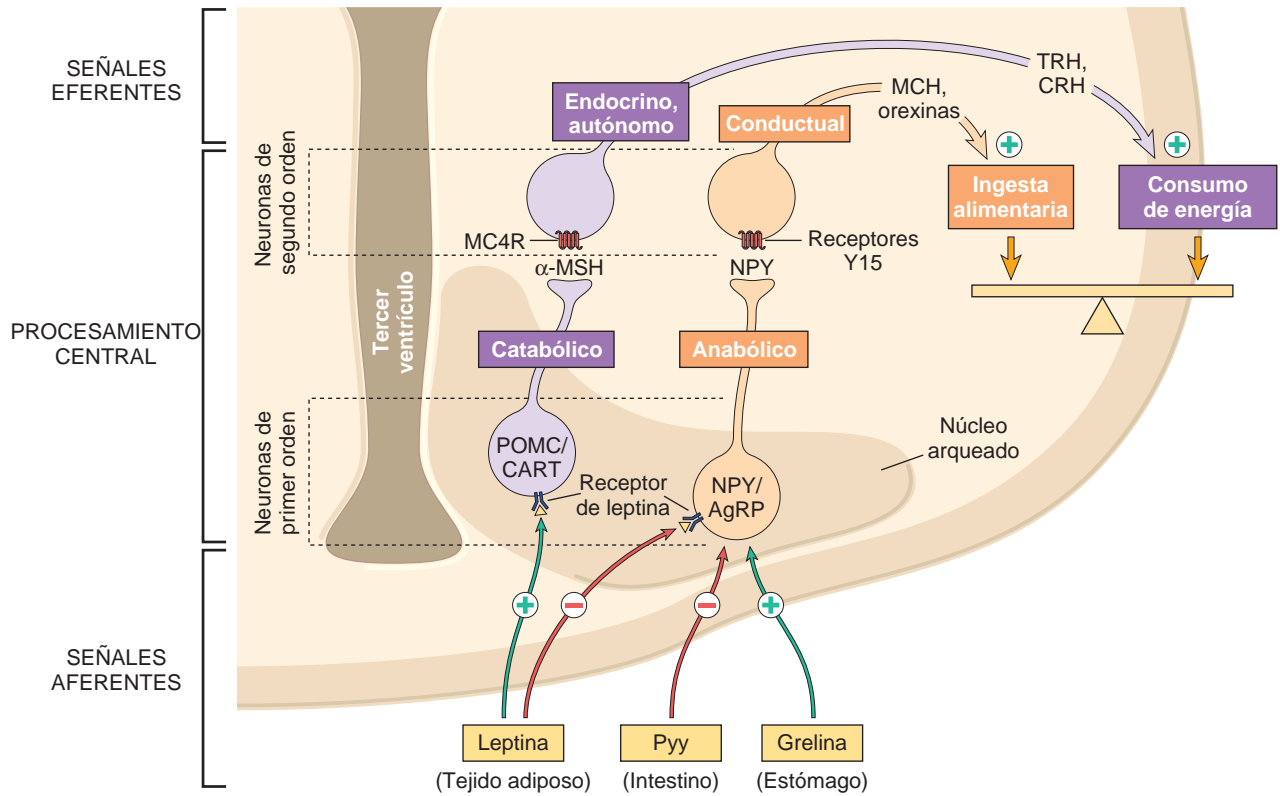


FIGURA 9-33 Circuitos neurohumorales del hipotálamo que regulan el equilibrio energético. Se muestran las neuronas anorexígenas POMC/CART y las neuronas orexígenas NPY/AgRP del núcleo arqueado del hipotálamo y sus vías. Véanse detalles en el texto.

Adiponectina. Las inyecciones de adiponectina en ratones estimulan la oxidación de ácidos grasos en el músculo, causando una disminución de la masa grasa. Esta hormona es producida principalmente por los adipocitos. Sus concentraciones en sangre son muy elevadas, aproximadamente 1.000 veces superiores a los de otras hormonas polipeptídicas, y son más bajas en obesos que en individuos delgados.⁶⁶ La adiponectina, que se ha llamado la «molécula quemadora de grasa» y el «ángel guardián contra la obesidad», dirige los ácidos grasos hacia el músculo para su oxidación. Disminuye el flujo de ácidos grasos hacia el hígado y el contenido total de triglicéridos hepáticos, y también disminuye la producción de glucosa en el hígado, causando un aumento de sensibilidad a la insulina y protección contra el síndrome metabólico (descrito posteriormente).⁶⁷ La adiponectina circula en forma de un complejo de tres, seis o incluso más agregados de la forma monomérica, y se une a dos receptores, AdipoR1 y AdipoR2. Estos receptores se encuentran en muchos tejidos, incluyendo el cerebro, pero AdipoR1 y AdipoR2 se expresan en mayor medida en el músculo esquelético y el hígado, respectivamente. La unión de adiponectina a sus receptores desencadena señales que activan la proteína cinasa activada por adenosina monofosfato cíclico, que a su vez fosforila e inactiva la acetilcoenzima A carboxilasa, una enzima clave requerida para la síntesis de ácidos grasos.

Tejido adiposo. Además de leptina y adiponectina, el tejido adiposo produce citocinas como TNF, IL-6, IL-1 e IL-18, quimiocinas y hormonas esteroideas. El aumento de producción de citocinas y quimiocinas por el tejido adiposo en pacientes obesos da lugar a un estado inflamatorio crónico subclínico (asintomático), que incluye altas concentraciones de proteína C reactiva circulante. A través de sus múltiples actividades, el tejido adiposo participa en el control del equilibrio energético y el metabolismo energético, funcionando como enlace

entre el metabolismo lipídico, la nutrición y las respuestas inflamatorias. Por tanto, el adipocito que fue relegado a un oscuro y pasivo papel como la «cenicienta de las células del metabolismo», es ahora «la bella del baile» en el frente de la investigación metabólica.⁶⁸

El número total de adipocitos se establece durante la infancia y la adolescencia, y es más elevado en obesos que en individuos delgados.⁶⁹ En adultos el número de adipocitos permanece constante, incluso después de la pérdida o ganancia de peso, pero existe un recambio continuo de la población celular. Se calcula que aproximadamente el 10% de los adipocitos se renueva anualmente, independientemente del nivel de masa corporal del individuo. Por tanto, aunque la masa grasa en una persona adulta puede aumentar a través del aumento de tamaño de los adipocitos existentes, su número está estrechamente controlado y se predetermina en la infancia y la adolescencia. En individuos que pierden peso después de regímenes dietéticos, las dificultades bien conocidas para mantener la pérdida de peso son consecuencia, en parte, de la ausencia de disminución en el número de adipocitos y del aumento del apetito causado por la deficiencia de leptina.

Hormonas intestinales. Los péptidos intestinales actúan como iniciadores y terminadores de la comida a corto plazo. Incluyen grelina, PYY, polipéptido pancreático, insulina y amilina entre otros.⁷⁰ La grelina se produce en el estómago y en el núcleo arqueado del hipotálamo. Es la única hormona intestinal conocida que incrementa la ingesta alimentaria (efecto orexígeno). Su inyección en roedores desencadena una alimentación voraz, incluso después de la administración repetida. Las inyecciones a largo plazo causan aumento de peso mediante incremento de la ingesta calórica y reducción de la utilización de energía. La grelina actúa uniéndose al receptor secretagogo de hormona de crecimiento, que es abundante

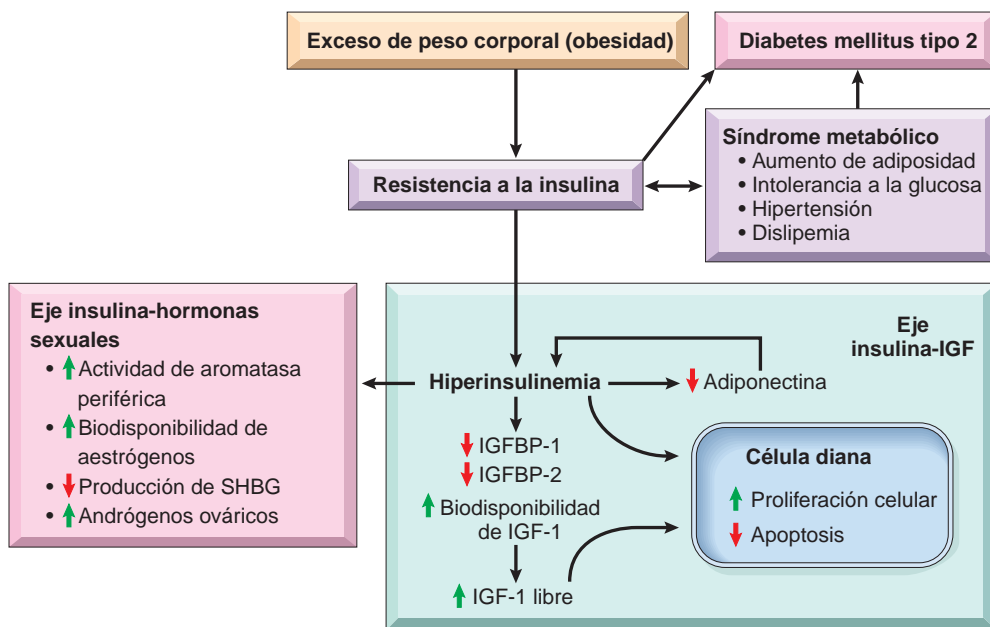


FIGURA 9-34 Obesidad, síndrome metabólico y cáncer. La obesidad y el exceso de peso son precursores del síndrome metabólico, que se asocia con resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y cambios hormonales. Los incrementos de insulina y de IGF-1 (factor 1 de crecimiento similar a insulina) estimulan la proliferación celular e inhiben la apoptosis y pueden contribuir al desarrollo tumoral. IGF, factor de crecimiento similar a insulina; IGFBP, proteína transportadora de factor de crecimiento similar a insulina; SHBG, globulina transportadora de hormonas sexuales. (Modificado de Renehan AG et al.: Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. Trends Endocrinol Metab 17:328, 2006.)

en el hipotálamo y la hipófisis. Aunque los mecanismos precisos de acción de la grelina no se han identificado, más probablemente estimula las neuronas NPY/AgRP para incrementar la ingesta alimentaria. Las concentraciones de grelina aumentan antes de las comidas y caen entre 1 y 2 h después de comer. Sin embargo, en individuos obesos la supresión posprandial de grelina se atenúa, conduciendo al mantenimiento de la obesidad.

El PYY es secretado por células endocrinas del íleon y el colon. Las concentraciones plasmáticas de PYY son bajas durante el ayuno y aumentan poco después de la ingesta alimentaria. La administración intravenosa de PYY reduce la ingesta energética, y su concentración generalmente aumenta después de cirugía de derivación gástrica. En cambio, las concentraciones de PYY generalmente disminuyen en individuos con el *síndrome de Prader-Willi* (causado por pérdida de los genes improntados en el cromosoma 15q11-q13),⁷¹ y pueden contribuir al desarrollo de *hiperfagia* y *obesidad* en estas personas. Estas observaciones han conducido a los trabajos que están en marcha para producir PYY para el tratamiento de la obesidad. La *amilina*, un péptido secretado con la insulina por las células β pancreáticas, que reduce la ingesta alimentaria y la ganancia de peso, también está siendo evaluada para el tratamiento de la obesidad y la diabetes. Tanto el PYY como la amilina actúan a nivel central estimulando las neuronas POMC/CART del hipotálamo, causando una disminución de la ingesta alimentaria.

Consecuencias generales de la obesidad

La obesidad, particularmente la obesidad central, incrementa el riesgo de una serie de trastornos, incluyendo diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (fig. 9-34). La obesidad conduce como factor principal a un grupo de alteraciones conocidas como el *síndrome metabólico*, caracterizado por adiposidad visceral o intraabdominal, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión, hipertrigliceridemia y HDL-colesterol bajo (v. capítulo 11).

- La obesidad se asocia con *resistencia a la insulina* e *hiperinsulinemia*, características importantes de la diabetes tipo 2,

y la pérdida de peso se asocia con mejoría (v. capítulo 24). Se ha especulado que el exceso de insulina, a su vez, puede tener un papel en la retención de sodio, expansión del volumen sanguíneo, producción de noradrenalina en exceso y proliferación del músculo liso que son los marcadores de la hipertensión. Independientemente de la naturaleza de los mecanismos patogénicos, *el riesgo de desarrollar hipertensión entre personas previamente normotensas aumenta proporcionalmente con el peso*.

- Las personas obesas generalmente tienen hipertrigliceridemia y HDL bajo, y esto puede incrementar el riesgo de *arteriopatía coronaria* en los muy obesos. Debe enfatizarse que la asociación entre obesidad y cardiopatía no es sencilla, y que esta relación que puede existir se relaciona más con la diabetes y la hipertensión asociadas que con el peso.
- La obesidad se asocia con *enfermedad hepática grasa no alcohólica* (v. capítulo 18). Este trastorno aparece más a menudo en pacientes diabéticos y puede progresar hasta fibrosis y cirrosis. La *colelitiasis* (*cálculos biliares*) es seis veces más frecuente en obesos que en sujetos delgados. El incremento del colesterol corporal total, el aumento de recambio del colesterol y la mayor excreción biliar de colesterol actúan en conjunto para predisponer a la formación de cálculos biliares ricos en colesterol (v. capítulo 18).
- La obesidad se asocia con *hipoventilación* e *hipersomnolencia*. El *síndrome de hipoventilación* es una constelación de anomalías respiratorias en las personas muy obesas. Se ha llamado el *síndrome de Pickwick* por el muchacho obeso que se quedaba constantemente dormido en *Los papeles de Pickwick* de Charles Dickens. La hipersomnolencia, tanto nocturna como durante el día, es característica y a menudo se asocia con pausas apnéicas durante el sueño, policitemia y finalmente insuficiencia cardíaca derecha.
- La adiposidad marcada predispone al desarrollo de artropatía degenerativa (*osteoartritis*). Esta forma de artritis, que aparece típicamente en personas ancianas, se atribuye en gran medida a los efectos acumulativos del aumento de carga sobre las articulaciones que soportan el peso.

Obesidad y cáncer

Aproximadamente el 4% de los cánceres en hombres y el 7% en las mujeres se asocian a la obesidad.⁷² Los datos sobre las relaciones entre obesidad y cáncer se han obtenido del Million Women Study que examinó la relación entre el IMC y el cáncer en mujeres de 50 a 64 años de edad en el Reino Unido, y de un análisis sistemático de los conjuntos de datos publicados que implican más de 280.000 casos de cáncer en hombres y mujeres.^{73,74}

1. En los hombres, un IMC superior a 25 kg/m² se correlacionaba intensamente con un aumento de incidencia de adenocarcinoma de esófago, y de cánceres de tiroides, colon y riñón.
2. En las mujeres, un IMC superior a 25 kg/m² se correlacionaba intensamente con un aumento de incidencia de adenocarcinoma de esófago, y de cánceres de endometrio, vesícula biliar y riñón.

Los mecanismos por los cuales la obesidad se asocia con estos tipos específicos de cánceres son desconocidos, pero una hipótesis propuesta es que *el aumento de riesgo de cáncer en individuos obesos es una consecuencia de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina* (v. fig. 9-34). La insulina a elevadas concentraciones tiene múltiples efectos sobre el crecimiento celular, incluyendo la activación de fosfatidilinositol 3-cinasa, las cinasas 1 y 2 reguladas por señales extracelulares, β -catenina y Ras. Todos estos son componentes importantes de vías que presentan desregulación durante el desarrollo del cáncer. *La hiperinsulinemia también causa un incremento de las concentraciones de factor de crecimiento 1 similar a insulina (IGF-1), ya que la insulina inhibe la producción de las proteínas transportadoras de IGF, IGFBP-1 e IGFBP-2.* IGF-1 es una sustancia mitogénica y antiapoptótica que se expresa mucho en muchos cánceres humanos.⁷⁵ Se une con afinidad elevada al receptor IGF-1R, y con baja afinidad al receptor de insulina. IGF-1 activa muchas de las vías de crecimiento celular que también son activadas por la insulina, e incrementa la producción de factor de crecimiento endotelial vascular, induciendo la expresión del factor 1 inducible por hipoxia.

Además de los efectos de la insulina y de IGF-1 asociados a la obesidad sobre las vías de crecimiento celular, la obesidad y la hiperinsulinemia tienen efecto sobre las hormonas esteroideas que regulan el crecimiento celular y la diferenciación en la mama, el útero y otros tejidos: 1) la obesidad incrementa la síntesis de estrógenos a partir de precursores androgénicos a través del efecto de las aromatasas del tejido adiposo, y 2) la insulina incrementa la síntesis de andrógenos en los ovarios y las suprarrenales, e intensifica la disponibilidad de estrógenos en personas obesas al inhibir la producción de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) en el hígado (v. fig. 9-34).

Como ya se ha comentado en este capítulo, la adiponectina, secretada en su mayor parte en el tejido adiposo, es una hormona abundante que se correlaciona inversamente con la obesidad y actúa como una sustancia sensibilizante a la insulina. Por tanto, *unas concentraciones bajas de adiponectina en personas obesas contribuyen a la hiperinsulinemia y modifican la sensibilidad a la insulina.*

DIETAS, CÁNCER Y ATEROSCLEROSIS

Dieta y cáncer

La incidencia de cánceres específicos varía ampliamente en todo el mundo. La frecuencia de algunos tumores varía tanto como 100 veces en diferentes áreas geográficas. También es bien conocido que

la diferencia en la incidencia de diversos cánceres no es fija y puede estar modificada por factores no genéticos, incluyendo cambios en la dieta. Por ejemplo, la incidencia de cáncer de colon en hombres y mujeres japoneses de 55 a 60 años de edad era insignificante hace aproximadamente 50 años, pero ahora es más elevada que en hombres de la misma edad en Reino Unido.⁷⁶ Los estudios han mostrado un aumento progresivo de los cánceres de colon en poblaciones japonesas cuando se desplazan desde Japón hasta Hawai y desde allí hasta EE. UU. continental. No obstante, a pesar de la gran cantidad de investigación experimental y epidemiológica, se han establecido relativamente pocos mecanismos que relacionen las dietas con tipos específicos de cáncer.

Con respecto a la carcinogénesis, principalmente preocupan tres aspectos de la dieta: 1) el contenido de carcinógenos exógenos; 2) la síntesis endógena de carcinógenos a partir de componentes dietéticos, y 3) la falta de factores protectores.

- En relación con las sustancias *exógenas*, la *aflatoxina* está implicada en el desarrollo de carcinomas hepatocelulares en zonas de Asia y África, generalmente en colaboración con el virus de la hepatitis B. La exposición a aflatoxina causa una mutación específica en el codón 249 del gen *p53*; cuando se encuentra en los carcinomas hepatocelulares, esta mutación sirve como firma molecular de la exposición a aflatoxina. Continúa el debate acerca de la carcinogenicidad de los aditivos alimentarios, los endulzantes artificiales y los pesticidas contaminantes. Algunos endulzantes artificiales (ciclamatos y sacarina) se han implicado en cánceres de vejiga, pero se carece de pruebas convincentes.
- La preocupación acerca de la síntesis *endógena* de carcinógenos o intensificadores de la carcinogenicidad a partir de componentes de la dieta se relaciona principalmente con los carcinomas gástricos. Las *nitrosaminas* y *nitrosamidas* están implicadas en la generación de estos tumores en el hombre, porque se ha demostrado claramente que inducen cáncer gástrico en animales. Estos compuestos pueden formarse en el cuerpo a partir de nitritos y de aminos o amidas derivadas de proteínas ingeridas. Las fuentes de nitritos incluyen el nitrito sódico añadido a los alimentos como conservante, y los nitratos, presentes frecuentemente en verduras, que son reducidos en el intestino por la flora bacteriana. Existe, entonces, potencial de producción endógena de sustancias carcinógenas a partir de componentes dietéticos, que podrían tener un efecto sobre el estómago.
- *La ingesta elevada de grasa animal en combinación con una baja ingesta de fibra se ha implicado en la producción del cáncer de colon.* Se ha calculado que duplicar el nivel promedio de consumo total de fibra hasta aproximadamente 40 g/día por persona en la mayoría de las poblaciones puede reducir el riesgo de cáncer de colon en cerca de un 50%.⁷⁵ La explicación más convincente de esta asociación es que la ingesta elevada de grasa aumenta la concentración de ácidos biliares en el intestino, que a su vez modifica la flora intestinal, favoreciendo el crecimiento de bacterias microaerófilas. Los metabolitos de los ácidos biliares producidos por estas bacterias pueden funcionar como carcinógenos. *El efecto protector de una dieta rica en fibra* podría relacionarse con: 1) aumento del volumen de heces y disminución del tiempo de tránsito, lo que disminuye la exposición de la mucosa a agresores putativos, y 2) la capacidad de ciertas fibras de unirse a carcinógenos y por tanto proteger la mucosa. Sin embargo, los intentos de documentar estas teorías con estudios clínicos y experimentales no han generado resultados consistentes.

- Aunque los datos epidemiológicos de grandes poblaciones muestran una fuerte correlación positiva entre la ingesta dietética total de grasa y el cáncer de mama, *todavía no está claro si el consumo elevado de grasa tiene una relación causal con el desarrollo de cáncer de mama*.
- Se ha asumido que las vitaminas C y E, los β -carotenos y el selenio tienen efectos anticarcinógenos debido a sus propiedades antioxidantes. Sin embargo, hasta ahora no existen pruebas convincentes de que estos antioxidantes actúen como sustancias quimiopreventivas. Como se comentó previamente en este capítulo, los retinoides son sustancias eficaces en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda, y se han comunicado asociaciones entre cantidades bajas de vitamina D y cáncer de colon, próstata y mama.

Por tanto, debemos concluir que a pesar de las muchas tendencias y proclamaciones atormentadoras de los «gurús de la dieta», hasta ahora no existe la prueba definitiva de que una dieta particular pueda causar ni prevenir el cáncer. Por otra parte, dadas las relaciones entre obesidad y desarrollo del cáncer, la prevención de la obesidad a través del consumo de una dieta saludable es una medida de sentido común que rinde mucho para preservar una buena salud. Persiste la preocupación de que los carcinógenos merodeen en cosas tan agradables como un sabroso filete, un rico helado y en frutos secos contaminados con aflatoxina.

Dieta y aterosclerosis

Un tema más importante y controvertido es la contribución de la dieta a la aterogenia. La pregunta central es «¿puede la modificación dietética —específicamente la reducción en el consumo de colesterol y grasas animales saturadas (p. ej., huevos, mantequilla, carne de ternera)— reducir los niveles de colesterol y prevenir o retardar el desarrollo de aterosclerosis (y lo que es más importante, la cardiopatía coronaria)?». El adulto promedio en EE. UU. consume una gran cantidad de grasa y colesterol diariamente, con un cociente de ácidos grasos saturados a ácidos grasos poliinsaturados de aproximadamente 3:1. Reducir este cociente a 1:1 causa entre un 10 y un 15% de reducción de la colesterolemia en unas pocas semanas. Los aceites vegetales (p. ej., aceites de maíz y de girasol) y el aceite de pescado contienen ácidos grasos poliinsaturados y son buenas fuentes de estos lípidos que reducen el colesterol. Los ácidos grasos del aceite de pescado que pertenecen a la familia omega-3 tienen más dobles enlaces que los ácidos grasos omega-6 presentes en los aceites vegetales. Un estudio en hombres alemanes cuya dieta diaria habitual contenía 30 g de pescado reveló una frecuencia sustancialmente menor de muerte por cardiopatía coronaria que entre controles comparables.

Se habla mucho acerca del papel que pueden tener la restricción calórica y las dietas especiales en el control del peso corporal y la prevención de la enfermedad cardiovascular. Ofrecemos sólo unas pocas observaciones generales sobre estos temas.

- Se ha demostrado de forma convincente que la restricción calórica reduce la incidencia de algunas enfermedades y aumenta la esperanza de vida en animales de experimentación. La base de esta asombrosa observación no está totalmente clara, pero parece depender de la activación de las sirtuinas y de la reducción de las concentraciones de insulina e IGF-1 (v. capítulo 1).⁷⁴ En los animales sometidos a restricción calórica existe una disminución relacionada con la edad de las funciones inmunológicas más moderada, menor daño oxidativo y mayor resistencia a la carcinogénesis.

- No sorprende que existan un gran número de dietas comerciales que, según comunican sus defensores, disminuyen el riesgo de cardiopatía. Entre estas se encuentran las dietas bajas en hidratos de carbono y otras dietas milagro. El efecto actual de estas dietas sobre la cardiopatía es muy controvertido.
- La mayoría de las dietas dictan lo que no puedes comer (¡naturalmente, tus alimentos favoritos!). Una mejor estrategia es centrarse simplemente en comer una dieta agradable y saludable rica en pescado, verduras, cereales enteros, frutas, aceite de oliva y cacahuete (para sustituir las grasas saturadas y *trans*), hidratos de carbono complejos (en lugar de los hidratos de carbono sencillos que contienen los dulces y refrescos) y baja en sal (para controlar la hipertensión).
- Incluso se ha tratado de vender el humilde ajo para proteger contra la cardiopatía (y también contra demonios, hombres lobo, vampiros y, desgraciadamente, contra los besos), aunque la investigación no ha podido probar este efecto inequívocamente. ¡De estos, el efecto sobre los besos es el mejor establecido!

BIBLIOGRAFÍA

- Stein C, et al: The global burden of disease assessments—WHO is responsible? *PLoS Negl Trop Dis* 1:e161, 2007.
- Mathers CD, et al: Measuring the burden of neglected tropical diseases: the global burden of disease framework. *PLoS Negl Trop Dis* 1:e114, 2007.
- Murray CJ, et al: Can we achieve Millennium Development Goal 4? New analysis of country trends and forecasts of under-5 mortality to 2015. *Lancet* 370:1040, 2007.
- Jones KE, et al: Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 451:990, 2008.
- Patz JA, et al: Impact of regional climate change on human health. *Nature* 438:310, 2005.
- Shea KM: Global climate change and children's health. *Pediatrics* 120:e1359, 2007.
- Patz JA, Kovats RS: Hotspots in climate change and human health. *BMJ* 325:1094, 2002.
- McMichael AJ, et al: Climate change and human health: present and future risks. *Lancet* 367:859, 2006.
- Iyanagi T: Molecular mechanism of phase I and phase II drug-metabolizing enzymes: implications for detoxification. *Int Rev Cytol* 260:35, 2007.
- Tompkins LM, Wallace AD: Mechanisms of cytochrome P450 induction. *J Biochem Mol Toxicol* 21:176, 2007.
- Pichavant M, et al: Ozone exposure in a mouse model induces airway hyperactivity that requires the presence of natural killer T cells and IL-17. *J Exp Med* 205:385, 2008.
- McCreanor J, et al: Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med* 357:2348, 2007.
- Mills NL, et al: Ischemic and thrombotic effects of dilute diesel-exhaust inhalation in men with coronary heart disease. *N Engl J Med* 357:1075, 2007.
- Bellinger DC, Bellinger AM: Childhood lead poisoning: the tortuous path from science to policy. *J Clin Invest* 116:853, 2006.
- Bellinger DC: Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr* 20:172, 2008.
- Guzzi G, La Porta CA: Molecular mechanisms triggered by mercury. *Toxicology* 244:1, 2008.
- Thompson WW, et al: Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med* 357:1281, 2007.
- Vahidnia A, et al: Arsenic neurotoxicity—a review. *Hum Exp Toxicol* 26:823, 2007.
- Ratnaik RN: Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad Med J* 79:391, 2003.
- Parvez F, et al: Non-malignant respiratory effects of chronic arsenic exposure from drinking water in never-smokers in Bangladesh. *Environ Health Perspect* 116:190, 2008.
- Nawrot T, et al: Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 7:119, 2006.
- Kenfield SA, et al: Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA* 299:2037, 2008.
- Sun S, et al: Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer* 7:778, 2007.
- Seitz HK, Stickel F: Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 7:599, 2007.

25. Bailey BA, Sokol RJ: Pregnancy and alcohol use: evidence and recommendations for prenatal care. *Clin Obst Gyn* 51:436, 2008.
26. Baur JA, et al: Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 444:337, 2006.
27. Lagouge M, et al: Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell* 127:1109, 2006.
28. MacLennan AH: HRT: a reappraisal of the risks and benefits. *Med J Aust* 186:643, 2007.
29. Li CI, et al: Relationship between menopausal hormone therapy and risk of ductal, lobular, and ductal-lobular breast carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17:43, 2008.
30. Mendelsohn ME, Karas RH: HRT and the young at heart. *N Engl J Med* 356:2639, 2007.
31. American Society for Reproductive Medicine: Hormonal contraception: recent advances and controversies. *Fertil Steril* 86:S229, 2006.
32. Bessems JG, Vermeulen NP: Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. *Crit Rev Toxicol* 31:55, 2001.
33. Liu ZX, Kaplowitz N: Role of innate immunity in acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2:493, 2006.
34. Bamford NS, et al: Repeated exposure to methamphetamine causes long-lasting presynaptic corticostriatal depression that is renormalized with drug readministration. *Neuron* 58:89, 2008.
35. Wilkins MR: Cannabis and cannabis-based medicines: potential benefits and risks to health. *Clin Med* 6:16, 2006.
36. Pagotto U, et al: The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocr Rev* 27:73, 2006.
37. Kunos G, Osei-Hyiaman D: Endocannabinoid involvement in obesity and hepatic steatosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 294:G1101, 2008.
38. Gibran NS, et al: Cutaneous wound healing. *J Burn Care Res* 28:577, 2007.
39. Scott JR, et al: Making sense of hypertrophic scar: a role for nerves. *Wound Repair Regen* 15 (Suppl 1):S27, 2007.
40. Durham WJ, et al: RyR1 S-nitrosylation underlies environmental heat stroke and sudden death in Y522S RyR1 knockin mice. *Cell* 133:53, 2008.
41. Stone HB, et al: Effects of radiation on normal tissue: consequences and mechanisms. *Lancet Oncol* 4:529, 2003.
42. Wright EG, Coates PJ: Untargeted effects of ionizing radiation: implications for radiation pathology. *Mutat Res* 597:119, 2006.
43. Hagelstrom RT, et al: DNA-PKcs and ATM influence the generation of ionizing radiation-induced bystander effects. *Oncogene Epub*, 2008.
44. Brenner DJ, et al: Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:13761, 2003.
45. Brenner DJ, Hall EJ: Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 357:2277, 2007.
46. Schaible UE, Kaufmann SH: Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. *PLoS Med* 4:e115, 2007.
47. Acharyya S, Guttridge DC: Cancer cachexia signaling pathways continue to emerge yet much still points to the proteasome. *Clin Cancer Res* 13:1356, 2007.
48. Acharyya S, et al: Dystrophin glycoprotein complex dysfunction: a regulatory link between muscular dystrophy and cancer cachexia. *Cancer Cell* 8:421, 2005.
49. Kaye W: Neurobiology of anorexia and bulimia nervosa. *Physiol Behav* 94:121, 2008.
50. Ziouzenkova O, Plutsky J: Retinoid metabolism and nuclear receptor responses: new insights into coordinated regulation of the PPAR-RXR complex. *FEBS Lett* 582:32, 2008.
51. Germain P, et al: International Union of Pharmacology. LX. Retinoic acid receptors. *Pharmacol Rev* 58:712, 2006.
52. Ziouzenkova O, Plutsky J: Retinoid metabolism and nuclear receptor responses: new insights into coordinated regulation of the PPAR-RXR complex. *FEBS Lett* 9:582, 2008.
53. Holick MF: Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 116:2062, 2006.
54. Rajakumar K, et al: Solar ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective. *Am J Public Health* 97:1746, 2007.
55. Deeb KK, et al: Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* 7:684, 2007.
56. Mensenkamp AR, et al: TRPV5, the gateway to Ca²⁺ homeostasis. *Handb Exp Pharmacol* 179:207, 2007.
57. Hoenderop JG, et al: Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 85:373, 2005.
58. Berndt T, Kumar R: Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol* 69:341, 2007.
59. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266, 2007.
60. Schaubert J, et al: Histone acetylation in keratinocytes enables control of the expression of cathelicidin and CD14 by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Invest Dermatol* 128:816, 2008.
61. Adams JS, Hewison M: Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4:80, 2008.
62. Wang Y, Beydoun MA: The obesity epidemic in the United States—gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev* 29:6, 2007.
63. Badman MK, Flier JS: The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterology* 132:2103, 2007.
64. Froguel P, Blakemore AIF: The power of the extreme in elucidating obesity. *N Engl J Med* 359:891, 2008.
65. Lam QL, Lu L: Role of leptin in immunity. *Cell Mol Immunol* 4:1, 2007.
66. Guerre-Millo M: Adiponectin: an update. *Diabetes Metab* 34:12, 2008.
67. Garaulet M, et al: Adiponectin, the controversial hormone. *Public Health Nutr* 10:1145, 2007.
68. O'Rahilly S: Human obesity and insulin resistance: lessons from experiments of nature. *Novartis Found Symp* 286:13, 2007.
69. Spalding KL, et al: Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* 453:783, 2008.
70. Huda MS, et al: Gut peptides and the regulation of appetite. *Obes Rev* 7:163, 2006.
71. Davies W, et al: Imprinted genes and neuroendocrine function. *Front Neuroendocrinol* 29:413, 2007.
72. Polednak AP: Estimating the number of U.S. incidence cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers. *Cancer Detect Prev Epub*, 2008.
73. Reeves GK, et al: Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 335:1134, 2007.
74. Renehan AG, et al: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371:569, 2008.
75. Renehan AG, et al: Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 17:328, 2006.
76. Bingham S, Riboli E: Diet and cancer—the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Nat Rev Cancer* 4:206, 2004.

Enfermedades de la lactancia y la infancia

ANIRBAN MAITRA

Malformaciones congénitas

Definiciones

Causas de las malformaciones

Causas genéticas

Causas ambientales

Causas multifactoriales

Patogenia de las malformaciones congénitas

Trastornos de la prematuridad

Causas de prematuridad y retraso del crecimiento fetal

Síndrome de dificultad respiratoria neonatal (SDRN)

Enterocolitis necrosante

Infecciones perinatales

Infecciones transcervicales (ascendentes)

Infecciones transplacentarias (hematológicas)

Sepsis

Hidropesía fetal

Hidropesía inmunitaria

Hidropesía no inmunitaria

Errores congénitos del metabolismo y otros trastornos genéticos

Fenilcetonuria (FCN)

Galactosemia

Fibrosis quística (mucoviscidosis)

Síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)

Tumores y lesiones seudotumorales en lactantes y niños

Tumores benignos y lesiones seudotumorales

Tumores malignos

Incidencia y tipos

Tumores neuroblásticos

Tumor de Wilms

Los niños no son adultos en miniatura y sus enfermedades no son meras variantes de la enfermedad adulta. Muchos procesos infantiles son propios, o al menos característicos, de esta fase de la vida y por ese motivo se comentan por separado en este capítulo. Las enfermedades originadas en el período perinatal son importantes porque provocan una importante morbilidad. Como cabía esperar, las posibilidades de supervivencia de los lactantes que nacen vivos aumentan cada semana. Este progreso representa, al menos en parte, un triunfo de la asistencia médica. La mejora de la asistencia prenatal, los métodos más eficaces de monitorizar la situación del feto y el uso juicioso de las cesáreas en niños pretérmino ante cualquier dato de sufrimiento fetal han contribuido a conseguir incorporar

con vida a esta «espiral mortal» a lactantes que hace años habrían nacido muertos. Estos lactantes suponen un alto número de lactantes de *alto riesgo*. A pesar de todo, la mortalidad de lactantes en EE. UU. ha disminuido de 20 muertes por 1.000 nacidos vivos en 1970 a unas 6,8 muertes en 2004, que es el último año del que se dispone de estadísticas.¹ Aunque la mortalidad se ha reducido en todos los lactantes, los afroamericanos siguieron presentando una mortalidad doble en este período (13,6 muertes por 1.000 nacidos vivos) que los americanos de raza blanca (5,6 muertes). A nivel mundial la mortalidad durante la lactancia varía mucho, desde tan sólo 2,3 muertes por 1.000 en Singapur hasta un máximo de 180 en el subcontinente africano.

Cada fase del desarrollo de los lactantes y de los niños es susceptible de una serie de trastornos algo distintos. Los datos disponibles permiten definir cuatro períodos temporales: 1) el período neonatal (las cuatro primeras semanas de vida); 2) la lactancia (hasta el primer año); 3) 1-4 años de edad, y 4) 5 a 14 años.

La tabla 10-1 recoge las principales causas de muerte en lactantes y niños. Las malformaciones congénitas, los trastornos relacionados con una gestación corta (prematuridad) y el bajo peso al nacer, así como el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) son las principales causas de muerte durante los 12 primeros meses de la vida. Cuando el lactante sobrevive hasta superar este primer año, su perspectiva mejora de forma considerable. En los dos grupos de edad siguientes (1-4 y 5-14 años) las lesiones secundarias a accidentes se han convertido en la principal causa de muerte. Dentro de los desastres naturales se pueden mencionar, por orden de importancia, las malformaciones congénitas y las neoplasias malignas, que son muy relevantes. Parece que en cierto sentido la vida es una carrera de obstáculos. La gran mayoría somos capaces de superar, o al menos esquivar, estos obstáculos.

Ahora se van a analizar los trastornos específicos de las distintas fases del desarrollo de lactantes y niños.

Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas son defectos morfológicos presentes al nacer pero algunas, como las malformaciones cardíacas o renales, pueden no causar clínica hasta años después. El término *congénito* significa «nacido con», pero no implica o excluye que esta malformación tenga una base genética. Se estima que aproximadamente 120.000 lactantes (1 de cada 33) nacen cada año con alguna malformación congénita en EE. UU. Se trata de la causa más frecuente de mortalidad durante el primer año de vida y contribuye de forma significativa a la morbilidad durante los primeros años de existencia. En cierto sentido las malformaciones que afectan a recién nacidos vivos son los trastornos del desarrollo menos graves durante la embriogénesis, porque son compatibles con la vida. Un 20% de los óvulos fecundados tienen tantas alteraciones que se eliminan al principio. Otros pueden ser compatibles con un desarrollo fetal inicial, pero culminan en abortos espontáneos. Las malformaciones menos graves permiten una supervivencia intrauterina más prolongada; algunos cuadros producen la muerte al nacer y los que son todavía menos importantes permiten la vida aunque determinen algunas limitaciones.

DEFINICIONES

Antes de seguir, vamos a definir algunos de los términos empleados para los distintos errores en la morfogenia: *malformaciones*, *interrupciones*, *deformaciones*, *secuencias* y *síndromes*.

- Las *malformaciones* representan errores primarios de la morfogenia, en los que existe un *proceso intrínsecamente anormal en el desarrollo* (fig. 10-1). En general se asocian a múltiples *loci* genéticos (multifactoriales) y no son consecuencia de un defecto de un solo gen o cromosomas. Pueden aparecer malformaciones con varios patrones. Algunas, como las malformaciones cardíacas y la anencefalia (ausencia del encéfalo), afectan a un solo sistema corporal, mientras que en otros casos pueden coexistir múltiples malformaciones con afectación de muchos órganos.

TABLA 10-1 Causas de muerte en relación con la edad

Causas*	Frecuencia†
POR DEBAJO DE UN AÑO	685,2
Malformaciones y deformaciones congénitas, alteraciones cromosómicas	
Trastornos relacionados con una gestación corta y bajo peso al nacer	
Síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)	
Recién nacido afectado por complicaciones maternas durante el embarazo	
Recién nacido afectado por complicaciones de la placenta, el cordón o las membranas	
Dificultad respiratoria del recién nacido	
Accidentes (lesiones no voluntarias)	
Sepsis bacteriana del recién nacido	
Hipoxia intrauterina y asfixia intraparto	
Enfermedades del aparato circulatorio	
1-4 AÑOS	29,9
Accidentes y efectos adversos	
Malformaciones y deformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas	
Neoplasias malignas	
Homicidios e intervenciones legales	
Enfermedades cardíacas‡	
Gripe y neumonía	
5-14 AÑOS	16,8
Accidentes y efectos adversos	
Neoplasias malignas	
Homicidio e intervenciones legales	
Malformaciones y deformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas	
Suicidio	
Enfermedades cardíacas	
15-24 AÑOS	80,1
Accidentes y efectos adversos	
Homicidio	
Suicidio	
Neoplasias malignas	
Enfermedades cardíacas	

*Las causas se recogen por orden de frecuencia decreciente. Todas las causas y las frecuencias se refieren a los datos estadísticos finales de 2004.

†Las frecuencias se expresan por 100.000 habitantes para todas las causas dentro de cada grupo de edad.

‡Excluidas las cardiopatías congénitas

Tomado de Minino AM et al.: Deaths: final data for 2004. National Vital Statistics Rep 55:19, 2007.

- Las *disrupciones* se deben a la destrucción secundaria de un órgano o región corporal que previamente tenía un desarrollo normal; por tanto, a diferencia de las malformaciones, las *disrupciones* se deben a una *alteración extrínseca de la morfogenia*. Las *bridas amnióticas*, que se producen por la rotura del amnios con la posterior formación de «bridas» que rodean, comprimen o se anclan a partes del feto en desarrollo, son el ejemplo clásico de *disrupción* (fig. 10-2). Diversos agentes ambientales pueden producir *disrupciones* (v. más adelante). Como cabe suponer, las *disrupciones* no son hereditarias y, por tanto, no se asocian a riesgo de reaparición en embarazos posteriores.
- Las *deformaciones*, igual que las *disrupciones*, representan una *alteración extrínseca del desarrollo* en lugar de un error intrínseco en la morfogenia. Las *deformaciones* son frecuentes y afectan a un 2% de los lactantes recién nacidos en grado variable. En la



FIGURA 10-1 Ejemplos de malformaciones. La *polidactilia* (uno o más dedos adicionales) y *sindactilia* (fusión de dedos), ambas representadas en la figura **A**, tienen pocas repercusiones funcionales cuando aparecen aisladas. Del mismo modo, el *paladar hendido* (**B**), asociado o no a *labio leporino*, es compatible con la vida cuando aparece como malformación aislada; sin embargo, en este caso este neonato tenía un síndrome malformativo de base (trisomía 13) y falleció por malformaciones cardíacas graves. **C**. El mortinato que se muestra corresponde a una malformación grave y mortal, en la que las estructuras de la línea media facial están fusionadas o mal formadas; en prácticamente todos los casos, este grado de dismorfogenia externa se asocia a malformaciones internas graves, como mal desarrollo del encéfalo y malformaciones cardíacas. (**A** y **C**, por cortesía del Dr. Reade Quinton; y **B**, por cortesía de la Dra. Beverly Rogers, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

patogenia de las deformaciones resulta esencial la compresión localizada o generalizada del feto en crecimiento por *fuerzas biomecánicas anormales*, que al final provocan diversas alteraciones estructurales. El factor más frecuentemente asociado a las deformaciones son las *constricciones uterinas*. Entre las semanas 35 y 38 de la gestación, el rápido aumento de tamaño del feto supera la velocidad de crecimiento del útero y se produce también una reducción de la cantidad relativa de líquido amniótico (que normalmente actúa como un colchón). Por tanto, incluso los fetos normales sufren cierto grado de constricción uterina. Varios factores aumentan la probabilidad de compresión excesiva sobre el feto y aparición de deformaciones. Los *factores maternos* inclu-

yen primera gestación, útero pequeño, útero malformado (bicorne) y leiomiomas. Los *factores placentarios o fetales* incluyen oligohidramnios, fetos múltiples y alteraciones de la presentación fetal. Un ejemplo de deformación es el pie zambo, que suele ser un elemento de la secuencia de Potter, que se describe más adelante.

- Una *secuencia* es una cascada de malformaciones que se inician a partir de una aberración de comienzo. La mitad de las veces las malformaciones congénitas aparecen aisladas, pero en los demás casos se reconocen malformaciones múltiples. En algunos casos toda la constelación de malformaciones se puede explicar por una aberración única localizada en la organogenia (malformación, disrupción o deformación), que activa efectos secundarios en otros órganos. Un buen ejemplo es la *secuencia del oligohidramnios* (o de Potter) (fig. 10-3). El oligohidramnios (reducción del líquido amniótico) se puede deber a diversos trastornos maternos, placentarios y fetales no relacionados. Las causas de

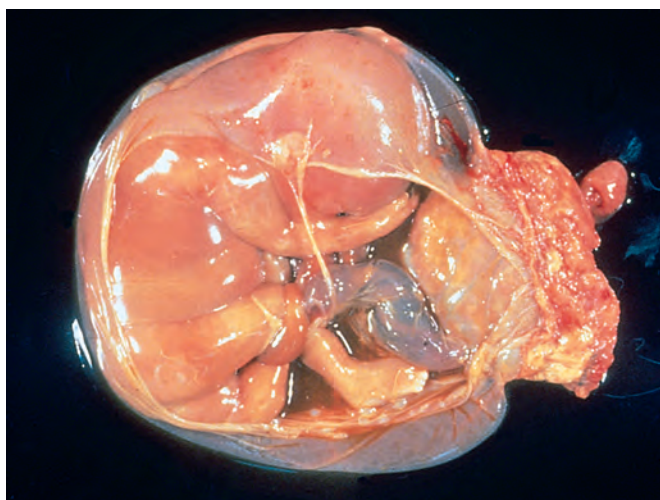


FIGURA 10-2 Interrupción de la morfogenia por una brida amniótica. Obsérvense la placenta a la derecha del diagrama y la brida de amnios que se extiende desde la parte superior del saco amniótico y que rodea la pierna del feto. (Por cortesía de la Dra. Theonia Boyd, Children's Hospital of Boston, Boston, MA.)

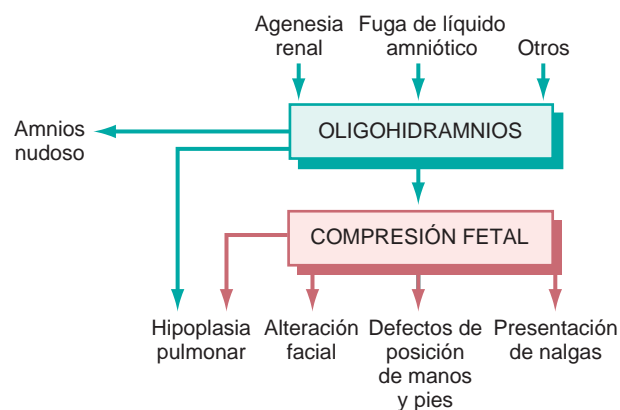


FIGURA 10-3 Diagrama esquemático de la patogenia de la secuencia del oligohidramnios.



FIGURA 10-4 Lactante con secuencia de oligohidramnios. Obsérvese la cara aplanada y la deformidad del pie derecho (pie equinovaro).

oligohidramnios incluyen la pérdida crónica de líquido amniótico por rotura del amnios, la insuficiencia uteroplacentaria por hipertensión materna o toxemia grave y la agenesia renal del feto (porque la orina fetal es un elemento esencial del líquido amniótico). La compresión fetal asociada a un oligohidramnios importantes determina el fenotipo clásico del lactante, que incluye cara aplanada y alteraciones en la posición de manos y pies (fig. 10-4). Puede aparecer una luxación de la cadera. El crecimiento de la pared torácica y los pulmones que alberga también se puede comprometer y es frecuente la hipoplasia pulmonar, en ocasiones hasta un grado que provoca la muerte fetal. Es frecuente encontrar nódulos en el amnios (*amnios nudoso*).

- Un *síndrome* es una constelación de malformaciones congénitas que se consideran relacionadas a nivel patológico y que, a diferencia de la secuencia, *no se puede explicar* por un defecto inicial único localizado. Los síndromes se suelen deber a un agente etiológico único, como una infección viral o una alteración cromosómica específica, que afecta de forma simultánea a distintos tejidos.

Además de las definiciones generales descritas hasta ahora, se deberían definir unos pocos términos específicos para algunos órganos. *Agenesia* alude a la ausencia completa de un órgano y su correspondiente primordio. Un término muy relacionado, *aplasia*, alude a la ausencia de un órgano, pero relacionada con el fallo del desarrollo del primordio. La *atresia* es la ausencia de una apertura, en general de una viscera hueca, como la tráquea o el intestino. La *hipoplasia* es el desarrollo incompleto o el menor tamaño de un órgano en el que existen menos células, mientras que la *hiperplasia* es el fenómeno opuesto, es decir, el aumento de tamaño del órgano por aumento del número de células. Una alteración de un órgano o

tejido como consecuencia de un aumento o reducción del tamaño de las células individuales (sin cambios de número) caracteriza a la *hipertrofia* y la *hipotrofia*, respectivamente. Por último, la *displasia* define en el contexto de las malformaciones (frente a las neoplasias) una organización anormal de las células.

CAUSAS DE LAS MALFORMACIONES

En algún momento se creía que la presencia de una malformación externa visible era un castigo divino ante una maldad, algo que en ocasiones ponía en riesgo la vida de la madre. Aunque se están conociendo muchos aspectos de las bases moleculares de las malformaciones congénitas, *la causa exacta sigue siendo desconocida en al menos la mitad o tres cuartas partes de los casos*. Las causas conocidas más frecuentes de las malformaciones congénitas se pueden agrupar en tres grandes categorías: genéticas, ambientales y multifactoriales (tabla 10-2).

Causas genéticas

Las alteraciones de origen genético conocido se pueden dividir en dos grupos:

- Las asociadas a aberraciones cromosómicas
- Las originadas por mutaciones monogénicas («trastornos mendelianos»)

Se sospecha que un tercer grupo se debe a una *herencia multifactorial*, término que implica las interacciones entre dos o más genes de efecto pequeño y factores ambientales, y que se comenta por separado.

TABLA 10-2 Causas de malformaciones congénitas en humanos	
Causa	Frecuencia (%)
GENÉTICA	
Alteraciones cromosómicas	10-15
Herencia mendeliana	2-10
AMBIENTALES	
Infecciones maternas/placentarias	2-3
Rubéola	
Toxoplasmosis	
Sífilis	
Citomegalovirus	
Virus de la inmunodeficiencia humana	
Enfermedades maternas	6-8
Diabetes	
Fenilcetonuria	
Endocrinopatías	
Drogas y sustancias químicas	1
Alcohol	
Antagonistas del ácido fólico	
Andrógenos	
Fenitoína	
Talidomida	
Warfarina	
Ácido 13- <i>cis</i> -retinoico	
Otros	
Radiaciones	1
MULTIFACTORIALES	20-25
DESCONOCIDAS	40-60

Adaptado de Stevenson RE et al (eds): Human Malformations and related Anomalies. New York, Oxford University Press, 1993, p 115.

TABLA 10-3 Estimaciones de prevalencia nacional de las malformaciones congénitas más frecuentes en EE. UU., 1999–2001

Malformación congénita	Prevalencia nacional estimada (por 10.000 nacidos vivos)
DEFECTOS CROMOSÓMICOS	
Síndrome de Down (trisomía del 21)	12,8
Trisomía 13	1,3
Trisomía 18	2,3
MALFORMACIONES OROFACIALES	
Paladar hendido	6,4
Labio leporino asociado o no a paladar hendido	10,5
MALFORMACIONES CARDIOVASCULARES	
Defecto del tabique auriculoventricular (defecto del cojinete endocárdico)	4,4
Transposición de los grandes vasos	4,7
Tetralogía de Fallot	3,9
MALFORMACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
Espina bífida no asociada a anencefalia	3,7
Anencefalia	2,5
MALFORMACIONES DIGESTIVAS	
Atresia/estenosis rectal y del intestino grueso	4,8
Atresia esofágica/fístula traqueoesofágica	2,4
MALFORMACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS	
Gastrosquisis	3,7
Hernia diafragmática	2,9
Onfalocele	2,1

Adaptado de Canfi eld MA et al.: National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999–2001. Birth Defects Res A 76:747–756, 2006. Los datos se han ajustado según la raza y la etnia materna.

Existen alteraciones del cariotipo aproximadamente en un 10-15% de los lactantes vivos con malformaciones congénitas, pero la trisomía 21 (síndrome de Down) es la única que se aproxima a una frecuencia al nacimiento superior a 10 por cada 10.000 partos. Las siguientes por orden de frecuencia serían las trisomías 13 y 18 (tabla 10-3). Los demás síndromes cromosómicos asociados a malformaciones son mucho menos frecuentes. *La mayor parte de estas alteraciones citogenéticas se producen por defectos en la gametogénesis y no son familiares.* Sin embargo, existen varias alteraciones cromosómicas que se pueden transmitir, como el síndrome de Down asociado a una translocación robertsoniana del padre, que se pasa de una generación a la siguiente, lo que determina un patrón familiar de alteraciones estructurales (v. capítulo 5). Se debe considerar tranquilizador que *un 80-90% de los fetos con aneuploidías u otras alteraciones en el número de cromosomas fallecen dentro del útero, la mayoría durante las fases más precoces del embarazo.*

Las mutaciones monogénicas de efecto importante pueden ser la base de las malformaciones congénitas mayores, que, como cabría esperar, siguen un patrón de herencia mendeliana. Aproximadamente un 90% de estas siguen un patrón de herencia autosómico dominante o recesivo, mientras que las demás se heredan ligadas al X. No resulta sorprendente que muchas de las mutaciones responsables de malformaciones congénitas impliquen una pérdida de la función de los genes implicados en la organogénesis y el desarrollo normales. Por ejemplo, la holoprosencefalia es la malformación congénita más frecuente del prosencéfalo y el tercio medio de la cara en las personas (v. capítulo 28); la vía de transmisión de señales Hedgehog desempeña un papel esencial en la morfogenia de estas estructuras y las mutaciones con pérdida de función de los componentes individuales de esta vía se han descrito en familias con antecedentes de holopro-

sencefalias de repetición.² De un modo similar, la acondroplasia, que es la forma más frecuente de enanismo con miembros cortos, se debe a mutaciones con ganancia de función del *receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 (FGFR3)*.³ La proteína FGFR3 es un regulador negativo del crecimiento óseo y se piensa que las mutaciones activadoras de FGFR3 en la acondroplasia exageran esta inhibición fisiológica, provocando el enanismo.

Causas ambientales

Las influencias ambientales, como las infecciones virales, los fármacos y la radiación a las que se expuso la madre durante la gestación, pueden ser origen de malformaciones fetales (el término «malformación» se aplica de forma algo laxa en este contexto, dado que estas malformaciones en realidad se corresponden técnicamente con «disrupciones»).

Virus. Muchos virus se han relacionado como causa de malformaciones, incluidos los responsables de la rubéola, la enfermedad por inclusiones citomegálicas, el herpes simple, el virus varicela-zóster, la gripe, la parotiditis, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y los enterovirus. De ellos, los más estudiados son el virus de la rubéola y el citomegalovirus. Para todos los virus, la edad gestacional en la que se produjo la infección materna tiene una importancia extrema. *El período de riesgo de la infección por rubéola va desde poco antes de la concepción hasta la semana 16 de embarazo,* aunque el riesgo es máximo en las primeras 8 semanas y menor en las 8 siguientes. La incidencia de malformaciones disminuye del 50% al 20-7% si la infección se produce durante el primer, segundo o tercer mes de la gestación. Las malformaciones fetales son variadas, pero la principal tetrada está compuesta por cataratas, malformaciones

cardíacas (conducto arterioso persistente, hipoplasia o estenosis de la arteria pulmonar, comunicación interventricular, tetralogía de Fallot), sordera y retraso mental; conjunto que se denomina *síndrome de rubéola congénita*.

La infección intrauterina por citomegalovirus, que suele ser asintomática, es la infección fetal viral más frecuente. Esta enfermedad viral se describe en detalle en el capítulo 8; *el período de máximo riesgo es el segundo trimestre del embarazo*. Dado que la organogénesis está básicamente completa al final del primer trimestre, las malformaciones congénitas son menos frecuentes que en la rubéola; a pesar de todo, los efectos de las lesiones inducidas por los virus sobre los órganos ya formados suelen ser graves. La afectación del sistema nervioso central es frecuente y los cambios clínicos más importantes incluyen retraso mental, microcefalia, sordera y hepatoesplenomegalia.

Fármacos y otras sustancias químicas. Se ha sospechado que diversos fármacos y sustancias químicas son teratógenos, pero menos del 1% de todas las malformaciones congénitas se deben a estos compuestos. La lista incluye talidomida, antagonistas del folato, hormonas androgénicas, alcohol, anticonvulsivos, warfarina (anticoagulante oral) y el ácido 13-*cis*-retinoico empleado en el tratamiento del acné grave (v. más adelante). En muchos casos, los estudios experimentales en organismos inferiores (pollo, pez cebra, etc.) han sido fundamentales para demostrar qué vías del desarrollo se alteran con un teratógeno determinado. Por ejemplo, la *talidomida*, que era un tranquilizante empleado en Europa, producía una frecuencia extremadamente elevada de malformaciones de los miembros en fetos expuestos (50-80%). El mecanismo de la capacidad teratogénica de la talidomida es una regulación a la baja de la vía de transmisión de señales *wingless* (WNT) fundamental para el desarrollo mediante la regulación al alza de los represores endógenos de la misma.⁴ La talidomida y los fármacos relacionados con ella se han convertido en importantes antineoplásicos. Con acciones antiangiogénicas e inmunomoduladoras potentes. Se debe tener especial cuidado al administrar estos fármacos a pacientes oncológicos en edad reproductiva. El *alcohol* posiblemente es el teratógeno más empleado y es responsable de varias malformaciones estructurales, además de alteraciones cognitivas y conductuales más sutiles en el feto, en un cuadro que se llama de forma colectiva *trastornos del espectro del alcohol fetal* (TEAF). Los lactantes con TEAF más afectados sufren retraso del crecimiento, microcefalia, comunicación interauricular, fisuras parpebrales cortas e hipoplasia maxilar, y este fenotipo teratogénico clásico se ha llamado *síndrome del alcohol fetal*. Los experimentos realizados en animales sugieren que la exposición prenatal al alcohol altera al menos dos vías de transmisión de señales básicas durante el desarrollo, la del ácido retinoico y la de Hedgehog.^{5,6} Aunque no se ha demostrado de forma convincente la capacidad teratogénica de la nicotina derivada del tabaco, se describe una incidencia elevada de abortos espontáneos, partos prematuros y alteraciones placentarias en las gestantes fumadoras; los lactantes de madres fumadoras suelen tener bajo peso y pueden mostrar más tendencia al SMSL (v. más adelante). *A la vista de estos hallazgos se recomienda evitar la exposición a la nicotina por completo durante la gestación.*

Radiación. Además de mutagénica y carcinogénica, la radiación es teratogénica. La exposición a dosis altas de radiación durante la organogénesis determina malformaciones, como microcefalia, ceguera, defectos craneales, espina bífida y otras deformidades. Antes se producía esta exposición porque la radiación se empleaba en el tratamiento del carcinoma de cérvix durante la gestación.

Diabetes materna. La diabetes mellitus es un proceso frecuente, y a pesar de los avances en la monitorización obstétrica antenatal y del control de la glucemia, la incidencia de malformaciones graves en los fetos de madres diabéticas oscilan entre el 6-10% en todas las series. La hiperinsulinemia fetal secundaria a la hiperglucemia materna determina un aumento de la grasa corporal, de la masa muscular y del tamaño de los órganos (organomegalia; *macrosomía fetal*). Las malformaciones cardíacas, los defectos del tubo neural y otras malformaciones del sistema nervioso central son algunas de las principales alteraciones de la *embriopatía diabética*.

Causas multifactoriales

A diferencia de los trastornos monogénicos, como la acondroplasia, que se deben a una alteración funcional de un solo gen, las malformaciones congénitas de base multifactorial se producen como consecuencia de la herencia de múltiples polimorfismos genéticos que determinan un «fenotipo de susceptibilidad». La interacción de este fenotipo de base y el entorno es necesaria para que el trastorno se manifieste. Por ejemplo, en la luxación congénita de cadera se considera que el acetábulo poco profundo y la laxitud de los ligamentos de soporte se determinan de forma genética, mientras que la posición de nalgas intraútero con las caderas flexionadas y las rodillas extendidas es un factor ambiental clave. Estas interacciones complejas entre genes y entorno pueden explicar por qué la tasa de concordancia entre gemelos monocigotos para algunas de las malformaciones congénitas más frecuentes, como el labio leporino o el paladar hendido, sólo llega al 25-50%. La importancia de la contribución ambiental a la herencia multifactorial se pone de relieve también por la notable reducción de la incidencia de defectos del tubo neural mediante la ingesta periconcepcional de ácido fólico en la dieta.⁷

La tabla 10-3 recoge la frecuencia estimada de algunas malformaciones congénitas frecuentes en EE. UU.

PATOGENIA DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS

La patogenia de las malformaciones congénitas es compleja y se comprende mal, pero los dos principios generales de la patología del desarrollo son importantes independientemente del agente etiológico.

1. *El momento de la agresión teratogénica prenatal influye de forma importante sobre la aparición y el tipo de malformación* (fig. 10-5). El desarrollo intrauterino de los seres humanos se puede dividir en dos fases: 1) el período embrionario que ocupa las nueve primeras semanas de la gestación, y 2) el período fetal que culmina con el nacimiento.
 - Durante el *período embrionario precoz* (primeras 3 semanas tras la fecundación), un agente lesivo causa daños en suficientes células para producir la muerte y el aborto o en pocas células, lo que podría permitir la recuperación del embrión sin malformaciones. *Entre las semanas tercera y novena del desarrollo, el embrión resulta extremadamente sensible a los teratógenos y la máxima sensibilidad durante este período tiene lugar entre las semanas cuarta y quinta. Durante este período se generan los órganos a partir de las capas de células germinales.*
 - El *período fetal* que se produce tras la organogénesis se caracteriza principalmente por el crecimiento y maduración de los órganos, lo que reduce mucho la sensibilidad a los agentes teratógenos. El feto en este momento resulta susceptible al

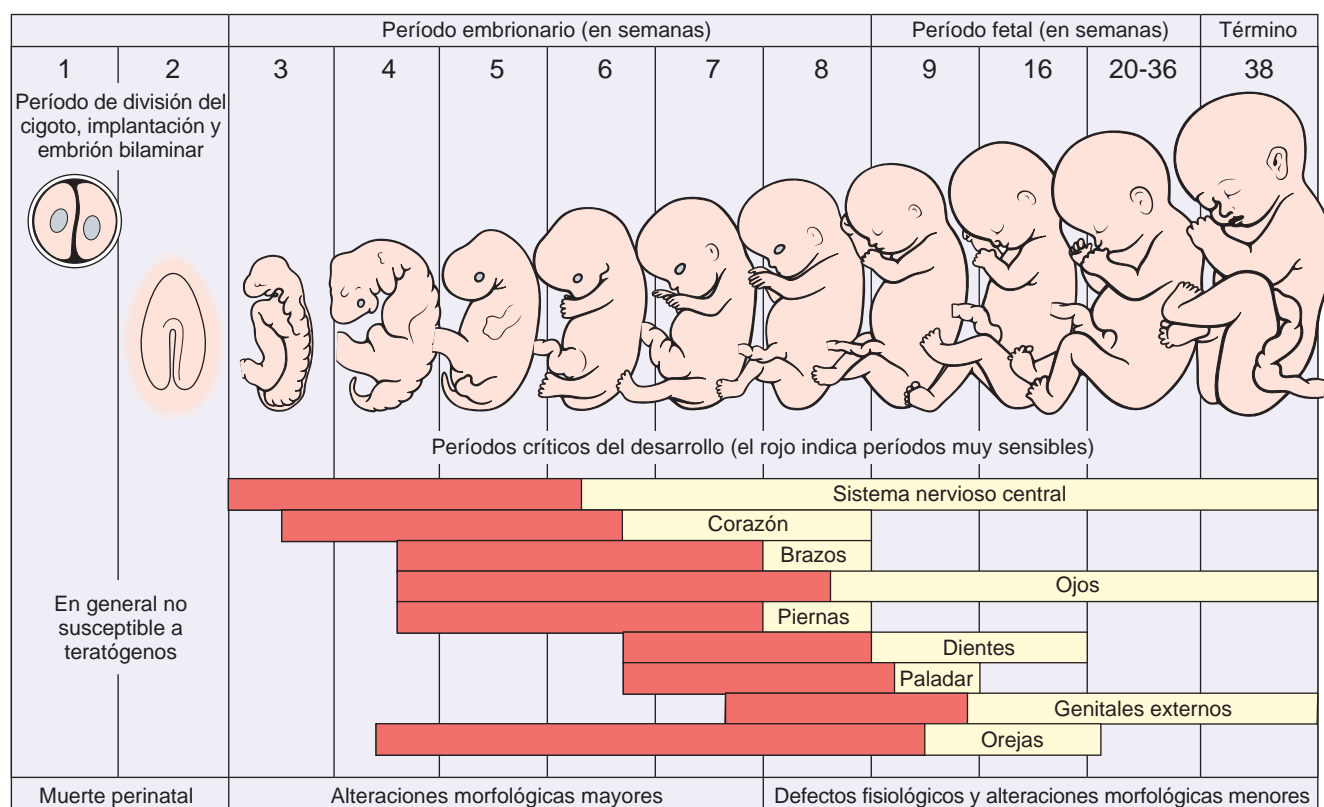


FIGURA 10-5 Períodos críticos del desarrollo de distintos sistemas orgánicos y malformaciones asociadas. (Modificado y reproducido de Moore KL: The Developing Human, 5th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1993, p 156.).

retraso del crecimiento o a las lesiones sobre los órganos ya formados. Por tanto, es posible que un mismo agente produzca malformaciones distintas, según la exposición se produzca en uno u otro momento de la gestación.

- La compleja interacción entre los teratógenos ambientales y los defectos genéticos intrínsecos se pone de manifiesto en que las características de la dismorfogénica secundaria a lesiones ambientales se pueden reproducir mediante defectos genéticos en las vías contra las que se dirigen estos teratógenos. Los siguientes ejemplos son representativos de esta afirmación:

- Ciclopamina** es un teratógeno derivado de las raíces de la planta *Veratrum californicum* (lila de California). Las ovejas gestantes que comen esta planta tienen corderos con malformaciones craneofaciales graves, incluida holoprosencefalia y ciclopía (ojo único fusionado, lo que explica el nombre que se da al compuesto de ciclopamina). Este compuesto es un potente inhibidor de la vía de transmisión de señales Hedgehog en el embrión y, como se comentó antes, las mutaciones de estos genes Hedgehog se describen en algunos subgrupos de pacientes con holoprosencefalia.
- El ácido valproico** es un antiepiléptico y es teratógeno reconocido durante el embarazo. Este compuesto altera la expresión de una familia de factores de transcripción críticos muy conservados durante el desarrollo, que se llaman proteínas de la homeocaja (HOX).⁸ Los genes que codifican estas proteínas HOX tienen un motivo de 180 nucleótidos, bautizado como homeocaja, que se liga al ADN de un modo específico de secuencia. En los vertebrados las proteínas HOX se han relacionado con el patrón de distribución de los miembros, las vértebras y las estructuras craneofaciales. No resulta sorprendente

que las mutaciones de los genes de la familia HOX sean responsables de malformaciones congénitas similares a las descritas en la *embriopatía por ácido valproico*.

- El derivado de la vitamina A (retinol) llamado **ácido todo-trans-retinoico** resulta esencial para el desarrollo y diferenciación normales y su *ausencia* durante la embriogénesis da lugar a una constelación de malformaciones que afectan a múltiples sistemas orgánicos, como ojos, aparato genitourinario, aparato cardiovascular, diafragma y pulmones (v. capítulo 9 con información sobre la deficiencia de vitamina A en el periodo posnatal). Por el contrario, una *exposición excesiva al ácido retinoico resulta teratogénica también*. Los lactantes de madres tratadas con ácido retinoico por un acné grave muestran un fenotipo predecible (*embriopatía por ácido retinoico*), que incluye malformaciones del sistema nervioso central, cardíacas y craneofaciales, como *labio leporino* y *paladar hendido*. Estas últimas pueden deberse a la vía de transmisión del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), implicada en la génesis del paladar. Los ratones defectivos para el gen *Tgfb3* desarrollan de forma homogénea un paladar hendido,⁹ lo que pone de relieve la relación funcional entre la exposición a teratógenos y las vías de transmisión de señales en la génesis de malformaciones congénitas.

Trastornos de la prematuridad

Los lactantes que nacen antes de culminar su período de gestación normal o que no crecen de forma adecuada durante el mismo muestran una morbilidad más alta que los lactantes a término. Por

ejemplo, un lactante de 2.300 g y nacido a las 34 semanas de gestación puede ser inmaduro a nivel fisiológico y muestra un alto riesgo de sufrir las consecuencias de la inmadurez de los sistemas orgánicos (p. ej., síndrome de dificultad respiratoria [SDRA] o hiperbilirrubinemia transitoria) en comparación con otro lactante de 2.300 g nacido a término, porque este muestra una madurez funcional normal de la mayor parte de los sistemas orgánicos. Por tanto, se utiliza un sistema de clasificación que considera el *peso del lactante y la edad gestacional*. Según el peso los lactantes se clasifican en:

- *Adecuado para la edad gestacional (AEG).*
- *Pequeños para la edad gestacional (PEG).*
- *Grandes para la edad gestacional (GEG).*

Los lactantes cuyos pesos se encuentran entre los percentiles 10 y 90 para una edad gestacional concreta se llaman AEG y los que están por encima o por debajo de estas normas se clasifican como GEG o PEG, respectivamente. En relación a la edad gestacional, los lactantes que nacen antes de la 37 semana se consideran *pretérmino*, mientras que los que lo hacen después de la 42 se llaman *postérmino*. Esta clasificación es útil para estratificar riesgos. Por ejemplo, un lactante AEG de 1.500 g que nace a las 32 semanas de gestación tiene un riesgo de mortalidad menor que uno PEG de 700 g nacido a la misma edad. Se comentan de forma breve el subgrupo de lactantes PEG y/o pretérmino, ya que representan un porcentaje importante de la mortalidad perinatal.

CAUSAS DE PREMATURIDAD Y RETRASO DEL CRECIMIENTO FETAL

La prematuridad definida por una edad gestacional inferior a 37 semanas es la segunda causa más frecuente de mortalidad neonatal, por detrás de las malformaciones congénitas. El ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) estima que el 12% de los partos en EE. UU. son pretérmino y, a pesar de las amplias investigaciones realizadas en esta área, esta frecuencia ha aumentado en los últimos 20 años.¹⁰ Los principales factores de riesgos para la prematuridad incluyen:

- *Rotura prematura de las membranas placentarias antes del término (RPMPT):* la RPMPT complica un 3% de todos los embarazos y es responsable de un tercio de todos los partos pretérmino. La rotura de membranas (RPM) antes del inicio del parto puede ser espontánea o inducida. La RPMPT alude a la RPM espontánea que sucede *antes* de la semana 37 de gestación (por eso se habla de «pretérmino»). Por el contrario, la RPM se refiere a cualquier rotura de las membranas *después* de la semana 37 de embarazo. Esta diferencia es importante porque pasadas las 37 semanas el riesgo para el feto se reduce de forma importante. Se han identificado varios factores clínicos de riesgo para la RPMPT, que incluyen los antecedentes de partos pretérmino previos, el parto pretérmino y/o la hemorragia vaginal durante el embarazo actual, el tabaquismo materno, el nivel socioeconómico bajo y la mala nutrición materna. Los polimorfismos de los genes asociados a la regulación inmunitaria (p. ej., factor de necrosis tumoral [TNF]) o la degradación del colágeno (p. ej., metaloproteinasas de matriz 1, 8 y 9) se han descrito como posibles factores de riesgo de asociación a la RPMPT.¹¹ Estos hallazgos no resultan sorprendentes, dado que la fisiopatología de la RPMPT incluye de forma típica inflamación de las membranas placentarias y aumento de la degradación del colágeno por las metaloproteinasas de la ma-

triz. La evolución fetal y materna tras la RPMPT depende de la edad gestacional del feto (la RPMPT durante el segundo trimestre se asocia a un pronóstico muy malo) y la profilaxis eficaz de la infección en la cavidad amniótica expuesta.

- *Infección intrauterina:* se trata de una causa importante de parto pretérmino asociado o no a membranas intactas. Existe una infección intrauterina en el 25% de los partos pretérminos, aproximadamente, y cuanto menor sea la edad gestacional en el momento del parto, mayor es la frecuencia de infección intraamniótica. Los correlatos histológicos de la infección intrauterina incluyen inflamación de las membranas placentarias (*corioamnionitis*) e inflamación del cordón umbilical fetal (*funisitis*). Los gérmenes implicados con mayor frecuencia en las infecciones intrauterinas que culminan con un parto pretérmino son *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* (el germen predominante en la «vaginosis bacteriana», una infección polimicrobiana), *Trichomonas*, *gonorrea* y *clamidias*. En los países en vías de desarrollo el paludismo y el VIH también contribuyen de forma significativa al problema de los partos pretérmino y la prematuridad. Estudios recientes han empezado a aclarar los mecanismos moleculares del parto pretérmino secundario a inflamación y se ha observado que los receptores de tipo señuelo endógenos (TLR), que se ligan a componentes bacterianos como ligandos naturales (v. capítulo 8), son parte esencial de este proceso. De forma concreta, los experimentos en modelos murinos han vinculado la activación de TLR-4 por los lipopolisacáridos bacterianos como uno de los acontecimientos iniciales en el parto pretérmino inducido por inflamación.¹² La expresión de TLR-4 se regula al alza en las placentas humanas pretérmino complicadas con una corioamnionitis. Se plantea que las señales producidas por TLR-4 desregulan la expresión de prostaglandinas, lo que induce las contracciones del músculo liso uterino.
- *Malformaciones estructurales uterinas, cervicales y placentarias:* la distorsión uterina (p. ej., fibroides uterinos), la alteración del soporte estructural del cérvix (insuficiencia cervical), la *placenta previa* y el *desprendimiento de placenta* (v. capítulo 22) se asocian a un riesgo aumentado de prematuridad.
- *Gestación múltiple (gemelos).*

Los riesgos de la prematuridad para el recién nacido son múltiples e incluyen:

- Enfermedad de la membrana hialina (síndrome de dificultad respiratoria neonatal).
- Enterocolitis necrosante.
- Sepsis.
- Hemorragia intraventricular.
- Complicaciones a largo plazo, incluido retraso del desarrollo.

Aunque los lactantes pretérmino pesan poco para el nacimiento, si se ajusta en función de la edad gestacional a menudo el peso es adecuado. Por el contrario, al menos un tercio de los lactantes que pesan menos de 2.500 g nacen a término y, por tanto, muestran un crecimiento defectuoso en lugar de ser inmaduros. Por tanto, la base de los niños PEG es un crecimiento fetal retrasado (CFR). El CFR se ha llamado también crecimiento intrauterino retrasado, pero posiblemente el término CFR refleja mejor su fisiopatología.¹³ Es posible detectar el CFR antes del parto midiendo con ecografía diversas dimensiones fetales, como el diámetro biparietal, el perímetro craneal, el perímetro abdominal, la longitud del fémur (indica la

longitud fetal), el cociente entre el perímetro cefálico y abdominal, el cociente entre la longitud del fémur y el perímetro abdominal y el volumen intrauterino total. Los factores que condicionan el CFR se pueden clasificar en tres grupos: fetales, placentarios y maternos.

Fetales. Las influencias fetales son las que reducen el potencial de crecimiento del feto de forma intrínseca, a pesar de que la madre aporte nutrientes de forma adecuada. Entre estos cuadros fetales destacan los *trastornos cromosómicos*, las *malformaciones congénitas* y las *infecciones congénitas*. Los trastornos cromosómicos se encuentran hasta en un 17% de los fetos estudiados por CFR y hasta en un 66% de los fetos con malformaciones demostradas en la ecografía. Dentro del primer grupo destacan las triploidías (7%), la trisomía 18 (6%), la trisomía 21 (1%), la trisomía 13 (1%) y diversas deleciones y translocaciones (2%). Se debería plantear una *infección fetal* en todos los lactantes con CFR. Los procesos que con más frecuencia producen CFR son las infecciones del grupo TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, virus herpes y otros virus y bacterias, como la sífilis). Los lactantes PEG por factores fetales suelen tener una limitación simétrica del crecimiento (que se llama también *CFR proporcionado*), lo que indica una afectación similar de todos los sistemas orgánicos.

Placentarios. Durante el primer trimestre de la gestación, el vigoroso crecimiento fetal representa una demanda especialmente intensa para el aporte uteroplacentario. Por tanto, la adecuación del crecimiento placentario en el trimestre intermedio es muy importante y la *insuficiencia uteroplacentaria* es una causa extremadamente importante de limitación del crecimiento. Esta limitación se puede deber a *alteraciones vasculares umbilico-placentarias* (como una arteria umbilical única, una inserción anormal del cordón y un hemangioma placentario), a *desprendimiento de placenta*, *placenta previa*, *trombosis e infartos placentarios*, *infecciones placentarias* o

gestaciones múltiples (v. capítulo 22). En algunos casos la placenta puede ser pequeña sin una causa de base detectable. Las causas placentarias de CFR suelen provocar un retraso del crecimiento *asimétrico* (o desproporcionado) del feto con conservación relativa del encéfalo. A nivel fisiológico este tipo general de CFR se interpreta como una regulación a la baja del crecimiento en la última mitad de la gestación por la limitada disponibilidad de oxígeno y nutrientes.

Los *mosaicismos genéticos limitados a la placenta* (*mosaicismo placentario limitado*) son una causa recientemente descrita de CFR y se han descrito en hasta un 15% de las gestaciones con este trastorno.¹⁴ Los mosaicismos cromosómicos se deben en general a mutaciones genéticas viables que suceden tras la formación del cigoto. Según el momento durante el desarrollo y la célula de origen de la mutación, se describen distintos tipos de mosaicismo cromosómico. Por ejemplo, las mutaciones genéticas que suceden en el momento de la primera o segunda división poscigótica producen un mosaicismo constitucional generalizado en el feto y la placenta. Por el contrario, si la mutación tiene lugar más tarde y afecta al trofoblasto en división o las células progenitoras extraembrionarias de la masa celular interna (aproximadamente un 90% de las veces), la alteración genética producida puede limitarse a la placenta (*mosaicismo placentario limitado*; fig. 10-6). Las consecuencias fenotípicas de estos mosaicismos placentarios dependen de la alteración citogenética específica y del porcentaje de células afectadas. Las trisomías cromosómicas, sobre todo la trisomía 7, son las alteraciones que con más frecuencia se encuentran.

Maternos. Los factores que con más frecuencia se asocian a lactantes PEG son los procesos maternos que determinan una reducción del flujo placentario. Las enfermedades vasculares, como la *preeclampsia* (*toxemia del embarazo*) y la *hipertensión crónica*, suelen ser la causa de base. Otro tipo de enfermedades maternas que cada vez se describen más en el contexto de CFR son las *trombofilias*

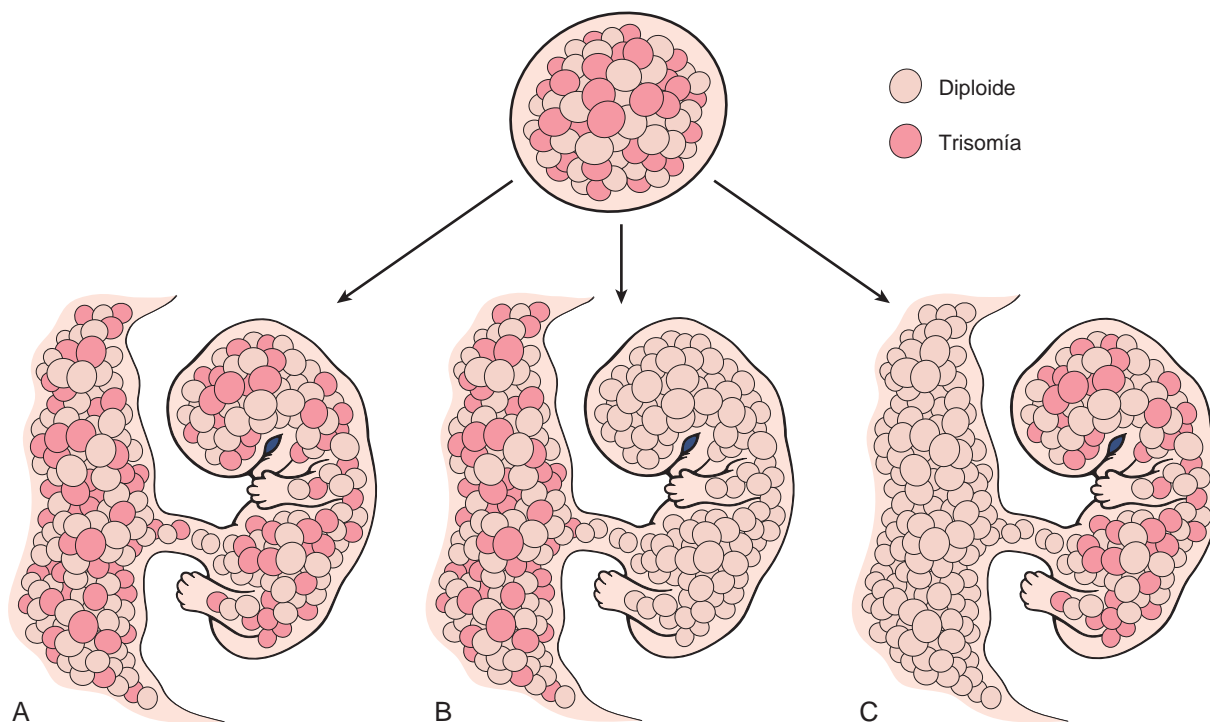


FIGURA 10-6 Representación en diagrama de los mosaicismos cromosómicos constitucionales. **A.** Generalizados. **B.** Limitados a la placenta. **C.** Limitados al embrión. Véanse detalles en el texto. (Modificado y reproducido de Kalousek DK: Confined placental mosaicism and intrauterine development. *Pediatr Pathol* 10:69, 1990.)

hereditarias, como la mutación del factor V Leiden (v. capítulo 4).¹⁵ Las enfermedades hereditarias que cursan con hipercoagulabilidad se asocian también a abortos precoces de repetición. La lista de trastornos maternos que se asocian a lactantes PEG es larga, pero algunos de los factores evitables que se pueden mencionar son el *abuso materno de narcóticos, la ingesta de alcohol y el tabaquismo importante*. Los fármacos que producen CFR incluyen algunos teratógenos clásicos, como los antimetabolitos, y algunos fármacos muy empleados, como fenitoína. La *malnutrición materna* (sobre todo, la hipoglucemia prolongada) puede afectar también al crecimiento fetal, aunque la asociación entre los lactantes PEG y el estado nutricional de la madre es complejo.

El lactante PEG asume una evolución difícil, no sólo durante su lucha por sobrevivir en el período perinatal, sino también en la infancia y la vida adulta. Según la causa subyacente del CFR y, en menor medida, el grado de prematuridad, existe un riesgo significativo de morbilidad en forma de grandes discapacidades, disfunción cerebral, dificultad para el aprendizaje o alteraciones visuales o auditivas.

SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA NEONATAL (SDRN)

Existen muchas causas de dificultad respiratoria en el recién nacido, incluida la sedación excesiva de la madre, los traumatismos craneales en el feto durante el parto, la aspiración de sangre o líquido amniótico y la hipoxia intrauterina provocadas por el anudamiento del cordón umbilical alrededor del cuello. Sin embargo, la causa más frecuente es el SDR, que se llama también *enfermedad de membrana hialina* porque se producen depósitos de una capa de material proteínico hialino en los espacios aéreos periféricos de los lactantes que fallecen por este proceso. Se estima que cada año se notifican en EE. UU. unos 24.000 casos de SDR y la mejora del tratamiento de este cuadro ha reducido de forma espectacular la frecuencia de muertes por insuficiencia respiratoria desde unos 5.000 anuales hace una década a menos de 900 casos.¹⁶

En los lactantes no tratados (que no reciben surfactante), el SDR suele cursar de una forma estereotipada, con hallazgos clínicos característicos. El lactante casi siempre es *pretérmino* y AEG y se describen asociaciones potentes, aunque no invariables, con el *sexo masculino, la diabetes materna* y el parto por *cesárea*. Puede ser precisa la reanimación al nacer, pero en general a los pocos minutos se recuperan las respiraciones rítmicas y el color normal. Al poco tiempo, en general en 30 min, la respiración se vuelve más difícil y en pocas horas aparece una cianosis evidente. En ese momento se pueden auscultar *roncus* finos en ambos campos pulmonares. La radiografía de tórax realizada en esta fase muestra en general múltiples densidades reticulogranulares uniformes de pequeño tamaño, que producen el cuadro llamado *en vidrio esmerilado*. En el cuadro florido persiste la dificultad respiratoria, aumenta la cianosis e incluso pese a la administración de oxígeno al 80% con diversos métodos de ventilación no se consigue mejorar la situación. Si el tratamiento evita la muerte durante 3-4 días, el lactante tiene un pronóstico de recuperación excelente.

Etiología y patogenia. La *inmadurez de los pulmones es el sustrato más importante en el que se produce este trastorno*. Puede afectar a lactantes a término, pero es mucho menos frecuente que en los pacientes que «nacen antes de tiempo a este mundo de respiración». La incidencia de SDR es inversamente proporcional a la edad gestacional. Se produce en un 60% de los lactantes que nacen antes de las 28 semanas de gestación, 30% de los nacidos entre las semanas 28 y 34 de gestación y menos de 5% de los nacidos después de las 34 semanas.

El defecto fundamental del SDR es una deficiencia de surfactante pulmonar. Como se comenta en el capítulo 15, el surfactante está constituido principalmente por dipalmitil fosfatidilcolina (lecitina), cantidades menores de fosfatidilglicerol y dos grupos de proteínas asociadas al surfactante. El primer grupo está constituido por glucoproteínas hidrófilas SP-A y SP-D, que interviene en las defensas pulmonares del anfitrión (inmunidad innata). El segundo grupo incluye las proteínas hidrófobas del surfactante, SP-B y SP-C, que en conjunto con los lípidos del surfactante participan en la reducción de la tensión superficial en la barrera aire-líquido de los alvéolos pulmonares. Cuando se reduce la tensión superficial de los alvéolos, se necesita menos presión para mantenerlos permeables y aireados. La importancia de las proteínas del surfactante en la función pulmonar normal se pone de manifiesto en la aparición de un fracaso respiratorio grave en los neonatos con deficiencia congénita de surfactante causada por mutaciones de los genes *SFTPB* o *SFTBC*.¹⁷

La producción de surfactante en las células alveolares de tipo II se acelera en el feto después de la semana 35 de gestación. En el momento del parto, la primera respiración para poder vivir exige unas presiones inspiratorias elevadas para expandir los pulmones. Cuando las concentraciones de surfactante son normales, los pulmones consiguen hasta un 40% del volumen de aire residual tras la primera respiración; por tanto, las respiraciones posteriores exigen presiones inspiratorias muy inferiores. Cuando falta surfactante, los pulmones se colapsan con cada respiración y los lactantes se deben esforzar igual en todas las respiraciones que en la primera. El problema de los pulmones atelectásicos *rígidos* se complica todavía más por la pared torácica *blanda*, que es empujada hacia dentro cuando descende el diafragma. La atelectasia progresiva y la reducción de la distensibilidad pulmonar determinan una cascada de acontecimientos que se recogen en la figura 10-7 y que determinan una exudación rica en proteínas y fibrina hacia los espacios alveolares, con formación de las membranas hialinas. Las membranas de fibrina hialina suponen una barrera para el intercambio de los gases y condicionan una retención de dióxido de carbono e hipoxemia. La propia hipoxemia agrava todavía más la síntesis de surfactante y se produce un círculo vicioso.

La síntesis de surfactante viene modulada por diversas hormonas y factores de crecimiento, entre otros cortisol, insulina, prolactina, tiroxina y TGF- β . *La importancia de los glucocorticoides es especial*. Los trastornos que cursan con estrés intrauterino y CFR aumentan la liberación de corticoesteroides y reducen el riesgo de desarrollar un SDR. La síntesis de surfactante se puede suprimir mediante las elevadas concentraciones de insulina en la sangre en los lactantes de madres diabéticas, y estas contrarrestan los efectos de los esteroides. Esto podría explicar, en parte, por qué los lactantes de las madres diabéticas tienen un riesgo aumentado de desarrollar un SDR. Se sabe que el parto aumenta la síntesis de surfactante; por tanto, la cesárea previa al comienzo del mismo podría aumentar el riesgo de SDR.

Morfología. Los pulmones son característicos a nivel macroscópico. Aunque su tamaño es normal, son sólidos, están vacíos de aire y tienen un color rojo púrpura, parecido al hígado y en general se hunden en el agua. A nivel histológico, los alvéolos están poco desarrollados y los existentes aparecen colapsados (fig. 10-8). Cuando el lactante fallece en las primeras fases del proceso, se pueden reconocer restos celulares necróticos en los bronquiolos terminales y los conductos alveolares. Este material necrótico se incorpora en

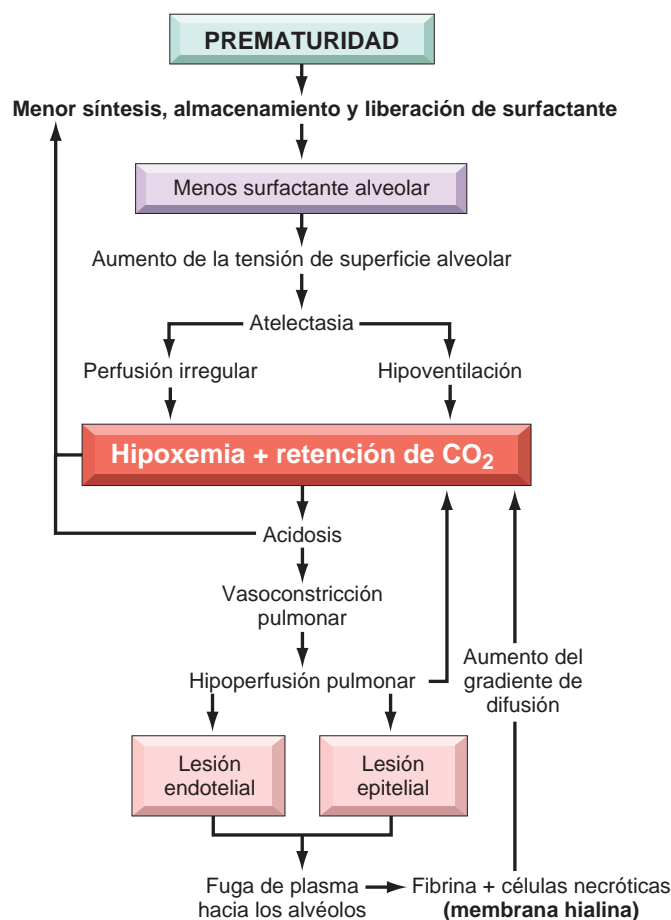


FIGURA 10-7 Esquema resumen de la fisiopatología del síndrome de dificultad respiratoria (v. texto).

las membranas hialinas eosinófilas que tapizan los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares y algunos alvéolos dispuestos al azar. Las membranas están constituidas básicamente por fibrina mezclada con restos celulares derivados sobre todo de neumocitos de tipo II necrótico. La figura 10-7 muestra la secuencia de acontecimientos que culminan con la formación de membranas hialinas. La reacción inflamatoria neutrófila es muy escasa en estas membranas. Las lesiones de la enfermedad por membrana hialina no se encuentran nunca en mortinatos.

En los lactantes que sobreviven más de 48 h se encuentran cambios reparativos pulmonares. El epitelio alveolar prolifera bajo la superficie de la membrana, que se puede desca- mar hacia el espacio aéreo, donde se puede digerir de forma parcial o ser fagocitada por los macrófagos.

Evolución clínica. Aunque ya se ha descrito la presentación clínica clásica antes de la era de tratamiento con surfactante exógeno, la evolución clínica y el pronóstico del SDR neonatal varían según la madurez y el peso al nacer del lactante y la rapidez con la que se inició el tratamiento. Un hito importante para el control del SDR es la prevención, bien retrasando el parto hasta que el pulmón fetal madure o bien induciendo la maduración pulmonar en los fetos de riesgo. Para conseguir estos objetivos es fundamental la capacidad

de valorar la madurez pulmonar fetal con precisión. Dado que las secreciones pulmonares se secretan hacia el líquido amniótico, el análisis de los fosfolípidos en el mismo permite estimar bien las concentraciones de surfactante en el revestimiento alveolar. La administración profiláctica de surfactante en el momento del parto a los lactantes muy prematuros (edad gestacional 26-28 semanas) y la administración de surfactante a prematuros mayores que tengan síntomas ha resultado extremadamente beneficiosa, de forma que ahora es poco frecuente que un lactante muera por un SDR agudo. Además, los corticosteroides antenatales reducen la morbilidad neonatal cuando se administran a las madres con amenaza de parto prematuro entre las semanas 24 y 34 de embarazo. Cuando nace el niño, la clave del tratamiento es administrar surfactante y oxígeno, en general con diversos métodos de soporte ventilatorio, incluida la ventilación a alta frecuencia.

Los casos no complicados se empiezan a recuperar en 3-4 días. Sin embargo, el tratamiento se asocia al bien conocido riesgo de *toxicidad por oxígeno*, que se debe a los radicales libres derivados del mismo. La administración de altas concentraciones de oxígeno durante periodos de tiempo prolongados determina dos complicaciones bien conocidas: *fibroplasia retrolental* (llamada también *retinopatía del prematuro*) a nivel ocular (v. capítulo 29) y *displasia broncopulmonar*. La retinopatía se ha explicado también por cambios en la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que se induce en gran medida por la hipoxia, y que sirve también como factor de supervivencia para las células endoteliales e induce la angiogenia (v. capítulo 3).¹⁸ Durante la fase *hiperóxica* inicial del tratamiento del SDR (fase 1), VEGF disminuye de forma importante, lo que produce apoptosis de las células endoteliales. VEGF aumenta tras el reinicio de una ventilación con aire ambiente relativamente hipóxico, lo que induce la proliferación de los vasos retinianos (*neovascularización*), típica de las lesiones de la retina (fase II).

La *displasia broncopulmonar* (DBP), que se describió en 1967, es infrecuente actualmente en lactantes de más de 1.200 g al nacimiento o en gestaciones de más de 30 semanas. Las técnicas más suaves de ventilación, el tratamiento antenatal con glucocorticoides y el tratamiento con surfactante han reducido las lesiones pulmonares graves en los lactantes más grandes y maduros. La definición de DBP ha evolucionado en estos últimos años para reflejar estas tendencias y al menos se exigen 28 días de oxigenoterapia en un lactante de más de 36 semanas de edad posmenstrual para diagnosticar la DBP.¹⁹ Las

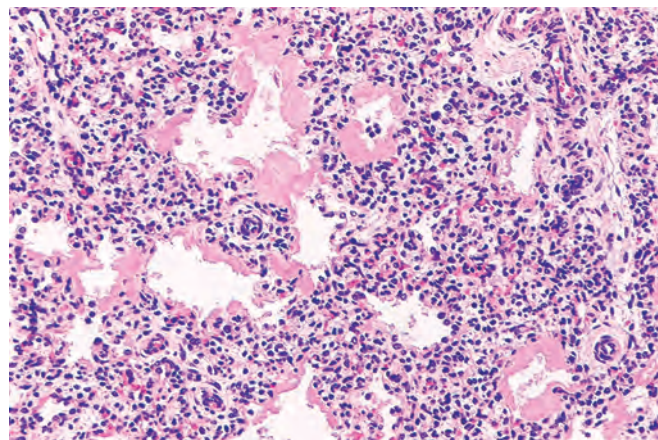


FIGURA 10-8 Enfermedad por membrana hialina. Se reconoce alterancia de atelectasia y dilatación alveolar. Obsérvense las gruesas membranas hialinas eosinófilas que revisten los alvéolos dilatados.

descripciones originales de la DBP exigían una hiperplasia del epitelio de la vía aérea con metaplasia escamosa, engrosamiento de la pared alveolar y fibrosis peribronquial e intersticial. Las principales alteraciones en la «nueva» DBP son una sorprendente disminución de la tabicación alveolar (que se traduce en estructuras alveolares grandes y simplificadas) y una configuración dismórfica de los capilares. Por tanto, actualmente se cree que la DBP se debe a una alteración potencialmente reversible del desarrollo de los tabiques alveolares en fase sacular.

Múltiples factores (hiperoxemia, hiperventilación, prematuridad, citocinas inflamatorias y mal desarrollo vascular) contribuyen a la DBP y posiblemente se comportan de forma aditiva o sinérgica para fomentar las lesiones.²⁰ El oxígeno por sí solo puede detener la tabicación de los pulmones cuando se encuentran en fase sacular del desarrollo y los lactantes que reciben más cantidad de oxígeno suplementario sufren una enfermedad pulmonar más persistente. La ventilación mecánica de animales pretérmino sin exposición simultánea a elevadas concentraciones de oxígeno suplementario determina también las lesiones morfológicas de DBP. Las concentraciones de diversas citocinas proinflamatorias (TNF, interleucina 1 β [IL-1 β], IL-6 e IL-8) están aumentadas en los alvéolos de los lactantes que desarrollan una DBP y su desregulación en modelos animales puede alterar la tabicación alveolar, lo que sugiere que estas citocinas participan en la detención del desarrollo pulmonar.²¹ Estudios recientes en modelos experimentales de desarrollo pulmonar han aclarado también la necesidad de una vascularización adecuada dentro del mesénquima pulmonar para permitir la morfogenia mediante ramificación del epitelio. A favor de esta idea, los lactantes que mueren por una DBP suelen presentar capilares dismórficos y una reducción de la concentración del factor de crecimiento angiogénico, VEGF.²²

Si se evita la toxicidad por oxígeno, como suele suceder, y se mantiene al lactante vivo durante 3-4 días, cabe suponer que los lactantes de 31 semanas de edad gestacional o más se recuperen sin secuelas permanentes. Los lactantes que se recuperan de un SDR tienen un riesgo aumentado de sufrir diversas complicaciones de otro tipo en relación con el parto pretérmino; entre ellas destacan el *conducto arterioso persistente*, la *hemorragia intraventricular* y la *enterocolitis necrosante*. Por tanto, aunque la tecnología actual permite salvar a muchos lactantes con SDR, también pone de manifiesto la exquisita fragilidad del neonato inmaduro.

ENTEROCOLITIS NECROSANTE

La enterocolitis necrosante (ECN) es más frecuente en lactantes prematuros y la incidencia de la enfermedad es inversamente proporcional a la edad gestacional. Se produce en 1 de cada 10 nacidos de muy bajo peso (<1.500 g). Cada año se producen unos 2.500 casos en EE. UU.

La patogenia de la ECN es incierta, pero con toda posibilidad es multifactorial. Además de la *prematuridad*, la mayor parte de los casos se asocian a la *alimentación enteral*, lo que sugiere que algún tipo de agresión posnatal (como la entrada de bacterias) activa la cascada que culmina en la destrucción tisular. Mientras que los *agentes infecciosos* influyen posiblemente en la patogenia de la ECN, no se ha conseguido relacionar a ningún patógeno bacteriano aislado con la enfermedad. Un gran número de *mediadores inflamatorios* se han asociado a la ECN y comentarlos no forma parte del objetivo de este libro. Un mediador concreto, el factor activador de las plaquetas (PAF), se ha relacionado con un aumento de la permeabilidad mucosa mediante la inducción de la apoptosis de enterocitos y la

alteración de las uniones estrechas intercelulares, lo que añade «gasolina al fuego».²³ Las muestras de heces y suero de los lactantes con ECN contienen concentraciones de PAF superiores a los controles de la misma edad. Por último, la degradación de la función de barrera de la mucosa permite la emigración transluminal de las bacterias intestinales, lo que da lugar a un círculo vicioso de inflamación, necrosis de la mucosa y mayor entrada bacteriana, que al final culmina en sepsis y shock (v. capítulo 4).

La evolución clínica es bastante típica y aparecen heces sangui-nolentas, distensión abdominal y colapso circulatorio. Las radiografías abdominales suelen mostrar gas dentro de la pared intestinal (*neumosis intestinal*). La ECN suele afectar al íleon terminal, el ciego y el colon derecho, aunque se puede afectar cualquier región de los intestinos delgado y grueso. El segmento afectado aparece distendido, friable y congestivo o puede observarse una gangrena franca; puede encontrarse una perforación intestinal con la consiguiente peritonitis. A nivel microscópico se observa necrosis coagulativa mucosa o transmural, ulceraciones, colonización bacteriana y burbujas de gas a nivel submucoso (fig. 10-9). Poco después del episodio agudo aparecen cambios reparativos, como formación de tejido de granulación y fibrosis. Cuando se detecta en fases precoces, la ECN puede tratarse a menudo de forma conservadora, aunque muchos casos (20-60%) se tienen que realizar una extirpación de los segmentos intestinales necróticos. La ECN se asocia a una elevada mortalidad perinatal y los pacientes supervivientes desarrollan *estenosis post-ECN* por la fibrosis ocasionada por el proceso cicatrizal.

Infecciones perinatales

Las infecciones embrionarias, fetales y neonatales se manifiestan de distintas formas y se recogen como factores etiológicos en otras muchas secciones de este capítulo. En general, las infecciones fetales y perinatales se adquieren a través de una de dos vías esenciales: *transcervical* (llamada también *ascendente*) o *transplacentaria* (*hematológica*). En algunas ocasiones las infecciones se producen por una combinación de estas dos vías, de forma que el microorganismo ascendente puede infectar el endometrio y posteriormente la corriente circulatoria fetal a través de las vellosidades coriales.

INFECCIONES TRANSCERVICALES (ASCENDENTES)

La mayor parte de las infecciones bacterianas y unas pocas infecciones virales (p. ej., infección por herpes simple tipo II) se adquieren por la vía cervicovaginal. Estas infecciones se pueden adquirir dentro del útero o en el momento del parto. En general el feto se infecta mediante la inhalación de líquido amniótico infectado hacia los pulmones poco antes del parto o al atravesar el canal del parto infectado. Como se ha comentado antes, el parto pretérmino suele ser una consecuencia desafortunada y puede relacionarse con lesiones o rotura del saco amniótico como consecuencia directa de la inflamación o con la inducción del parto por la liberación de prostaglandinas por los neutrófilos infiltrantes. Se suele encontrar inflamación de las membranas placentarias y el cordón, aunque la existencia o no y la gravedad de la corioamnionitis no se correlaciona de forma necesaria con la gravedad de la infección fetal. En el feto infectado mediante la inhalación de líquido amniótico, las secuelas más frecuentes son neumonía, sepsis y meningitis.



FIGURA 10-9 Enterocolitis necrosante (ECN). **A.** Estudio *post mortem* en un caso de ECN grave, que muestra que todo el intestino delgado está muy distendido con una pared peligrosamente delgada (que suele indicar una perforación inminente). **B.** La parte congestionada del íleon se corresponde con las zonas de infarto hemorrágico y necrosis transmural microscópicas. Se pueden reconocer burbujas de gas en la submucosa (*neumatosis intestinal*) a distintos niveles (*flechas*).

INFECCIONES TRANSPACENTARIAS (HEMATOLÓGICAS)

La mayor parte de las infecciones parasitarias (p. ej., paludismo, toxoplasma) y virales y unas pocas infecciones bacterianas (p. ej., *Listeria*, *Treponema*) consiguen acceder a la corriente circulatoria fetal a través de las vellosidades coriales de la placenta. La transmisión hematogénica puede observarse en cualquier momento de la gestación o, en algunos casos como sucede en la hepatitis B o el VIH, durante el parto por transfusión materno-fetal. Las manifestaciones clínicas de estas infecciones son muy variables, según la edad gestacional y el microorganismo implicado, principalmente.

El parvovirus B19, que produce el *eritema infeccioso* o «quinta enfermedad infantil» en niños mayores inmunocompetentes, puede infectar al 1-5% de las gestantes y la inmensa mayoría muestran un embarazo normal. Los malos resultados asociados en una minoría de los casos de infección intrauterina incluyen abortos espontáneos

(sobre todo durante el segundo trimestre), mortinatos, hidropesía fetal (v. más adelante) y anemia congénita. El parvovirus B19 muestra un tropismo especial por las células eritroides y se pueden reconocer inclusiones virales diagnósticas en las células progenitoras eritroides más precoces de los lactantes infectados (fig. 10-10).

El grupo de infecciones TORCH (v. antes) se agrupa porque pueden producir manifestaciones clínicas y patológicas parecidas, como fiebre, encefalitis, coriorretinitis, hepatoesplenomegalia, neumonitis, miocarditis, anemia hemolítica y lesiones cutáneas vesiculares o hemorrágicas. La aparición de estas infecciones en fases precoces de la gestación también puede provocar secuelas crónicas en el niño, incluido retraso del crecimiento y retraso mental, cataratas, malformaciones cardíacas congénitas y defectos óseos.

SEPSIS

Según la clínica es posible dividir la sepsis perinatal en *aparición precoz* (en los primeros 7 días de vida) o *de aparición tardía* (desde los 7 días a los 3 meses). La mayor parte de casos de sepsis de aparición precoz se adquieren durante el parto o poco después del mismo y suelen producir signos y síntomas clínicos de neumonía, sepsis y a veces meningitis a los 4-5 días de vida. Los estreptococos del grupo B son los gérmenes que con más frecuencia se aíslan en las sepsis de origen precoz, y también es la causa más frecuente de las meningitis bacterianas. Las infecciones por *Listeria* y *Candida* siguen un período de latencia desde que se inocula el germen hasta que aparecen los síntomas clínicos y producen una sepsis de aparición tardía.

Hidropesía fetal

La *hidropesía fetal* alude a la acumulación de líquido de edema en el feto durante el crecimiento intrauterino. Hasta hace poco tiempo, la anemia hemolítica secundaria a una incompatibilidad del grupo Rh de la sangre entre la madre y el feto (*hidropesía inmunitaria*) era

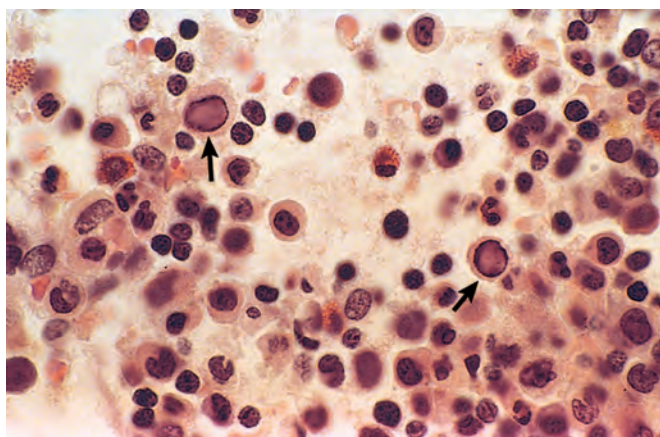


FIGURA 10-10 Médula ósea de un lactante infectado por parvovirus B19. Las *flechas* marcan dos precursores eritroides con grandes inclusiones intranucleares homogéneas y un halo periférico de cromatina residual.

la causa más frecuente, pero el éxito de la profilaxis de este cuadro durante el embarazo ha determinado que la *hidropesía no inmunitaria* se convierta en la causa más importante (tabla 10-4). La acumulación de líquido intrauterino puede ser bastante variable, desde un edema generalizado y progresivo fetal (*hidropesía fetal*), que suele causar la muerte, a un edema más localizado, como derrame pleural o peritoneal localizados, o acumulación de líquido en la parte posterior de la nuca (*higroma quístico*, v. más adelante), que son compatibles con la vida.

HIDROPESÍA INMUNITARIA

La hidropesía inmunitaria es una enfermedad hemolítica secundaria a una incompatibilidad en el grupo sanguíneo entre la madre y el feto. Cuando el feto hereda determinantes antigénicos de los hematíes del padre que resultan extraños para la madre, puede producirse una reacción inmunitaria materna, que provoca la enfermedad hemolítica (intraútero). El principal antígeno que induce enfermedad inmunológica con repercusión clínica son algunos antígenos Rh, el grupo ABO y los grupos sanguíneos. La incidencia de hidropesía inmunitaria en las poblaciones urbanas se ha reducido de una forma importante, sobre todo por los actuales métodos de prevención de la inmunización Rh en mujeres de riesgo. El éxito de la profilaxis de este cuadro se debe a los conocimientos sobre su patogenia.

Etiología y patogenia. La base de la hidropesía inmunitaria es la inmunización de la madre por antígenos de los grupos sanguíneos en los hematíes fetales y el paso libre de anticuerpos a través de la placenta de la madre al feto (fig. 10-11). Los hematíes fetales pueden llegar a la circulación materna durante el último trimestre de la gestación, cuando no existe ya citotrofoblasto como barrera o durante el propio parto. La madre se sensibiliza así a estos antígenos extraños.

De los numerosos antígenos incluidos en el sistema Rh, sólo el antígeno D es una causa importante de incompatibilidad Rh. Varios factores condicionan la respuesta inmunitaria frente a los hematíes fetales Rh positivos que llegan a la circulación materna.

- La incompatibilidad ABO simultánea protege a la madre frente a la inmunización Rh, porque los hematíes fetales son revestidos y eliminados de la circulación materna con rapidez por anticuerpos IgM frente a A o B, que no atraviesan la placenta.
- La respuesta de anticuerpos depende de la dosis del antígeno inmunizante; por tanto, la enfermedad hemolítica sólo se desarrolla cuando la madre ha sufrido una hemorragia transplacentaria importante (más de 1 ml de hematíes fetales positivos para Rh).
- La exposición inicial al antígeno Rh induce la formación de anticuerpos IgM, de forma que la enfermedad Rh es rara durante el primer embarazo. La exposición en una gestación posterior suele determinar una respuesta de IgG rápida con riesgo de hidropesía inmunitaria.

La incidencia de isoimmunización Rh materna se ha reducido de forma importante desde la introducción de la inmunoglobulina Rhesus (RhIg) que contiene anticuerpos frente a D. La administración de RhIg a las 28 semanas y a las 72 h del parto de madres Rh negativas reduce de forma significativa el riesgo de enfermedad hemolítica en los neonatos Rh positivos y en los embarazos posteriores; también se debe administrar RhIg tras un aborto, porque estos también pueden ocasionar la inmunización. La identificación y tratamiento antenatal de los fetos de riesgo se han visto muy faci-

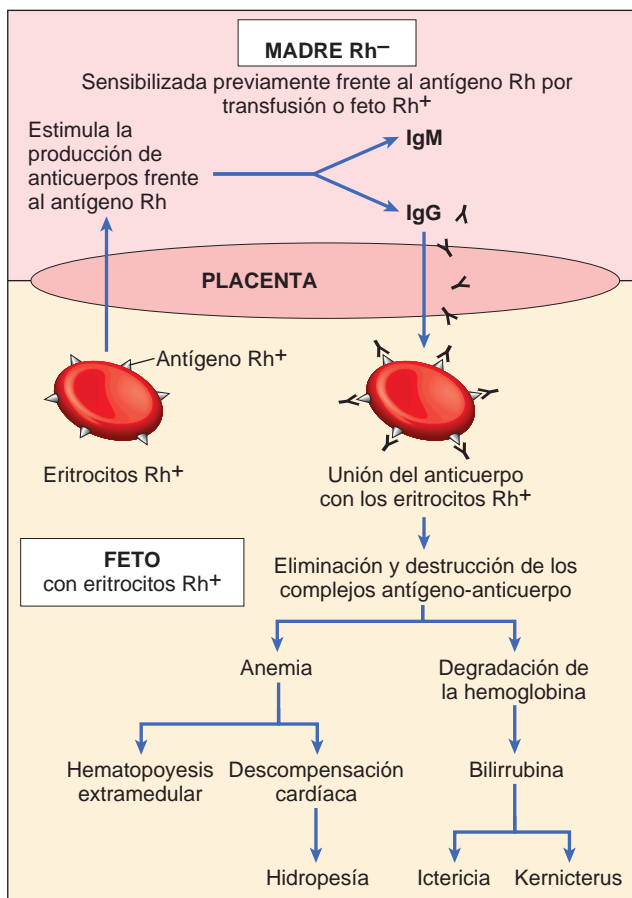


FIGURA 10-11 Patogenia de la hidropesía fetal inmunitaria (v. texto).

tadas por la amniocentesis y la introducción del muestreo de sangre de las vellosidades coriales y fetal. Además, el clonaje del gen *RHD* ha permitido tratar de determinar el estado del Rh fetal en la sangre materna. Cuando se identifican, es posible tratar los casos de hemólisis intrauterina graves con transfusiones intravasculares fetales a través del cordón umbilical y con un parto temprano.

La patogenia de la hemólisis fetal secundaria a la incompatibilidad ABO feto-materna es algo distinta de la secundaria a las diferencias en los antígenos Rh. La incompatibilidad ABO se produce en un 20-25% de todos los embarazos, pero sólo se encuentran datos de hemólisis en el laboratorio en 1 de cada 10 casos y la enfermedad hemolítica sólo tiene gravedad suficiente para necesitar tratamiento en 1 de cada 200 casos. Existen varios factores que explican esta observación. En primer lugar, como ya se ha dicho, la mayor parte de los anticuerpos frente a A y B son del tipo IgM y no atraviesan la placenta. En segundo lugar, los hematíes neonatales expresan poco los antígenos de los grupos sanguíneos A y B. En tercer lugar, muchas otras células, además de los hematíes, expresan los antígenos A y B y por eso absorben algunos de los anticuerpos transferidos. La enfermedad hemolítica ABO se describe de forma casi exclusiva en lactantes de los grupos A y B hijos de madres del grupo O. Por motivos desconocidos, algunas mujeres del grupo O expresan anticuerpos IgG frente a los antígenos de los grupos A, B o ambos, aunque no se hayan sensibilizado antes. Por tanto, se puede afectar al primer hijo. Por suerte, incluso cuando se adquieren anticuerpos por vía transplacentaria, la lisis de los hematíes del lactante es mínima. No existe ninguna protección eficaz frente a las reacciones ABO.

Se describen dos consecuencias de la destrucción excesiva de hematíes en los neonatos (v. fig. 10-11). La gravedad de estas alteraciones varía mucho en función del grado de hemólisis y la madurez del lactante.

- La *anemia* es consecuencia directa de la pérdida de hematíes. Cuando la hemólisis es leve, la hematopoyesis hepática y esplénica puede resultar suficiente para recuperar las concentraciones normales de hematíes. Sin embargo, cuando los grados de hemólisis son más intensos, se desarrolla una anemia progresiva y pueden producirse lesiones hipóxicas hepáticas y cardíacas. Las lesiones hepáticas determinan una disminución de la síntesis de proteínas plasmáticas y las concentraciones de proteínas pueden reducirse a 2-2,5 mg/dl. La hipoxia cardíaca puede ocasionar descompensación e insuficiencia cardíaca. *La combinación de una menor presión oncótica del plasma con un aumento de la presión hidrostática de la circulación (secundaria a una insuficiencia cardíaca) determina un edema generalizado con anasarca, que culmina en hidropesía fetal.*
- La *ictericia* se desarrolla porque la hemólisis produce bilirrubina no conjugada (v. capítulo 18). La bilirrubina cruza la barrera hematoencefálica poco desarrollada del lactante. Al ser insoluble en agua, se une a los lípidos del encéfalo y provoca lesiones en el sistema nervioso central, que se llaman *kernicterus* (fig. 10-14).

HIDROPESÍA NO INMUNITARIA

Las tres causas más importantes de hidropesía no inmunitaria son *malformaciones cardiovasculares*, *alteraciones cromosómicas* y *anemia fetal* (v. tabla 10-4).²⁴ Las malformaciones cardiovasculares estructurales y las alteraciones funcionales, como las malformaciones cardíacas congénitas y las arritmias, pueden ser causa de insuficiencia cardíaca intrauterina con hidropesía. Dentro de las alteraciones cromosómicas, el cariotipo 45 X (síndrome de Turner) y las trisomías 21 y 18 se asocian a hidropesía fetal. Con más frecuencia la base de la hidropesía fetal son las malformaciones cardíacas estructurales asociadas a aberraciones cromosómicas. Sin embargo, en el fenotipo Turner las alteraciones del drenaje linfático del cuello pueden condicionar que se acumule líquido detrás de la nuca (*higromas quísticos*). La anemia fetal no asociada a anticuerpos frente a Rh o ABO también es causa de hidropesía. De hecho, en algunas regiones del mundo (p. ej., en el sureste asiático) la anemia fetal grave secundaria a una α -talasemia homocigota es posiblemente la causa más frecuente de hidropesía no inmunitaria. La infección transplacentaria por el parvovirus B19 se está convirtiendo con rapidez en una causa importante de hidropesía (v. antes). Este virus entra principalmente en los precursores eritroides (normoblastos), donde se replica y provoca la apoptosis de los progenitores eritroides y una aplasia aislada de los hematíes. Es posible reconocer inclusiones intranucleares del parvovirus dentro de los precursores eritroides circulantes y medulares (v. fig. 10-10). Un 10% de los casos de hidropesía no inmunitaria aproximadamente se relacionan con embarazos gemelares monocigóticos y la transfusión feto-fetal que se produce por anastomosis entre las dos circulaciones.

Morfología de la hidropesía fetal. Las alteraciones anatómicas en los fetos con acumulación intrauterina de líquido dependen de la gravedad del cuadro y de la etiología asociada. Como se ha comentado antes, la hidropesía fetal es

TABLA 10-4 Causas seleccionadas de hidropesía fetal no inmunitaria

CARDIOVASCULARES

Malformaciones
Taquiarritmias
Insuficiencia de alto gasto

CROMOSÓMICAS

Síndrome de Turner
Trisomía 21, trisomía 18

CAUSAS TORÁCICAS

Malformación adenomatoide quística
Hernia diafragmática

ANEMIA FETAL

α -talasemia homocigótica
Parvovirus B19
Hidropesía inmunitaria (Rh y ABO)

GESTACIÓN GEMELAR

Transfusión feto-fetal

INFECCIÓN (SALVO PARVOVIRUS)

Citomegalovirus
Sífilis
Toxoplasmosis

MALFORMACIONES GENITOURINARIAS

TUMORES

TRASTORNOS METABÓLICOS/GENÉTICOS

Comentario: la causa de hidropesía fetal puede ser indeterminada («idiopática») hasta en un 20% de los casos.

Datos tomados de Machin GA: Hydrops, cystic hygroma, hydrothorax, pericardial effusions, and fetal ascites. In Gilbert-Barness E, et al (eds): Potter's Pathology of the Fetus, Infant, and Child. St. Louis, Mosby, 2007, p 33.

la forma más grave y generalizada (fig. 10-12) y pueden aparecer grados menos importantes de edema en forma de derrame pleural o peritoneal aislado o acumulaciones de líquido en la parte posterior de la nuca. Por tanto, los lactantes pueden nacer muertos, morir en los primeros días o recuperarse por completo. La existencia de alteraciones dismórficas faciales sugiere una alteración cromosómica y el estudio autopsico puede mostrar una malformación cardíaca de base.

En la hidropesía secundaria a anemia fetal, el feto y la placenta están pálidos; en la mayor parte de los casos el hígado y el bazo muestran aumento de su tamaño por insuficiencia cardíaca y congestión. Además, en la médula ósea se reconoce una hiperplasia compensadora de los precursores eritroides (una excepción importante es la aplasia de hematíes secundaria a parvovirus) y se observa hematopoyesis extramedular en el hígado, el bazo y los ganglios y posiblemente también en otros tejidos, como riñones, pulmones e incluso corazón. El aumento de la actividad hematopoyética explica la existencia en la sangre periférica de un gran número de células de la serie roja inmaduras, entre otras: reticulocitos, normoblastos y eritroblastos (**eritroblastosis fetal**) (fig. 10-13).

La amenaza más grave en la hidropesía fetal es la lesión del sistema nervioso central denominada «**kernicterus**»



FIGURA 10-12 Hidropesía fetal. **A.** Se reconoce una acumulación generalizada de líquido en el feto. **B.** La acumulación de líquido es más llamativa en los tejidos blandos del cuello y este cuadro se ha llamado *higroma quístico*. Los higromas quísticos se encuentran de forma típica, aunque no exclusiva, en anomalías cromosómicas constitucionales, como los cariotipos 45, X0. (Por cortesía de la Dra. Beverly Rogers, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX.)

(v. fig. 10-14). El encéfalo afectado está aumentado de tamaño y aparece edematoso y, al corte, muestra un color amarillo brillante, sobre todo en los ganglios basales, el tálamo, el cerebelo, la sustancia gris cerebral y la médula espinal. No se puede predecir qué concentración de bilirrubina concreta induce kernicterus, pero para que se produzcan lesiones neurológicas suelen ser necesarias concentraciones superiores a 20 mg/dl en los lactantes a término; en los prematuros este umbral puede ser notablemente menor.

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas de la hidropesía fetal pueden variar en función de la gravedad de la enfermedad y se deducen del comentario previo. Los lactantes afectados de forma mínima muestran palidez, asociada posiblemente a hepatosplenomegalia (a la que se puede sumar ictericia en las reacciones

hemolíticas de mayor gravedad), mientras que los lactantes más graves pueden mostrar ictericia intensa, edema generalizado y signos de afectación neurológica. Estos lactantes se pueden mantener con diversas medidas, como fototerapia (la luz visible oxida la bilirrubina no conjugada tóxica para dar lugar a unos dipiroles hidrosolubles, que se excretan con facilidad y resultan inocuos) y, en los casos más graves, una exanguinotransfusión total del lactante.

Errores congénitos del metabolismo y otros trastornos genéticos

Sir Archibald Garrod acuñó el término *errores congénitos del metabolismo* en 1908; desde entonces el número de trastornos genéticos que

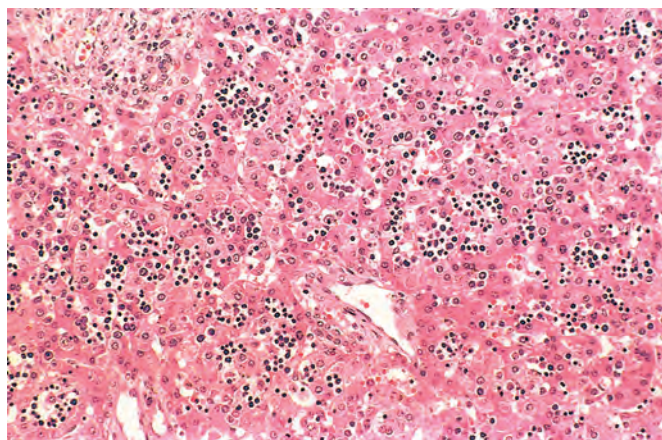


FIGURA 10-13 Numerosos islotes de hematopoyesis extramedular (células pequeñas azules) dispersos entre los hepatocitos maduros de este lactante con hidropesía fetal no inmunitaria.



FIGURA 10-14 Kernicterus. Obsérvese la decoloración amarillenta del parénquima cerebral por acumulación de bilirrubina, que es más llamativa en los ganglios basales profundos a los ventrículos.

TABLA 10-5 Alteraciones que sugieren errores congénitos del metabolismo**GENERALES**

Características dismórficas
 Sordera
 Automutilación
 Pelo anormal
 Olor corporal o de la orina anormales («pies sudorosos», «olor ratonil», «jarabe de arce»)
 Hepatoesplenomegalia, cardiomegalia
 Hidropesía

NEUROLÓGICAS

Hipotonía o hipertonía
 Coma
 Obnubilación persistente
 Convulsiones

DIGESTIVAS

Mala ingesta
 Vómitos de repetición
 Ictericia

OCULARES

Cataratas
 Mácula rojo cereza
 Luxación del cristalino
 Glaucoma

MUSCULARES, ARTICULARES

Miopatía
 Movilidad anormal

Adaptado de Barness LA, Gilbert-Barness E: Metabolic diseases. In Gilbert-Barness E, et al (eds): Potter's Pathology of the Fetus, Infant, and Child. St. Louis, Mosby, 2007.

dan lugar a alteraciones metabólicas congénitas ha crecido de forma exponencial y supera el objetivo de este capítulo. *La mayor parte de los errores congénitos del metabolismo son infrecuentes y algunos se han comentado ya en el capítulo 5. Son hereditarios, principalmente de forma autosómica recesiva o ligada a X*; unos pocos se heredan como rasgos dominantes. Los trastornos mitocondriales (v. capítulo 5) son una entidad distinta. Algunas de las características clínicas que sugieren un trastorno metabólico de base en un neonato se recogen en la tabla 10-5. Se han elegido tres trastornos metabólicos de origen genético para comentarlos a continuación: la fenilcetonuria (FCN), la galactosemia y la fibrosis quística. La FCN y la galactosemia se revisan aquí porque su diagnóstico precoz (mediante programas de detección selectiva neonatal) resulta especialmente importante, dado que un régimen dietético adecuado puede evitar la muerte precoz o el retraso mental. La fibrosis quística se incluye porque es una de las enfermedades mortales más frecuentes en individuos de origen caucásico. La detección selectiva neonatal de una fibrosis quística sigue siendo discutida, dado que los beneficios y riesgos resultan mucho menos evidentes que en los otros dos procesos.

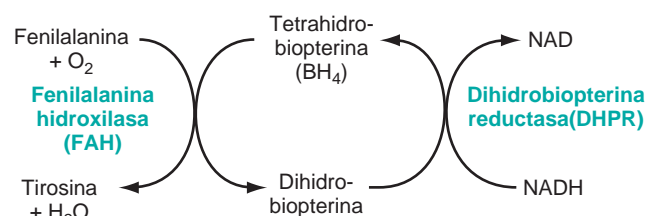
FENILCETONURIA (FCN)

La FCN se caracteriza por alteraciones del metabolismo de la fenilalanina que producen hiperfenilalaninemia. La FCN es un trastorno autosómico recesivo y la inmensa mayoría de los casos se deben a mutaciones bialélicas del gen que codifica la fenilalanina hidroxilasa (PAH). A pesar de todo, la gran diversidad de la presentación clínica

pone de manifiesto la complejidad genética que subyace incluso a las enfermedades «mendelianas» clásicas, como la FCN.²⁵ A nivel molecular se han identificado más de 500 alelos asociados a enfermedad del gen PAH en las poblaciones de todo el mundo. Cada mutación induce una alteración particular de la enzima, que se traduce en un efecto cuantitativo correspondiente en la actividad residual de la misma, que va desde una ausencia completa a una reducción del 50% de los valores normales. El grado de hiperfenilalaninemia y el fenotipo clínico se relacionan de forma inversa con el grado de actividad enzimática residual. Los lactantes cuyas mutaciones condicionan una ausencia completa de actividad de PAH presentan las características clásicas de la FCN, mientras que los que tienen hasta un 6% de actividad residual desarrollan clínica leve. Además, algunas mutaciones determinan una elevación sólo modesta de las concentraciones de fenilalanina en la sangre, sin lesiones neurológicas asociadas. Es importante reconocer este último proceso, que se llama *hiperfenilalaninemia benigna*, porque los individuos pueden tener resultados positivos en las pruebas de detección selectiva, pero no desarrollan los estigmas de la FCN clásica. La determinación de la fenilalanina sérica distingue la hiperfenilalaninemia benigna de la FCN clásica, de forma que la concentración típica supera 600 μM en la FCN (las concentraciones normales de fenilalanina son inferiores a 120 μM).

La alteración bioquímica en la FCN es una incapacidad de convertir la fenilalanina en tirosina. En los niños normales se necesita menos del 50% de ingesta diaria de fenilalanina para la síntesis de proteínas. El resto se convierte de forma irreversible en tirosina mediante la PAH a nivel hepático como parte de una vía metabólica compleja, el *sistema de PAH hepática* (fig. 10-15), en el que además de la enzima PAH existen dos componentes más: el cofactor *tetrahidrobiopterina* (BH_4) y la enzima *dihidropterina reductasa*, responsable de regenerar la BH_4 . Aunque la hiperfenilalaninemia neonatal se puede deber a deficiencias en cualquiera de estos componentes, un 98% de los casos se pueden atribuir a alteraciones de PAH y el 2% restante a alteraciones en la síntesis o el reciclado de BH_4 . BH_4 no es sólo un cofactor esencial de PAH, sino que también se necesita para la hidroxilación de la tirosina y el triptófano. Los defectos simultáneos en el reciclado de BH_4 alteran la síntesis de neurotransmisores. En consecuencia, en los pacientes que sufren este tipo de defectos de reciclado no se consigue frenar la lesión neurológica, aunque se normalicen las concentraciones de fenilalanina. Aunque suponen una minoría de los pacientes con hiperfenilalaninemia, *es importante reconocer estas variantes de la FCN porque los trastornos neurológicos mantenidos no se pueden tratar exclusivamente mediante el control dietético de la cantidad de fenilalanina*.

Los individuos con una FCN «clásica» muestran una grave deficiencia de PAH, que produce una hiperfenilalaninemia y las consiguientes secuelas patológicas. Cuando se bloquea el metabolismo de la fenilalanina por la falta de PAH, se activan vías de derivación menores, que producen ácido fenilpirúvico, ácido fenilacético, ácido fenil-láctico y ácido o-hidroxifenilacético, que se excretan en

**FIGURA 10-15** Sistema de la fenilalanina hidroxilasa.

cantidades aumentadas en la orina de pacientes con FCN. Algunos de estos metabolitos anormales se excretan en el sudor y en concreto el ácido fenilacético determina un intenso olor mohoso a los lactantes afectados. Se cree que el exceso de fenilalanina o sus metabolitos contribuye a las lesiones cerebrales en la FCN. Los lactantes afectados son normales al nacer, pero en pocas semanas sufren un aumento de las concentraciones plasmáticas de fenilalanina, que altera en cierto sentido el desarrollo cerebral. En general el retraso mental grave se hace evidente a los 6 meses de vida; menos del 4% de los niños con FCN no tratados consiguen un cociente intelectual superior a 50-60. Un tercio de estos niños nunca consiguen caminar y dos tercios nunca logran hablar. El retraso mental en los niños no tratados se suele asociar a convulsiones, otras alteraciones neurológicas, disminución de la pigmentación de pelo y piel y eccema. La hiperfenilalaninemia y el consiguiente retraso mental se pueden evitar limitando la ingesta de fenilalanina desde el principio de la vida. Por eso se aplican diversos métodos de detección selectiva para la detección de la FCN en el período posnatal inmediato.

Muchas mujeres con FCN sin alteraciones clínicas que reciben tratamiento dietético desde el comienzo de su vida llegan a la edad reproductora. Si estas pacientes interrumpieran el tratamiento dietético, sufrirían una importante hiperfenilalaninemia. Entre el 75 y el 90% de los hijos de estas mujeres sufren retraso mental y microcefalia y el 15% presentan malformaciones cardíacas congénitas, aunque los lactantes sean heterocigotos. Este síndrome, que se ha llamado *FCN materna*, se debe a los efectos teratogénos de la fenilalanina o sus metabolitos que atraviesan la placenta y afectan a órganos fetales específicos durante el desarrollo. La presencia y la gravedad de las malformaciones fetales se correlacionan de forma directa con las concentraciones de fenilalanina maternas, por lo que resulta obligado iniciar la limitación de fenilalanina en la dieta materna antes de la concepción y mantenerla durante todo el embarazo.

Aunque las limitaciones de fenilalanina en la dieta suelen conseguir reducir o prevenir el retraso mental asociado a la FCN con éxito, se producen problemas de cumplimiento a largo plazo (lo que determina un deterioro del estado mental y de la conducta) y una serie de alteraciones nutricionales que afectan a los oligoelementos, los ácidos grasos y los lípidos. Un subgrupo de pacientes con mutaciones de sentido erróneo de PAH responden a dosis farmacológicas de BH_4 ; algunos análisis recientes han predicho que hasta la mitad de las mutaciones de PAH prevalentes en algunas poblaciones pueden

ser «sensibles a BH_4 ». ²⁶ Dado que en estos pacientes no existen alteraciones primarias de BH_4 , se cree que este cofactor se comporta como una «chaperona molecular» impidiendo la degradación de la proteína PAH mal plegada. La recuperación permanente de la actividad de PAH a través de la terapia génica sería el objetivo final y estudios recientes en modelos animales de FCN han obtenido alentadores resultados. ²⁷

GALACTOSEMIA

La galactosemia es un trastorno autosómico recesivo del metabolismo de la galactosa. Normalmente la lactosa, que es el principal hidrato de carbono de la leche de los mamíferos, se degrada en glucosa y galactosa en las microvellosidades intestinales por acción de la lactasa. La galactosa se convierte a continuación en glucosa mediante tres pasos (fig. 10-16). Existen dos variantes de galactosemia. En la más frecuente se produce una ausencia completa de galactosa-1-fosfato uridil transferasa (llamada también GALT), que está implicada en la reacción 2. La variante menos frecuente se debe a una deficiencia de la galactocinasa, que participa en la reacción 1. Dado que la deficiencia de galactocinasa produce una forma más leve de enfermedad no ligada a retraso mental, no se considera en este comentario. Cuando falta la transferasa, se produce una acumulación de galactosa-1-fosfato en muchos órganos, incluidos el hígado, el bazo, el cristalino, los riñones, el músculo cardíaco, la corteza cerebral y los eritrocitos. Se activan vías metabólicas alternativas, que producen galactitol (un metabolito polirol de la galactosa) y galactonato, un derivado oxidado del exceso de galactosa, productos que se acumulan ambos en los tejidos. La toxicidad a largo plazo de la galactosemia se ha explicado por estos intermediarios metabólicos. ²⁸ Los heterocigotos pueden tener una deficiencia leve, pero no sufren las consecuencias clínicas y patológicas del estado homocigótico.

La clínica es variable, lo que posiblemente se debe a la heterogeneidad de las mutaciones del gen de la galactosa-1-fosfato uridil transferasa, responsable de la galactosemia. El mayor daño se produce a nivel hepático, ocular y cerebral. La *hepatomegalia* de aparición precoz se debe principalmente a cambio graso, pero con el tiempo se producen cicatrices difusas, que se parecen a la cirrosis secundaria al alcoholismo en algunos casos (fig. 10-17). Se produce una *opacificación del cristalino* (cataratas), posiblemente porque el cristalino absorbe agua y desarrolla edema, dado que el galactitol, que se produce por vías metabólicas alternativas, se acumula y

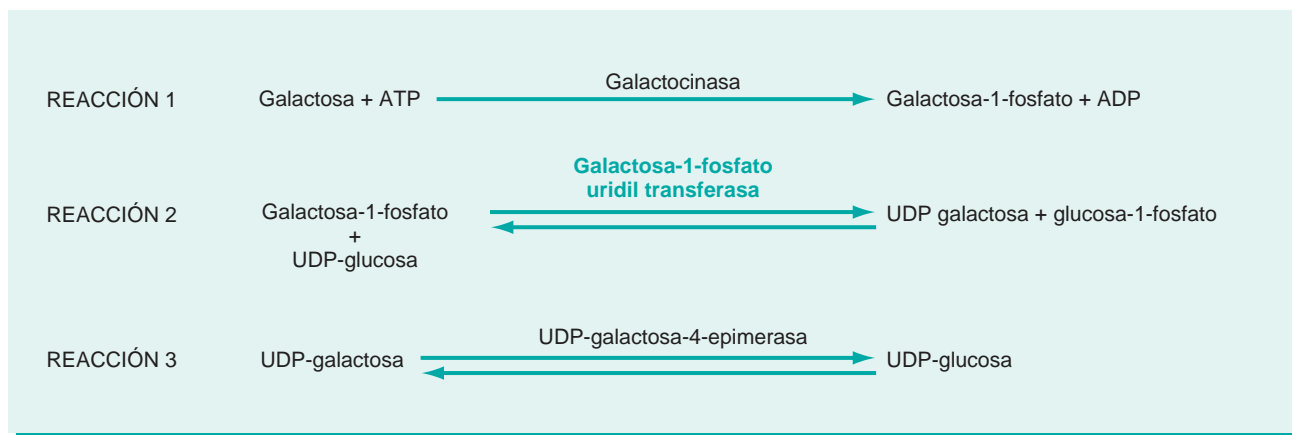


FIGURA 10-16 Vías de metabolismo de la galactosa. ADP, adenosina difosfato; ATP, adenosina trifosfato; UDP, uridina difosfato.

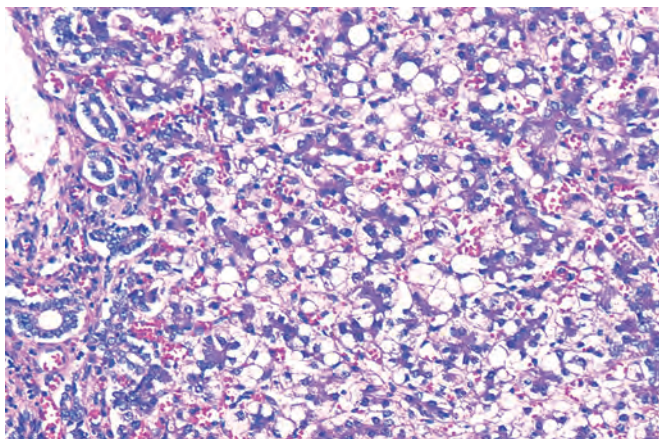


FIGURA 10-17 Galactosemia. El hígado muestra extenso cambio graso y una fibrosis delicada. (Por cortesía del Dr. Wesley Tyson, The Children's Hospital, Denver, CO.)

aumenta su tonicidad. Se producen alteraciones inespecíficas en el sistema nervioso central, incluidas pérdida de las células nerviosas, gliosis y edema, sobre todo en el núcleo dentado del cerebelo y en los núcleos olivares del bulbo raquídeo. Se pueden encontrar cambios similares en la corteza cerebral y la sustancia blanca.

Los lactantes sufren retraso del crecimiento casi desde que nacen. Aparecen vómitos y diarrea a los pocos días de la ingesta de leche. La ictericia y la hepatomegalia resultan evidentes durante las primeras semanas de vida y pueden parecer una continuación de la ictericia fisiológica del recién nacido. Las cataratas aparecen en unas pocas semanas y durante los primeros 6-12 meses de vida se detecta retraso mental. Sin embargo, incluso en los lactantes no tratados la deficiencia mental no suele ser tan grave como la observada en la FCN. La acumulación de galactosa y galactosa-1-fosfato a nivel renal altera el transporte de aminoácidos, produciendo aminoaciduria. Se describe un aumento de la frecuencia de septicemia fulminante por *Escherichia coli*, debida posiblemente a una reducción de la actividad bactericida. Pueden encontrarse también hemólisis y coagulopatía durante el período neonatal.

El diagnóstico de galactosemia se puede sospechar demostrando en orina un azúcar reductor distinto de la glucosa, pero las pruebas que identifican de forma directa la deficiencia de las transferasas en los leucocitos y los eritrocitos son más fiables. Se puede establecer el diagnóstico prenatal midiendo la actividad de GALT en cultivo de células del líquido amniótico o determinando las concentraciones de galactitol en el sobrenadante del líquido amniótico. Se han demostrado más de 140 mutaciones en GALT; de ellas la más prevalente en los blancos no hispanos es la sustitución de glutamina por arginina en el codón 188 (*Gln188Arg*), mientras que en los afroamericanos es más frecuente encontrar una sustitución de serina por leucina en el codón 135 (*Ser135Leu*).

Muchas de las alteraciones clínicas y morfológicas de la galactosemia se pueden prevenir o mejorar eliminando de forma precoz la galactosa de la dieta durante al menos los 2 primeros años de vida. El control iniciado poco después del nacimiento previene las cataratas y las lesiones hepáticas y permite un desarrollo prácticamente normal. Sin embargo, incluso con las limitaciones dietéticas se sabe actualmente que los pacientes de mayor edad suelen sufrir un trastorno del lenguaje y una insuficiencia gonadal (sobre todo insuficiencia ovárica prematura) y, con menos frecuencia, un cuadro de ataxia.

FIBROSIS QUÍSTICA (MUCOVISCIDOSIS)

La fibrosis quística es un trastorno del transporte de iones en las células epiteliales, que afecta a la secreción de líquido en las glándulas exocrinas y el revestimiento epitelial de los aparatos respiratorio, digestivo y reproductor. En muchos lactantes este trastorno determina secreciones anormalmente viscosas, que obstruyen el paso de los órganos y son responsables de la mayor parte de los rasgos clínicos del cuadro, como la neumopatía crónica secundaria a infecciones de repetición, la insuficiencia pancreática, la esteatorrea, la malnutrición, la cirrosis hepática, la obstrucción intestinal y la infertilidad masculina. Estas manifestaciones pueden aparecer en cualquier momento de la vida, desde el nacimiento hasta etapas muy tardías de la infancia o incluso en la adolescencia.

Con una incidencia de 1 por cada 2.500 nacidos vivos, la fibrosis quística es la enfermedad genética mortal más frecuente en las poblaciones caucásicas. La frecuencia de portadores en EE. UU. es 1 de cada 20 en los pacientes de origen caucásico, pero es muy inferior entre los afroamericanos, asiáticos e hispanos. Aunque la fibrosis quística se transmite de forma autosómica recesiva, datos recientes indican que incluso los portadores heterocigotos muestran una incidencia aumentada de enfermedad pancreática y respiratoria en comparación con la población general.^{29,30} Además, aunque esta enfermedad se considera un trastorno «mendeliano», existen amplios grados de variabilidad fenotípica, que se deben a distintas mutaciones en el gen asociado a la fibrosis quística, a los efectos tisulares específicos del gen y a la influencia de modificadores de la enfermedad recientemente descritos.³¹

El gen asociado a la fibrosis quística: estructura y función normales. En los epitelios de los conductos normales, el cloruro se transporta a través de unos canales de la membrana plasmática (canales del cloro). El defecto principal en la fibrosis quística se relaciona con una función anormal de una proteína de los canales del cloro epiteliales codificada por el gen del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) en el cromosoma 7q31.2. El polipéptido de 1.480 aminoácidos codificado por CFTR tiene dos dominios transmembrana (cada uno con seis hélices α), dos dominios de unión a los nucleótidos citoplasmáticos (NBD) y un dominio regulador (dominio R), que contiene los sitios de fosforilación para las proteínas cinasas A y C (fig. 10-18). Los dos dominios transmembrana forman un canal a través del cual pasa el cloro. La activación del canal CFTR viene mediada por aumentos inducidos por los agonistas de adenosina monofosfato cíclico (cAMP), seguidos de la activación de una proteína cinasa A, que fosforila el dominio R. La unión de la adenosina trifosfato (ATP) y su hidrólisis tienen lugar a nivel de los NBD y resulta esencial para la apertura y cierre de los poros del canal en respuesta a la transmisión de señales mediadas por cAMP. En estos últimos años se han descubierto diversos aspectos importantes de la función de CFTR:

- **CFTR regula múltiples canales iónicos y procesos celulares más.** Aunque inicialmente se caracterizó como un canal de conductancia para el cloruro, ahora se sabe que CFTR puede regular múltiples canales iónicos y procesos celulares, sobre todo a través de interacciones en las que participan sus NBD. Entre ellos se incluyen los denominados canales de extracción de cloruro rectificado, los canales de introducción de potasio rectificadas (Kir6.1), el canal epitelial de sodio (ENaC), los canales de las uniones en hendidura y los procesos celulares implicados en el transporte de ATP y la secreción del moco. De ellos, parece que la interacción entre CFTR y el ENaC es la más importante a nivel

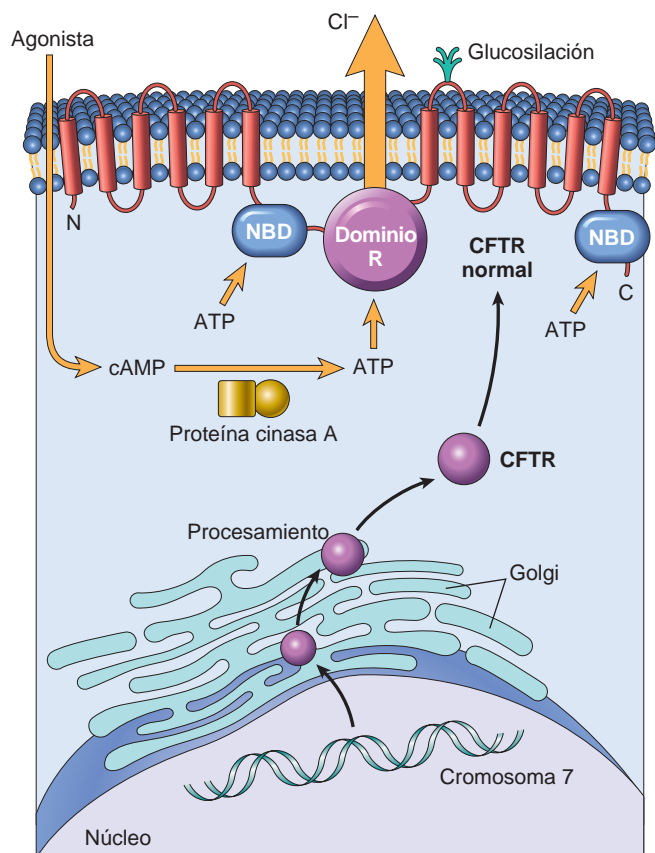


FIGURA 10-18 Arriba. Estructura y activación normales del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). CFTR está constituido por dos dominios transmembrana, dos dominios de unión a nucleótidos (NBD) y un dominio R regulador. Los agonistas (p. ej., acetilcolina) se ligan a las células epiteliales y aumentan la adenosina monofosfato cíclica (cAMP), que activa la proteína cinasa A, que se encarga de fosforilar el dominio R de CFTR y esto se traduce en la apertura de los canales para el cloro. Abajo. CFTR de gen a proteína. La mutación más frecuente del gen *CFTR* determina un plegamiento defectuoso de las proteínas en el Golgi/retículo endoplásmico y la degradación de CFTR antes de que alcance la superficie celular. Otras mutaciones afectan a la síntesis de CFTR, de los dominios NBD y R y también a los dominios transmembrana (v. detalles en texto).

fisiopatológico en la fibrosis quística. El ENaC se encuentra situado en la superficie apical de las células epiteliales exocrinas y es responsable de la captación de sodio desde el líquido luminal, de forma que este se vuelve hipotónico. El ENaC se *inhibe* por el CFTR que funciona con normalidad; por tanto, en la *fibrosis quística la actividad del ENaC aumenta, lo que incrementa mucho la captación de sodio a través de la membrana apical*. La importancia de este fenómeno se comenta más adelante al hablar sobre la patología pulmonar y digestiva en la fibrosis quística. La única excepción a esta regla se encuentra en los conductos sudoríparos humanos, en los que la actividad del ENaC *disminuye* como consecuencia de las mutaciones de *CFTR*; por lo tanto, se forma un líquido luminal hipertónico que contiene mucho cloruro en sudor (la característica *sine qua non* de la fibrosis quística clásica) y mucho sodio. Esta alteración constituye la base del sudor «salado» que suelen detectar las madres en los lactantes afectados.

- Las funciones de CFTR son específicas en cada tejido, de forma que la influencia de una mutación de CFTR también lo es. La principal función de CFTR en los conductos de las glándulas sudoríparas es reabsorber los iones cloruro luminales y aumentar la reabsorción

de sodio a través del ENaC (v. más atrás). Por lo tanto, en los conductos sudoríparos una pérdida de la función de CFTR reduce la reabsorción de cloruro sódico y da lugar a un sudor hipertónico (fig. 10-19). Sin embargo, en los *epitelios intestinal y respiratorio*, el CFTR es uno de los sistemas más importantes para la *secreción luminal activa de cloruro*. En estos lugares, las mutaciones de *CFTR* determinan una pérdida o reducción de la secreción de cloruro hacia la luz (v. fig. 10-18). La absorción luminal activa de sodio también aumenta (por la pérdida de la inhibición de la actividad del ENaC) y estos dos cambios iónicos aumentan la reabsorción pasiva de agua desde la luz, *lo que reduce la cantidad de agua en la capa de líquido superficial que reviste a las células mucosas*. Por tanto, a diferencia de lo que sucede en los conductos sudoríparos, no existirán diferencias entre las concentraciones de sal en la superficie de líquido que recubre las células de las mucosas respiratoria e intestinal entre los individuos normales y los enfermos con fibrosis quística. *La patogenia de las complicaciones respiratorias e intestinales en esta enfermedad parecen deberse a una capa de líquido superficial isotónica, pero de escaso volumen*. En los pulmones esta deshidratación determina una acción mucociliar defectuosa y la acumulación de secreciones viscosas hiperconcentradas, que obstruyen las vías aéreas y predisponen al paciente a sufrir infecciones pulmonares de repetición.³²

- CFTR interviene en el transporte de iones bicarbonato. La función de CFTR en el transporte de bicarbonato viene mediada por interacciones recíprocas con una familia de intercambiadores aniónicos llamados SLC26, que se coexpresan en la superficie apical junto con CFTR.³³ Se ha demostrado que en algunas variantes de *CFTR* mutante el transporte de cloruro está conservado de forma absoluta o importante, mientras que *existen alteraciones notables en el transporte de bicarbonato*. Los líquidos alcalinos son secretados por los tejidos normales, mientras que los líquidos ácidos (por ausencia de iones bicarbonato) se secretan por los epitelios que albergan estos alelos mutantes de *CFTR*. La reducción del pH luminal puede producir distintos efectos adversos, como aumento de la precipitación de la mucina y formación de tapones en los conductos, con incremento de la unión de las bacterias a los tapones de mucina. La insuficiencia pancreática, una característica de la fibrosis quística clásica, aparece casi siempre cuando existen mutaciones de *CFTR* con alteraciones en la conductancia del bicarbonato.

El gen de la fibrosis quística: espectro de mutaciones y correlación genotipo-fenotipo. Desde que se clonó el gen de *CFTR* en 1989, se han identificado más de 1.300 mutaciones relacionadas con la enfermedad. Las distintas mutaciones se pueden agrupar en seis «clases» en función de sus efectos sobre la proteína CFTR:

- Clase I: *síntesis defectuosa de la proteína*. Estas mutaciones se asocian a una ausencia completa de proteína CFTR en la superficie apical de las células epiteliales.
- Clase II: *plegamiento, procesamiento y circulación anormales de la proteína*. Estas mutaciones determinan una alteración del procesamiento de la proteína desde el retículo endoplásmico al aparato de Golgi; la proteína no se pliega del todo ni se glucosila y se degrada antes de alcanzar la superficie celular. La mutación de clase II más frecuente es una delección de tres nucleótidos que codifican la fenilalanina en la posición 508 del aminoácido (ΔF508). A nivel mundial se puede encontrar esta mutación en un 70% de los pacientes con fibrosis quística. Las mutaciones de

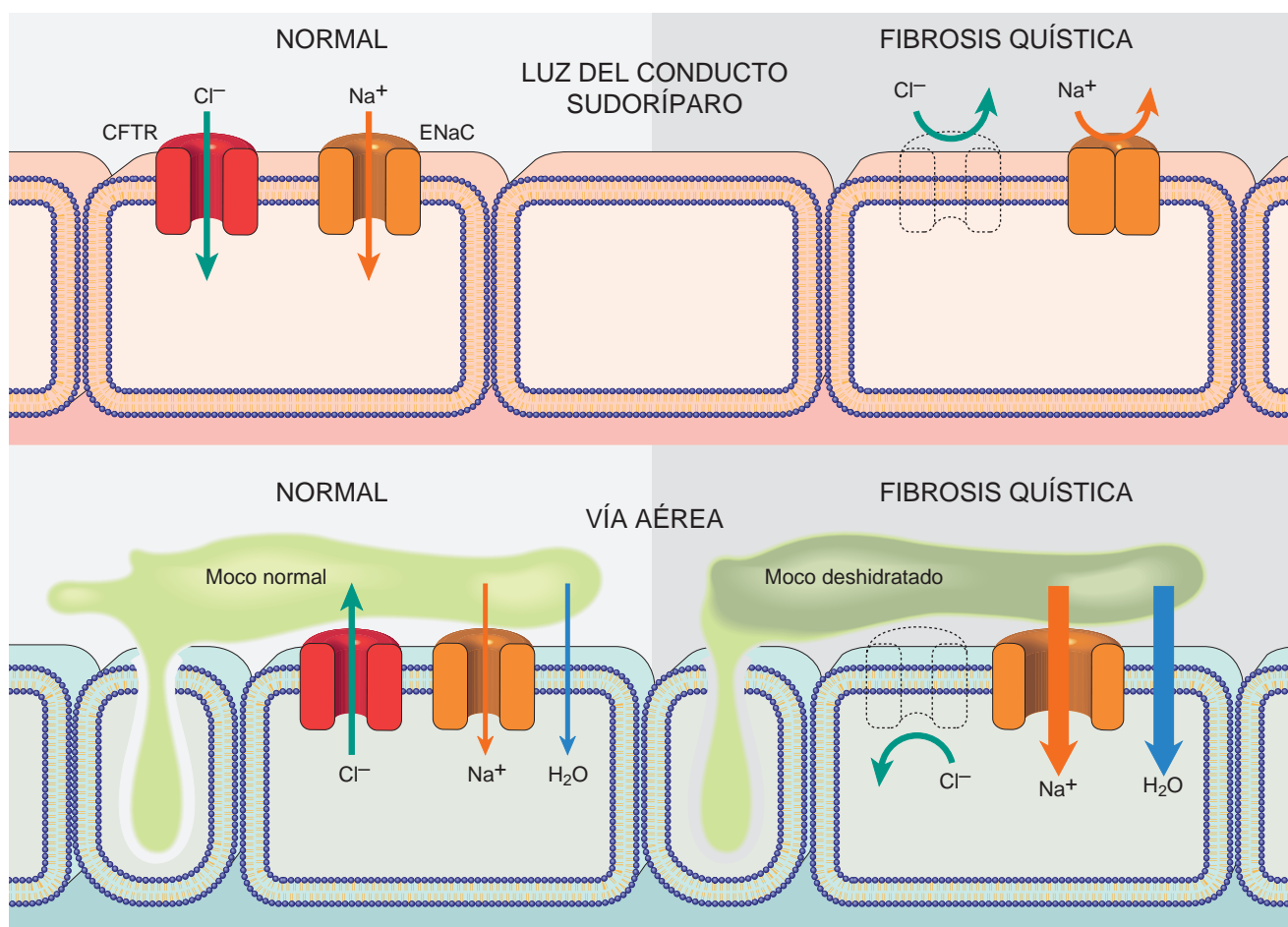


FIGURA 10-19 El defecto de los canales de cloruro en el conducto sudoríparo (*arriba*) provoca un aumento de las concentraciones de cloruro y sodio en el sudor. En la vía aérea (*abajo*), los pacientes con fibrosis quística presentan una menor secreción de cloruro con aumento de la reabsorción de sodio y agua, lo que deshidrata la capa de moco que recubre las células epiteliales, altera la función mucociliar y condiciona el taponamiento por moco de la vía aérea. CFTR, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. ENaC, canal de sodio epitelial.

clase II se asocian a una falta completa de la proteína CFTR en la superficie apical de las células epiteliales.

- Clase III: *regulación defectuosa*. Las mutaciones de esta clase impiden la activación de CFTR porque impiden la unión y la hidrólisis del ATP, un requisito esencial para el transporte de iones (v. más atrás). Por tanto, se encuentra una cantidad normal de CFTR en la superficie apical, pero no es funcional.
- Clase IV: *reducción de la conductancia*. Estas mutaciones se producen de forma característica en el dominio transmembrana de CFTR, que forma el poro iónico para el transporte de cloruro. Se encuentra una cantidad de CFTR normal en la membrana apical, pero con una función reducida. Esta clase se suele asociar a un fenotipo más leve.
- Clase V: *reducción de la abundancia*. Estas mutaciones afectan a los sitios de separación de intrones en el promotor de CFTR, de forma que se reduce la cantidad de proteína normal. Como se comenta más adelante, las mutaciones de clase V se asocian también a un fenotipo más leve.
- Clase VI: *alteraciones de la regulación de canales iónicos separados*. Como se ha comentado antes, CFTR participa en la regulación de múltiples canales iónicos celulares distintos. Las mutaciones de esta clase afectan al papel regulador de CFTR. En algunos casos, una mutación determinada altera la conductancia de CFTR y también la regulación de otros canales iónicos. Por ejemplo, la mutación ΔF508 es de las clases II y VI.

Dado que la fibrosis quística es un proceso autosómico recesivo, los individuos afectados portan mutaciones en ambos alelos. Sin embargo, la combinación de mutaciones en los dos alelos puede influir de forma importante sobre el fenotipo global y las manifestaciones específicas en cada órgano (fig. 10-20). Por tanto, en el fenotipo de la fibrosis quística *clásica* (insuficiencia pancreática, infecciones sinopulmonares y síntomas digestivos) se producen dos mutaciones «graves» (de clases I, II o III) que determinan la ausencia casi completa de CFTR en la membrana, mientras que la existencia de una mutación «leve» (de clases IV o V) en uno o ambos alelos ocasiona un fenotipo más leve. Esta afirmación general sobre la correlación genotipo-fenotipo es más constante para la enfermedad pancreática, en la que la existencia de una mutación «leve» en un alelo puede revertir el fenotipo de insuficiencia pancreática que se asocia a la homocigosidad para las mutaciones «graves». Por el contrario, esta correlación genotipo-fenotipo es mucho menos constante en la enfermedad pulmonar, lo que refleja el efecto de modificadores secundarios (v. más adelante). Conforme se han ampliado las pruebas genéticas para detección de las mutaciones de CFTR, cada vez ha quedado más claro que los pacientes que presentan diversos fenotipos clínicos no relacionados pueden presentar mutaciones de CFTR. Entre ellos se incluyen pacientes con *pancreatitis crónica idiopática*, *enfermedad pulmonar crónica de aparición tardía*, *bronquiectasis idiopáticas* y *azoospermia obstructiva* por ausencia bilateral

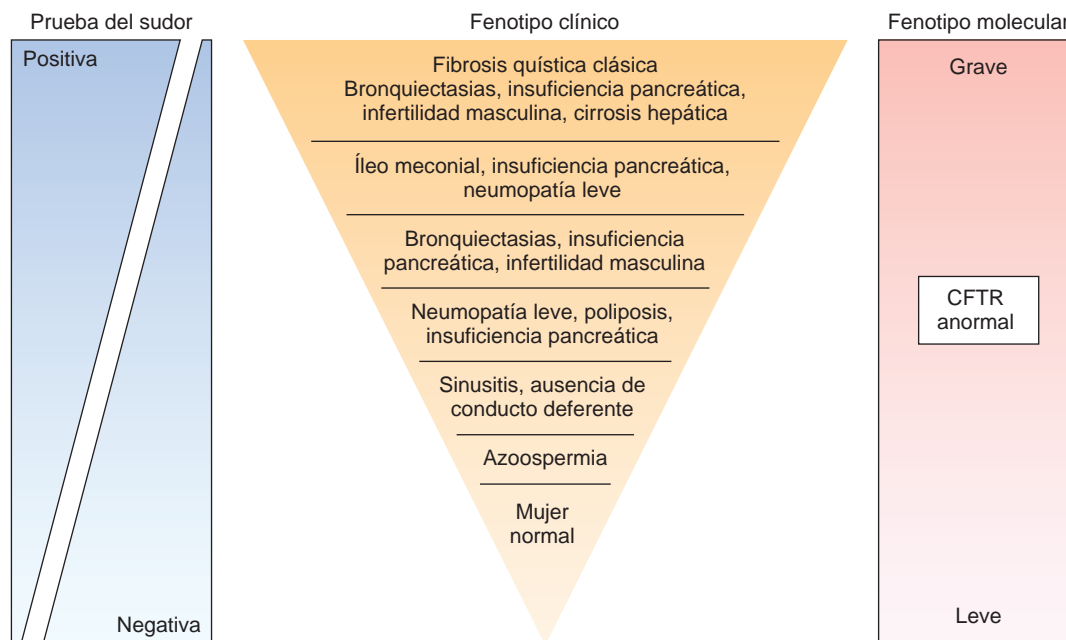


FIGURA 10-20 Las múltiples manifestaciones clínicas de las mutaciones del gen de la fibrosis quística, desde las más graves a asintomáticas. (Reproducido de Wallis C: Diagnosing cystic fibrosis: blood, sweat, and tears. Arch Dis Child 76:85, 1997.)

del conducto deferente (v. comentario detallado sobre estos fenotipos concretos más adelante). La mayor parte de estos pacientes no tienen otros rasgos de fibrosis quística, aunque tienen mutaciones de *CFTR* en los dos alelos y se clasifican como *fibrosis quísticas atípicas o no clásicas*.³⁴ La identificación de estos individuos resulta importante no sólo para su tratamiento, sino para el consejo genético.

Modificadores genéticos y ambientales. Aunque la fibrosis quística sigue siendo uno de los ejemplos mejor conocidos del axioma «un gen, una enfermedad», cada vez existen más pruebas de que otros genes distintos del *CFTR* modifican la frecuencia y gravedad de las manifestaciones específicas de cada órgano.³⁵ La gravedad de las manifestaciones pulmonares en la fibrosis quística se asocia a variantes polimórficas en distintos genes, entre los cuales se encuentran como ejemplos mejor conocidos la *lectina ligadora de manosa (MBL2)* y el *factor del crecimiento transformante β_1 (TGFB1)*. MBL es un efector clave de la inmunidad innata, implicado en la opsonización y fagocitosis de los microorganismos y los polimorfismos del gen *MBL2* asociados a una reducción de las concentraciones de proteína circulante determinan triple riesgo de sufrir una neumopatía terminal. TGFB β es un inhibidor indirecto de la función de *CFTR*.^{36,37} Un extenso estudio multicéntrico sobre pacientes homocigóticos para la mutación $\Delta F508$ de *CFTR* demostró que dos polimorfismos específicos en el extremo 5' del gen *TGFB1* se asocian a un fenotipo pulmonar grave.³⁸ Del mismo modo se han reconocido diversos modificadores genéticos probables, que influyen sobre la incidencia de íleo meconial en la fibrosis quística, aunque los genes concretos asociados a las regiones cromosómicas vinculadas no se han identificado todavía.³⁹

Los modificadores ambientales también pueden provocar importantes diferencias fenotípicas entre los individuos que comparten el mismo genotipo para *CFTR*. Esto se pone de manifiesto especialmente en la enfermedad pulmonar, en la que las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo de *CFTR* pueden resultar sorprendentes. Como se ha comentado antes, una acción mucociliar defectuosa por la deshidratación del moco determina una incapacidad de eliminar las bacterias de las vías aéreas. Las especies de *Pseudomonas*

aeruginosa colonizan la vía respiratoria baja, inicialmente de forma intermitente y luego de forma crónica. Las infecciones virales simultáneas predisponen a esta colonización. El moco estático genera un microambiente hipóxico en el líquido de la superficie de las vías aéreas, lo que favorece la producción de *alginato*, una cápsula de polisacáridos mucoides. La producción de alginato facilita la formación de una biopelícula que protege a las bacterias de los anticuerpos y los antibióticos, permitiéndoles escapar de las defensas del anfitrión y esto culmina en una enfermedad pulmonar destructiva crónica. Las reacciones inmunitarias mediadas por anticuerpos y células inducidas por estos gérmenes contribuyen todavía más a la destrucción pulmonar, pero resultan ineficaces frente a los microorganismos. Resulta evidente, por tanto, que además de los factores genéticos (p. ej., el tipo de mutación), diversos modificadores ambientales (p. ej., virulencia de los gérmenes, eficacia del tratamiento, infecciones intercurrentes o simultáneas por otros gérmenes, exposición al tabaco o alérgenos) pueden condicionar la gravedad y la progresión de la neumopatía en la fibrosis quística.

Morfología. Los cambios anatómicos muestran una distribución y gravedad muy variables. En los pacientes con una fibrosis quística no clásica, la enfermedad es bastante leve y no altera de forma grave el crecimiento y desarrollo. En otros, la afectación pancreática es grave y altera la absorción intestinal por la aquilia pancreática y esta mala absorción reduce el crecimiento y desarrollo posnatales. En otros casos, las alteraciones de la secreción de moco determinan una acción mucociliar defectuosa, con obstrucción de bronquios y bronquiolos e infecciones pulmonares mortales (fig. 10-21). En ninguna de las variantes se encuentra alteración morfológica de las glándulas sudoríparas.

Las **alteraciones pancreáticas** se describen en el 85-90% de los pacientes con fibrosis quística. En los casos más leves

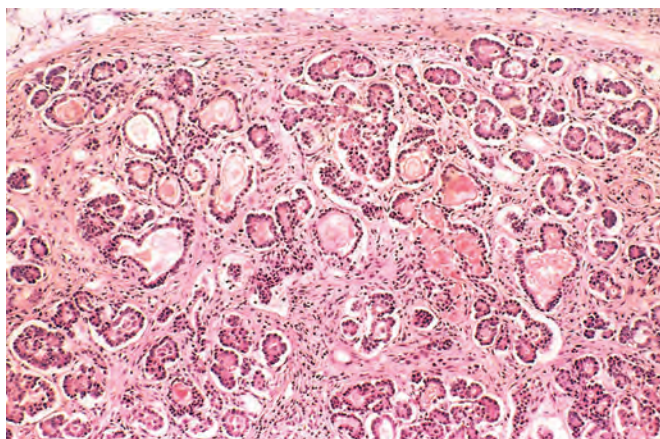


FIGURA 10-21 Cambios leves a moderados por una fibrosis quística en el páncreas. Los conductos están dilatados y ocupados por tapones de mucina eosinófila y las glándulas parenquimatosas están atróficas y sustituidas por tejido fibroso.

puede existir exclusivamente una acumulación de moco en los conductos pequeños con cierta dilatación de las glándulas exocrinas. En los casos más graves, en general en adolescentes o niños mayores, los conductos están taponados por completo y esto produce atrofia del componente exocrino glandular y fibrosis progresiva (v. fig. 10-21). Puede producirse una atrofia de la parte exocrina del páncreas, de forma que sólo persisten los islotes en un estroma fibroadiposo. La pérdida de la secreción exocrina pancreática altera la absorción de las grasas y la consiguiente avitaminosis A puede contribuir a la metaplasia escamosa del epitelio de revestimiento de los conductos del páncreas, que ya están lesionados por el moco denso. Pueden encontrarse tapones de moco denso viscoso en el intestino delgado de los lactantes y estos pueden provocar obstrucción intestinal, en un cuadro llamado **íleo meconial**.

La **afectación hepática** sigue el mismo patrón básico. Los canalículos biliares aparecen taponados por material mucinoso, que se asocia a proliferación de conductillos e inflamación portal. La **esteatosis** hepática no es infrecuente en las biopsias hepáticas. Con el tiempo se desarrolla una **cirrosis biliar focal** en un tercio de los pacientes (v. capítulo 18), que al final puede afectar a todo el hígado y provocar una nodularidad hepática difusa. Esta grave afectación hepática se describe en menos del 10% de los pacientes.

Las **glándulas salivales** suelen mostrar cambios histológicos similares a los descritos en el páncreas, con dilatación progresiva de los conductos, metaplasia escamosa del epitelio de revestimiento y atrofia glandular seguida de fibrosis.

Los **cambios pulmonares** son las complicaciones más graves de la enfermedad (fig. 10-22). Se deben a las secreciones mucosas viscosas de las glándulas submucosas del árbol respiratorio, que determinan obstrucción secundaria con infección de las vías aéreas. Los bronquiolos suelen aparecer distendidos por moco denso, asociado a una notable hiperplasia e hipertrofia de las células secretoras de moco. Las infecciones superpuestas pueden ocasionar una bronquitis crónica grave con bronquiectasias (v. capítulo 15). En muchos casos, se desarrollan abscesos pulmonares. Los

tres gérmes que con más frecuencia producen infecciones pulmonares son *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Como se ha comentado antes, una variante mucoide de *P. aeruginosa* (productora de alginato) es especialmente frecuente y produce inflamación crónica. Incluso más siniestra todavía resulta la creciente frecuencia de infección por otro grupo de pseudomonas, el complejo *Burkholderia-cepacia*, en el que se incluyen al menos nueve especies distintas; dentro de este complejo las infecciones por *B. cenocepacia* son las más frecuentes en los pacientes con fibrosis quística. Esta bacteria oportunista resulta especialmente difícil de tratar y la infección por este germen se ha asociado a una enfermedad fulminante («síndrome por cepacia»), una prolongación de los ingresos hospitalarios y un aumento de la mortalidad.⁴⁰ Otros patógenos bacterianos oportunistas son *Stenotrophomonas maltophilia* y las *micobacterias no tuberculosas*; también se produce un aumento de la frecuencia de *aspergilosis broncopulmonar alérgica* en los pacientes con fibrosis quística.

Se describe **azoospermia e infertilidad** en 95% de los varones que alcanzan la edad adulta; es frecuente encontrar una **ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes** en estos casos. En algunos varones esta ausencia bilateral de los conductos deferentes es la única característica sugestiva de una mutación asociada de *CFTR*.

Características clínicas. Pocas enfermedades infantiles muestran una clínica tan variopinta como la fibrosis quística (tabla 10-6). Los síntomas son muy variados y pueden aparecer desde el nacimiento hasta muchos años después y afectar a un solo sistema orgánico o a

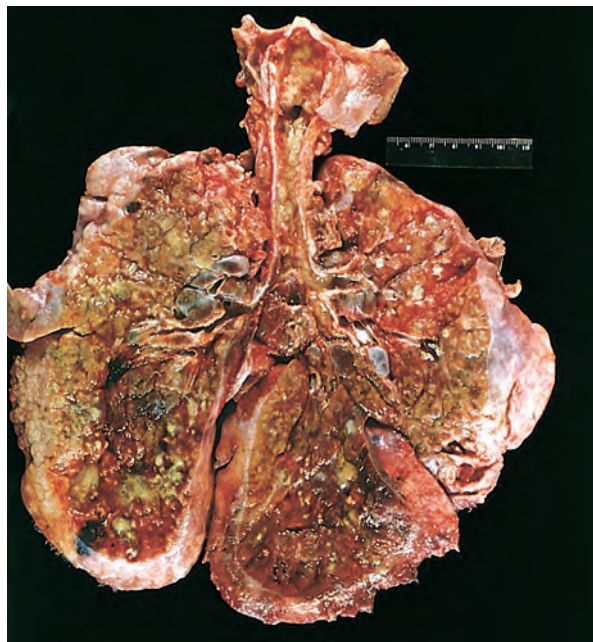


FIGURA 10-22 Pulmones de un paciente fallecido por fibrosis quística. Se reconocen extensos tapones de moco con dilatación del árbol traqueobronquial. El parénquima pulmonar está consolidado por una combinación de secreciones y neumonía; el color verde está asociado a las infecciones por *Pseudomonas*. (Por cortesía del Dr. Eduardo Yunis, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA.)

TABLA 10-6 Características clínicas y criterios diagnósticos de la fibrosis quística**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA FIBROSIS QUÍSTICA**

1. *Enfermedad sinopulmonar crónica caracterizada por:*
 - a. Colonización/infección persistente por patógenos típicos de la fibrosis quística, como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* no tipificable y *Pseudomonas aeruginosa* mucoide y no mucoide
 - b. Tos crónica con expectoración
 - c. Alteraciones persistentes en la radiografía de tórax (p. ej., bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, hiperinsuflación)
 - d. Obstrucción de la vía aérea que determina sibilancias y atrapamiento del aire
 - e. Pólipos nasales; alteraciones radiológicas o en tomografía computarizada de los senos paranasales
 - f. Acropaquias digitales
2. *Alteraciones nutricionales y digestivas, como*
 - a. Intestinales: íleo meconial, síndrome por obstrucción intestinal distal, prolapso rectal
 - b. Pancreáticas: insuficiencia pancreática, pancreatitis agudas de repetición, pancreatitis crónica
 - c. Hepáticas: hepatopatía crónicas manifestada con datos histológicos o clínicos de cirrosis biliar primaria o cirrosis multilobular, ictericia neonatal prolongada
 - d. Nutricionales: retraso del crecimiento (malnutrición proteocalórica), hipoproteinemia, edema, complicaciones secundarias a una deficiencia de vitaminas liposolubles
3. *Síndromes pierde-sal; depleción aguda de sal, alcalosis metabólica crónica*
4. *Alteraciones urogenitales masculinas que determinan una azoospermia obstructiva (ausencia congénita bilateral del conducto deferente)*

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA

- Una o más características fenotípicas específicas
- antecedentes de fibrosis quística en un hermano
 - un resultado positivo en la prueba de detección selectiva neonatal
- Y**
- Aumento de la concentración de cloruro en el sudor en dos ocasiones o más
- identificación de dos mutaciones para la fibrosis quística
 - demostración de un transporte anormal de iones en el epitelio nasal

Adaptado de Rosenstein BJ, Cutting GR: The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. J Pediatr 132:589, 1998.

muchos. Un 5-10% de los casos consultan en el momento del nacimiento o poco después por un *íleo meconial*. La obstrucción intestinal distal puede aparecer en individuos mayores y cursar como episodios repetidos de dolor en el cuadrante inferior derecho, que en ocasiones se asocian a una masa palpable en la fosa ilíaca derecha.

Se produce *insuficiencia exocrina pancreática* en la mayor parte de los enfermos con fibrosis quística (85-90%) y se asocia a mutaciones «graves» de *CFTR* en *ambos* alelos (p. ej., $\Delta F508/\Delta F508$), aunque un 10-15% de los pacientes que tienen una mutación de *CFTR* «grave» y otra «leve» ($\Delta F508/R117H$) o dos «leves» conservan una cantidad suficiente de la función exocrina pancreática como para no necesitar suplementos enzimáticos (fenotipo con *suficiencia pancreática*). La insuficiencia pancreática se asocia a mala absorción de proteínas y grasas y aumento de la pérdida fecal de grasas. Las manifestaciones de esta mala absorción (p. ej., heces voluminosas y malolientes, distensión abdominal y poca ganancia de peso) aparecen durante el primer año de la vida. La mala absorción de las grasas puede ocasionar deficiencias de vitaminas liposolubles, lo que se traduce en manifestaciones de avitaminosis A, D y K. La hipoproteinemia puede ser lo bastante grave para causar edema generalizado.

La diarrea persistente produce prolapso rectal hasta en un 10% de los niños con fibrosis quística. El fenotipo con *suficiencia pancreática* no suele presentar otras complicaciones digestivas y en general estos individuos muestran un crecimiento y desarrollo excelente. Se describe una *pancreatitis crónica «idiopática»* en un subgrupo de enfermos con fibrosis quística con suficiencia pancreática y se asocia a dolor abdominal de repetición y complicaciones con riesgo vital. Estos pacientes presentan otros rasgos de fibrosis quística, como enfermedad pulmonar. Por el contrario, puede aparecer una pancreatitis crónica «idiopática» como hallazgo tardío aislado sin otros estigmas de la fibrosis quística (v. capítulo 19); en la mayor parte de los individuos con formas de *fibrosis quística atípica o no clásica* se demuestran mutaciones bialélicas de *CFTR* (en general una «leve» y otra «grave»). Es rara la *insuficiencia pancreática endocrina* (p. ej., diabetes) en la fibrosis quística y se suele observar cuando existe una destrucción importante del parénquima pancreático.

Las *complicaciones cardiorrespiratorias*, como infecciones pulmonares persistentes, enfermedad pulmonar obstructiva y *cor pulmonale*, son la causa más frecuente de la muerte (~80%) de los pacientes en EE. UU. Hacia los 18 años de edad, un 80% de los pacientes con fibrosis quística clásica son portadores de *P. aeruginosa*. Con el uso indiscriminado de la profilaxis antibiótica frente a *Staphylococcus* se ha producido una reaparición desafortunada de cepas resistentes de *Pseudomonas* en muchos pacientes. Los pacientes que son portadores de una mutación «grave» de *CFTR* y otra mutación «leve» pueden desarrollar una enfermedad pulmonar leve de inicio tardío y son otro ejemplo de una fibrosis quística no clásica o atípica. Los pacientes con una afectación pulmonar leve suelen tener escasa o nula afectación pancreática. Las *bronquiectasias «idiopáticas»* de aparición en la edad adulta se han relacionado con mutaciones de *CFTR* en un subgrupo de enfermos. Pueden aparecer *pólipos nasosinuales de repetición* hasta en un 25% de los pacientes con fibrosis quística; por tanto, en niños que cursan con este cuadro se deben realizar pruebas para descartar la fibrosis quística.

La *hepatopatía grave* aparece en fases tardías de la historia natural de la fibrosis quística y cada vez adquiere más importancia clínica por la mejora de la esperanza de vida. De hecho, tras las complicaciones relacionadas con los trasplantes y cardiopulmonares, la hepatopatía es la causa más frecuente de muerte en la fibrosis quística. La mayor parte de los estudios sugieren que la hepatopatía sintomática o bioquímica aparece hacia el momento de la pubertad e indican una prevalencia aproximada del 13-17%. Sin embargo, puede encontrarse una *hepatomegalia asintomática* hasta en un tercio de los individuos. Puede producirse una obstrucción del colédoco por cálculos o barro biliar y produce dolor abdominal e ictericia de aparición aguda. Como se ha comentado antes, la *cirrosis biliar difusa* se desarrolla en menos del 10% de los pacientes con fibrosis quística.

Aproximadamente un 95% de los varones con fibrosis quística son *infértiles* como consecuencia de una azoospermia obstructiva. Como se comentó antes, esta suele guardar relación con una ausencia congénita y bilateral del conducto deferente, que en el 80% de los casos se debe a mutaciones en *ambos* alelos de *CFTR*.

En la mayor parte de los casos, el diagnóstico de fibrosis quística se realiza ante concentraciones de electrolitos elevadas de forma persistente en el sudor (con frecuencia es la madre la que sugiere el diagnóstico al decir que el sudor del lactante tiene un sabor salado anormal), por los trastornos clínicos característicos (enfermedad sinopulmonar y digestiva), por la realización de una prueba de detección selectiva neonatal con resultados anormales o por los antecedentes familiares. Una minoría de los casos de fibrosis quística, sobre todo los que tienen una mutación de *CFTR* «leve», pueden

tener resultados de la prueba del sudor normales o casi (<60 mM/L). La determinación de la diferencia de potencial transepitelial nasal *in vivo* puede ser un complemento útil en estos casos, ya que los pacientes afectados por fibrosis quística muestran una diferencia de potencial significativamente más negativa en el momento basal que los controles. Por supuesto, la secuenciación del gen de *CFTR* es la «prueba de referencia» para el diagnóstico de la fibrosis quística. Por tanto, en los pacientes con clínica sugestiva, antecedentes familiares o ambos puede estar indicado el análisis genético.

Se han conseguido grandes avances en el tratamiento de las complicaciones agudas y crónicas de la fibrosis quística, como antibióticos más potentes, sustitución de las enzimas pancreáticas y trasplante pulmonar bilateral. En estos últimos años también han surgido modalidades más recientes para recuperar la función endógena de *CFTR*. En principio, la fibrosis quística, como otros trastornos monogénicos, debería ser susceptible de terapia génica y en este momento se están realizando varios ensayos para terapia génica con vectores de adenovirus, que se encuentran en fases iniciales. La mejora del tratamiento de la fibrosis quística ha permitido mejorar la esperanza mediana de vida hasta más de 36 años en el año 2006⁴¹ y cada vez se está consiguiendo más que una enfermedad letal de la infancia se convierta en una enfermedad crónica de adultos.

Síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)

El *National Institute of Child Health and Human Development* define el SMSL como «la muerte súbita de un lactante menor de un año de edad, que no se consigue explicar tras una investigación exhaustiva del caso, *que debe incluir una autopsia completa, la valoración del lugar de la muerte y la revisión de la historia clínica*».⁴² Por tanto, el SMSL es un cuadro de causa desconocida. Es importante recordar que muchos casos de muerte súbita en la lactancia pueden tener una causa anatómica o bioquímica inesperada que se revele en la autopsia (tabla 10-7), pero estos casos *no se deben incluir* dentro del SMSL. Además, los casos de muerte súbita de lactantes en los que no se pueden descartar diagnósticos alternativos o en los que no se pudo realizar el diagnóstico tras la muerte, se deberían clasificar mejor como *muertes súbitas de lactantes no clasificadas*, para ajustarse a una definición rigurosa de SMSL, como la empleada en la actualidad.⁴³ Un aspecto del SMSL que no se incluye en su definición es que el lactante suele morir durante el sueño, sobre todo en postura lateral o prona y por eso se suele llamar también *muerte en la cuna*.

Epidemiología. Desde que se ha conseguido controlar las muertes de lactantes secundarias a problemas nutricionales o infecciosos en los países desarrollados, el SMSL ha adquirido mayor importancia en estos países, incluidos EE. UU. El SMSL es una de las principales causas de muerte en lactantes de 1 mes a 1 año en este país y la tercera causa de muerte global durante la lactancia, tras las malformaciones congénitas y los procesos ligados a la prematuridad y el bajo peso al nacimiento. Se ha conseguido una reducción significativa de la mortalidad ligada al SMSL en esta última década, principalmente en relación con las campañas nacionales de concienciación sobre este proceso desarrolladas por organizaciones, como la *American Academy of Pediatrics* y se ha conseguido pasar de unas 120 muertes por cada 100.000 nacidos vivos en 1992 a 57 por 100.000 en 2002. A nivel mundial y considerando sólo los países en los que las muertes súbitas de lactantes se clasifican como SMSL tras el pertinente estudio autopsico, la frecuencia de este cuadro oscila entre 10 por cada 100.000 nacidos vivos en Holanda y 80 por cada 100.000 en Nueva Zelanda.⁴⁴

TABLA 10-7 Factores de riesgo y hallazgos *post mortem* asociados al síndrome de muerte súbita del lactante

PARENTALES

Edad materna juvenil (<20 años)
 Tabaquismo de la madre durante la gestación
 Abuso de drogas de *cualquiera* de los progenitores, especialmente consumo paterno de marihuana y materno de opiáceos o cocaína
 Intervalos cortos entre las gestaciones
 Asistencia prenatal tardía o nula
 Bajo nivel socioeconómico
 Origen afroamericano o nativos americanos (¿factores socioeconómicos?)

LACTANTE

Alteraciones del tronco del encéfalo, asociadas a un retraso en el desarrollo del control del despertar y cardiorrespiratorio
 Prematuridad y/o bajo peso al nacer
 Sexo masculino
 Producto de una gestación múltiple
 SMSL en un hermano anterior
 Antecedentes de infecciones respiratorias
 Polimorfismos en línea germinal de genes del sistema nervioso autónomo

AMBIENTALES

Postura prona o lateral para dormir
 Dormir sobre una superficie blanda
 Hipertermia
 Dormir con otra persona durante los 3 primeros meses de vida

ALTERACIONES *POST MORTEM* EN CASOS DE MUERTE SÚBITA INESPERADA DEL LACTANTE*

Infecciones
 • Miocarditis viral
 • Bronconeumonía
 Malformaciones congénitas inesperadas
 • Estenosis congénita de aorta
 • Origen anormal de la arteria coronaria izquierda en la arteria pulmonar
 Malos tratos infantiles con traumatismos
 • Asfixia intencionada (filicidio)
 Defectos genéticos y metabólicos
 • Síndrome de QT prolongado (mutaciones de *SCN5A* y *KCNQ1*)
 • Trastornos de la oxidación de los ácidos grasos (mutaciones de *MCAD*, *LCHAD*, *SCHAD*)
 • Miocardiopatía histiocitoide (mutaciones de *MTCYB*)
 • Respuestas inflamatorias alternadas (deleciones parciales en *C4a* y *C4b*)

*El SMSL no es la única causa de muerte súbita inesperada en lactantes, sino que es un *diagnóstico de exclusión*. Por tanto, la autopsia suele revelar hallazgos que podrían justificar la causa de la muerte inesperada. Estos casos no se deberían clasificar, en sentido estricto, como «SMSL». *KCNQ1*, canal de potasio regulado por voltaje, subfamilia parecida a KQT, miembro 1; *LCHAD*, coenzima A deshidrogenasa de 3-hidroxiácidos de cadena larga; *MCAD*, coenzima A deshidrogenasa de los ácidos de cadena intermedia; *MTCYB*, citocromo *b* mitocondrial; *SCHAD*, coenzima A deshidrogenasa de 3-hidroxiácidos de cadena corta; *C4*, componente 4 del complemento; *SCN5A*, polipéptido alfa de los canales de sodio regulados por voltaje.

Un 90% de las muertes por SMSL, aproximadamente, se producen en los primeros 6 meses de vida, sobre todo entre los 2 y 4 meses. Este estrecho período de ventana de máxima susceptibilidad es una característica propia e independiente de otros factores de riesgo (que se comentarán a continuación) y de la localización geográfica. La mayor parte de los lactantes que fallecen por un SMSL lo hacen en sus domicilios, en general durante la noche tras el sueño. Durante muchos años se consideró que la apnea prolongada era un factor de

riesgo de SMSL. Los lactantes que presentaban el denominado «*episodio de riesgo vital aparente*» (ERVA), que se caracterizaba por una combinación de apnea, cambio notable de color o tono muscular, atragantamiento o ahogo, se consideraban en riesgo de sufrir posteriormente un SMSL. Sin embargo, los estudios epidemiológicos han demostrado que estos «episodios de riesgo vital» y el SMSL se asocian a factores de riesgo distintos y afectan a edades diferentes, por lo que posiblemente no se relacionen entre ellos. Los niños que sufren ERVA suelen ser prematuros o presentar una base mecánica para la dificultad respiratoria. Esta diferencia puede explicar por qué algunos monitores para la apnea, que han proliferado entre las familias norteamericanas como «prevención del SMSL», han influido de forma mínima en la reducción del riesgo de SMSL.⁴⁵

Morfología. En la autopsia de los lactantes fallecidos por sospecha de SMSL se han descrito diversas alteraciones. En general son sutiles y de significado incierto, además de no encontrarse en todos los casos. La alteración más frecuente son **petequias múltiples** (80% de los casos), que en general se localizan en el timo, la pleura visceral y parietal y el epicardio. A nivel macroscópico se observan pulmones congestivos y el estudio histológico muestra **ingurgitación vascular** asociada o no a **edema pulmonar**. Estos cambios posiblemente se relacionan con fenómenos agónicos, dado que se encuentran con una frecuencia similar en las *muertes súbitas de origen conocido* de los lactantes. Dentro del aparato respiratorio alto (laringe y tráquea), se pueden encontrar datos histológicos de infecciones recientes (que se correlacionan con los síntomas clínicos), aunque estos cambios no alcanzan suficiente magnitud para justificar la muerte y no excluyen el diagnóstico de SMSL. El sistema nervioso central presenta **astrogliosis** en el tronco y el cerebelo. Estudios morfométricos sofisticados han mostrado alteraciones cuantitativas del tronco del encéfalo, como **hipoplasia del núcleo arciforme** o reducción de las poblaciones neuronales en el mismo en varios casos; sin embargo, estas observaciones no se producen siempre. Los hallazgos inespecíficos incluyen frecuente **persistencia de la hematopoyesis extramedular a nivel hepático y grasa parda perisuprarrenal**; resulta tentador plantear que estos hallazgos se explican por una hipoxemia crónica, por retraso del desarrollo normal y estrés crónico. Por tanto, la autopsia no consigue demostrar una causa evidente de muerte y esto puede deberse a la heterogeneidad etiológica del SMSL. La importancia de la autopsia es que permite descartar otras causas de muerte súbita inesperada en lactantes, como infecciones no sospechadas, malformaciones congénitas o trastornos genéticos (v. tabla 10-7), cuya presencia *excluye* el diagnóstico de SMSL. Además, también descarta los desgraciados casos de malos tratos traumáticos infantiles.

Patogenia. Las circunstancias que rodean al SMSL se han analizado en detalle y en general se acepta que es un *proceso multifactorial*, con una mezcla variable de factores implicados. Se ha propuesto un «modelo de triple riesgo», que plantea la intersección de tres factores solapados: 1) *un lactante vulnerable*; 2) *un periodo del desarrollo crítico para el control homeostático*, y 3) *un factor estresante exógeno* (o varios).⁴⁶ Según este modelo, varios factores determinan que el lactante sea susceptible de sufrir una muerte súbita durante el periodo de desarrollo crítico (es decir, los seis primeros meses de

la vida). Estos factores de vulnerabilidad se pueden atribuir a los padres del lactante, mientras que los estresores exógenos pueden atribuirse al entorno (v. tabla 10-7).

Aunque se han propuesto múltiples factores que explican que un lactante sea vulnerable, *la hipótesis más atractiva es que el SMSL refleja un desarrollo tardío en el control del despertar y cardiorrespiratorio*. El tronco del encéfalo, y en concreto el bulbo raquídeo, realiza un papel fundamental en la respuesta de «despertar» del organismo frente a estímulos nocivos, como la hipercarbia episódica, la hipoxia y el estrés térmico que se producen durante el sueño. El sistema serotoninérgico bulbar (5-HT) participa en estas respuestas de «despertar» y también en la regulación de otras funciones homeostáticas esenciales, como el impulso respiratorio, la presión arterial y los reflejos de las vías aéreas altas. Las alteraciones en la transmisión de señales dependiente de serotonina en el tronco del encéfalo pueden ser la base del SMSL en algunos casos.⁴⁷ Un modelo murino recientemente desarrollado en el que se altera la transmisión de señales de somatostatina en el bulbo reproduce muchos de los rasgos que parecen contribuir a la muerte súbita de los lactantes con SMSL, incluida la falta de respuesta de «despertar» ante estímulos ambientales estresantes.⁴⁸

Los estudios genéticos y epidemiológicos han descrito otros factores de vulnerabilidad adicionales en el SMSL, distintos de los recogidos en el modelo de «triple riesgo». Los lactantes que nacen antes del término o que tienen bajo peso muestran un aumento del riesgo y este riesgo aumenta al reducirse la edad gestacional o el peso al nacimiento. Como se ha comentado antes, el SMSL en un hermano anterior se asocia a un riesgo de reaparición del cuadro de cinco veces, lo que confirma la importancia de la predisposición genética (v. más adelante); *se deben descartar los malos tratos infantiles traumáticos en estos casos de forma cuidadosa*. La mayor parte de los bebés fallecidos por SMSL tienen antecedentes recientes de infecciones respiratorias leves, pero no se ha conseguido aislar un solo germen responsable. Estas infecciones pueden predisponer a un lactante ya vulnerable para que sufra una alteración todavía mayor del control del despertar y cardiorrespiratorio. En este contexto, los *quimiorreceptores laríngeos* se han considerado un «eslabón perdido» posible entre las infecciones respiratorias altas, la posición prona (v. más adelante) y el SMSL. La activación de estos quimiorreceptores laríngeos induce un reflejo inhibitorio cardiorrespiratorio. La estimulación de estos quimiorreceptores aumenta con las infecciones respiratorias, porque aumentan el volumen de las secreciones, pero también por la posición prona, que altera la capacidad de deglución y limpieza de las vías aéreas incluso en lactantes sanos. En un lactante ya vulnerable con alteraciones del despertar, los reflejos cardiorrespiratorios inhibidores pueden resultar mortales. Los factores de vulnerabilidad genéticos en los lactantes incluyen variantes polimórficas de genes que pueden aumentar el riesgo de SMSL. Entre ellos se incluyen los genes relacionados con las vías de transmisión de señales serotoninérgicas y la inervación autónoma, lo que vuelve a confirmar la importancia de estos procesos en la fisiopatología del SMSL.⁴⁹

Además de los factores de vulnerabilidad del lactante, se han descrito varios factores de riesgo maternos. El consumo de tabaco por parte de la madre durante el embarazo se ha identificado siempre como un factor de riesgo en los estudios epidemiológicos sobre el SMSL y los niños expuestos intrauterinamente al humo del tabaco tienen más del doble de riesgo de sufrir un SMSL que los niños de madres no fumadoras.⁵⁰ La edad materna joven, los partos frecuentes y un cuidado prenatal inadecuado son también factores de riesgo que se asocian a un aumento de la incidencia de SMSL en la descendencia.

Entre los «factores de estrés ambientales», la postura en decúbito lateral o prono durante el sueño, compartir cama con los padres durante los primeros 3 meses de vida, dormir sobre superficies blandas y el estrés térmico son posiblemente los factores de riesgo modificables de SMSL más importantes.^{42,44} Las posturas pronas o laterales predisponen al lactante a uno o más estímulos nocivos reconocidos (hipoxia, hipercarbia y estrés térmico) durante el sueño. La posición lateral se considera una alternativa fiable a la postura en decúbito prono, pero una serie de estudios han demostrado un aumento importante del riesgo de SMSL con ambas posturas. *La American Academy of Pediatrics reconoce actualmente que la posición en decúbito supino es la única segura que reduce el riesgo de SMSL.* Esta campaña de «dormir boca arriba» ha conseguido una reducción notable de las muertes por SMSL desde su inicio en 1994.

Como se ha comentado antes, el SMSL no es la única causa de muerte inesperada de bebés durante la lactancia. De hecho, el diagnóstico de SMSL se realiza por exclusión y es obligado un estudio detenido del lugar de la muerte y una autopsia completa. En esta última se pueden encontrar causas inesperadas de muerte hasta en un 20% de los casos de SMSL o incluso más. Las infecciones (p. ej., miocarditis viral o bronconeumonía) son las causas más frecuentes de muertes inesperadas súbitas, seguidas de malformaciones congénitas no sospechadas. También han aparecido varias causas genéticas de muerte súbita inesperada de lactantes, en parte por los avances en las técnicas de diagnóstico molecular y el conocimiento del genoma humano. Por ejemplo, los trastornos de la oxidación de los ácidos grasos, que se caracterizan por defectos en las enzimas oxidativas de los ácidos grasos mitocondriales, pueden ser responsables hasta de un 5% de las muertes súbitas en lactantes. La tabla 10-7 recoge otras causas genéticas cada vez más importantes de muertes súbitas *explicables* en lactantes.

Tumores y lesiones seudotumorales en lactantes y niños

Sólo un 2% de los tumores malignos aparecen en la lactancia o en la infancia; a pesar de todo, el cáncer (incluida la leucemia) representa un 9% de las muertes que se producen en niños entre 4 y 14 años en EE. UU. y sólo los accidentes producen un número de muertes significativamente superior. Los tumores benignos son incluso más frecuentes que los cánceres. La mayor parte de los tumores benignos causan poca preocupación, pero en algunos casos producen complicaciones graves por su localización o aumento rápido de tamaño.

En ocasiones resulta difícil distinguir a nivel morfológico un tumor o neoplasia real de una lesión seudotumoral en lactantes y niños. En este sentido se deberían distinguir dos categorías de lesiones seudotumorales especiales de los tumores reales.

El término *heterotopia* (o *coristoma*) se aplica a células o tejidos normales a nivel microscópico, que se encuentran en una localización anormal. Ejemplos de heterotopías son un resto de tejido pancreático en la pared del estómago o el intestino delgado o una pequeña masa de células suprarrenales localizada en el pulmón, el riñón, el ovario o a otro nivel. Estos restos heterotópicos suelen tener poca importancia, pero a nivel clínico se pueden confundir con neoplasias. Es raro que sean el origen de neoplasias verdaderas y pueden dar lugar a paradojas, como un carcinoma suprarrenal de origen ovárico.

El término *hamartoma* alude a un sobrecrecimiento excesivo y focal de células y tejidos nativos del órgano en el que se localizan. Aunque los elementos celulares son maduros e idénticos a los pre-

sentes en el resto del órgano, no reproducen la arquitectura normal del tejido circundante. La distinción entre un hamartoma y una neoplasia benigna con frecuencia es poco nítida, porque ambas lesiones pueden ser clonales. Los hemangiomas, linfangiomas, rabdomiomas cardíacos, adenomas hepáticos y los quistes intrarrenales, pulmonares o pancreáticos se consideran hamartomas por algunos autores y neoplasias reales por otros. La frecuencia de estas lesiones en lactantes y niños y su comportamiento clínico sugieren que en muchos casos se trata de alteraciones del desarrollo. Sin embargo, su histología claramente benigna no impide que en algunos casos produzcan problemas complicados e incluso con riesgo vital.

TUMORES BENIGNOS Y LESIONES SEUDOTUMORALES

En los niños se puede producir prácticamente cualquier tumor, pero entre ellos destacan una amplia gama de hemangiomas, linfangiomas, lesiones fibrosas y teratomas. Es fácil apreciar que las neoplasias más frecuentes durante la infancia son tumores de partes blandas de origen mesenquimatoso, lo que contrasta con los adultos en los que la mayor parte de los tumores, tanto benignos como malignos, tienen un origen epitelial. Los tumores benignos de distintos tejidos se describen de forma detallada en los correspondientes capítulos y en este se realizan unos pocos comentarios sobre las características especiales en la infancia.

Hemangiomas. Los hemangiomas (v. capítulo 11) son los tumores más frecuentes en lactantes. A nivel arquitectural no se distinguen de los descritos en adultos. Se pueden encontrar angiomas cavernosos y capilares, aunque estos últimos suelen ser más celulares que en adultos, un rasgo que los hace innecesariamente preocupantes. En los niños, la mayor parte afectan a la piel, sobre todo la cara y el cuero cabelludo, donde dan lugar a masas rojo-azuladas planas o elevadas e irregulares; algunas de las lesiones planas más extensas (que algunos autores consideran ectasias vasculares) se llaman *manchas en vino de Oporto*. Los hemangiomas pueden aumentar de tamaño al hacerlo el niño, pero en muchos casos experimentan una regresión espontánea (fig. 10-23). Además de su importancia estética, algunos pueden representar una característica del síndrome hereditario llamado enfermedad de Von Hippel Lindau (v. capítulo 20). Un subgrupo de hemangiomas cavernosos del sistema nervioso central puede tener una transmisión familiar; en estas familias se describen mutaciones de uno de los tres genes de las malformaciones cerebrales cavernosas (CCM).

Tumores linfáticos. Existen diversas lesiones de origen linfático. Algunas de ellas, *linfangiomas*, son hamartomatosas o neoplásicas, mientras que otras parecen corresponder a dilataciones anormales de conductos linfáticos preexistentes que se llaman *linfangiectasias*. Los *linfangiomas* suelen mostrar espacios quísticos y cavernosos. Las lesiones de este tipo pueden afectar a la piel, aunque con más frecuencia se localizan en las regiones profundas del cuello, axila, mediastino, tejidos retroperitoneales y otras localizaciones. Aunque a nivel histológico son benignos, suelen aumentar de tamaño tras el nacimiento por acumulación de líquido y gemación de los espacios preexistentes. De este modo pueden rodear estructuras vitales, como las mediastínicas o los troncos nerviosos de la axila y causar problemas clínicos. Por el contrario, las *linfangiectasias* suelen debutar con edema difusa de una parte o de toda una extremidad; se produce una deformidad notable por los linfáticos dilatados y esponjosos del tejido subcutáneo y más profundo. La lesión no es progresiva y no supera su localización original, pero genera problemas estéticos, que resultan difíciles de corregir de forma quirúrgica.

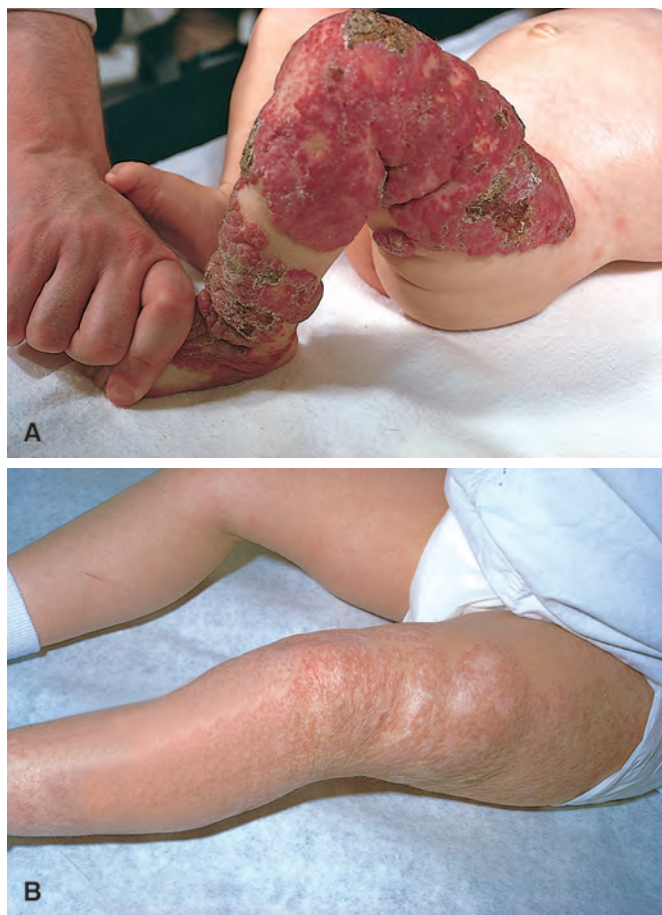


FIGURA 10-23 Hemangioma capilar congénito al nacer (**A**) y a los 2 años de edad (**B**) tras su regresión espontánea. (Por cortesía del Dr. Eduardo Yunis, Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, PA.)

Tumores fibrosos. Los tumores fibrosos de lactantes y niños van desde proliferaciones poco celulares de células fusiformes (que se conocen como *fibromatosis*) a lesiones muy celulares, que no se pueden diferenciar de los fibrosarcomas de adultos (los denominados *fibrosarcomas congénitos-de la lactancia*). La conducta biológica no se puede predecir en función meramente de la histología, porque a pesar de su similitud histológica con los fibrosarcomas del adulto, las variantes congénitas-del lactante de estos tumores muestran un pronóstico excelente. Recientemente se ha descrito una translocación cromosómica característica $t(12;15)(p13;q25)$ en los fibrosarcomas congénitos-del lactante, que determina la generación de un transcrito de fusión *ETV6-NTRK3*.⁵¹ El producto normal del gen *ETV6* es un factor de transcripción, mientras que el producto del gen *NTRK3* (llamado también *TRKC*, v. más adelante) es una tirosina cinasa. Igual que sucede con otras proteínas de fusión con actividad tirosina cinasa presentes en los tumores humanos, *ETV6-TRKC* se activa de forma constitutiva y estimula la transmisión de señales a través del oncogén *RAS* y la vía de transmisión de señales *PI-3K/AKT* (v. capítulo 4). El transcrito de fusión *ETV6-NTRK3* es único de los fibrosarcomas del lactante y se convierte en una herramienta útil para el diagnóstico.

Teratomas. Los teratomas demuestran la relación entre la madurez histológica y el comportamiento biológico. Pueden ser lesiones quísticas maduras benignas y bien diferenciadas (teratomas maduros) o lesiones de potencial maligno indeterminado (teratomas in-

maduros) e incluso teratomas francamente malignos (en general se mezclan con otro componente de tumor de células germinales, como el tumor del seno endodérmico) (v. capítulo 21). Muestran dos picos de incidencia, el primero hacia los 2 años de edad y el segundo a finales de la adolescencia o primeros años adultos. El primero de los picos son neoplasias congénitas, mientras que las lesiones más tardías también pueden tener un origen prenatal, pero crecen más lentas. Los *teratomas sacrococcígeos* son los teratomas más frecuentes en la infancia y representan un 40% de los casos o más (fig. 10-24). Se describen con una frecuencia de 1 por cada 20.000-40.000 nacidos vivos y afectan cuatro veces más a niñas que a niños. Dado el solapamiento de los mecanismos responsables de la teratogenia y la oncogenia, resulta interesante destacar que un 10% de los teratomas sacrococcígeos se asocian a malformaciones congénitas, principalmente en el intestino posterior o la región de la cloaca o bien defectos en la línea media (p. ej., meningocele o espina bífida), que no se consideran consecuencia de los efectos locales del tumor. Un 75% aproximadamente de estos tumores son teratomas maduros y un 12% son malignos y mortales. El resto corresponden a teratomas inmaduros; la capacidad maligna se correlaciona con la cantidad de tejido inmaduro, que en general se corresponden con elementos neuroepiteliales inmaduros. La mayor parte de los teratomas benignos afectan a lactantes pequeños (<4 meses), mientras que los niños con tumores malignos son más mayores. Otras localizaciones de los teratomas en la infancia incluyen testículos (v. capítulo 21), ovarios (v. capítulo 22) y diversas localizaciones a lo largo de la línea media, como mediastino, retroperitoneo y cabeza y cuello.

TUMORES MALIGNOS

Los cánceres de lactantes y niños son distintos a nivel biológico e histológico de los equivalentes adultos. Las principales diferencias son las siguientes, algunas ya comentadas:

- Incidencia y tipo de tumor.
- Demostración relativamente frecuente de una relación estrecha entre una alteración del desarrollo (teratogenia) y la inducción del tumor (oncogenia).
- Prevalencia de alteraciones genéticas o familiares de base.



FIGURA 10-24 Teratoma sacrococcígeo. Obsérvese el tamaño de la lesión comparado con el mortinato.

TABLA 10-8 Neoplasias malignas frecuentes en la lactancia e infancia

0-4 años	5-9 años	10-14 años
Leucemia	Leucemia	
Retinoblastoma	Retinoblastoma	
Neuroblastoma	Neuroblastoma	
Tumor de Wilms		
Hepatoblastoma	Hepatocarcinoma	Hepatocarcinoma
Sarcoma de tejidos blandos (sobre todo rhabdomyosarcoma)	Sarcoma de tejidos blandos	Sarcoma de tejidos blandos
Teratomas		
Tumores del sistema nervioso central	Tumores del sistema nervioso central Sarcoma de Ewing Linfoma	Osteosarcoma Carcinoma de tiroides Enfermedad de Hodgkin

- Tendencia de los tumores malignos neonatales o fetales a regresar de forma espontánea o diferenciarse.
- Mejora de la supervivencia o curación de los tumores infantiles, de forma que actualmente se está dirigiendo más atención a reducir los efectos adversos tardíos de la quimioterapia o la radioterapia en los supervivientes, incluidas las segundas neoplasias malignas.

Incidencia y tipos

Los cánceres más frecuentes durante la infancia se originan en el sistema hematopoyético, el tejido nervioso (tanto sistema nervioso central como simpático, médula suprarrenal y retina), los tejidos blandos, huesos y riñones. Esta distribución contrasta mucho con los adultos, en los que la piel, la mama, el pulmón, la próstata y el colon son los orígenes más frecuentes de los tumores.

Las neoplasias que muestran un pico de incidencia definido en niños menores de 10 años incluyen: 1) leucemias (sobre todo la leucemia linfoblástica aguda); 2) neuroblastoma; 3) tumor de Wilms; 4) hepatoblastoma; 5) retinoblastoma; 6) rhabdomyosarcoma; 7) teratoma; 8) sarcoma de Ewing; por último y principalmente; 9) astrocitoma juvenil; 10) meduloblastoma, y 11) ependimoma. Otros tipos de cáncer son frecuentes en la infancia, pero no muestran este llamativo pico precoz. La distribución aproximada de estos tumores por edades se recoge en la tabla 10-8. Dentro de todos estos tipos, la leucemia por sí sola es responsable de más muertes en pacientes menores de 15 años que todos los demás tumores juntos.

A nivel histológico, muchas de las neoplasias pediátricas malignas no hematopoyéticas son únicas. En general suelen tener un aspecto más primitivo (*embrionario*) que pleomórfico o anaplásico, con frecuencia se caracterizan por sábanas de células con núcleos pequeños redondeados y con frecuencia muestran rasgos de organogénia específica del lugar de origen del tumor. Esta última característica determina que muchos de estos tumores reciban un nombre que incluye el sufijo *-blastoma*, como por ejemplo nefroblastoma (tumor de Wilms), hepatoblastoma o neuroblastoma. Dado su aspecto histológico primitivo, muchos de los tumores de la infancia se han llamado de forma conjunta *tumores de células azules redondas y pequeñas*. El diagnóstico diferencial de este conjunto de lesiones incluye neuroblastoma, tumor de Wilms, linfoma (v. capítulo 14), rhabdomyosarcoma (v. capítulo 26), sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo (v. capítulo 26),

meduloblastoma (v. capítulo 28) y retinoblastoma (v. capítulo 29). Cuando se conoce el sitio de origen anatómico, el diagnóstico se puede realizar con criterios puramente histológicos. En ocasiones se necesita una combinación de estudios cromosómicos, técnicas de inmunoperoxidasa o microscopia electrónica. Dos tumores de este grupo resultan especialmente demostrativos y se comentan a continuación: los tumores neuroblásticos, sobre todo el neuroblastoma, y el tumor de Wilms. Los demás tumores se analizan en los correspondientes capítulos dedicados a los órganos concretos.

Tumores neuroblásticos

El término *tumor neuroblástico* alude a tumores de los ganglios simpáticos y la médula suprarrenal, derivados de las células primordiales de la cresta neural que residen en estas localizaciones. En su conjunto, los tumores neuroblásticos comparten algunos rasgos, como la *diferenciación espontánea o inducida por el tratamiento de los neuroblastos primitivos a elementos maduros, la regresión espontánea y una amplia gama de comportamientos clínicos y pronóstico*, que refleja con frecuencia el grado de diferenciación histológica. El neuroblastoma es el más importante de este grupo. Se trata del tumor sólido extracraneal más frecuente en niños y del tumor más diagnosticado en la lactancia. La prevalencia aproximada es de un caso por cada 7.000 nacidos vivos y se diagnostican unos 700 casos anuales en EE. UU. La mediana de edad en el momento del diagnóstico son 18 meses y un 40% de los casos se diagnostican en lactantes. La mayor parte de los neuroblastomas son esporádicos, pero un 1-2% son familiares y, en este caso, las neoplasias pueden afectar a ambas suprarrenales o a múltiples órganos autónomos primarios. Las mutaciones en línea germinal del gen de la *cinasa del linfoma anaplásico (ALK)* (v. capítulo 14) se han identificado recientemente como una causa fundamental de la predisposición familiar al neuroblastoma.⁵² Las mutaciones somáticas con ganancia de función de *ALK* se han descrito también en un subgrupo de neuroblastomas esporádicos. Se considera que los tumores que portan mutaciones de *ALK* en línea germinal o a nivel somático pueden recibir tratamiento con fármacos que frenan la actividad de esta cinasa.

A pesar de los notables progresos conseguidos en el tratamiento de estos tumores, el pronóstico a largo plazo de los subgrupos de alto riesgo sigue siendo moderadamente malo, con supervivencias a los 5 años alrededor del 40%. Como se comenta más tarde, la edad y el estadio tienen una importante influencia sobre el pronóstico y,



FIGURA 10-25 Neuroblastoma suprarrenal en un niño de 6 meses. El tumor hemorrágico y encapsulado de forma parcial ha desplazado al riñón izquierdo operado y está comprimiendo la aorta y la arteria renal izquierda. (Por cortesía del Dr. Arthur Weinberg, University of Texas Southwestern Medical School, Dalla, TW.)

en general, los niños menores de 18 meses, suelen tener un pronóstico significativamente mejor que los niños mayores para la misma carga tumoral.

Morfología. En la infancia un 40% de los neuroblastomas se originan en la médula suprarrenal y el resto pueden localizarse en cualquier punto de la cadena simpático, destacando como localizaciones más habituales la región paravertebral del abdomen (25%) y el mediastino posterior (15%). Los tumores se pueden originar en otras muchas localizaciones, como la pelvis, el cuello y dentro del encéfalo (neuroblastomas cerebrales).

El tamaño de los neuroblastomas oscila desde nódulos diminutos (las denominadas **lesiones in situ**) a grandes masas que pueden superar un kilogramo de peso (fig. 10-25). Se describe que los neuroblastomas *in situ* son 40 veces más frecuentes que los tumores clínicamente evidentes. La inmensa mayoría de estos tumores silentes regresan de forma espontánea, dejando en el adulto un foco de calcificación o fibrosis; esto ha llevado a algunos autores a cuestionarse la significación neoplásica de estas lesiones *in situ* y a recomendar llamarlas malformaciones del desarrollo («restos»). Algunos neuroblastomas están bien delimitados por una pseudocápsula fibrosa, mientras que otros son más infiltrantes y crecen invadiendo las estructuras vecinas, como los riñones, la vena renal y la vena cava e incluso rodeando la aorta. Al corte corresponden a un tejido grisáceo oscuro blando. Los tumores más grandes muestran focos de necrosis, ablandamiento quístico y hemorragia. En ocasiones se pueden palpar focos de calcificación intratumoral puntiformes.

Histológicamente, los neuroblastomas clásicos están constituidos por células de aspecto primitivo pequeñas de

núcleos oscuros, con escaso citoplasma y límites mal definidos, que crecen formando sábanas sólidas. Puede resultar difícil distinguir estos tumores a nivel morfológico de otros tumores de células redondas azules y pequeñas. Pueden observarse llamativos fenómenos de degradación nuclear («cariorrhexis») y mucho pleomorfismo y mitosis. En el fondo del tumor se suele encontrar un material eosinófilo claro fibrilar (**neuropilo**), que se corresponde con las prolongaciones neuríticas de los neuroblastos primitivos. Es típico encontrar rosetas (**seudorrosetas de Homer-Wright**) en las que las células tumorales se disponen de forma concéntrica alrededor de un espacio central relleno de neuropilo (fig. 10-26). Otros rasgos útiles incluyen la positividad de los marcadores inmunohistoquímicos para la enolasa neuronal específica y la demostración ultraestructural en el citoplasma de gránulos de secreción, pequeños y rodeados de membrana, que contienen catecolaminas; estos últimos contienen núcleos densos centrales característicos rodeados de un halo periférico (gránulos de centro denso). Algunas neoplasias pueden mostrar signos de maduración, espontánea o inducida por el tratamiento. Las células grandes que tienen citoplasma más abundante, núcleos vesiculosos grandes y llamativo nucléolo se corresponden con las **células ganglionares** en diversos estadios de maduración y se pueden encontrar en los tumores mezcladas con los neuroblastos primitivos (**ganglioneuroblastoma**). Las lesiones todavía mejor diferenciadas contienen muchas más células grandes que se parecen a las células ganglionares maduras y con persistencia de pocos o ningún neuroblasto residual; estas neoplasias se pueden llamar **ganglioneuromas** (fig. 10-27). La maduración de los neuroblastos a células ganglionares se suele asociar a la aparición de **células de Schwann**. De hecho, la existencia del denominado estroma schwanniano constituido por fascículos ordenados de prolongaciones neuríticas, células de Schwann maduras y fibroblastos es un requisito histológico para poder llamar a un tumor ganglioneuroblastoma o ganglioneuroma; las células ganglionares aisladas no son un criterio suficiente de maduración. El origen de las células de Schwann en los neuroblastomas sigue siendo tema de discusión; algunos investigadores consideran que se trata de una población reactiva reclutada por las células tumorales.

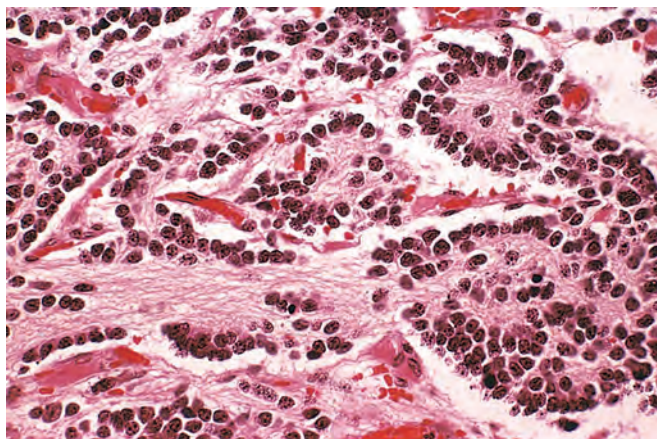


FIGURA 10-26 Neuroblastoma suprarrenal. Este tumor está constituido por células pequeñas inmersas en una matriz finamente fibrilar.

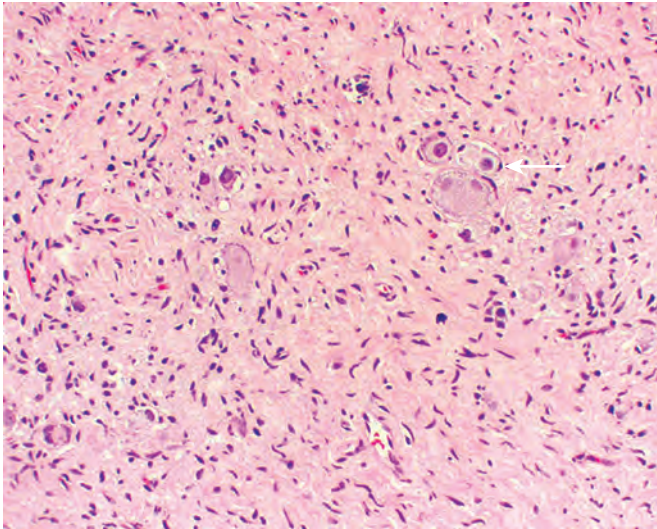


FIGURA 10-27 Los ganglioneuromas originados a partir de la maduración espontánea o inducida por el tratamiento de los neuroblastomas se caracterizan por agregados de células grandes de núcleos vesiculosos con abundante citoplasma eosinófilo, que se corresponden con células ganglionares neoplásicas (flecha). Existen células de Schwann fusiformes en el estroma de fondo.

Sin embargo, estudios con técnicas de microdissección han demostrado que las células de Schwann albergan al menos un subgrupo de las alteraciones genéticas presentes en los neuroblastos, de forma que se consideran parte de la colona maligna.⁵³ Independientemente de la histogenia, la demostración de estroma schwanniano resulta esencial, dado que su presencia se asocia a un **pronóstico favorable** (tabla 10-9).

Las metástasis, cuando se producen, aparecen de forma precoz y extensa. Además de la infiltración local y la afectación ganglionar, se observa una notable tendencia a diseminarse por vía hematógena para afectar el hígado, los pulmones, la médula ósea y los huesos.

Estadificación. A continuación se describe el International Neuroblastoma Staging System, que es el sistema de estadificación más empleado en todo el mundo:

- **Estadio 1:** tumor localizado con resección macroscópicamente completa asociada o no a enfermedad residual microscópica; ganglios ipsolaterales representativos no adheridos al tumor sin afectación tumoral (los ganglios adheridos al tumor primario pueden contener tumor).
- **Estadio 2A:** tumor localizado con resección macroscópicamente incompleta; ganglios ipsolaterales no adheridos representativos negativos para células tumorales en el estudio histológico.
- **Estadio 2B:** tumor localizado con o sin resección macroscópicamente completa; presencia de afectación ganglionar en ganglios ipsolaterales adherentes; aumento de tamaño de los ganglios contralaterales, pero sin evidencia histológica de afectación tumoral.
- **Estadio 3:** tumor unilateral no resecable, que infiltra la línea media con o sin afectación de ganglios regionales; o tumor unilateral localizado con afectación de ganglios linfáticos regionales contralaterales.
- **Estadio 4:** cualquier tumor primario que afecta a ganglios linfáticos alejados, hueso, médula ósea, hígado, piel y/o otros órganos (*salvo los que definen el estadio 4S*).

TABLA 10-9 Factores pronósticos en los neuroblastomas

Variable	Favorable	Desfavorable
Estadio*	Estadios 1, 2A, 2B, 4S	Estadios 3, 4
Edad*	<18 meses	>18 meses
Histología*		
Evidencia de estroma schwanniano y diferenciación gangliocítica [†]	Presente	Ausente
Índice mitosis-cariorexis [‡]	<200/5.000 células	>200/5.000 células
Ploidía del ADN*	Hiperdiploide o casi triploide	Casi diploide
N-MYC*	No amplificado	Amplificado
Ganancia del cromosoma 17q	Ausente	Presente
Pérdida del cromosoma 1p	Ausente	Presente
Pérdida del cromosoma 11q	Ausente	Presente
Expresión de TRKA	Presente	Ausente
Expresión de TRKB	Ausente	Presente
Expresión de telomerasa	Ausente o baja	Muy expresada

*Se trata de los parámetros más empleados en clínica para valorar el pronóstico y estratificar el riesgo.

[†]No es sólo la presencia de estroma schwanniano la que define una histología favorable, sino también la cantidad. Se necesita al menos un 50% o más de estroma schwanniano para poder clasificar un tumor como ganglioneuroblastoma o ganglioneuroma.

[‡]El índice mitosis-cariorexis (IMC) se define como el número de células en mitosis o cariorexis por cada 5.000 células tumorales en focos elegidos al azar.

- **Estadio 4S** («S» = especial): tumor primario localizado (según se define para los estadios 1, 2A o 2B) con diseminación limitada a la piel, hígado y/o médula ósea; *el estadio 4S se limita a lactantes menores de 1 año.*

Por desgracia, la mayor parte de los niños (60-80%) se presentan con tumores en estadios 3 o 4 y sólo un 20-40% de ellos presentan tumores en estadio 1, 2A, 2B o 4S. El sistema de estadificación resulta esencial para determinar el pronóstico.

Evolución clínica y criterios de pronóstico. En los niños pequeños (menores de 2 años) los neuroblastomas suelen debutar como grandes masas abdominales, fiebre y posible adelgazamiento. En niños mayores pueden pasar desapercibidos hasta que las metástasis producen clínica, como dolor óseo, síntomas respiratorios o molestias digestivas. Los neuroblastomas pueden producir metástasis extensas por vía hematogena o linfática, que suelen afectar a los pulmones, hígado, huesos y médula ósea. Pueden aparecer proptosis o equimosis, dado que la región periorbitaria es frecuente lugar de metástasis. Puede observarse una disfunción vesical o intestinal en los neuroblastomas paravertebrales, que atrapan los nervios. En los neonatos, un neuroblastoma diseminado puede debutar con múltiples metástasis cutáneas que producen una decoloración azul de la piel (lo que ha motivado el desafortunado nombre de «bebé en magdalena de arándanos»). Un 90% de los neuroblastomas, sea cual sea su localización, producen catecolaminas (igual que los feocromocitomas), que son esenciales para el diagnóstico (p. ej., aumento de las concentraciones sanguíneas de catecolaminas o urinarias de los metabolitos ácido vanililmandélico [AVM] y ácido homovanílico [AHV]). A pesar de la producción de catecolaminas, la hipertensión es mucho menos frecuente en este tipo de tumores que en los feocromocitomas (v. capítulo 24). Los gangliogliomas, a diferencia de su equivalente maligno, suelen producir masas asintomáticas o síntomas secundarios a compresión.

La evolución de los neuroblastomas es muy variable. Se han descrito varios factores clínicos, histopatológicos, moleculares y bioquímicos que influyen en el pronóstico (v. tabla 10-9)⁵⁴; según los factores pronósticos presentes en un paciente determinado, se clasifica como de riesgo «bajo», «intermedio» o «alto». Las mejoras del tratamiento han permitido conseguir supervivencias a largo plazo del 80-90% en los dos primeros grupos, que contrastan con el 40% en los pacientes de alto riesgo. Los factores pronósticos más importantes en los neuroblastomas son:

- **La edad y el estadio son los determinantes más importantes del pronóstico.** Los neuroblastomas en estadios 1, 2A o 2B suelen tener un pronóstico excelente, independientemente de la edad (tumores de riesgo «bajo» o «intermedio»); la única excepción importante a esta regla son los tumores que presentan amplificación del oncogén *N-MYC* (v. más adelante). Los lactantes con tumores primarios localizados y extensas metástasis hepáticas, medulares y cutáneas (estadio 4S) son un subtipo especial, porque en ellos no es raro que la enfermedad sufra una regresión espontánea. La base biológica de esta conducta favorable no está clara. *La edad de 18 meses se ha definido como el punto crítico de dicotomía en el pronóstico.*⁵⁵ Los niños menores de 18 meses, y sobre todo los menores de 12 meses, muestran un excelente pronóstico, independientemente del estadio del tumor, mientras que los mayores de 18 meses se incluyen dentro de la categoría de «riesgo intermedio» como mínimo y los pacientes con tumores en estadios más avanzados o que tienen factores pronósticos desfavora-

bles, como la amplificación de *N-MYC* en las células neoplásicas, se pueden considerar ya de «riesgo alto».

- **La morfología** es un factor pronóstico independiente en los tumores neuroblásticos. Recientemente se ha planteado una clasificación morfológica vinculada con la edad de estos tumores, que los divide en subtipos histológicos *favorables y desfavorables*. La tabla 10-9 recoge las características morfológicas con repercusión pronóstica.
- **La amplificación del oncogén *N-MYC* en los neuroblastomas es una alteración molecular que posiblemente influye de forma esencial en el pronóstico**, sobre todo cuando se produce en tumores que deberían tener un pronóstico favorable por sus otros rasgos.⁵⁶ La existencia de amplificación de *N-MYC* condiciona que el tumor sea de «alto riesgo», independientemente de la edad, la histología o el estadio. *N-MYC* se localiza en el brazo corto distal del cromosoma 2 (2q23-p24). La amplificación de *N-MYC* no se manifiesta a nivel del cariotipo en el sitio residente 2p23-p24, sino que produce cuerpos de cromatina dobles diminutos extra-cromosómicos o regiones de tinción homogénea en otros cromosomas (fig. 10-28). Se encuentra amplificación de *N-MYC* en un 20-30% de los tumores primarios, la mayor parte de los cuales debutan como una enfermedad en estadios avanzados y el grado de amplificación se correlaciona con un peor pronóstico. En este momento la amplificación de *N-MYC* es la alteración genética más importante empleada para la estratificación del riesgo en los tumores neuroblásticos.
- **La ploidía** de las células tumorales se correlaciona con el pronóstico en niños menores de 2 años, pero pierde su significado pronóstico independiente en niños mayores. En sentido amplio es posible dividir los neuroblastomas en dos grandes grupos: *tumores casi diploides e hiperdiploides* (con frecuencia casi-triploides) y estos últimos se asocian a un mejor pronóstico. Se plantea que los neuroblastomas con hiperdiploidía tienen un defecto de base en la maquinaria mitótica, que determina una falta de separación de los cromosomas y una casi-triploidía, pero que sus cariotipos son relativamente banales. Por el contrario, los tumores casi-diploides, de comportamiento más agresivo, presentan una inestabilidad generalizada del genoma con múltiples translocaciones no equilibradas y reordenamientos cromosómicos, que conservan la ploidía global, pero se asocian a un cariotipo complejo con sus consiguientes implicaciones pronósticas adversas.

Aunque los criterios «clave» empleados para la estratificación formal del riesgo y la toma de decisiones terapéuticas son la *edad*, el *estadio*, el *estado de N-MYC*, el *tipo histológico* y la *ploidía del ADN*, se han descrito algunas variables moleculares más con significado pronóstico. Dentro de ellas destacan:

- **Deleción hemicigota del brazo corto distal del cromosoma 1** en la región de la nada p36, que se ha encontrado en 25-35% de los tumores primarios. La pérdida de 1p36 en los neuroblastomas muestra una correlación importante con la amplificación de *N-MYC* y también se asocia a una enfermedad en estadio avanzado y un mayor riesgo de recaída de la enfermedad en tumores localizados.⁵⁷ *La pérdida hemicigota del material genético del cromosoma 11q* es otro factor pronóstico adverso y algunos estudios de micromatrices de alta resolución recientes indican que esta alteración puede ser la deleción más frecuente en los neuroblastomas.⁵⁸
- **Ganancia parcial del brazo largo distal del cromosoma 17, presente hasta en un 50% de los tumores y asociada a mal pronóstico**, sobre todo a riesgo de recidivas en tumores localizados sin amplificación de *N-MYC*.⁵⁹

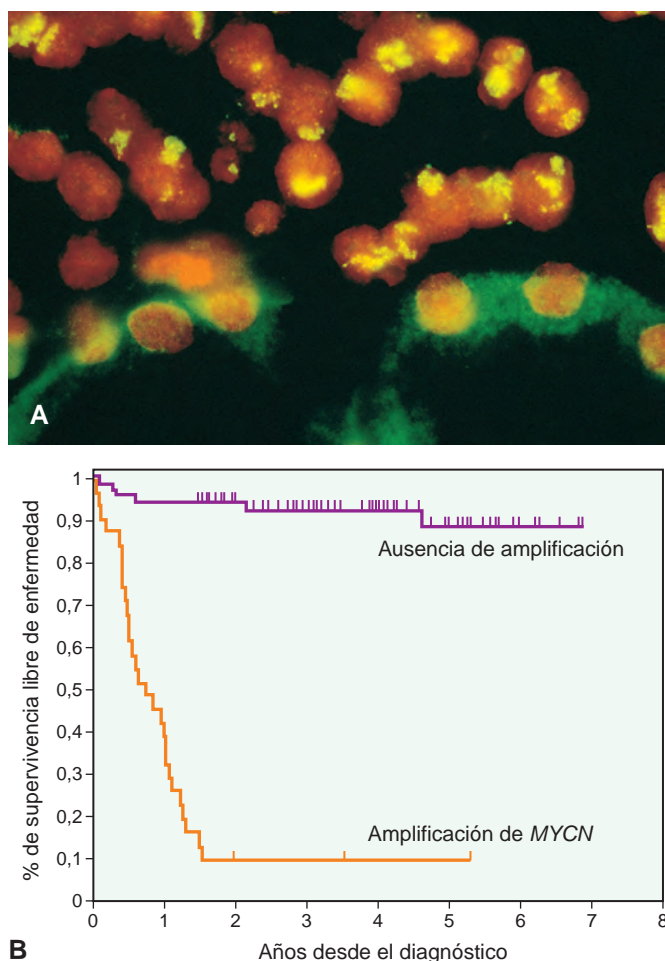


FIGURA 10-28 A. Hibridación *in situ* fluorescente usando una sonda cósmida marcada con fluoresceína de *N-myc* sobre un corte de tejido. Obsérvense las células del neuroblastoma en la mitad superior de la fotografía con extensas áreas de tinción (verde-amarillo); esta tinción se corresponde con *N-MYC* amplificado en forma de regiones que se tiñen de forma homogénea. Las células epiteliales tubulares renales de la mitad inferior de la fotografía no muestran tinción nuclear pero sí una tinción citoplasmática de fondo (verde). (Por cortesía del Dr. Timothy Triche, Children's Hospital, Los Angeles, CA.) B. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para los lactantes menores de 1 año con neuroblastoma metastásico. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años de los lactantes cuyos tumores no tenían amplificación de *MYCN* fue del 93%, mientras que la de los niños con amplificación de *MYCN* fue sólo del 10%. (Reproducido con autorización de Brodeur GM: Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. Nat Rev Cancer 3:203–216; 2003).

- La expresión de receptores específicos para la neurotrofina es otro marcador pronóstico en neuroblastoma. Los receptores de neurotrofina son una familia de receptores de tirosina cinasa, sobre todo TrkA, TrkB y TrkC (llamados también NTRK3, v. más atrás), que regulan el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación de las células neurales. La elevada expresión de TrkA se asocia a un buen pronóstico en neuroblastomas y suele indicar tumores de bajo estadio, sin amplificación de *N-MYC* y que afectan a pacientes más jóvenes. Por el contrario, el aumento de la expresión de TrkB se asocia a unas características biológicas desfavorables, como amplificación de *N-MYC* y estadios más altos del proceso.

Aunque el comentario detallado sobre las opciones terapéuticas en los neuroblastomas se sale del objetivo de esta obra, se van a mencionar de forma breve dos opciones experimentales prometedoras, que se están valorando. La primera es el uso de retinoides como tratamiento complementario para inducir la diferenciación de los neuroblastomas. Recuerde que la vía del ácido retinoico juega un papel esencial en la diferenciación celular durante la embriogénesis. Otro tratamiento «dirigido» cada vez más estudiado es la interrupción de la transmisión de señales oncogénicas mediante TRKB en los neuroblastomas, usando inhibidores de molécula pequeña de su actividad tirosina cinasa. Por último, vamos a mencionar la situación actual de los programas para la detección selectiva de los neuroblastomas. Dado que la inmensa mayoría de estos tumores liberan catecolaminas hacia la circulación, la detección de los metabolitos de las mismas en la orina (AVM y AHV) en principio podría servir para la detección selectiva de tumores asintomáticos en niños. Sin embargo, dos amplios estudios realizados en Europa y Norteamérica no han conseguido demostrar que la mortalidad mejore al realizar esta detección selectiva de base poblacional, porque la mayor parte de los tumores detectados tienen características biológicas favorables y el coste de las pruebas supera ampliamente los beneficios.^{60,61} Por tanto, en este momento no se plantea la realización de programas de detección selectiva de base comunitaria para los neuroblastomas.

Tumor de Wilms

El tumor de Wilms afecta aproximadamente a uno de cada 10.000 niños en EE. UU. y es el tumor renal primario más frecuente en la infancia y el cuarto tumor maligno pediátrico más frecuente en este país. La incidencia máxima de tumor de Wilms se produce a los 2-5 años de edad y un 95% de los casos se producen antes de los 10 años. Un 5-10% de los tumores de Wilms afectan a los dos riñones, de forma simultánea (*sincrónica*) o uno después de otro (*metacrónica*). Los tumores de Wilms bilaterales aparecen a una edad mediana 10 meses menor que los tumores limitados a un solo riñón y se asume que estos pacientes son portadores de una mutación en la línea germinal para uno de los genes predisponentes al tumor de Wilms (v. más adelante). La biología de este tumor ilustra varios aspectos importantes de las neoplasias infantiles, como la relación entre *malformaciones y neoplasias*, las similitudes histológicas entre *organogénesis y oncogénesis*, la *teoría de los dos golpes* para los genes supresores de tumores recesivos (v. capítulo 7), la importancia de las *lesiones premalignas*, y quizá –y de forma más importante– la posibilidad de modificar el pronóstico y la evolución de forma muy notable mediante un *uso juicioso de las distintas opciones terapéuticas*.⁶² Las mejoras en las frecuencias de curación del tumor de Wilms (desde 30% hace unos pocos años a 85% actualmente) suponen uno de los mayores éxitos en la oncología pediátrica.

Patogenia y genética. El riesgo de tumor de Wilms aumenta en asociación con al menos cuatro grupos reconocibles de malformaciones genéticas, que se vinculan con distintos *loci* cromosómicos. Aunque los tumores de Wilms originados sobre esta base suponen no más del 10% de los casos, estos *tumores sindrómicos* han aportado información importante sobre la biología de estas neoplasias.

El primer grupo de pacientes sufre el *síndrome WAGR*, que se caracteriza por aniridia, malformaciones genitales y retraso mental y que presenta un riesgo de sufrir un tumor de Wilms del 33%. Los individuos con *síndrome E-AGR* son portadores de delecciones constitucionales (en la línea germinal) de 11p13. Los estudios realizados en estos pacientes permitieron identificar el primer gen asociado al tumor de Wilms, el *WT1*, y un gen autosómico dominante

deleciónado contiguo para la aniridia, *PAX6*, localizados ambos en el cromosoma 11p13. Los pacientes con deleciones limitadas a *PAX6*, pero que conservan una función normal de *WT1*, desarrollan una aniridia esporádica, pero *no* presentan un aumento del riesgo de tumores de Wilms. La presencia de deleciones de *WT1* en la línea germinal en el síndrome WAGR supone el «primer golpe»; el desarrollo de un tumor de Wilms en estos pacientes se correlaciona a menudo con la aparición de una mutación de la pauta de lectura o sin sentido en el segundo alelo de *WT1* («segundo golpe»).

Un segundo grupo de pacientes con un riesgo significativamente superior de tumor de Wilms (~90%) padecen el *síndrome de Denys-Drash*, que se caracteriza por *disgenesia gonadal* (seudohermafroditismo masculino) y una *nefropatía de inicio precoz* que produce fracaso renal. La lesión glomerular típica de estos enfermos es una *esclerosis mesangial difusa* (v. capítulo 20). Igual que sucede a los pacientes con WAGR, en estos enfermos también se demuestran alteraciones en la línea germinal de *WT1*. Sin embargo, en los pacientes con síndrome de Denys-Drash, la alteración genética es una *mutación sin sentido dominante negativa* en la región del dedo de cinc del gen *WT1* que afecta a su capacidad de unirse al ADN. Esta mutación interfiere con la función del alelo de tipo salvaje residual, aunque curiosamente sólo es capaz de producir alteraciones genitourinarias, pero no tumores. La aparición de tumores de Wilms en el síndrome de Denys-Drash se relaciona con una inactivación de los dos alelos de *WT1*. Además de tumores de Wilms estos pacientes tienen riesgo aumentado de desarrollar tumores de células germinales llamados *gonadoblastomas* (v. capítulo 21), casi con certeza como consecuencia de las alteraciones en el desarrollo gonadal normal.

WT1 codifica un factor de transcripción que se une al ADN y se expresa en diversos tejidos, incluidos el riñón y las gónadas, durante la embriogénesis. La proteína *WT1* resulta esencial para el desarrollo gonadal y renal normal. *WT1* se liga a múltiples parejas y la elección de la misma puede condicionar que *WT1* se comporte como un activador o represor de la transcripción en un contexto celular determinado.⁶³ Se han identificado numerosas dianas transcripcionales para *WT1*, incluidas las proteínas específicas de los podocitos glomerulares, y los genes asociados a la inducción de la diferenciación. A pesar de la importancia de *WT1* para la nefrogenia y su indudable papel como gen supresor de tumores, sólo un 10% de los pacientes con tumores de Wilms *esporádicos* (no *sindrómicos*) muestran mutaciones de este gen, lo que sugiere que la mayor parte de estos tumores se producen por vías genéticas diferentes.

Un proceso diferente a nivel clínico de los dos grupos anteriores de pacientes, pero que también presenta un riesgo aumentado de sufrir tumor de Wilms es el *síndrome de Beckwith-Wiedemann* (SBW), caracterizado por hipertrofia de los órganos corporales (organomegalia), macroglosia, hemihipertrofia, onfalocela y células de tamaño anormalmente grande en la corteza suprarrenal (citomegalia suprarrenal). El SBW ha servido como un modelo para el mecanismo no clásico de la carcinogénesis en humanos: la *impronta genética* (v. capítulo 5).⁶⁴ La región cromosómica implicada en el SBW se ha localizado en la banda 11p15.5 («WT2»), distal al *locus* de *WT1*. En esta región se incluyen múltiples genes que normalmente se expresan a partir de *sólo uno* de los alelos parentales con silenciamiento en la transcripción (es decir, *impronta*) del homólogo del otro padre mediante metilación de su región promotora. A diferencia de los síndromes WAGR o de Denys-Drash, la base genética del SBW es mucho más heterogénea dado que no se afecta un único gen 11p15.5 en todos los casos. Además, el fenotipo del SBW, incluida la predisposición a la carcinogénesis, viene determi-

nado por las alteraciones concretas de la impronta de «WT2». Uno de los genes de esta región, el factor de crecimiento parecido a la insulina 2 (*IGF-2*), se expresa normalmente sólo a partir del *alelo paterno* y el alelo materno queda silenciado por impronta. En algunos tumores de Wilms se puede demostrar esta pérdida de la *impronta* (es decir, la reexpresión del alelo *IGF2* materno), que condiciona la sobreexpresión de la proteína *IGF-2*. En otros casos se produce una deleción selectiva del alelo materno improntado, combinada con una duplicación del alelo paterno activo a nivel de la transcripción en el tumor (*disomía paterna uniparental*), que tiene un efecto funcional idéntico en cuanto a la sobreexpresión de *IGF-2*. Dado que la proteína *IGF-2* es un factor de crecimiento embrionario, podría explicar las características de sobrecrecimiento observadas en el SBW y también el aumento del riesgo de tumores de Wilms en estos enfermos. De todos los genes «WT2», las alteraciones en la impronta de *IGF2* muestran la relación más potente con la predisposición a sufrir tumores en el SBW.⁶⁵ Un subgrupo de pacientes con SBW alberga mutaciones en el regulador del ciclo celular *CDKN1C* (llamado también *p57* o *KIP2*); sin embargo, estos pacientes tienen un riesgo significativamente menor de desarrollar tumores de Wilms. Además de estos tumores, los pacientes con SBW también tienen un mayor riesgo de sufrir hepatoblastomas, pancreatoblastomas, tumores corticosuprarrenales y rhabdomiomas.

Estudios genéticos recientes han aclarado el papel de la β -catenina en el tumor de Wilms. Pueden recordar (v. capítulo 7) que la β -catenina forma parte de la vía de transmisión de señales *WNT* (*wingless*), muy importante para el desarrollo. Se han encontrado mutaciones con ganancia de función del gen que codifica la β -catenina en un 10% de los tumores de Wilms esporádicos; se encuentra un gran solapamiento entre la existencia de mutaciones de *WT1* y β -catenina, lo que sugiere un papel sinérgico de estos acontecimientos en la génesis del tumor de Wilms.⁶⁶

Restos nefrógenos

Los *restos nefrógenos* son posibles lesiones precursoras del tumor de Wilms y se encuentran en el parénquima renal adyacente a un 25-40% de los tumores unilaterales; esta frecuencia aumenta hasta casi alcanzar el 100% en los tumores de Wilms bilaterales. En muchos casos los restos nefrógenos comparten las alteraciones genéticas del tumor de Wilms adyacente, lo que confirma su naturaleza preneoplásica. El aspecto de los restos nefrógenos varía desde masas expansivas que se parecen a los tumores de Wilms (restos hiperplásicos) a restos escleróticos constituidos principalmente por tejido fibroso con túbulos o glomerulos inmaduros mezclados. Es importante valorar la existencia de restos nefrógenos en la muestra resecada, porque estos pacientes tendrán un riesgo aumentado de sufrir tumores de Wilms en el riñón *contralateral* y necesitan controles regulares y frecuentes durante muchos años.

Morfología. A nivel macroscópico, el tumor de Wilms suele causar una masa bien delimitada, grande y solitaria, aunque un 10% de los tumores son bilaterales o multicéntricos en el momento del diagnóstico. Al corte se trata de tumores grisáceos o pardos, blandos y homogéneos con ocasionales focos de necrosis, formación de quistes o hemorragia (fig. 10-29).

A nivel histológico, los tumores de Wilms se caracterizan por intentos reconocibles de imitar los distintos estadios de la

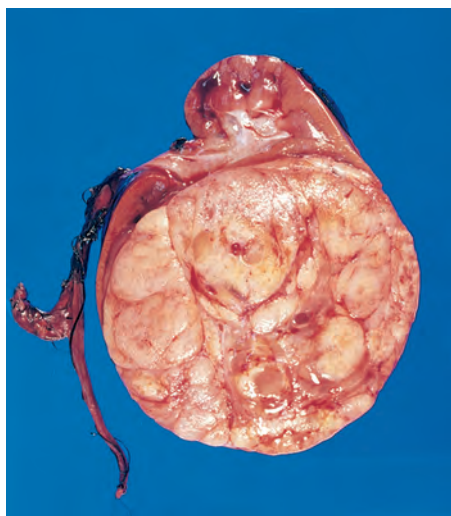


FIGURA 10-29 Tumor de Wilms en el polo inferior del riñón con el característico color pardo-grisáceo y los límites bien definidos.

nefrografía. La clásica combinación trifásica de células del blastema, el epitelio y el estroma aparece en la inmensa mayoría de los casos, aunque el porcentaje de cada componente varía (fig. 10-30). El componente blastematoso se caracteriza por sábanas de células azules y pequeñas con pocos rasgos definitorios. La diferenciación epitelial suele adoptar la forma de túbulos o glomérulos abortivos y la diferenciación estromal suele ser fibrocítica o mixoide, aunque tampoco es raro encontrar músculo esquelético. Es más raro encontrar otros elementos heterólogos, como epitelio escamoso o mucinoso, músculo liso, tejido adiposo, cartílago, osteoide o tejido neurogénico. Un 5% de los tumores muestran **anaplasia**, que se define por la existencia de células con núcleos hiper cromáticos, grandes y pleomórficos,

con mitosis anormales. La presencia de anaplasia se correlaciona con la existencia de mutaciones de *p53* y la aparición de resistencias frente a la quimioterapia.⁶⁷ Recuerde que *p53* induce señales proapoptóticas en respuesta a las lesiones del ADN (v. capítulo 1). La pérdida de la función de *p53* podría explicar la relativa falta de respuesta de las células anaplásicas a la quimioterapia citotóxica.

Características clínicas. La mayor parte de los niños con tumores de Wilms presentan una gran masa abdominal que puede ser unilateral o, cuando es muy grande, puede atravesar la línea media y extenderse hacia la pelvis. La hematuria, el dolor abdominal tras un traumatismo, la obstrucción intestinal y la presencia de hipertensión son otras formas de presentación. En un número notable de casos cuando se diagnostica el tumor por vez primera, se reconocen ya metástasis pulmonares.

Como se ha comentado antes, la mayor parte de los pacientes con tumor de Wilms se pueden curar de su neoplasia. La histología anaplásica sigue siendo el factor clave de mal pronóstico. Incluso la anaplasia limitada al riñón (es decir, sin extensión extrarrenal) aumenta el riesgo de recaídas y muerte, lo que confirma la importancia de identificar este rasgo histológico. Los parámetros moleculares asociados a un pronóstico adverso incluyen la pérdida de material genético en los cromosomas 11q y 16q y la ganancia del cromosoma 1q en las células tumorales. Conforme ha aumentado la supervivencia de los individuos con tumor de Wilms, se ha empezado a describir un aumento del riesgo relativo de desarrollar segundos tumores primarios, sobre todo sarcomas de partes blandas o hueso, leucemias y linfomas y carcinomas de mama. Aunque algunos de estos tumores reflejan que existen mutaciones en línea germinal para un gen de predisposición al cáncer, otros son consecuencia del tratamiento, sobre todo de la radioterapia en el lecho tumoral.⁶⁸ Esta evolución trágica, aunque infrecuente, ha obligado a utilizar con criterio la radioterapia en el tratamiento de este y otros tumores infantiles.

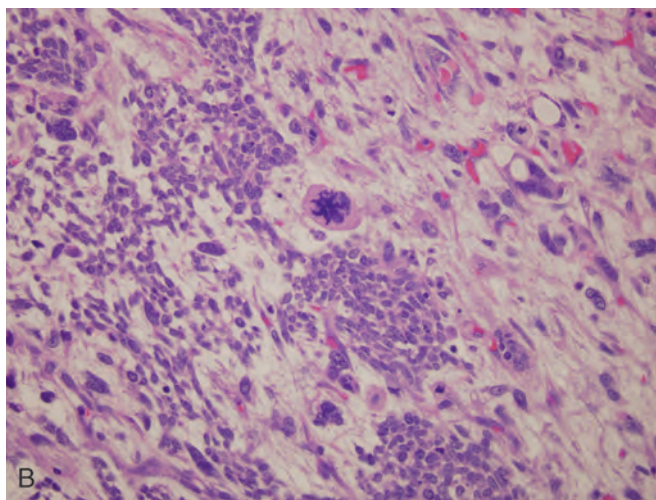
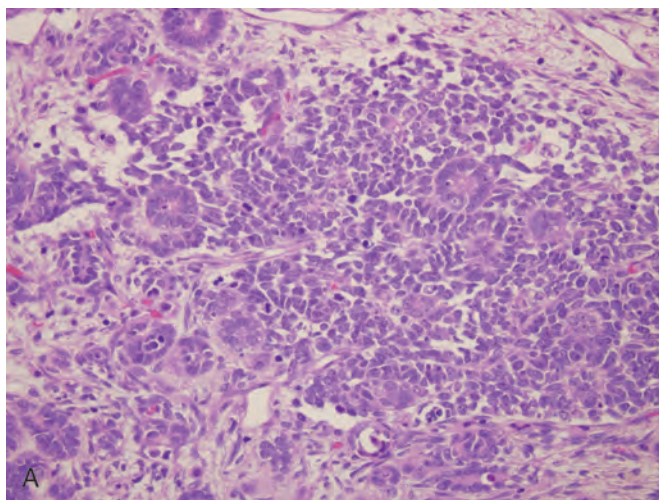


FIGURA 10-30 **A.** Tumor de Wilms con células azules densamente agregadas compatibles con un componente blastematoso y túbulos primitivos mezclados, que corresponden al componente epitelial. Aunque se observan múltiples figuras de mitosis, ninguna en este campo es atípica. **B.** En otras áreas de este tumor de Wilms se reconoció anaplasia focal, que se caracteriza por núcleos hiper cromáticos y pleomórficos con mitosis anormales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Minino AM, Heron MP, Murphy SL, Kochanek KD: Deaths: final data for 2004. *Natl Vital Stat Rep* 55:1, 2007.
2. Roessler E, Muenke M: How a Hedgehog might see holoprosencephaly. *Hum Mol Genet* 12 Spec No 1: R15, 2003.
3. Horton WA, Hall JG, Hecht JT: Achondroplasia. *Lancet* 370:162, 2007.
4. Knobloch J, Shaughnessy JD Jr, Ruther U: Thalidomide induces limb deformities by perturbing the Bmp/Dkk1/Wnt signaling pathway. *Faseb J* 21:1410, 2007.
5. Yelin R, Schyr RB, Kot H, et al: Ethanol exposure affects gene expression in the embryonic organizer and reduces retinoic acid levels. *Dev Biol* 279:193, 2005.
6. Li YX, Yang HT, Zdanowicz M, et al: Fetal alcohol exposure impairs Hedgehog cholesterol modification and signaling. *Lab Invest* 87:231, 2007.
7. Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, Finnell RH: Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci* 7:724, 2006.
8. Faiella A, Wernig M, Consalez GG, et al: A mouse model for valproate teratogenicity: parental effects, homeotic transformations, and altered HOX expression. *Hum Mol Genet* 9:227, 2000.
9. Koo SH, Cunningham MC, Arabshahi B, Gruss JS, Grant JH: 3rd: The transforming growth factor-beta 3 knock-out mouse: an animal model for cleft palate. *Plast Reconstr Surg* 108:938, 2001.
10. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol* 109:1007, 2007.
11. Nesin M: Genetic basis of preterm birth. *Front Biosci* 12:115, 2007.
12. Elovitz MA, Wang Z, Chien EK, Rychlik DF, Phillippe M: A new model for inflammation-induced preterm birth: the role of platelet-activating factor and Toll-like receptor-4. *Am J Pathol* 163:2103, 2003.
13. Kinzler WL, Kaminsky L: Fetal growth restriction and subsequent pregnancy risks. *Semin Perinatol* 31:126, 2007.
14. Miura K, Yoshiura K, Miura S, et al: Clinical outcome of infants with confined placental mosaicism and intrauterine growth restriction of unknown cause. *Am J Med Genet A* 140:1827, 2006.
15. Robertson L, Wu O, Langhorne P, et al: Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 132:171, 2006.
16. Hermansen CL, Lora KN: Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician* 76:987, 2007.
17. Hamvas A: Inherited surfactant protein-B deficiency and surfactant protein-C associated disease: clinical features and evaluation. *Semin Perinatol* 30:316, 2006.
18. Chen J, Smith LE: Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 10:133, 2007.
19. Bancalari E, Claure N: Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 30:164, 2006.
20. Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM: Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 30:171, 2006.
21. Speer CP: Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 11:354, 2006.
22. Thebaud B: Angiogenesis in lung development, injury and repair: implications for chronic lung disease of prematurity. *Neonatology* 91:291, 2007.
23. Caplan MS, Simon D, Jilling T: The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 14:145, 2005.
24. Abrams ME, Meredith KS, Kinnard P, Clark RH: Hydrops fetalis: a retrospective review of cases reported to a large national database and identification of risk factors associated with death. *Pediatrics* 120:84, 2007.
25. Scriver CR: The PAH gene, phenylketonuria, and a paradigm shift. *Hum Mutat* 28:831, 2007.
26. Zurfluh MR, Zschocke J, Lindner M, et al: Molecular genetics of tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency. *Hum Mutat*, 2008.
27. Harding CO, Gillingham MB, Hamman K, et al: Complete correction of hyperphenylalaninemia following liver-directed, recombinant AAV2/8 vector-mediated gene therapy in murine phenylketonuria. *Gene Ther* 13:457, 2006.
28. Fridovich-Keil JL: Galactosemia: the good, the bad, and the unknown. *J Cell Physiol* 209:701, 2006.
29. Wang X, Kim J, McWilliams R, Cutting GR: Increased prevalence of chronic rhinosinusitis in carriers of a cystic fibrosis mutation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131:237, 2005.
30. Cohn JA, Neoptolemos JP, Feng J, et al: Increased risk of idiopathic chronic pancreatitis in cystic fibrosis carriers. *Hum Mutat* 26:303, 2005.
31. Castellani C, Cuppens H, Macek M Jr, et al: Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 7:179, 2008.
32. Boucher RC: Cystic fibrosis: a disease of vulnerability to airway surface dehydration. *Trends in molecular medicine* 13:231, 2007.
33. Shcheynikov N, Ko SB, Zeng W, et al: Regulatory interaction between CFTR and the SLC26 transporters. *Novartis Found Symp* 273:177, 2006.
34. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al: Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The Journal of pediatrics* 153:S4, 2008.
35. Cutting GR: Modifier genetics: cystic fibrosis. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 6:237, 2005.
36. Howe KL, Wang A, Hunter MM, Stanton BA, McKay DM: TGFbeta down-regulation of the CFTR: a means to limit epithelial chloride secretion. *Exp Cell Res* 298:473, 2004.
37. Pruliere-Escabasse V, Fanen P, Dazy AC, et al: TGF-beta 1 downregulates CFTR expression and function in nasal polyps of non-CF patients. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 288:L77, 2005.
38. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, et al: Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 353:1443, 2005.
39. Blackman SM, Deering-Brose R, McWilliams R, et al: Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 131:1030, 2006.
40. Mahenthiralingam E, Urban TA, Goldberg JB: The multifarious, multireplicon Burkholderia cepacia complex. *Nat Rev Microbiol* 3:144, 2005.
41. Boyle MP: Adult cystic fibrosis. *JAMA* 298:1787, 2007.
42. American Academy of Pediatrics Task Force on Sudden Infant Death Syndrome: The changing concept of sudden infant death syndrome: diagnostic coding shifts, controversies regarding the sleeping environment, and new variables to consider in reducing risk. *Pediatrics* 116: 1245, 2005.
43. Krous HF, Beckwith JB, Byard RW, et al: Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: a definitional and diagnostic approach. *Pediatrics* 114:234, 2004.
44. Moon RY, Horne RS, Hauck FR: Sudden infant death syndrome. *Lancet* 370:1578, 2007.
45. American Academy of Pediatrics: Committee on Fetus and Newborn. Apnea, sudden infant death syndrome, and home monitoring. *Pediatrics* 111:914, 2003.
46. Guntheroth WG, Spiers PS: The triple risk hypotheses in sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 110:e64, 2002.
47. Paterson DS, Trachtenberg FL, Thompson EG, et al: Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome. *JAMA* 296:2124, 2006.
48. Audero E, Coppi E, Mlinar B, et al: Sporadic autonomic dysregulation and death associated with excessive serotonin autoinhibition. *Science*, New York, NY 321:130, 2008.
49. Weese-Mayer DE, Ackerman MJ, Marazita ML, Berry-Kravis EM: Sudden Infant Death Syndrome: review of implicated genetic factors. *Am J Med Genet A* 143:771, 2007.
50. Adgent MA: Environmental tobacco smoke and sudden infant death syndrome: a review. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 77:69, 2006.
51. Lannon CL, Sorensen PH: ETV6-NTRK3: a chimeric protein tyrosine kinase with transformation activity in multiple cell lineages. *Semin Cancer Biol* 15:215, 2005.
52. Mosse YP, Laudenslager M, Longo L, et al: Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 455:950, 2008.
53. Mora J, Cheung NK, Juan G, et al: Neuroblastic and Schwannian stromal cells of neuroblastoma are derived from a tumoral progenitor cell. *Cancer research* 61:6892, 2001.
54. Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL: Neuroblastoma. *Lancet* 369:2106, 2007.
55. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, et al: Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 23:6459, 2005.
56. Brodeur GM, Maris JM: Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors: Principles and Practice of Pediatric Oncology, Philadelphia, JB Lippincott, p 933, 2006.
57. Attiyeh EF, London WB, Mosse YP, et al: Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med* 353:2243, 2005.
58. George RE, Attiyeh EF, Li S, et al: Genome-wide analysis of neuroblastomas using high-density single nucleotide polymorphism arrays. *PLoS ONE* 2:e255, 2007.
59. Schleiermacher G, Michon J, Huon I, et al: Chromosomal CGH identifies patients with a higher risk of relapse in neuroblastoma without MYCN amplification. *Br J Cancer* 97:238, 2007.
60. Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 346:1041, 2002.
61. Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al: Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 346:1047, 2002.
62. Rivera MN, Haber DA: Wilms' tumour: connecting tumorigenesis and organ development in the kidney. *Nat Rev Cancer* 5:699, 2005.

63. Hohenstein P, Hastie ND: The many facets of the Wilms' tumour gene, WT1. *Hum Mol Genet* 15 Spec No 2: R196, 2006.
64. Feinberg AP: The epigenetics of cancer etiology. *Semin Cancer Biol* 14:427, 2004.
65. Bjornsson HT, Brown LJ, Fallin MD, et al: Epigenetic specificity of loss of imprinting of the IGF2 gene in Wilms tumors. *J Natl Cancer Inst* 99:1270, 2007.
66. Tycko B, Li CM, Buttyan R: The Wnt/beta-catenin pathway in Wilms tumors and prostate cancers. *Curr Mol Med* 7:479, 2007.
67. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al: Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 24:2352, 2006.
68. Robison LL, Green DM, Hudson M, et al: Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 104:2557, 2005.



Patología sistémica: enfermedades de los sistemas orgánicos

Vasos sanguíneos

RICHARD N. MITCHELL · FREDERICK J. SCHOEN

Estructura y funcionamiento de los vasos sanguíneos

Desarrollo, crecimiento y remodelación de los vasos

Malformaciones congénitas

Células de la pared vascular y su respuesta a la lesión

Vasculopatía hipertensiva

Patología vascular en la hipertensión

Arterioesclerosis

Ateroesclerosis

Epidemiología

Patogenia de la ateroesclerosis

Lesión endotelial

Proliferación del músculo liso

Resumen

Consecuencias de la enfermedad ateroesclerótica

Aneurismas y disección

Aneurismas de la aorta abdominal (AAA)

Aneurismas de la aorta torácica

Disección aórtica

Vasculitis

Vasculitis no infecciosa

Arteritis de células gigantes (de la temporal)

Arteritis de Takayasu

Panarteritis nudosa

Enfermedad de Kawasaki

Poliangitis microscópica

Síndrome de Churg-Strauss

Granulomatosis de Wegener

Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)

Vasculitis asociadas a otros trastornos

Vasculitis infecciosas

Fenómeno de Raynaud

Venas y linfáticos

Varices venosas

Tromboflebitis y flebotrombosis

Síndromes de las venas cavas superior e inferior

Linfangitis y linfedema

Tumores

Tumores benignos y procesos seudotumorales

Hemangiomas

Linfangiomas

Tumores glómicos (glomangiomas)

Ectasias vasculares

Angiomatosis bacilar

Tumores de grado intermedio (*borderline*)

Sarcoma de Kaposi

Hemangioendotelioma

Tumores malignos

Angiosarcoma

Hemangiopericitoma

Patología de las intervenciones vasculares

Angioplastia y prótesis endovasculares

Sustitución vascular

Los trastornos vasculares y sus secuelas son responsables de mayor morbilidad y mortalidad que cualquier otra categoría patológica humana. Aunque las lesiones de mayor relieve desde el punto de vista clínico habitualmente afectan a las arterias, también existen enfermedades venosas. Las alteraciones vasculares dan lugar a una entidad a través de dos mecanismos principales: 1) *estrechamiento (estenosis)* u *obstrucción completa* de la luz vascular, de manera progresiva (p. ej., por una aterosclerosis) o vertiginosa (p. ej., por una trombosis o una embolia), y 2) *debilitamiento* de las paredes vasculares, que conduce a su dilatación o su rotura.

En primer lugar describiremos las características estructurales y funcionales más importantes de los vasos sanguíneos para apreciar mejor cómo los cambios anatomopatológicos pueden producir la enfermedad.

Estructura y funcionamiento de los vasos sanguíneos

La arquitectura general y la composición celular de los vasos sanguíneos son iguales en todo el aparato cardiovascular. Sin embargo, determinados rasgos de la vascularización varían según los distintos lugares y reflejan las diversas exigencias funcionales (fig. 11-1). Para que las arterias soporten el flujo pulsátil y unas presiones sanguíneas más altas, en general sus paredes son más gruesas que en las venas. Este espesor

disminuye poco a poco a medida que se reduce el tamaño de los vasos, pero aumenta su proporción respecto al diámetro de la luz.

Los constituyentes básicos de las paredes de los vasos sanguíneos son las células endoteliales y las células musculares lisas, así como la matriz extracelular (MEC), que contiene elastina, colágeno y glucosaminoglucanos. Las tres capas concéntricas (*íntima*, *media* y *adventicia*) se distinguen con mayor claridad en los vasos más grandes, sobre todo en las arterias. En su estado normal, la íntima consta de una sola capa de células endoteliales con una mínima cantidad subyacente de tejido conjuntivo subendotelial. Se encuentra separada de la media por una membrana elástica densa llamada *lámina elástica interna*. La capa de células musculares lisas de la media próxima a la luz vascular recibe oxígeno y nutrientes por difusión directa desde la luz del vaso, proceso facilitado por los orificios existentes en la membrana elástica interna. Sin embargo, esta difusión desde la luz es insuficiente para las porciones más externas de la media en los vasos de mediano y gran calibre; por tanto, dichas regiones se ven alimentadas por unas pequeñas arteriolas que nacen en el exterior del vaso (llamadas *vasa vasorum*, literalmente «vasos de los vasos») que penetran en la mitad o los dos tercios externos de la media. El límite externo de la media en la mayoría de las arterias corresponde a una *lámina elástica externa* perfectamente delimitada. Por fuera de la media queda la adventicia, compuesta de tejido conjuntivo con fibras nerviosas y los *vasa vasorum*.

A partir de su tamaño y sus características funcionales, las *arterias* se dividen en tres tipos: 1) *arterias elásticas* o grandes, como la aorta,

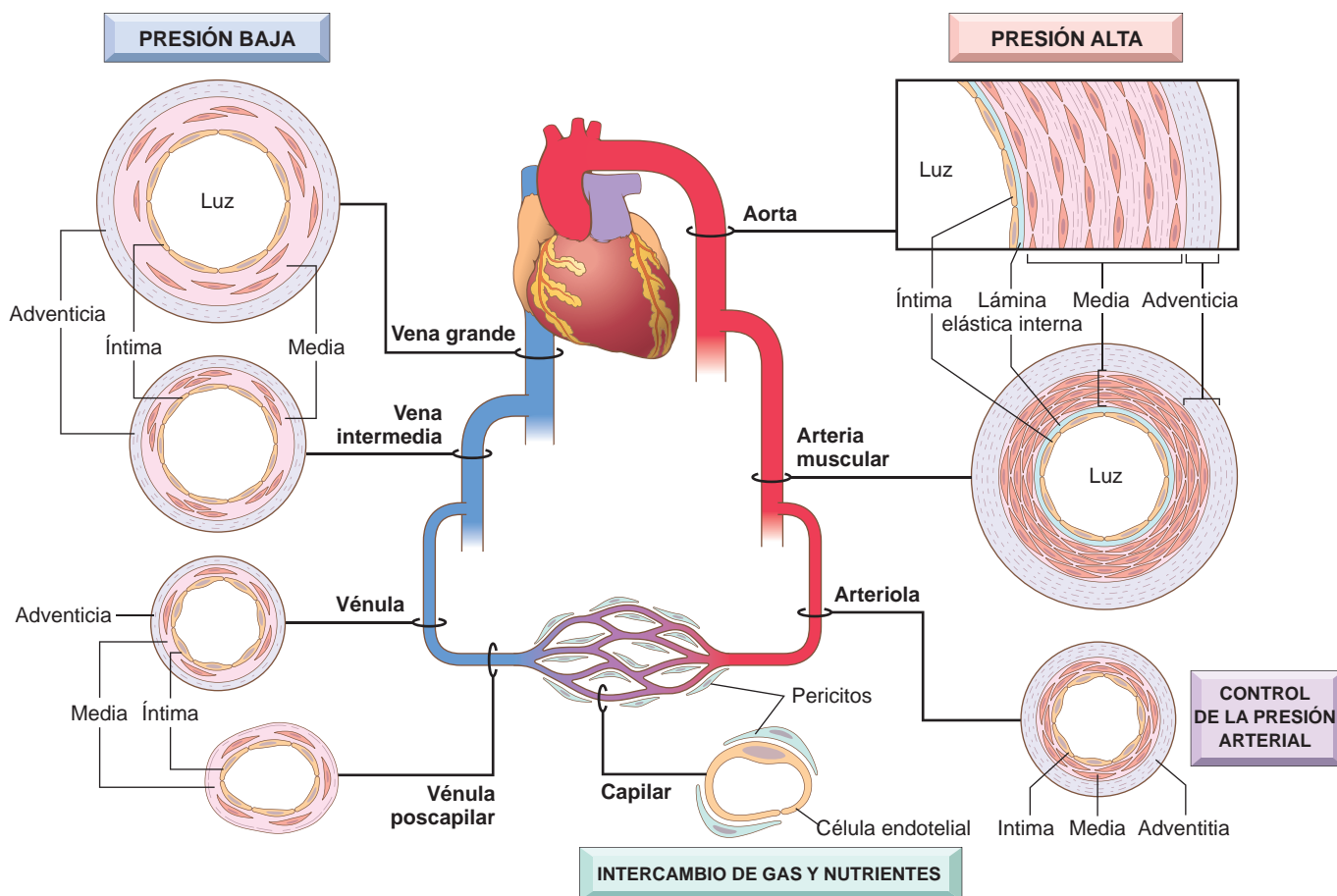


FIGURA 11-1 Especializaciones regionales de los vasos. Aunque su organización básica sea constante, el grosor y la composición de las diversas capas varían en función de las fuerzas hemodinámicas y las necesidades de los tejidos.

sus ramas de mayor calibre (en concreto, el tronco innominado y las arterias subclavia, carótida común e ilíaca) y las arterias pulmonares; 2) *arterias musculares* o de mediano calibre, que abarcan otras ramas de la aorta (p. ej., las arterias coronarias y renales), y 3) arterias pequeñas (con un diámetro inferior a unos 2 mm) y *arteriolas* (con un diámetro de 20 a 100 μm), inmersas en el parénquima de los tejidos y los órganos.

La cantidad relativa y la configuración de los constituyentes básicos varían a lo largo del sistema arterial debido a las adaptaciones locales a las necesidades mecánicas o metabólicas. Estas variaciones estructurales de un punto a otro suceden especialmente en la media y en la MEC. En las arterias elásticas, la media presenta muchas fibras elásticas. Esto permite a un vaso como la aorta expandirse durante la sístole y retraerse durante la diástole, lo que lanza la sangre a través del sistema vascular periférico. Con el envejecimiento, la aorta pierde elasticidad y los vasos grandes tienen más problemas para distenderse, sobre todo cuando la presión sanguínea está elevada. Por esta razón, las arterias de las personas mayores muchas veces se vuelven cada vez más sinuosas y dilatadas (*ectásicas*). En las *arterias musculares* la media está compuesta de forma mayoritaria por células musculares lisas que adoptan una disposición circular o espiral. En las arterias musculares y en las arteriolas (v. más adelante) el flujo circulatorio regional y la presión sanguínea están regulados por las modificaciones en las dimensiones de la luz ocasionadas por la contracción (*vasoconstricción*) o relajación (*vasodilatación*) de las células musculares lisas, bajo el control parcial del sistema nervioso autónomo y de las interacciones celulares y los factores metabólicos locales. Dado que la resistencia de un tubo al flujo de un líquido es inversamente proporcional a la cuarta potencia de su diámetro (es decir, la reducción a la mitad de este diámetro multiplica por 16 veces la resistencia), un ligero cambio en el tamaño que mida la luz de las arterias pequeñas desencadenado por un cambio estructural o una vasoconstricción, puede ejercer un profundo efecto. Así pues, *las arteriolas conforman el principal punto de la resistencia fisiológica al flujo de la sangre*.

Los *capilares*, cuyo diámetro corresponde aproximadamente al de un glóbulo rojo (7 a 8 μm), tienen un revestimiento de células endoteliales, pero carecen de media. En conjunto, su superficie transversal total es muy grande; en su interior, la velocidad de la circulación baja tremendamente. Al tener unas paredes delgadas más un flujo lento, los capilares presentan las condiciones ideales para el rápido intercambio de las sustancias difusibles entre la sangre y los tejidos. Como el funcionamiento normal de los tejidos depende de la llegada de una cantidad suficiente de oxígeno a través de los vasos sanguíneos, y como la difusión del oxígeno en los tejidos macizos no es eficiente a una distancia superior a unos 100 μm ,¹ la mayoría de ellos poseen una red capilar muy abundante. Los tejidos con una gran actividad metabólica, como el miocardio, están dotados de la mayor densidad de capilares.

La sangre de los lechos capilares pasa en un primer momento a las *vénulas poscapilares* y después sigue sucesivamente por las vénulas colectoras y las venas pequeñas, intermedias y grandes. *En muchas clases de inflamación, la fuga vascular y la exudación de los leucocitos predominan en las vénulas poscapilares* (v. capítulo 2).

Con relación a las arterias, las venas poseen unos diámetros y unas luces mayores, y unas paredes más finas y peor organizadas (v. fig. 11-1). Así pues, debido a su escaso soporte, *las venas están predispuestas a sufrir una dilatación irregular, una compresión y una fácil penetración por parte de los tumores y los procesos inflamatorios*. El sistema venoso tiene una gran capacidad tomado en conjunto; en su interior se encuentran aproximadamente las dos terceras partes de toda la sangre. El flujo inverso se evita mediante unas válvulas venosas en las extremidades, donde la sangre circula en contra de la gravedad.

Los *linfáticos* son unos conductos de paredes delgadas y revestidos de endotelio, que sirven como sistema de drenaje para devolver a la sangre líquido del tejido intersticial y células inflamatorias. *Los linfáticos representan una vía importante para la diseminación de las enfermedades a través del transporte de las bacterias y las células tumorales hasta lugares alejados*.

Tal como se señalará con detalle a lo largo de este capítulo, las lesiones anatomopatológicas afectan a vasos de un tamaño, variedad y/o tipo característicos. Por ejemplo, la aterosclerosis afecta a las arterias elásticas y musculares, la hipertensión a las arterias musculares pequeñas y las arteriolas y las distintas clases específicas de vasculitis a diversos segmentos vasculares.

Desarrollo, crecimiento y remodelación de los vasos

Tres procesos fundamentales caracterizan la formación y remodelación de los vasos sanguíneos (tema tratado a fondo en el capítulo 3): *vasculogénia, angiogénia y arteriogénia*.¹

- La *vasculogénia* es la formación de vasos sanguíneos *de novo* durante la embriogénia. Surgen precursores angiogénicos de los hemangio-blastos que emigran hacia los lugares de vascularización, y se diferencian en células endoteliales que se asocian entre sí para formar un plexo vascular primitivo; con el paso del tiempo y bajo la influencia de factores genéticos, metabólicos y hemodinámicos locales, esta red celular sufre una remodelación (mediante fenómenos de desaparición y/o aumento vascular) hasta el sistema vascular definitivo.^{2,3} Las diversas isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) son los elementos básicos que intervienen en este proceso. La posterior estabilización de los tubos endoteliales durante el desarrollo (y la inducción de la inactividad en sus células) también exige de manera fundamental la incorporación de los pericitos y las células musculares lisas, aspecto que supone la unión de la *angiopoyetina 1* a los *receptores Tie2* de la célula endotelial.
- La *angiogénia* (o *neovascularización*) constituye el proceso de formación de vasos nuevos en el organismo maduro.
- La *arteriogénia* expresa la remodelación de las arterias existentes a raíz de los cambios prolongados de presión o de flujo, y obedece a la interacción entre las células endoteliales y los factores derivados de las células musculares lisas.⁴

Malformaciones congénitas

Aunque pocas veces sean sintomáticas, las variantes del patrón anatómico más habitual de irrigación vascular pueden cobrar relieve en el curso de una operación, cuando se lesiona un vaso que ocupa un lugar inesperado. Las diferencias en la anatomía normal de las arterias coronarias también son sumamente importantes para el cirujano cardíaco o el cardiólogo intervencionista.^{5,6} Aparte de las demás anomalías vasculares congénitas, tres son especialmente trascendentales, aunque no necesariamente frecuentes:

- Los *aneurismas congénitos* o *en fresa* afectan a los vasos cerebrales; al romperse, pueden ser la causa de una hemorragia intracerebral mortal. Se estudian en el capítulo 28.
- Las *fístulas arteriovenosas* son conexiones anormales directas y clásicamente pequeñas entre arterias y venas que sortean los

capilares interpuestos. Son más frecuentes como malformaciones congénitas, pero también pueden producirse por la rotura de un aneurisma arterial sobre una vena adyacente, por las lesiones penetrantes que perforan arterias y venas, o por la necrosis inflamatoria de los vasos contiguos; las fistulas arteriovenosas se pueden crear de forma intencionada para conseguir un acceso vascular en la hemodiálisis crónica. Al igual que en el caso de los aneurismas en fresa, su rotura puede constituir una causa importante de hemorragia intracerebral.⁷ Las fistulas arteriovenosas grandes o extensas adquieren una trascendencia clínica al derivar la sangre desde la circulación arterial hacia la venosa y obligar al corazón a bombear un volumen extra, lo que puede ser origen de una insuficiencia cardíaca de alto gasto.

● La *displasia fibromuscular* es un engrosamiento focal irregular en las paredes de las arterias musculares grandes e intermedias, como los vasos renales, carotídeos, esplácnicos y vertebrales. No se conoce su causa, pero probablemente tenga que ver con el desarrollo; los familiares en primer grado de las personas afectadas sufren una mayor incidencia. Existen engrosamientos focales de segmentos de la pared vascular debidos a la combinación de una hiperplasia irregular en la media y la íntima más fibrosis; esto da lugar a una estenosis de la luz y en las arterias renales puede ser la causa de una hipertensión renovascular (v. capítulo 20). Pueden formarse sacos vasculares hacia el exterior (*aneurismas*) en aquellas porciones vasculares cuya capa media esté debilitada, que en algunos casos pueden llegar a romperse. La displasia fibromuscular aparece a cualquier edad, aunque se observa más a menudo en las mujeres jóvenes; no existe ninguna asociación con el consumo de anticonceptivos orales o con las alteraciones en la expresión de las hormonas sexuales.⁸

Células de la pared vascular y su respuesta a la lesión

Como los componentes celulares fundamentales de los vasos sanguíneos, las células endoteliales y las células musculares lisas ocupan un lugar básico en la biología y la patología vascular. Por tanto, describiremos con brevedad sus funciones y sus problemas funcionales antes de explicar cada trastorno vascular específico.

Células endoteliales. El endotelio resulta decisivo para conservar la homeostasis de la pared vascular y el funcionamiento de la circulación. Las células endoteliales contienen *cuerpos de Weibel-Palade*, unos orgánulos intracelulares rodeadas de membrana para el almacenamiento del factor de Von Willebrand (v. capítulo 4). Pueden emplearse anticuerpos frente al factor de Von Willebrand y/o la molécula de adhesión entre las células endoteliales y las plaquetas (PECAM-1 o CD31, una proteína localizada en las uniones interendoteliales) para identificar mediante inmunohistoquímica estas células endoteliales.

El endotelio vascular es un tejido multifuncional con multitud de propiedades sintéticas y metabólicas; en condiciones basales, desempeña varias actividades constitutivas que resultan esenciales para la homeostasis normal de los vasos (tabla 11-1). Por tanto, las células endoteliales mantienen una superficie de contacto sangre-tejido no trombógena (hasta que la lesión local exija la coagulación, v. capítulo 4), modulan la resistencia vascular, metabolizan hormonas, regulan la inflamación y repercuten sobre el crecimiento de otros tipos celulares, en especial las células musculares lisas. En la mayoría de las regiones, las uniones interendoteliales son básicamente impermea-

TABLA 11-1 Propiedades de las células endoteliales y su funcionamiento

CONSERVACIÓN DE LA BARRERA DE PERMEABILIDAD

ELABORACIÓN DE REGULADORES ANTICOAGULANTES, ANTITROMBÓTICOS Y FIBRINOLÍTICOS

Prostaciclina
Trombomodulina
Moléculas de tipo heparina
Activador del plasminógeno

ELABORACIÓN DE MOLÉCULAS PROTROMBÓTICAS

Factor de von Willebrand
Factor tisular
Inhibidor del activador del plasminógeno

PRODUCCIÓN DE MATRIZ EXTRACELULAR (COLÁGENO, PROTEOGLUCANOS)

MODULACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO Y LA REACTIVIDAD VASCULAR

Vasoconstrictores: endotelina, ECA
Vasodilatadores: NO, prostaciclina

REGULACIÓN DE LA INFLAMACIÓN Y LA INMUNIDAD

IL-1, IL-6, quimiocinas
Moléculas de adhesión: VCAM-1, ICAM, selectina E, selectina P
Antígenos de histocompatibilidad

REGULACIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR

Estimuladores del crecimiento: PDGF, CSF, FGF
Inhibidores del crecimiento: heparina, TGF-β

OXIDACIÓN DEL LDL

CSF, factor estimulador de colonias; ECA, enzima convertidora de la angiotensina; FGF, factor de crecimiento de los fibroblastos; IL, interleucina; LDL, lipoproteína de baja densidad; NO, óxido nítrico; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas; TGF-β, factor de crecimiento transformante β.

bles. Sin embargo, las uniones íntimas de las células endoteliales pueden relajarse bajo la influencia de factores hemodinámicos (p. ej., una presión arterial alta) y/o productos vasoactivos (p. ej., la histamina en la inflamación), lo que determina una inundación de los tejidos adyacentes por electrólitos y proteínas; en los estados inflamatorios, incluso los leucocitos pueden escapar entre las células endoteliales adyacentes (v. capítulo 2).

Aunque las células endoteliales comparten numerosos atributos generales, las poblaciones que revisten las diversas porciones del árbol vascular (los grandes vasos frente a los capilares, las arterias frente a las venas) poseen un repertorio transcripcional y un comportamiento definidos.⁹ También hay una variabilidad fenotípica considerable según el lugar anatómico en cuestión. Así, las células endoteliales de los sinusoides hepáticos o de los glomérulos renales están perforadas (tienen *orificios*, se supone que para facilitar la filtración), mientras que en el sistema nervioso central (con las células perivasculares asociadas) crean una barrera hematoencefálica impermeable.

Las células endoteliales íntegras desde el punto de vista estructural son capaces de responder a diversos estímulos fisiopatológicos mediante la adaptación de sus funciones habituales (constitutivas) y la expresión de las propiedades recién adquiridas (inducibles): un proceso denominado *activación endotelial* (fig. 11-2).^{10,11} Entre los inductores de este fenómeno figuran las citocinas y los productos bacterianos, que provocan inflamación y shock séptico (v. capítulo 2); las sobrecargas hemodinámicas y los derivados lipídicos, elementos cardinales en la patogenia de la aterosclerosis (v. más adelante); los productos finales de la glucosilación avanzada (importantes en la diabetes, v. capítulo 24); así como los virus, los componentes del complemento y la hipoxia.

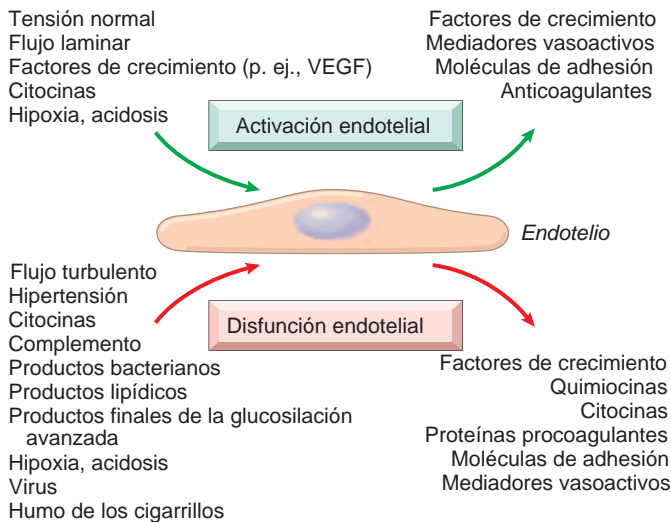


FIGURA 11-2 Respuestas de las células endoteliales a los estímulos ambientales. Ciertas señales (p. ej., el flujo laminar y las concentraciones constantes de los factores de crecimiento) conducen a la activación estable de las células endoteliales que mantiene una superficie de contacto no trombótica con el tono conveniente de las células musculares lisas. La presencia de mediadores patológicos o la estimulación excesiva por vías fisiológicas normales (p. ej., un aumento de las citocinas inflamatorias) puede motivar una disfunción de las células endoteliales. VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular.

A su vez, las células endoteliales activadas expresan moléculas de adhesión (v. capítulo 2), y generan citocinas y quimiocinas, factores de crecimiento, moléculas vasoactivas que propician la vasoconstricción o la vasodilatación, moléculas del complejo principal de histocompatibilidad, las fracciones procoagulante y anticoagulante, y toda una diversidad de productos activos desde el punto de vista biológico. Las células endoteliales influyen sobre la reactividad vascular de las células musculares lisas subyacentes por medio de la producción de factores relajantes (p. ej., óxido nítrico [NO]) e inductores de la contractilidad (p. ej., endotelina).¹² El funcionamiento normal del endotelio se caracteriza por un equilibrio entre estas respuestas.

La *disfunción endotelial* se define como una alteración del fenotipo que deteriora la reactividad inmunitaria o induce la aparición de

una superficie trombógena o anormalmente adhesiva para las células inflamatorias. Este proceso es responsable, al menos en parte, de iniciar la formación del trombo, la aterosclerosis y las lesiones vasculares de la hipertensión y de otros trastornos. Determinadas formas de disfunción de las células endoteliales son de comienzo rápido (en cuestión de minutos), reversibles y evolucionan con independencia de la síntesis de nuevas proteínas (p. ej., la contracción de las células endoteliales provocada por la histamina y otros mediadores vasoactivos que abren huecos en el endotelio de las vénulas, v. capítulo 2). Otros cambios se relacionan con alteraciones de la expresión génica y la síntesis proteínica, y pueden tardar horas o incluso días en producirse.

Células musculares lisas vasculares. Como elemento celular predominante en la media vascular, las células musculares lisas desempeñan un cometido importante en la reparación normal de los vasos y en ciertos procesos patológicos, como la aterosclerosis. Estas células tienen la capacidad de proliferar al recibir los estímulos adecuados; también pueden sintetizar colágeno, elastina y proteoglicanos de la MEC y elaborar factores de crecimiento y citocinas. Asimismo, son las responsables de la vasoconstricción o dilatación que sucede como respuesta a las acciones fisiológicas o farmacológicas.

Las funciones migratoria y proliferativa de las células musculares lisas están reguladas por los activadores y los inhibidores del crecimiento. Entre los primeros figuran el PDGF, así como la endotelina 1, la trombina, el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), el interferón γ (IFN- γ) y la interleucina 1 (IL-1). Los segundos incluyen los sulfatos de heparano, el óxido nítrico y el TGF- β . Otros reguladores son el sistema de la renina-angiotensina (p. ej., la angiotensina II), las catecolaminas, el receptor estrogénico y la osteopontina, un componente de la MEC.¹³

Engrosamiento de la íntima: una respuesta estereotipada a la lesión vascular. La lesión vascular, desde la pérdida de células endoteliales a una sencilla disfunción, estimula el crecimiento de las células musculares lisas y la síntesis de la matriz asociada que engruesa la íntima. La curación de los vasos dañados es análoga al proceso de cicatrización que acontece en otros tejidos lesionados (v. capítulo 3); en los vasos, da lugar a la formación de una *neointima*. Durante su evolución, las células endoteliales que recubren las zonas desnudas pueden desplazarse desde las regiones indemnes contiguas o proceder de sus precursores circulantes.¹⁴ Las células musculares lisas de la

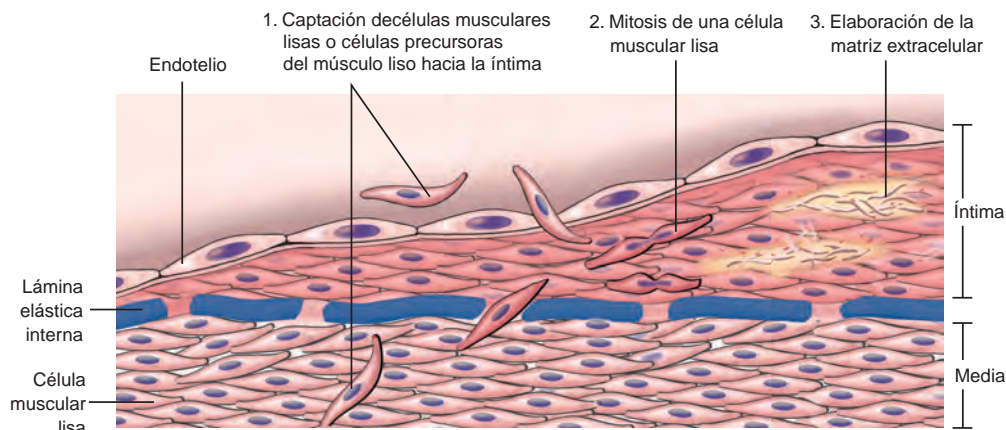


FIGURA 11-3 Esquema sobre el engrosamiento de la íntima, que pone de relieve la migración de las células musculares lisas y su proliferación en la íntima, con la síntesis asociada de la MEC. Las células musculares lisas de la íntima pueden proceder de la media subyacente o ser reclutadas a partir de sus precursores circulantes; aparecen de un color diferente a las células de la media para recalcar que sus propiedades fenotípicas de proliferación, síntesis y ausencia de contractilidad las distinguen de las células musculares lisas de la media. (Modificado y redibujado a partir de Schoen FJ: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 254.)

media o las células precedentes del músculo liso también emigran hacia la íntima, proliferan y sintetizan MEC de forma muy similar a los fibroblastos que infiltran una herida (fig. 11-3). Es típico de la neointima resultante estar cubierta del todo por células endoteliales. Esta reacción sucede en todo tipo de alteración o disfunción vascular, sea cual sea su causa. *Por tanto, el engrosamiento de la íntima es la respuesta estereotipada de la pared vascular ante cualquier agresión.*

Debería insistirse en que el fenotipo de las células musculares lisas de la neointima difiere del correspondiente a las de la media; estas células nuevas no se contraen, pero tienen la capacidad de dividirse. A pesar de que durante mucho tiempo se ha creído que estos elementos de la neointima procedían de la desdiferenciación de células musculares lisas emigradas desde la media subyacente, cada vez hay más pruebas de que al menos una parte proceden de células precursoras circulantes.¹⁴⁻¹⁷ Las actividades de migración, proliferación y síntesis de las células musculares lisas de la íntima se encuentran sometidas a la regulación fisiológica por productos derivados de las plaquetas, las células endoteliales y los macrófagos, así como de los factores activados de la coagulación y el complemento. El PDGF, la endotelina 1, la trombina, el FGF, el IFN- γ y la IL-1 estimulan a las células musculares lisas de la neointima, mientras que los sulfatos de heparano, el óxido nítrico y el TGF- β son antagonistas de su crecimiento.

Con el paso del tiempo y el restablecimiento y/o la normalización de la capa endotelial, las células musculares lisas de la íntima pueden regresar a su estado no proliferante. Sin embargo, la respuesta cicatricial deja un engrosamiento permanente en dicha capa. Con la persistencia o la recidiva de las agresiones, el espesor excesivo adquirido puede ocasionar un estrechamiento o una estenosis de los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre (p. ej., la aterosclerosis; v. más adelante), que obstruya la perfusión del tejido distal. Como observación final, es importante recordar que el engrosamiento de la íntima también se produce en arterias normales durante los procesos de maduración o de envejecimiento. Por ejemplo, en las coronarias del adulto muchas veces la íntima y la media tienen un espesor más o menos semejante. Este cambio de la íntima vinculado a la edad carece específicamente de consecuencias, en parte debido a que una remodelación compensatoria del vaso hacia el exterior determina pocos cambios en el diámetro luminal;¹⁸ también confirma que no todo engrosamiento de la íntima es el anuncio de una enfermedad.

Vasculopatía hipertensiva

Las presiones sanguíneas tisulares sistémicas y locales deben mantenerse dentro de un intervalo estrecho para evitar la aparición de consecuencias perjudiciales. Unas presiones bajas (*hipotensión*) generan una perfusión insuficiente de los órganos y pueden dar lugar a una disfunción o a la muerte de los tejidos. En cambio, las presiones altas (*hipertensión*) pueden dañar los vasos y los órganos de destino.

Lo mismo que la estatura y el peso, la presión sanguínea es una variable que sigue una distribución continua y sus efectos nocivos aumentan de manera continua a medida que estos valores se elevan; no hay ningún límite rígido que sirva como umbral para marcar el nivel que distinga una situación peligrosa de otra segura. No obstante, según el National Heart, Lung, and Blood Institute de EE. UU., una presión diastólica mantenida por encima de 89 mmHg o una cifra sistólica superior a 139 mmHg, conllevan un mayor riesgo cuantificable de aterosclerosis, y por tanto se cree que representan una hipertensión apreciable desde el punto de vista clínico. Tanto los valores sistólicos como los diastólicos son importantes para determinar el riesgo cardiovascular.¹⁹ Con ambos criterios, más o

menos el 25% de las personas pertenecientes a la población general son hipertensas. Sin embargo, hay que subrayar que estos niveles de corte son un tanto arbitrarios y en los pacientes que presenten otros factores de riesgo para contraer una vasculopatía, como la diabetes, se aplican unos umbrales más bajos.

Aunque en la actualidad se entienden mejor las vías moleculares que regulan la presión sanguínea normal,^{20,21} los mecanismos que producen una hipertensión permanecen básicamente desconocidos en la mayoría de las personas. En concreto, para aquellos que padecen una «hipertensión esencial», sólo se puede afirmar que se trata de un trastorno multifactorial, que deriva de los efectos combinados de múltiples polimorfismos genéticos junto a la interacción con los factores ambientales.^{22,23}

La prevalencia y la vulnerabilidad frente a las complicaciones de la hipertensión aumentan con la edad; también son más altas en los estadounidenses de raza negra. Tal como veremos más adelante, este fenómeno es uno de los principales factores de riesgo para la aterosclerosis y también sirve de base a otras muchas enfermedades. Puede provocar, entre otras cosas, hipertrofia e insuficiencia cardíaca (*cardiopatía hipertensiva*, v. capítulo 12), demencia por múltiples infartos (v. capítulo 28), disección de la aorta e insuficiencia renal. Por desgracia, lo normal es que la hipertensión permanezca asintomática hasta un momento tardío de su evolución, e incluso unas presiones acusadamente elevadas pueden pasar desapercibidas por su clínica durante años. Sin tratamiento, en torno a la mitad de los hipertensos fallece por una cardiopatía isquémica (CI) o una insuficiencia cardíaca congestiva, y una tercera parte más por un ictus. El descenso preventivo de la presión sanguínea reduce drásticamente la incidencia y la mortalidad por todas las formas patológicas relacionadas con la hipertensión.

La tabla 11-2 recoge las principales causas de la hipertensión. Una pequeña cantidad de pacientes (aproximadamente el 5%) tienen una enfermedad renal o suprarrenal subyacente (como el hiperaldosteronismo primario, el síndrome de Cushing o el feocromocitoma), un estrechamiento de la arteria renal, en general por una placa ateromatosa (hipertensión de origen vascularrenal) o alguna otra causa identificable (hipertensión secundaria). *Sin embargo, alrededor del 95% de las hipertensiones son idiopáticas; este tipo de hipertensión (también llamada hipertensión esencial) no suele ocasionar problemas a corto plazo.* Una vez normalizada, es compatible con una supervivencia prolongada y asintomática, a no ser que sobrevenga un infarto de miocardio, un accidente cerebrovascular u otras complicaciones.

Un pequeño porcentaje de los hipertensos, tal vez el 5%, muestran un rápido ascenso de la presión sanguínea que, si no se trata, les conduce a la muerte en cuestión de 1 o 2 años. Este síndrome clínico, que recibe el nombre de *hipertensión acelerada o maligna*, se caracteriza por una hipertensión grave (es decir, presiones sistólicas por encima de 200 mmHg y diastólicas superiores a 120 mmHg), insuficiencia renal y hemorragias y exudados retinianos, con edema de papila o no. Puede aparecer en personas antes normotensas, pero es más frecuente que se superponga a una hipertensión benigna preexistente, de tipo esencial o secundaria.^{24,25}

Regulación de la presión sanguínea normal. *La presión sanguínea es una función del gasto cardíaco y de la resistencia vascular periférica (fig. 11-4A), dos variables hemodinámicas influidas por múltiples factores genéticos, ambientales y demográficos.* Los principales aspectos que determinan sus variaciones dentro de una población o entre dos diferentes son la edad, el sexo, el índice de masa corporal y la alimentación, en especial el consumo de sodio.

El gasto cardíaco depende en gran medida de la volemia, que a su vez se ve muy influida por la homeostasis del sodio. La resistencia vascular periférica se determina sobre todo a nivel de las arteriolas y se

TABLA 11-2 Tipos y causas de la hipertensión (sistólica y diastólica)

HIPERTENSIÓN ESENCIAL (90 AL 95% DE LOS CASOS)

HIPERTENSIÓN SECUNDARIA

Renal

Glomerulonefritis aguda
Nefropatía crónica
Poliquistosis renal
Estenosis de la arteria renal
Vasculitis renal
Tumores productores de renina

Endocrina

Hiperfunción corticosuprarrenal (enfermedad de Cushing, hiperaldosteronismo primario, hiperplasia suprarrenal congénita, ingesta de regaliz)
Hormonas exógenas (glucocorticoides, estrógenos [incluidos los generados por la gestación y los anticonceptivos orales], simpaticomiméticos y alimentos que contengan tiramina, e inhibidores de la monoaminooxidasa)
Feocromocitoma
Acromegalia
Hipotiroidismo (mixedema)
Hipertiroidismo (tirotoxicosis)
Provocada por la gestación

Cardiovascular

Coartación de la aorta
Panarteritis nudosa
Aumento del volumen intravascular
Aumento del gasto cardíaco
Rigidez de la aorta

Nerviosa

Psicógena
Hipertensión intracraneal
Apnea del sueño
Agresión intensa, incluida la cirugía

ve supeditada a los factores nerviosos y hormonales. El tono normal de los vasos manifiesta el equilibrio entre los condicionantes humorales vasoconstrictores (como la angiotensina II, las catecolaminas y la endotelina) y vasodilatadores (como las cininas, las prostaglandinas y el NO). Los vasos de resistencia también exhiben una *autorregulación*, a través de la cual el aumento del flujo sanguíneo desencadena una vasoconstricción para proteger contra la hiperperfusión tisular. Otros factores locales como el pH y la hipoxia, así como los sistemas adrenérgicos α y β , cuya acción repercute sobre la frecuencia cardíaca, la contracción del corazón y el tono vascular, también pueden ser importantes para la regulación de la presión arterial. El funcionamiento integrado de todos estos sistemas garantiza una perfusión suficiente para todos los tejidos, pese a las diferencias regionales entre sus demandas.

Los riñones cumplen una misión importante en la regulación de la presión arterial sanguínea del modo siguiente (fig. 11-4B):

- A través del sistema de la renina-angiotensina, el riñón actúa sobre la resistencia periférica y sobre la homeostasis del sodio. La renina se segrega en las células yuxttaglomerulares del riñón como respuesta al descenso de la presión sanguínea. Su presencia convierte el *angiotensinógeno plasmático* en *angiotensina I*, que a continuación se transforma en *angiotensina II* por la intervención de la enzima convertidora de la angiotensina. Esta angiotensina II eleva la presión sanguínea al incrementar la resistencia periférica (por su acción directa sobre las células musculares lisas de

los vasos) y la volemia (al estimular la secreción de aldosterona y aumentar la reabsorción de sodio en el túbulo distal).

- El riñón también produce toda una serie de sustancias relajantes vasculares o antihipertensivas (como las prostaglandinas y el NO), que se supone que contrarrestan los efectos vasopresores de la angiotensina.
- Cuando baja la volemia, disminuye la *filtración glomerular*, lo que potencia la reabsorción de sodio en los túbulos proximales, mecanismo que sirve para conservar el sodio y ampliar el volumen sanguíneo.
- Los *factores natriuréticos*, como los péptidos natriuréticos segregados por el miocardio auricular y ventricular como reacción frente al incremento de la volemia, inhiben la reabsorción de sodio en los túbulos distales y de este modo aumentan la excreción de sodio y la diuresis. Estos péptidos también inducen vasodilatación y se puede considerar que representan los inhibidores endógenos del sistema de la renina-angiotensina.

Mecanismos de la hipertensión esencial. Los factores genéticos desempeñan una clara función en la determinación de los niveles de presión arterial, tal como ponen de manifiesto los trabajos que comparan sus valores en gemelos monocigóticos y dicigóticos, lo mismo que otros tipos de estudios genealógicos, como las comparaciones entre los miembros emparentados genéticamente y los adoptados de una misma familia. Por ende, varios trastornos monogénicos generan formas relativamente infrecuentes de hipertensión (e hipotensión) al modificar la reabsorción neta de sodio en el riñón. La importancia del equilibrio sódico queda realizada si se tiene en cuenta que los riñones filtran 170 l de plasma diarios, que contienen 23 moles de sal; en una alimentación típica que aporte 100 mEq de sodio, esto significa que el 99,5% de la sal filtrada debe reabsorberse. Más o menos el 98% del sodio filtrado se reabsorbe por medio de los diversos canales iónicos, intercambiadores y transportadores que están activos de manera constitutiva y no se encuentran sometidos a ningún mecanismo regulador. La absorción del 2% restante tiene lugar a través del canal epitelial del Na^+ (CENa), proceso estrictamente controlado por el sistema de la renina-angiotensina en el túbulo colector cortical; es esta vía de reabsorción la que condiciona el balance neto del sodio.²⁶

Los trastornos monogénicos provocan formas graves, pero infrecuentes de hipertensión según diversos mecanismos. Los principales son los siguientes:

- Defectos genéticos que atañen a las enzimas participantes en el metabolismo de la aldosterona (p. ej., la sintasa de aldosterona, la 11β -hidroxilasa o la 17α -hidroxilasa). Esto da lugar a un aumento de la secreción de aldosterona, una mayor reabsorción de sal y agua, una expansión del volumen plasmático y, en definitiva, una hipertensión.
- Mutaciones que afectan a las proteínas encargadas de influir sobre la reabsorción del sodio. Por ejemplo, la forma moderadamente grave de hipertensión sensible a la sal, llamada *síndrome de Liddle*, está ocasionada por mutaciones en una proteína del canal epitelial de Na^+ que propician un aumento de su reabsorción en el túbulo distal inducida por la aldosterona.

Las variaciones hereditarias de la presión arterial también pueden depender de los efectos acumulativos suscitados por los polimorfismos en diversos genes que influyen sobre sus valores. Por ejemplo, la predisposición a padecer una hipertensión esencial se ha puesto en relación con las modificaciones en los genes que codifican los componentes del sistema de la renina-angiotensina: existe una

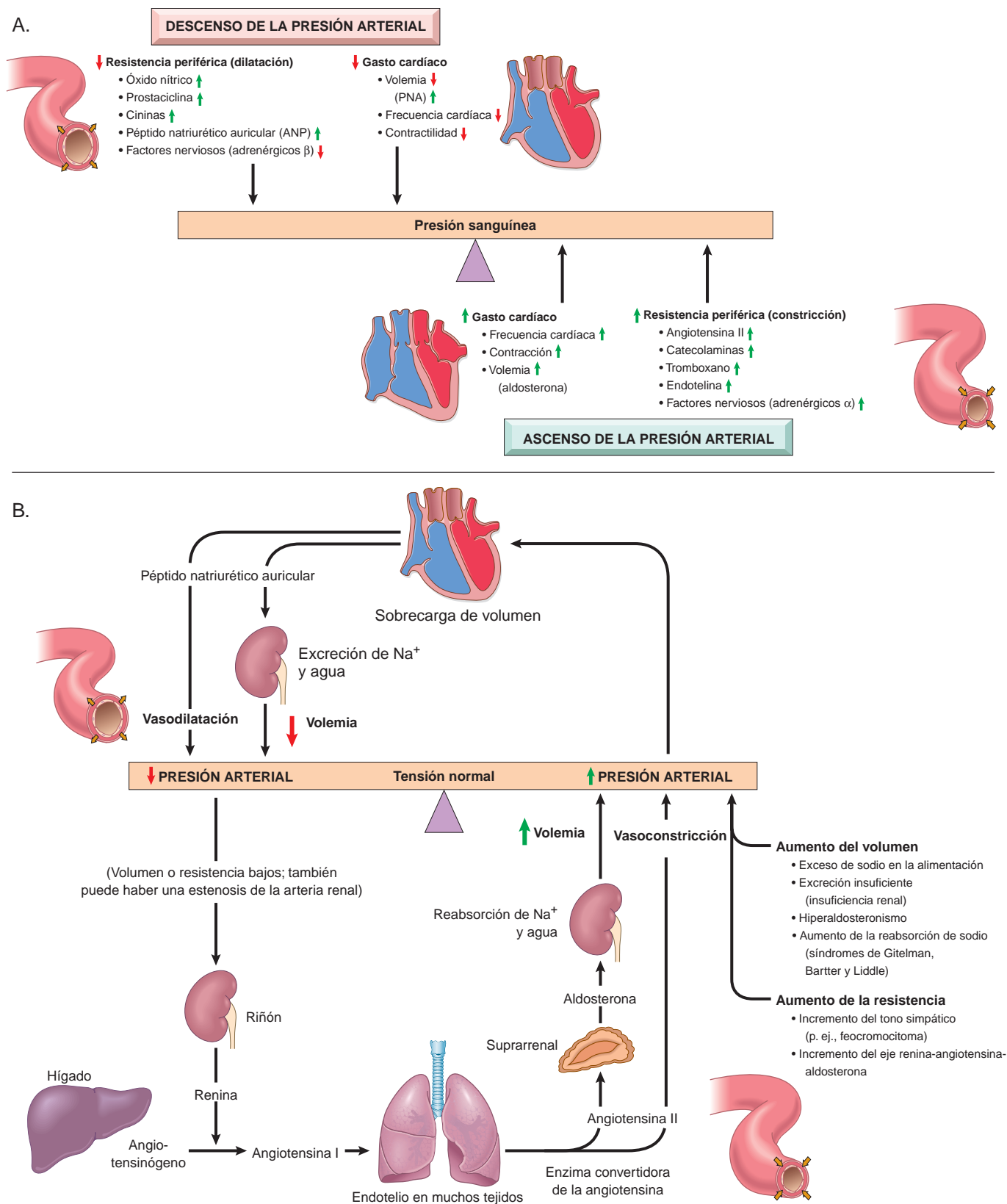


FIGURA 11-4 Regulación de la presión arterial. **A.** Funciones críticas desempeñadas por el gasto cardíaco y la resistencia periférica en la modulación de la presión arterial. **B.** Interacción de la renina-angiotensina-aldosterona con el péptido natriurético auricular para mantener la homeostasis de la presión arterial.

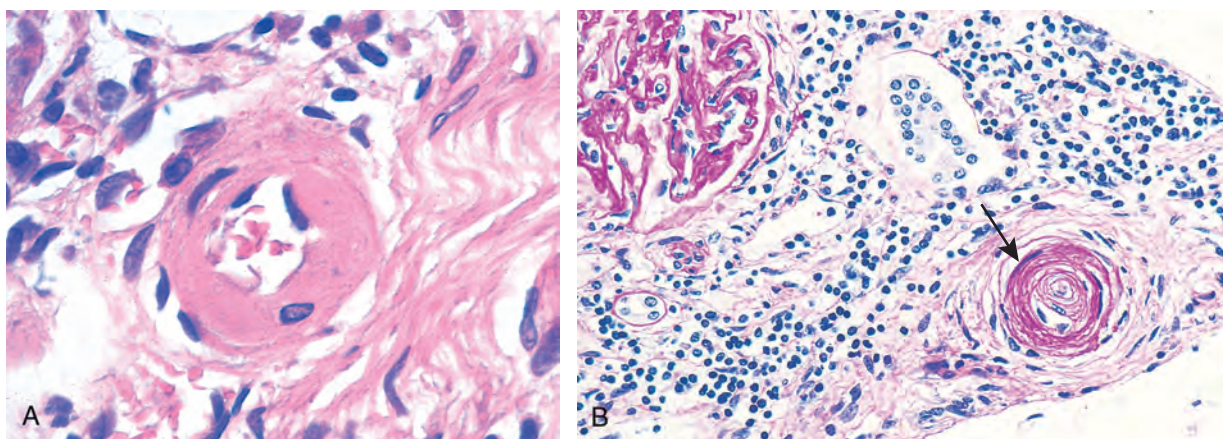


FIGURA 11-5 Patología de los vasos en la hipertensión. **A.** Arterioesclerosis hialina. La pared de la arteriola está engrosada al aumentar la sedimentación de las proteínas (hialinización), y la luz se encuentra notablemente estrechada. **B.** Arterioesclerosis hiperplásica (en capas de cebolla; *flecha*) que provoca una obstrucción de la luz (*flecha*; tinción con ácido peryódico de Schiff). (Por cortesía de Helmut Rennke, M.D., Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

asociación entre la hipertensión y ciertos polimorfismos del locus correspondiente al angiotensinógeno y al receptor de angiotensina. Las variantes genéticas del sistema de la renina-angiotensina pueden realizar su contribución a las famosas diferencias raciales en la regulación de la presión sanguínea.

La *reducción de la excreción renal de sodio* en presencia de una presión arterial normal puede representar un fenómeno desencadenante clave de la hipertensión esencial y, más aún, una vía común final en la patogenia de este trastorno. Esta disminución de la excreción de sodio puede dar lugar sucesivamente a un aumento del volumen de líquido y del gasto cardíaco, y una vasoconstricción periférica, que acabe elevando la presión sanguínea. En su punto de ajuste más alto, los riñones excretarían la cantidad suficiente de sodio extra como para igualar su consumo e impedir una mayor retención de líquidos. Por tanto, se alcanzaría un estado en la excreción de sodio alterado pero estable («reajuste de la natriuresis por presión»), aunque a expensas de un ascenso de la presión sanguínea.

Las *influencias vasoconstrictoras*, como los factores que producen vasoconstricción o los estímulos que provocan cambios estructurales en la pared vascular, pueden ocasionar un aumento de la resistencia periférica e intervenir también en la hipertensión primaria. Además, las acciones vasoconstrictoras prolongadas o repetidas podrían originar un engrosamiento y rigidez de los vasos afectados.

Los *factores ambientales* pueden modificar la repercusión de los determinantes genéticos. El estrés, la obesidad, el tabaquismo, la inactividad física y el consumo masivo de sal son otros tantos aspectos implicados como factores exógenos de la hipertensión. En concreto, las pruebas que vinculan la cantidad del aporte alimentario de sodio con la prevalencia de la hipertensión en diversos grupos de población son especialmente impresionantes. Es más, tanto en la hipertensión esencial como en la secundaria, la ingesta copiosa de sal exagera la situación.

En resumen, la hipertensión esencial es un trastorno complejo y multifactorial. Aunque en ciertos casos poco frecuentes, un trastorno monogénico puede ser el responsable de la hipertensión, no parece probable que tales mutaciones constituyan una causa fundamental de las formas esenciales. Es más fácil que su aparición obedezca a las interacciones entre las mutaciones o los polimorfismos de diversos locus que influyen sobre la presión sanguínea y toda una serie de factores ambientales (p. ej., el estrés o el consumo de sal). Las formas mendelianas de hipertensión e hipotensión son raras, pero ayudan

a comprender las vías y los mecanismos que regulan la presión arterial y pueden contribuir a delimitar los objetivos racionales de una intervención terapéutica. La hipertensión mantenida exige la participación del riñón, que en condiciones normales reacciona ante su presencia mediante la eliminación de sal y agua. En la actualidad no se conocen los genes que predisponen a padecer una hipertensión esencial en las poblaciones a gran escala, pero perfectamente pueden intervenir aquellos que rigen las respuestas al aumento de la cantidad de sodio en el riñón, las concentraciones de sustancias vasotensoras, la reactividad de las células musculares lisas vasculares frente a los productos vasoconstrictores o el crecimiento de estas células. En la hipertensión ya consolidada, el incremento tanto de la volemia como de la resistencia periférica contribuye al aumento de la presión.

Patogenia de la hipertensión secundaria. En muchas de las formas secundarias de hipertensión, se conocen razonablemente bien las vías subyacentes a su aparición. Por ejemplo, en la *hipertensión arterial vascularrenal*, la estenosis de la arteria renal provoca un descenso del flujo glomerular y de la presión en la arteriola aferente al glomérulo. Esto: 1) genera una secreción de renina, lo que desencadena la vasoconstricción y la elevación de la resistencia periférica mediada por la angiotensina II, y 2) aumenta la reabsorción de sodio y, por tanto, la volemia por el mecanismo de la aldosterona. El hiperaldosteronismo primario es una de las causas más frecuentes de hipertensión secundaria (v. capítulo 24).

PATOLOGÍA VASCULAR EN LA HIPERTENSIÓN

La hipertensión no sólo acelera la aterogenia (v. más adelante), sino que también provoca cambios degenerativos en las paredes de las arterias grandes y medianas, que pueden dar lugar a una disección de la aorta y a una hemorragia cerebrovascular.

Morfología

La hipertensión está relacionada con dos formas de enfermedad de los pequeños vasos sanguíneos: la arterioesclerosis hialina y la arterioesclerosis hiperplásica.

Arterioesclerosis hialina. Las arteriolas muestran un engrosamiento hialino homogéneo de color rosa, con un estrechamiento

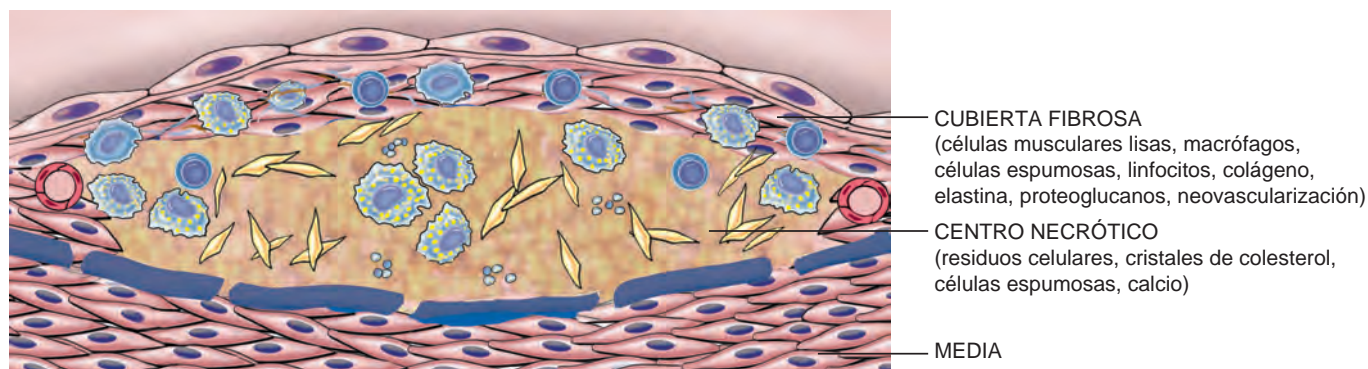


FIGURA 11-6 Principales componentes de una placa aterosclerótica bien desarrollada en la íntima por encima de una media íntegra.

asociado de la luz (fig. 11-5A). Estos cambios se producen por la salida de proteínas plasmáticas a través de las células endoteliales alteradas y por un aumento en la síntesis de matriz por las células musculares lisas secundario a la sobrecarga hemodinámica prolongada. Aunque los vasos de los ancianos (normotensos o hipertensos) también manifiestan a menudo una arterioesclerosis hialina, en las personas con hipertensión el proceso es más generalizado y grave. En este sentido, las mismas lesiones representan un rasgo habitual de la microangiopatía diabética; en este caso, la etiología subyacente es la disfunción de las células endoteliales inducida por la hiperglucemia (v. capítulo 24). En la **nefroesclerosis** debida a una hipertensión crónica, el estrechamiento arteriolar correspondiente a la arterioesclerosis hialina produce un deterioro difuso del riego sanguíneo renal y origina las cicatrices glomerulares (v. capítulo 20).

Arterioesclerosis hiperplásica. Esta lesión aparece en la hipertensión grave (maligna); los vasos exhiben «lesiones en capas de cebolla», caracterizadas por un engrosamiento de las paredes en láminas concéntricas y un estrechamiento de la luz (fig. 11-5B). Las láminas constan de células musculares lisas con unas membranas basales engrosadas por reduplicación; en la hipertensión maligna, van acompañadas de depósitos fibrinoides y necrosis de las paredes vasculares (**arteriolitis necrosante**), sobre todo en el riñón.

Arterioesclerosis

La palabra *arterioesclerosis* significa literalmente «endurecimiento de las arterias»; se trata de un término genérico que refleja el engrosamiento de la pared arterial y su pérdida de elasticidad. Existen tres patrones generales, con diversas consecuencias clínicas y anatomopatológicas:

- La **arterioesclerosis** afecta a las arterias pequeñas y las arteriolas, y puede ocasionar una lesión isquémica distal. Sus variantes anatómicas, la hialina y la hiperplásica, se estudiaron antes en relación con la hipertensión.
- La **esclerosis de la media de Mönckeberg** se caracteriza por unos depósitos calcícos en las arterias musculares que suelen darse en personas mayores de 50 años. Su composición puede experimentar una transformación metaplásica en hueso. No obstante, las lesiones no invaden la luz del vaso y en general carecen de trascendencia clínica.

- La **ateroesclerosis**, cuyas raíces griegas quieren decir «papilla» y «endurecimiento», es la configuración más frecuente e importante en la clínica, y a continuación va a exponerse con detalle.

Ateroesclerosis

La aterosclerosis se caracteriza por unas lesiones de la íntima llamadas *ateromas* (o también *placas ateromatosas* o *ateroescleróticas*) que sobresalen hacia la luz de los vasos. Cada placa ateromatosa corresponde a una lesión elevada con un núcleo grumoso, amarillo y blando, integrado por lípidos (en especial colesterol y ésteres de colesterol), revestido por una cubierta fibrosa de color blanco (fig. 11-6). Además de la obstrucción mecánica al flujo sanguíneo, las placas ateroscleróticas pueden romperse, lo que da lugar a una gravísima trombosis vascular; también pueden debilitar la media subyacente y de ese modo conducir a la formación de un aneurisma. La aterosclerosis es la causa de una morbilidad y mortalidad mucho mayor que cualquier otro trastorno en Occidente (más o menos la mitad de todas las muertes). Dado que la arteriopatía coronaria es una manifestación importante de la enfermedad, los datos epidemiológicos relacionados con la mortalidad por aterosclerosis corresponden específicamente a las muertes provocadas por una cardiopatía (v. capítulo 12); en efecto, el infarto de miocardio es el responsable de casi la cuarta parte de los fallecimientos en EE. UU. Una considerable morbilidad y mortalidad también se relaciona con la enfermedad aterosclerótica aórtica y carotídea y por el ictus.

EPIDEMIOLOGÍA

Prácticamente generalizada en la mayor parte de los países industrializados, la aterosclerosis tiene una prevalencia mucho menor en América Central y del Sur, África y partes de Asia. La mortalidad por la cardiopatía isquémica (CI) en EE. UU. figura entre las más elevadas del mundo y es aproximadamente cinco veces más alta que en Japón. No obstante, también ha crecido en este país y ya ocupa el segundo puesto como causa de muerte. Asimismo, los inmigrantes japoneses que adoptan el estilo de vida norteamericano y sus hábitos alimenticios, adquieren la misma predisposición a contraer la aterosclerosis que la población nativa.

La prevalencia y la gravedad de la aterosclerosis y la CI entre las personas y los distintos grupos está vinculada con varios factores de riesgo, unos de tipo constitucional (y, por lo tanto, menos controlables) y otros adquiridos o relacionados con unos comportamientos sobre los que podría intervenir en potencia (tabla 11-3). Los factores de riesgo se han detectado a través de diversos estudios de

TABLA 11-3 Principales factores de riesgo para la aterosclerosis

INMODIFICABLES	
Aumento de la edad	Antecedentes familiares
Sexo masculino	Anomalías genéticas
MODIFICABLES	
Hiperlipidemia	Diabetes
Hipertensión	Proteína C reactiva
Consumo de cigarrillos	

carácter prospectivo entre poblaciones bien delimitadas, por encima de todos el Framingham Heart Study y el Atherosclerosis Risk in Communities Study (fig. 11-7).^{27,28} Los factores de riesgo tienen un efecto multiplicativo; la intervención de dos agrava el peligro más o menos cuatro veces. Cuando hay tres (p. ej., hiperlipidemia, hipertensión y tabaquismo), el índice de infartos de miocardio se incrementa siete veces.

Factores de riesgo constitucionales en la CI. Son la edad, el sexo y la genética.

- La *edad* ejerce un influjo predominante. Aunque la evolución típica de la aterosclerosis es progresiva, no suele llegar a manifestarse en la clínica hasta la madurez o más tarde (v. más adelante). Entre los 40 y los 60 años, la incidencia del infarto de miocardio se quintuplica. La mortalidad por una CI aumenta por cada década que pase incluso en edades avanzadas.
- *Sexo*. A igualdad de condiciones, las mujeres premenopáusicas gozan de una protección relativa contra la aterosclerosis y sus consecuencias en comparación con los hombres de la misma edad. Por tanto, el infarto de miocardio y otras de sus complicaciones son infrecuentes entre ellas si no existen otros factores de riesgo como la diabetes, una hiperlipidemia o una hipertensión grave. Sin embargo, pasada la menopausia aumenta la incidencia de las enfermedades relacionadas con la aterosclerosis, y en la ancianidad de hecho supera a la de los hombres. Aunque desde hace tiempo se ha propuesto la influencia favorable de los estrógenos para explicar su efecto protector, varios estudios clínicos no han logrado poner de manifiesto la utilidad de los tratamientos hormonales para la pre-

vención de las vasculopatías. Tal como se expuso con mayor detalle en el capítulo 9, el efecto ateroprotector de los estrógenos guarda una relación con la edad a la que se inicia el tratamiento. En las posmenopáusicas más jóvenes, la estrogenoterapia disminuye la aterosclerosis coronaria. Este efecto no está tan claro en las mujeres ancianas. Además de la aterosclerosis, el sexo también influye sobre una serie de variables que pueden repercutir sobre las consecuencias de la CI; así, las mujeres muestran diferencias en la hemostasia, la curación del infarto y la remodelación del miocardio.²⁹

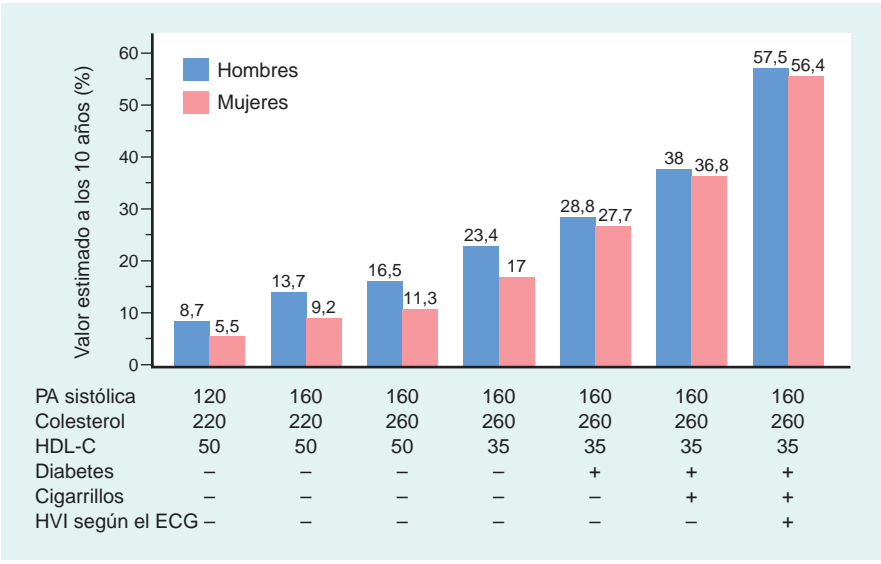
- *Genética*. Los antecedentes familiares constituyen el factor de riesgo independiente más importante para la aterosclerosis. Se han caracterizado muchos trastornos mendelianos asociados a ella, como la hipercolesterolemia familiar (v. capítulo 5). No obstante, estas enfermedades genéticas no explican más que un pequeño porcentaje de los casos. La predisposición familiar perfectamente probada a padecer aterosclerosis y CI suele ser multifactorial, en relación con la herencia de varios polimorfismos genéticos y una acumulación entre los parientes de otros factores de riesgo demostrados, como la hipertensión o la diabetes.³⁰

Factores de riesgo modificables en la CI. Son la hiperlipidemia, la hipertensión, el consumo de cigarrillos y la diabetes.

- La *hiperlipidemia* (y más en concreto la *hipercolesterolemia*) es un factor de riesgo fundamental para la aterosclerosis; incluso si no aparecen los demás, su presencia basta para estimular la formación de la lesión.²⁸ El principal componente del colesterol sérico asociado a un mayor riesgo corresponde a las lipoproteínas de baja densidad (LDL, «colesterol malo»); este es el tipo distribuido hacia los tejidos periféricos. En cambio, las lipoproteínas de alta densidad (HDL, «colesterol bueno») lo movilizan desde los tejidos y lo transportan hacia el hígado para su excreción en la bilis. Por consiguiente, las concentraciones altas de HDL guardan una correlación con el descenso del riesgo.

Lógicamente, las estrategias alimentarias y farmacológicas que reducen las concentraciones de LDL o colesterol sérico total, y/o incrementan las de HDL séricas, son de considerable interés. El consumo elevado de colesterol y grasas saturadas con la comida (presentes en la yema de huevo, las grasas animales y la mantequilla, por ejemplo) incrementa las concentraciones plasmáticas de

FIGURA 11-7 Estimación del riesgo de padecer una arteriopatía coronaria en un plazo de 10 años entre hombres y mujeres hipotéticos de 55 años en función de los factores de riesgo tradicionales (hiperlipidemia, hipertensión, tabaco y diabetes). ECG, electrocardiograma; HDL-C, colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad; HVI, hipertrofia ventricular izquierda; PA, presión arterial. (Tomado de O'Donnell CJ, Kannel WB: Cardiovascular risks of hypertension: lessons from observational studies. J Hypertension 16 [Suppl. 6]:3, 1998, with permission from Lippincott Williams & Wilkins.)



colesterol. Por el contrario, las dietas con poco colesterol y/o una proporción más alta de grasas poliinsaturadas rebaja sus valores. Los ácidos grasos ω -3 (abundantes en los aceites de pescado) son beneficiosos, mientras que las grasas insaturadas *trans* producidas por la hidrogenación artificial de los aceites poliinsaturados (empleados en los alimentos horneados y la margarina) repercuten negativamente sobre las características del colesterol presente. La realización de ejercicio y el consumo moderado de etanol elevan las concentraciones de HDL, mientras que la obesidad y el tabaco las disminuyen.²⁸ Las *estatinas* son un tipo de fármacos que reducen los niveles del colesterol circulante al inhibir la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA)-reductasa, la enzima limitante de la velocidad en la biosíntesis hepática de colesterol.³¹

- La **hipertensión** (v. más atrás) es otro factor de riesgo fundamental para la aterosclerosis; en este caso, influyen tantos los valores sistólicos como los diastólicos. Por sí sola, acentúa el riesgo de CI más o menos un 60% (v. fig. 11-7). Esta es la causa más importante de hipertrofia ventricular izquierda, de ahí que esta última también guarde una relación con la CI.
- El **consumo de cigarrillos** es un factor de riesgo perfectamente confirmado en los varones, y probablemente explica el aumento de la incidencia y la gravedad de la aterosclerosis en las mujeres. El consumo mantenido (durante años) de una cajetilla diaria como mínimo duplica la mortalidad por CI. Su abandono reduce este riesgo considerablemente.
- La **diabetes mellitus** causa hipercolesterolemia (v. capítulo 24) incrementa de forma acusada el riesgo de sufrir aterosclerosis. A igualdad de los demás factores, los diabéticos presentan una incidencia doble de infarto de miocardio. También tienen mayor peligro de padecer un ictus y 100 veces más posibilidades de experimentar una gangrena en las extremidades inferiores ocasionada por la aterosclerosis.

Otros factores de riesgo. Hasta el 20% de los episodios cardiovasculares aparecen sin la presencia de hipertensión, hiperlipidemia, tabaquismo o diabetes. En concreto, más del 75% de los que afectan a mujeres sin otros problemas de salud sucedieron con unas concentraciones de colesterol LDL inferiores a 160 mg/dl (un límite que en general se considera que conlleva un riesgo bajo).³² Está claro que hay otros factores que potencian el riesgo; la valoración de parte de ellos ha irrumpido en la práctica clínica.

- **Inflamación.** La inflamación está presente durante todas las fases de la aterogenia y se encuentra profundamente vinculada a la formación de la placa aterosclerótica y su rotura (v. más adelante). A medida que la importancia del papel causal que representa en la CI cobra un mayor reconocimiento, su evaluación a nivel sistémico ha adquirido trascendencia en la estratificación general del riesgo. Aunque toda una serie de marcadores circulantes guardan una correlación con el riesgo de sufrir una CI, la **proteína C reactiva (PCR)** se ha convertido en uno de los más sencillos y sensibles.³³

La PCR es un reactante de fase aguda sintetizado básicamente en el hígado. Surge en una etapa posterior a varios desencadenantes de la inflamación y participa en la respuesta inmunitaria innata al opsonizar las bacterias y activar el complemento. Cuando se segrega en las células de la íntima aterosclerótica, permite estimular a las células endoteliales locales e inducir un estado pre-trombótico, y también incrementa la adhesividad del endotelio hacia los leucocitos. Pero por encima de todo, predice de manera terminante e independiente el riesgo de infarto de miocardio, ictus, arteriopatía periférica y muerte súbita de origen cardíaco, incluso en el caso de personas aparentemente sanas (fig. 11-8). En efecto,

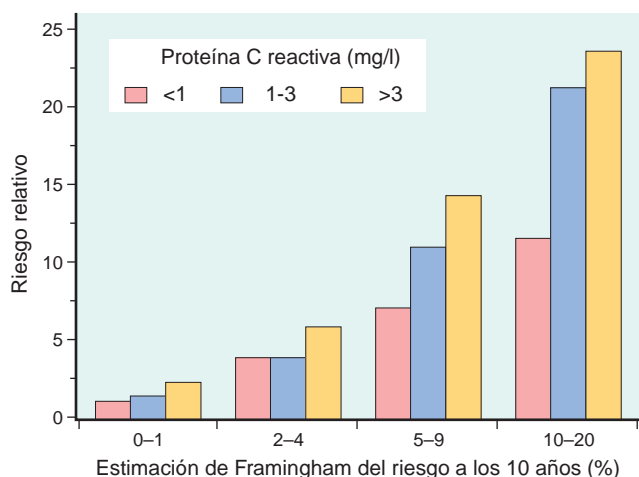


FIGURA 11-8 La proteína C reactiva (PCR) añade información para el pronóstico en todos los planos tradicionales de riesgo identificados por el Framingham Heart Study. El riesgo relativo (eje de ordenadas) alude al peligro de sufrir un episodio cardiovascular (p. ej., un infarto de miocardio). El eje de abscisas representa el riesgo de experimentarlo en un plazo de 10 años a partir de los factores clásicos detectados en el Framingham Study. En cada grupo de «riesgo» de Framingham, los valores de la PCR ofrecen una nueva estratificación de los pacientes. (Adaptado de Ridker PM et al: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Engl J Med 347:1557, 2002.)

la concentración de PCR se ha incorporado hace poco tiempo a los algoritmos para la estratificación del riesgo.³⁴ Curiosamente, a pesar de que todavía no existen pruebas directas de que su descenso reduzca directamente el riesgo cardiovascular, el abandono del tabaco, el adelgazamiento y el ejercicio disminuyen la PCR; más aún, las estatinas bajan los valores de PCR en gran medida con independencia de sus efectos sobre el colesterol LDL.

- **Hiperhomocistinemia.** Los estudios clínicos y epidemiológicos ponen de manifiesto una sólida relación entre las concentraciones séricas totales de homocisteína y la arteriopatía coronaria, la vasculopatía periférica, el ictus y la trombosis venosa.³⁵ El incremento de sus concentraciones puede deberse a un aporte escaso de folato y vitamina B₁₂, aunque aún no existe una clara opinión con relación a si su ingestión suplementaria consigue reducir la incidencia de las enfermedades cardiovasculares. La **homocistinuria**, originada por metabolopatías congénitas poco frecuentes, da lugar a un ascenso de la homocisteína circulante (por encima de 100 μ mol/l) y a una vasculopatía prematura.
- **Síndrome metabólico.** El síndrome metabólico se caracteriza por una serie de alteraciones asociadas a la resistencia a la insulina.³⁶ Aparte de la intolerancia a la glucosa, los pacientes manifiestan hipertensión y obesidad central; es más, se ha propuesto que la señalización anormal del tejido adiposo es lo que motiva el síndrome. La dislipidemia genera una disfunción en las células endoteliales secundaria a la agresión oxidativa más acusada; también existe un estado proinflamatorio sistémico que favorece más la predisposición a una trombosis vascular. Sea cual sea su causa, el síndrome metabólico claramente se asocia a muchos de los factores de riesgo conocidos para la aterosclerosis.
- La **lipoproteína (a)** es una forma modificada de la LDL cuya porción de apolipoproteína B-100 está ligada a la apolipoproteína A. Sus concentraciones se encuentran asociadas al riesgo de sufrir una enfermedad coronaria y cerebrovascular, con independencia de las concentraciones totales de colesterol o LDL.³⁷
- **Factores que influyen sobre la hemostasia.** Varios marcadores de la actividad hemostática y/o fibrinolítica (p. ej., la elevación del

FIGURA 11-9 Evolución de los cambios en la pared arterial según la hipótesis de la respuesta a la lesión. **1**, normal. **2**, lesión endotelial con adhesión de monocitos y plaquetas (estas últimas en los lugares de los que haya desaparecido el endotelio). **3**, migración de monocitos y células musculares lisas hacia la íntima con producción de MEC. **4**, proliferación de células musculares lisas en la íntima con producción de MEC. **5**, placa totalmente formada.

inhibidor del activador del plasminógeno 1) permiten predecir el riesgo de sufrir un episodio aterosclerótico grave, como el infarto de miocardio y el ictus. La trombina, a través de sus efectos procoagulante y proinflamatorio, lo mismo que los factores derivados de las plaquetas, cada vez gozan de un mayor reconocimiento por su contribución fundamental a los trastornos vasculares locales.^{38,39}

- **Otros factores.** Entre los factores asociados a un riesgo menos pronunciado y/o difícil de cuantificar figuran la falta de ejercicio, los estilos de vida competitivos y estresantes (personalidad de «tipo A») y la obesidad (que suele asociarse a la hipertensión, la diabetes, la hipertrigliceridemia y un descenso de las HDL).

PATOGENIA DE LA ATEROESCLEROSIS

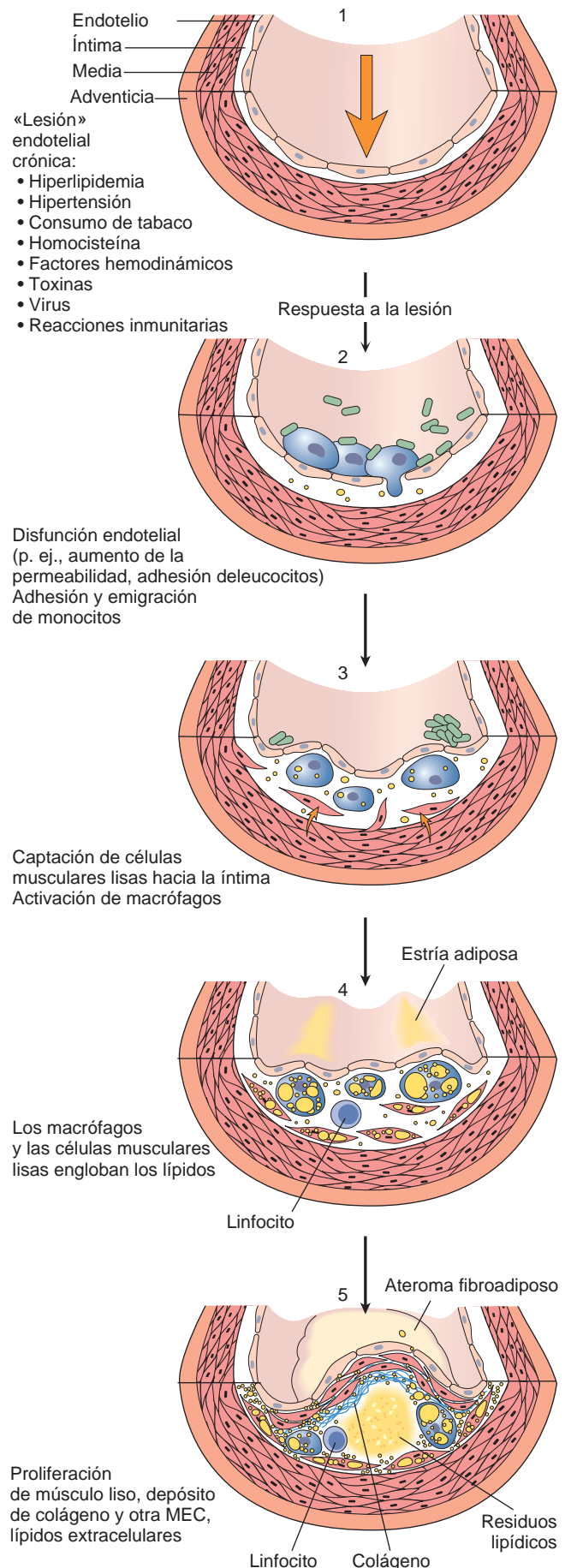
La importancia clínica de la aterosclerosis ha estimulado un enorme interés para entender los mecanismos subyacentes a esta enfermedad y sus complicaciones. Desde el punto de vista histórico, ha habido dos hipótesis predominantes: una destaca la proliferación celular de la íntima, mientras que la otra se centra la formación reiterada de trombos y su organización. El punto de vista actual sobre la aterogenia toma elementos de ambas teorías y también integra los factores de riesgo antes señalados.^{40,41} Con el nombre de *hipótesis de la respuesta a la lesión*,⁴² este modelo contempla la aterosclerosis como una respuesta inflamatoria y cicatricial duradera de la pared arterial ante una lesión del endotelio. La progresión de la alteración se debe a la interacción de las lipoproteínas modificadas, los macrófagos derivados de los monocitos y los linfocitos T con los constituyentes celulares normales de la pared arterial (fig. 11-9). Según estas ideas, la aterosclerosis se produce a partir de los siguientes fenómenos patológicos:

- **Lesión endotelial**, que causa (entre otras cosas) un aumento de la permeabilidad vascular, la adhesión de los leucocitos y una trombosis
- **Acumulación de lipoproteínas** (en especial LDL y sus formas oxidadas) en la pared del vaso
- **Adhesión de los monocitos al endotelio**, seguida de su migración hacia la íntima y su transformación en **macrófagos** y **células espumosas**
- **Adhesión de las plaquetas**
- **Liberación de factores** desde las plaquetas activadas, los macrófagos y las células de la pared vascular, que provoca una **captación de células musculares lisas** a partir de la media o de sus precursores circulantes
- **Proliferación de las células musculares lisas** y **producción de MEC**
- **Acumulación de lípidos** a nivel extracelular y en el interior de las células (macrófagos y células musculares lisas)

A continuación se tratarán con detalle los principales mecanismos de la aterogenia.

Lesión endotelial

La lesión de la célula endotelial representa la piedra angular en la hipótesis de la respuesta a la lesión. La pérdida de endotelio debida a cualquier tipo de lesión (desencadenada experimentalmente por su eliminación mecánica, por las fuerzas hemodinámicas, por el depósito



de inmunocomplejos, por irradiación o por sustancias químicas) da lugar a un engrosamiento de la íntima; los ateromas característicos aparecen cuando el paciente consume una alimentación rica en lípidos. Sin embargo, las primeras lesiones en el hombre comienzan en puntos cuyo *endotelio* se encuentra *íntegro* desde el punto de vista estructural. Así pues, bajo la aterosclerosis humana, lo que subyace es una *disfunción endotelial*; en este contexto, las células endoteliales afectadas muestran una mayor permeabilidad, un fomento de la adhesividad leucocítica y una alteración de la expresión génica.

No se conocen por completo cuáles son las vías y los factores específicos que intervienen en la disfunción de las células endoteliales al inicio de la aterosclerosis; entre las causas responsables figuran la hipertensión, la hiperlipidemia, las toxinas contenidas en el humo de los cigarrillos, la homocisteína y hasta los agentes infecciosos. Las citocinas inflamatorias (p. ej., el factor de necrosis tumoral [TNF]) también pueden estimular los patrones proaterógenos de expresión génica en la célula endotelial. Sin embargo, las dos causas más importantes de disfunción endotelial son los trastornos hemodinámicos y la hipercolesterolemia.

Trastornos hemodinámicos. La importancia de la turbulencia hemodinámica en la aterogenia queda ejemplificada en la observación de que las placas tienden a situarse en los orificios de salida de los vasos, los puntos de ramificación y a lo largo de la pared posterior de la aorta abdominal, donde existen patrones de circulación alterados.⁴³ Además, los estudios *in vitro* ponen de manifiesto que el flujo laminar no turbulento en el sistema vascular normal lleva a la inducción de genes endoteliales cuyos productos (p. ej., la superóxido-dismutasa antioxidante) *protegen* contra la aterosclerosis. Estos genes «ateroprotectores» podrían explicar la distribución nada aleatoria de las primeras lesiones ateroscleróticas.¹¹

Lípidos. Los lípidos siguen un transporte peculiar a través del torrente circulatorio, ligados a unas apoproteínas específicas (formando complejos lipoproteínicos). Las *dislipoproteinemias* pueden derivar de mutaciones que modifiquen las apoproteínas o los receptores celulares de las lipoproteínas,⁴⁴ o surgir a raíz de otros trastornos que influyan sobre las concentraciones circulantes de lípidos (p. ej., el síndrome nefrótico, el alcoholismo, el hipotiroidismo o la diabetes mellitus).⁴⁵ Las alteraciones más frecuentes de las lipoproteínas entre la población general (en definitiva, presentes en muchas personas que han sobrevivido a un infarto de miocardio) son las siguientes: 1) aumento de la cantidad de colesterol LDL; 2) disminución de la cantidad de colesterol HDL, y 3) ascenso de la cantidad de la lipoproteína (a) anómala (v. más arriba).

Los datos que implican a la hipercolesterolemia en la aterogenia incluyen las siguientes observaciones:

- Los lípidos predominantes en las placas ateromatosas son el colesterol y los ésteres de colesterol.
- Los defectos genéticos de la captación y el metabolismo de las lipoproteínas que originan una hiperlipoproteinemia están asociados a una aterosclerosis acelerada. Por tanto, la hipercolesterolemia familiar homocigótica, ocasionada por un defecto en los receptores de LDL y una absorción insuficiente de LDL por el hígado (v. capítulo 5) puede acabar en un infarto de miocardio antes de los 20 años de edad. En este mismo sentido, la aterosclerosis acelerada se observa en modelos con animales que llevan deficiencias en apolipoproteínas o receptores de LDL provocadas por manipulación genética.
- Otros trastornos genéticos o adquiridos (p. ej., la diabetes mellitus o el hipotiroidismo) que generan una hipercolesterolemia conducen a una aterosclerosis prematura.
- Los análisis epidemiológicos ponen de manifiesto una correlación apreciable entre la gravedad de la aterosclerosis y las concentraciones plasmáticas totales de colesterol o LDL.

- El descenso del colesterol sérico mediante la alimentación o los fármacos frena la velocidad de progresión de la aterosclerosis, determina el retroceso de algunas placas y reduce el riesgo de sufrir un episodio cardiovascular.

La hiperlipidemia contribuye a la aterogenia a través de los siguientes mecanismos:

- La hiperlipidemia crónica, en especial la hipercolesterolemia, puede perturbar directamente el funcionamiento de las células endoteliales al aumentar la producción local de radicales libres del oxígeno; estos últimos son capaces de dañar los tejidos y acelerar la degradación del óxido nítrico, lo que atenúa su actividad vasodilatadora.
- Con la hiperlipidemia crónica, las lipoproteínas se acumulan en la íntima. Estos lípidos resultan *oxidados* por la acción de los radicales libres del oxígeno generados a nivel local por los macrófagos o las células endoteliales. Los macrófagos ingieren las LDL oxidadas por medio de un *receptor barredor*, diferente al receptor de LDL, y así quedan acumuladas en los fagocitos, que desde ese momento reciben el nombre de *células espumosas*. Además, las LDL oxidadas estimulan la liberación de factores de crecimiento, citocinas y quimiocinas por parte de las células endoteliales y los macrófagos, lo que potencia la recolección de monocitos hacia las lesiones. Por último, su presencia es citotóxica para las células endoteliales y las células musculares lisas, y en el primer caso puede desencadenar su disfunción. La importancia de las LDL oxidadas para la aterogenia viene confirmada por el hecho de que se acumulan en el interior de los macrófagos durante cualquier fase en la formación de la placa.

Inflamación. Las células y las vías de la inflamación colaboran en el inicio, el avance y las complicaciones de las lesiones ateroscleróticas.^{41,46} Aunque los vasos normales no se unen a las células inflamatorias, pronto en la aterogenia las células endoteliales alteradas de las arterias expresan moléculas de adhesión que fomentan la adhesión de los leucocitos; en particular, la molécula de adhesión de las células vasculares 1 (VCAM-1) se pega a los monocitos y los linfocitos T. Una vez que estas células han quedado ligadas al endotelio, emigran hacia la íntima bajo la influencia de las quimiocinas locales.

- Los monocitos se transforman en macrófagos y rodean con gran avidez a las lipoproteínas, entre ellas las LDL oxidadas. La atracción y diferenciación de los monocitos en macrófagos (y a la larga en células espumosas) en teoría resulta protectora, pues estas células suprimen las partículas lipídicas perjudiciales en potencia. Sin embargo, las LDL oxidadas amplían la activación de los macrófagos y la producción de citocinas (p. ej., TNF). Esto dispara más la adhesión de los leucocitos y la fabricación de quimiocinas (p. ej., la proteína quimiotáctica de los monocitos 1), lo que crea un estímulo para la captación de nuevas células inflamatorias mononucleares. Los macrófagos activados también generan especies reactivas del oxígeno que acrecientan la oxidación de las LDL y elaboran factores de crecimiento que avivan la proliferación de las células musculares lisas.
- Los linfocitos T atraídos hacia la íntima interaccionan con los macrófagos y pueden dar lugar a un estado de inflamación crónica. No está claro si responden a antígenos específicos (p. ej., bacterianos o víricos, las proteínas del choque térmico [véase más adelante] o lipoproteínas y constituyentes modificados de la pared arterial) o el medio inflamatorio local produce su activación inespecífica. En cualquier caso, los linfocitos T activados en las lesiones de la íntima en fase de crecimiento elaboran citocinas inflamatorias

(p. ej., IFN- γ), capaces de estimular a los macrófagos, así como a las células endoteliales y las células musculares lisas.

- A raíz del estado inflamatorio crónico, los leucocitos activados y las células de la pared vascular liberan factores de crecimiento que fomentan la proliferación de las células musculares lisas y la síntesis de la MEC.

Infección. Aunque existen datos tentadores indicativos de que las infecciones pueden activar el proceso inflamatorio local subyacente a la aterosclerosis, esta hipótesis todavía se tiene que confirmar de manera concluyente. En las placas ateroscleróticas se han detectado virus herpes, citomegalovirus y *Chlamydia pneumoniae*, que no existen en las arterias normales, y los estudios seroepidemiológicos descubren unos valores de anticuerpos frente a *C. pneumoniae* mayores en los pacientes con una aterosclerosis más grave. Por supuesto, parte de estas observaciones adolecen de un factor de confusión como es el hecho de que la bronquitis por *C. pneumoniae* también está asociada al tabaco, un factor de riesgo perfectamente confirmado de CI. Por añadidura, las infecciones debidas a estos microorganismos son tremendamente frecuentes (igual que la aterosclerosis), por lo que cuesta distinguir la coincidencia de la causalidad. No obstante, sin duda es posible que dichos gérmenes puedan infectar los lugares iniciales de formación de un ateroma; sus xenoantígenos tendrían la capacidad de potenciar la aterogenia al impulsar las respuestas inmunitarias locales, o los agentes infecciosos contribuir al estado protrombótico en la zona.⁴⁷

Proliferación del músculo liso

La proliferación de las células musculares lisas de la íntima y el depósito de MEC convierten una *estría adiposa*, la lesión más incipiente, en un ateroma maduro, y cooperan en el crecimiento progresivo de las lesiones ateroscleróticas (v. fig. 11-9, pasos 4 y 5). (Recuerde que las células musculares lisas de la íntima pueden reclutarse a partir de sus precursores circulantes y poseen un fenotipo proliferante y sintético distinto a los de la media subyacente.) En la proliferación de las células musculares lisas y la síntesis de la MEC hay varios factores de crecimiento implicados, como el PDGF (liberado por las plaquetas adherentes en ese ámbito local, así como los macrófagos, las células endoteliales y las células musculares lisas), el FGF y el TGF- α . Las células musculares lisas recopilados sintetizan MEC (en particular, colágeno) que estabiliza las placas ateroscleróticas. Sin embargo, las células inflamatorias activadas de los ateromas pueden ocasionar una apoptosis en las células musculares lisas de la íntima, y también aceleran el catabolismo de la MEC, lo que se traduce en unas placas inestables (v. más adelante).

Resumen

La figura 11-10 destaca el concepto de la aterosclerosis como una respuesta inflamatoria crónica, y en el fondo un intento de «cicatrización» vascular, propiciada por distintas agresiones, como el daño de las células endoteliales, la acumulación de lípidos y la oxidación y la trombosis. Los ateromas son lesiones dinámicas que constan de células endoteliales alteradas, miocitos lisos captados y en proliferación, y linfocitos y macrófagos mezclados. Los cuatro tipos celulares son capaces de expulsar mediadores que puedan influir sobre la aterogenia. Por tanto, en las primeras etapas, las placas de la íntima no son mucho más que unos agregados de miocitos lisos y células espumosas macrófágicas. Al evolucionar, el ateroma se modifica debido a la MEC sintetizada por las células musculares lisas; el tejido conjuntivo resulta especialmente patente en la íntima, donde forma una cubierta fibrosa, aunque las lesiones también conservan de forma característica un núcleo central de

células cargadas de lípidos y residuos lipídicos con la posibilidad de que acaben calcificándose. La placa de la íntima puede ocupar progresivamente la luz del vaso, o comprimir y ocasionar una degeneración de la media subyacente; la disgregación del casquete fibroso corre el riesgo de dar lugar a una trombosis y una oclusión vascular repentina.

Con este resumen sobre su patogenia, a continuación estudiaremos las características estructurales y la evolución de la aterosclerosis.

Morfología

Estrías grasas. Las estrías grasas son las lesiones más iniciales de la aterosclerosis. Están compuestas por macrófagos espumosos llenos de lípidos. En sus comienzos son múltiples puntos planos diminutos de color amarillo, que con el tiempo confluyen en unas bandas alargadas con una longitud de 1 cm como mínimo. Estas lesiones no alcanzan una elevación apreciable, ni generan ningún trastorno del flujo (fig. 11-11). La aorta de los lactantes que no han cumplido 1 año de edad puede mostrar estrías grasas, alteración que se observa prácticamente en todos los niños mayores de 10 años, sea cual sea su origen geográfico, su raza, su sexo o su medio. La relación entre las estrías grasas y las placas ateroscleróticas es dudosa; aunque puedan evolucionar hacia un precursor de las mismas, no todas están destinadas a convertirse en lesiones avanzadas. Pese a todo, las estrías grasas coronarias empiezan a formarse en la adolescencia, en los mismos lugares anatómicos que más adelante tienden a presentar placas.

Placas ateroscleróticas. Los procesos clave en la aterosclerosis son el engrosamiento de la íntima y la acumulación de lípidos (v. fig. 11-10). Las placas ateromatosas invaden la luz de la arteria y su aspecto macroscópico es blanco o amarillo; los trombos superpuestos a las placas ulceradas son de color rojo o pardo. Su diámetro varía de 0,3 a 1,5 cm, pero pueden fusionarse para formar masas más grandes (fig. 11-12).

Las lesiones ateroscleróticas siguen una distribución irregular, que en general no afecta más que a una porción de alguna pared arterial determinada, y rara vez adoptan una disposición circunferencial; por tanto, en los cortes transversales muestran una figura «excéntrica» (fig. 11-13A). La ubicación de las lesiones ateroscleróticas en focos (a pesar de la exposición uniforme de las paredes vasculares a factores como los productos tóxicos del tabaco, la elevación de las LDL, la hiperglucemia, etc.) cabe atribuirlos a los caprichos de la hemodinámica vascular. Las alteraciones locales del flujo (p. ej., su turbulencia en los puntos de ramificación) acentúa la propensión de ciertos segmentos de la pared de un vaso a la formación de la placa. Aunque al principio ocupen pocas zonas de manera focal, las lesiones ateroscleróticas pueden volverse más numerosas y difusas con el tiempo.

En el ser humano, la aorta abdominal se afecta de forma específica en mucha mayor medida que la torácica. En orden decreciente, los vasos más frecuentemente afectados son la parte distal de la aorta abdominal, las arterias coronarias, las poplíteas, las carótidas internas y los vasos del polígono de Willis. Los de la extremidad superior suelen respetarse, lo mismo que las arterias mesentéricas y renales, salvo en sus orígenes. No obstante, en cada caso concreto, la gravedad de la aterosclerosis en una arteria no sirve para pronosticar su gravedad en otra. Es más, en un vaso en particular, muchas veces coexisten lesiones en distintas fases.

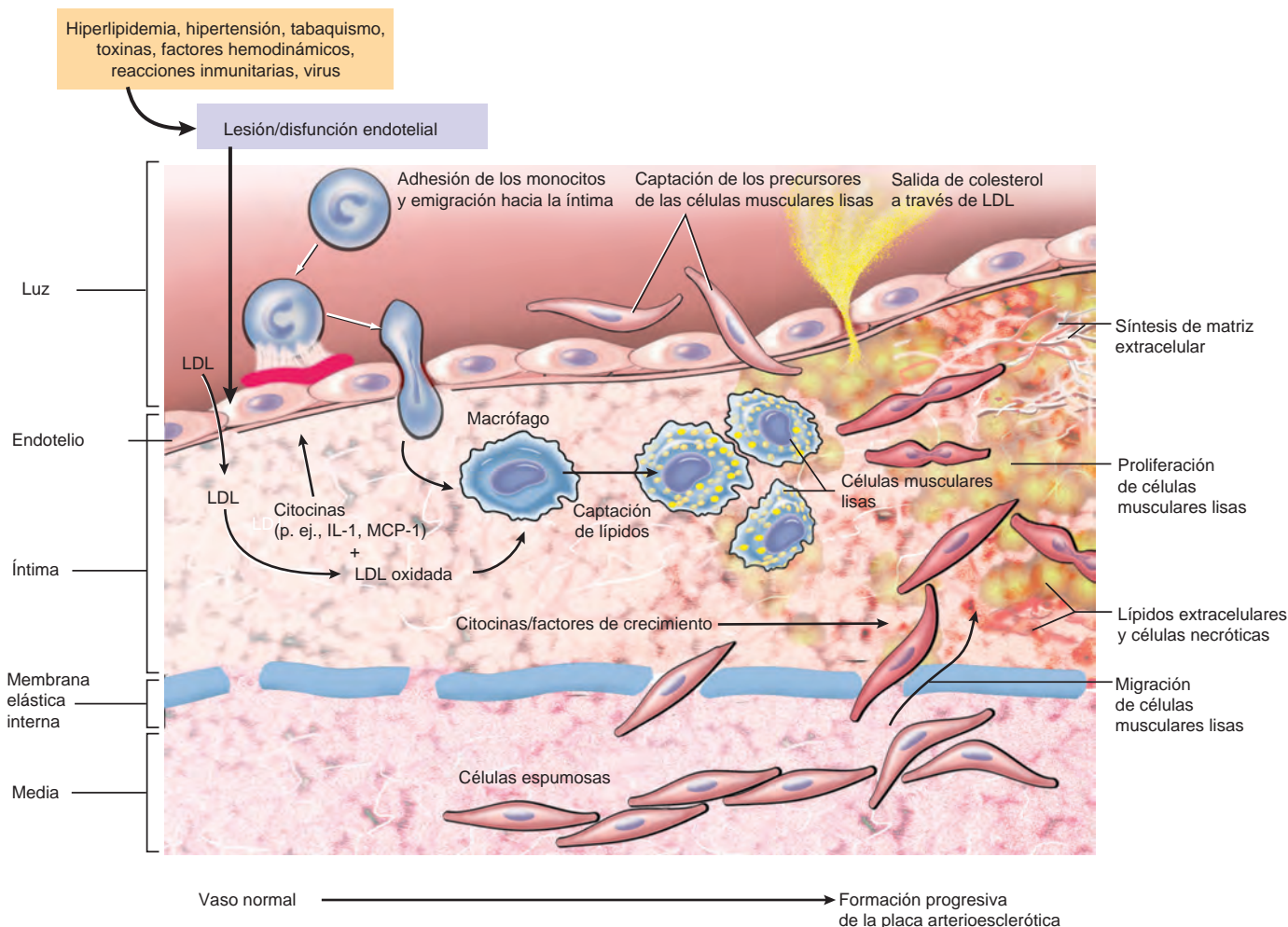


FIGURA 11-10 Hipótesis sobre la secuencia de interacciones celulares que tienen lugar en la aterosclerosis. Se cree que la hiperlipidemia y otros factores de riesgo provocan una lesión endotelial, que lleva a la adhesión de las plaquetas y los monocitos y a la liberación de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), con el resultado de una migración y proliferación de las células musculares lisas. Las células espumosas de las placas ateromatosas proceden de los macrófagos y las células musculares lisas: en el caso de los macrófagos, a través del receptor de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y las modificaciones de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) identificadas por los receptores depuradores (p. ej., LDL oxidada), y en el de las células musculares lisas por mecanismos seguros. Los lípidos extracelulares proceden de la trasudación desde la luz vascular, sobre todo en el marco de una hipercolesterolemia, y también se liberan por las células espumosas en degeneración. La acumulación de colesterol en las placas refleja un desequilibrio entre su entrada y su salida, y las lipoproteínas de alta densidad (HDL) probablemente sirven para eliminar el colesterol de estos agregados. Las células musculares lisas emigran hacia la íntima, proliferan y producen MEC, especialmente colágeno y proteoglicanos. IL-1, interleucina 1; MCP-1, proteína quimiotáctica de los monocitos 1.

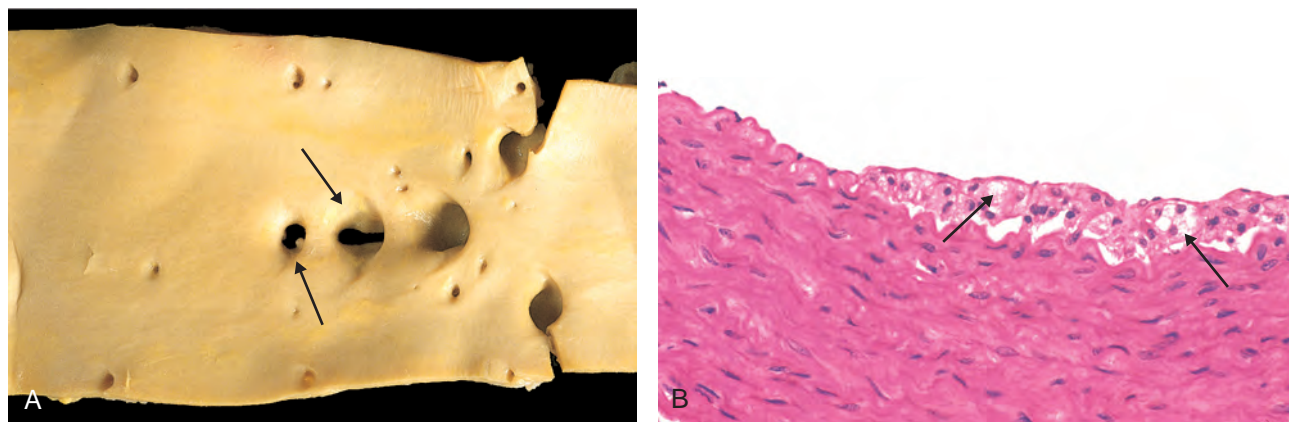


FIGURA 11-11 Estría grasa, conglomerado de macrófagos espumosos en la íntima. **A.** Aorta con estrías grasas (flechas), asociadas en gran parte a los orígenes de las ramas vasculares. **B.** Microfotografía de una estría grasa en un conejo con una hipercolesterolemia experimental, que presenta células espumosas de origen macrófago en la íntima (flechas). (B, por cortesía de Myron I. Cybulsky, M.D., University of Toronto, Toronto, ON, Canada.)

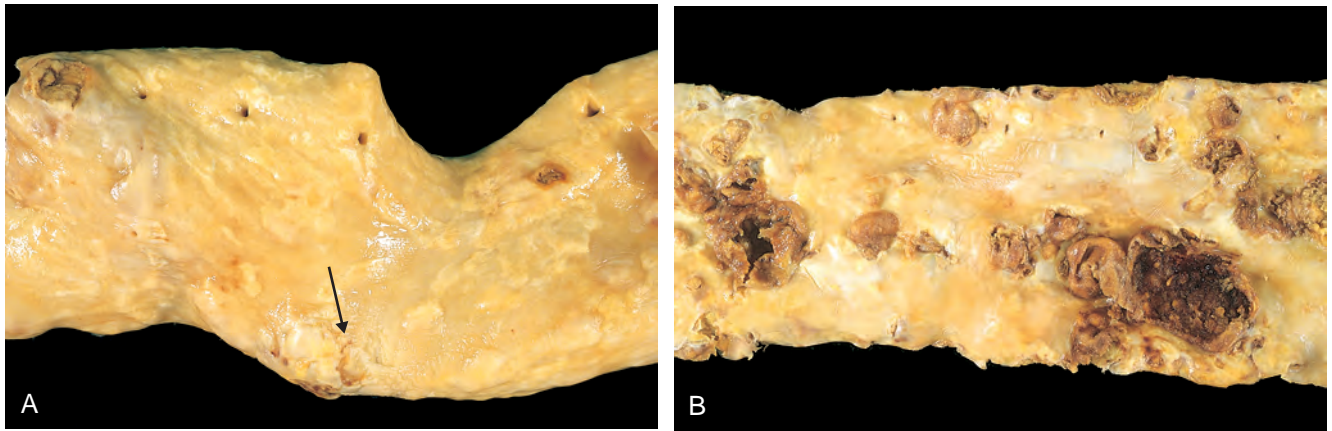


FIGURA 11-12 Imágenes macroscópicas de una aterosclerosis en la aorta. **A.** Aterosclerosis leve compuesta por placas fibrosas, una de ellas señalada por la *flecha*. **B.** Enfermedad grave, que presenta lesiones difusas y complicadas (con rotura de la placa y una trombosis superpuesta), algunas de las cuales se han fusionado.

Las placas ateroscleróticas tienen tres componentes fundamentales: 1) **células**, entre ellas **células musculares lisas, macrófagos y linfocitos T**; 2) **MEC**, especialmente **colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos**, y 3) **lípidos intracelulares y extracelulares** (v. fig. 11-13). Estos elementos están presentes en diversas proporciones y configuraciones según cada lesión. Es típico encontrar una cubierta fibrosa superficial integrada por células musculares lisas y colágeno relativamente denso. Por debajo y hacia sus lados (en el «hombro»), hay una zona más celular que contiene macrófagos, linfocitos T y células musculares lisas. En una capa profunda al casquete fibroso hay un núcleo necrótico, constituido por lípidos (sobre todo colesterol y ésteres de colesterol), residuos de células muertas, células espumosas (macrófagos cargados de lípidos y células musculares lisas), fibrina, trombos con un grado de

organización variable y otras proteínas plasmáticas; a menudo el colesterol aparece en forma de agregados cristalinicos que resultan arrastrados al aplicar los tratamientos habituales al tejido, y no dejan más que unas «grietas» vacías. La periferia de las lesiones manifiesta una neovascularización (pequeños vasos sanguíneos en proliferación; fig. 11-13C). Los ateromas típicos contienen abundantes lípidos, pero algunas placas (las «placas fibrosas») están configuradas casi exclusivamente por células musculares lisas y tejido fibroso.

Por regla general, las placas siguen en permanente modificación y crecen de manera progresiva debido a la muerte celular y a la degeneración, síntesis y degradación (remodelación) de la MEC, y a la organización del trombo. Por añadidura, con frecuencia los ateromas sufren una **calcificación** (v. fig. 11-13C).

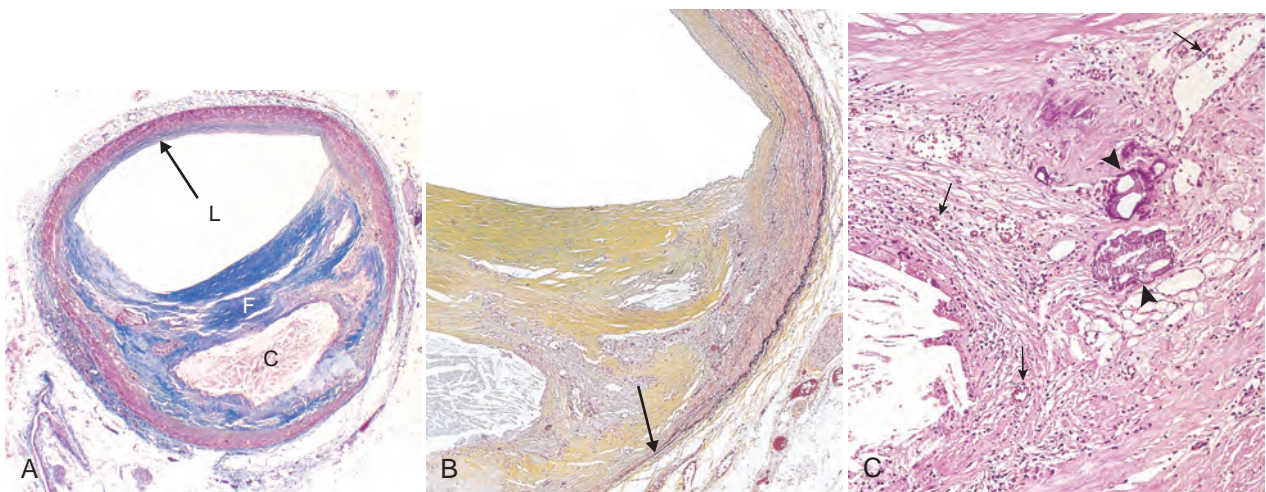


FIGURA 11-13 Características histológicas de la placa ateromatosa en una arteria coronaria. **A.** Estructura general, que contiene la cubierta fibrosa (F) y un núcleo necrótico central (C) (en gran medida lipídico). La luz (L) presenta una alteración moderada. Obsérvese que hay un segmento de la pared libre de la placa (*flecha*); por tanto, la lesión es «excéntrica». En este corte, el colágeno se ha teñido de azul (tinción tricrómica de Masson). **B.** Fotografía a mayor aumento de una sección de la placa ofrecida en **A**, teñida para poner de manifiesto la elastina (negro), que revela que las membranas elásticas interna y externa se encuentran atenuadas y la media arterial pierde grosor bajo la zona más avanzada de la placa (*flecha*). **C.** Microfotografía a mayor aumento de la región de transición entre el casquete fibroso y el núcleo, que muestra células inflamatorias diseminadas, calcificación (*punta de flecha*) y neovascularización (*flechas pequeñas*).

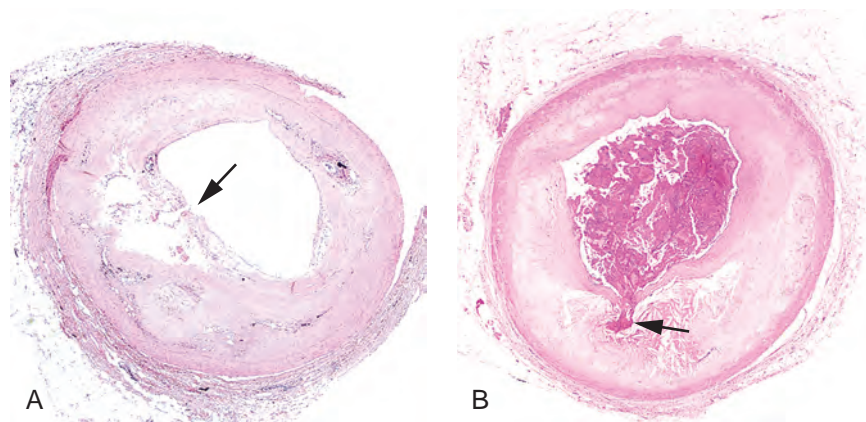


FIGURA 11-14 Rotura de una placa aterosclerótica. **A.** Rotura de la placa sin que tuviera ningún trombo por encima, en un paciente que falleció de repente. **B.** Trombosis coronaria aguda superpuesta a una placa aterosclerótica con disgregación focal de la cubierta fibrosa, que desencadenó un infarto de miocardio letal. Tanto en **A** como en **B**, una *flecha* señala el punto de rotura en la placa. (**B**, reproducido a partir de Schoen FJ: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 61.)

Las placas ateroscleróticas están expuestas a los siguientes cambios de importancia clínica (v. también la explicación ulterior):

- La **rotura, ulceración o erosión** de la superficie de la íntima en las placas ateromatosas deja al descubierto frente a la sangre a una serie de sustancias con propiedades muy trombogénicas e induce la **trombosis**. Su aparición puede obstruir parcial o totalmente la luz y dar lugar a una isquemia distal (v. capítulo 12) (fig. 11-14). Si el paciente sobrevive a la oclusión trombótica inicial, puede organizarse el coágulo y sumarse a la placa en crecimiento.
- **Hemorragia sobre placa.** La rotura del casquete fibroso que cubre la placa, o de los vasos de pared delgada en las zonas de neovascularización, se asocia al riesgo de hemorragia en su interior; un hematoma contenido puede expandir la placa o desencadenar su rotura.
- **Ateroembolia.** La rotura de la placa puede verter residuos ateroscleróticos hacia el torrente circulatorio, lo que genera microémbolos.
- **Formación de un aneurisma.** La presión o la atrofia isquémica de la media subyacente suscitada por la aterosclerosis, con desaparición del tejido elástico, provoca una debilidad que desemboca en una dilatación aneurismática y una posible rotura (v. más adelante).

CONSECUENCIAS DE LA ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA

Las arterias elásticas de gran calibre (p. ej., la aorta, las carótidas o las ilíacas) y las musculares de calibre grande y mediano (p. ej., las coronarias y las poplíteas) son las más afectadas por la aterosclerosis. Lo más frecuente es que las enfermedades ateroscleróticas sintomáticas afecten a las arterias que irrigan el corazón, el encéfalo, los riñones y las extremidades inferiores. *El infarto de miocardio (ataque cardíaco), el infarto cerebral (ictus), los aneurismas aórticos y las vasculopatías periféricas (gangrena de las piernas) son las principales consecuencias de la aterosclerosis.* En la figura 11-15 se esquematiza su evolución

natural, sus rasgos morfológicos fundamentales y los fenómenos patogénicos básicos. A grandes rasgos, la evolución depende del tamaño de los vasos implicados, la estabilidad relativa de la propia placa y el grado de degeneración de la pared arterial subyacente:

- Los vasos más pequeños pueden quedar ocluidos, poniendo en peligro la perfusión tisular distal.
- La placa rota puede mandar émbolos con las partículas ateroscleróticas y provocar una obstrucción de los vasos distales, o dar lugar a una trombosis vascular aguda (y muchas veces gravísima).
- La destrucción de la pared vascular subyacente puede conducir a la formación de un aneurisma, con rotura y/o trombosis secundaria.

A continuación se expondrá la estenosis crónica y la rotura de la placa, seguida de un análisis sobre los aneurismas.

Estenosis aterosclerótica. En las arterias pequeñas, las placas ateroscleróticas pueden ocluir poco a poco la luz de los vasos, lo que altera la circulación de la sangre y provoca una lesión isquémica. En las primeras etapas de la estenosis, la remodelación hacia fuera de la media vascular tiende a conservar el diámetro de la luz mientras aumenta el perímetro total.¹⁸ Sin embargo, este proceso tiene sus límites, y con el tiempo el crecimiento del ateroma afecta al torrente circulatorio. La *estenosis crítica* es el Rubicón desde el cual la oclusión crónica restringe apreciablemente el flujo y la demanda empieza a superar a la irrigación recibida. En la circulación coronaria (y en otras más), esto sucede de forma habitual cuando la oclusión fija ocupa más o menos el 70% (es decir, la reducción del área por el que la sangre pueda transitar); con este grado de estenosis, los pacientes clásicamente sufren dolor torácico (*angina*) con el ejercicio (denominada *angina estable*; v. capítulo 12). Aunque la rotura repentina de la placa (v. más adelante) es la complicación más peligrosa, la aterosclerosis también genera secuelas por una disminución prolongada de la perfusión arterial: *la oclusión mesentérica y la isquemia intestinal, la CI crónica, la encefalopatía isquémica y la claudicación intermitente* (descenso de la perfusión hacia las extremidades) son consecuencias de las estenosis que reducen el flujo. Los efectos de una oclusión vascular en el fondo dependen de la irrigación arterial y de las necesidades metabólicas del tejido afectado.

Cambios súbitos en la placa. *La erosión de la placa y su rotura habitualmente van seguidas de inmediato por una trombosis vascular*

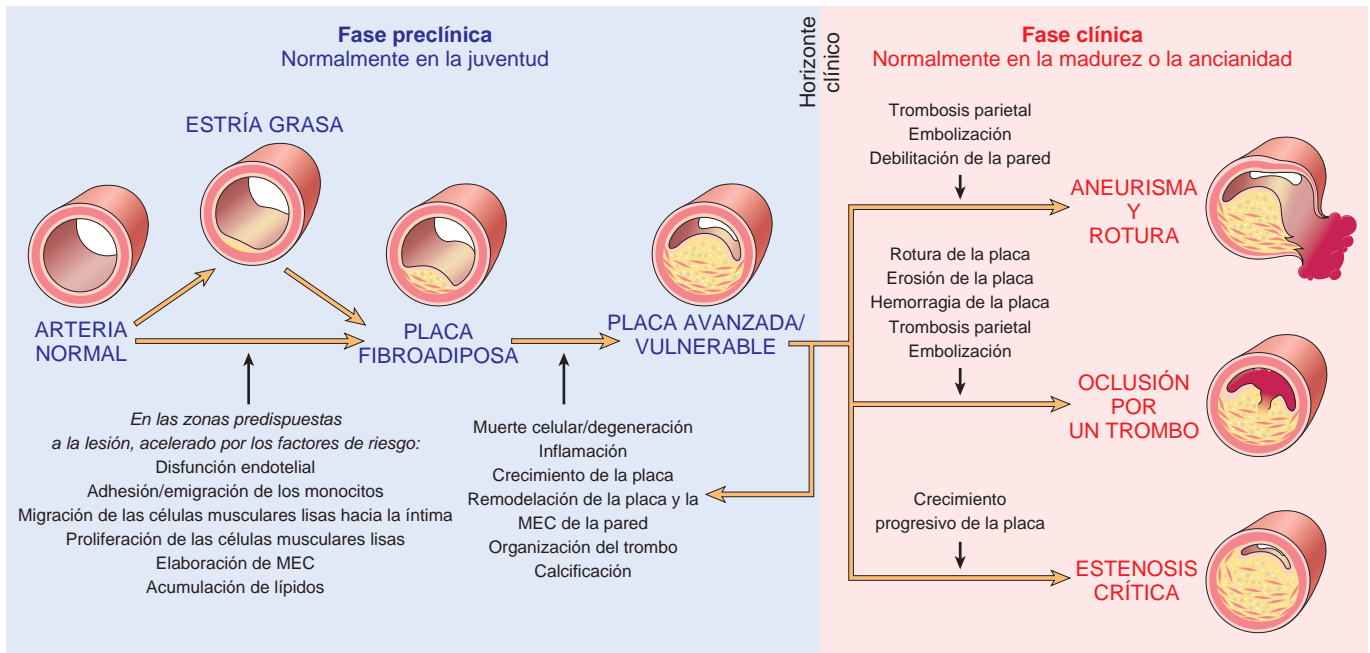


FIGURA 11-15 Evolución natural, rasgos morfológicos, fenómenos patogénicos básicos y complicaciones clínicas de la aterosclerosis.

parcial o completa (v. fig. 11-14), que desemboca en un **infarto tisular agudo** (p. ej., un **infarto cerebral** o de **miocardio**).^{40,48} Los cambios de la placa se pueden clasificar dentro de tres categorías generales:

- **Rotura/fisura**, que deja al descubierto los constituyentes muy trombogénicos de la placa
- **Erosión/ulceración**, que deja expuesta a la sangre la membrana basal subendotelial de carácter trombogénico
- **Hemorragia en el ateroma**, que incrementa su volumen

En la actualidad se admite que la lesión desencadenante en los pacientes que sufren un infarto de miocardio y otros síndromes coronarios agudos no siempre corresponde a una alteración estenótica grave y hemodinámicamente pronunciada antes de su transformación súbita. Los estudios anatomopatológicos y clínicos ponen de manifiesto que la mayoría de las placas que experimentan una rotura repentina y producen una oclusión coronaria sólo habían mostrado antes una estenosis ligera o moderada de la luz.⁴⁹ La conclusión más preocupante en este sentido es que una cantidad bastante grande de adultos hoy asintomáticos pueden estar perfectamente sometidos a un riesgo real, pero imprevisible, de padecer un episodio coronario gravísimo. Por desgracia, en la actualidad resulta imposible detectar de manera fiable a las personas que presentarán una rotura de la placa o la trombosis ulterior.

Los fenómenos que desencadenan los cambios bruscos en la configuración de la placa y la trombosis correspondiente son complejos y abarcan factores intrínsecos (p. ej., la estructura de la placa y su composición) y extrínsecos (p. ej., la presión arterial o la reactividad plaquetaria);^{40,50} la rotura de una placa indica que no fue capaz de soportar las sobrecargas mecánicas ocasionadas por las fuerzas vasculares de cizallamiento. A continuación examinamos los factores intrínsecos y extrínsecos que influyen sobre las posibilidades de rotura que presente una placa.

Conviene recordar que la composición de las placas es dinámica y puede contribuir materialmente al peligro de rotura. Así pues, resulta más fácil que se rompan las que contienen grandes regiones

de células espumosas y lípidos extracelulares, y las que presentan una cubierta fibrosa delgada o pocas células musculares lisas o agregados de células inflamatorias, y por tanto reciben la denominación de «**placas vulnerables**»⁴⁸ (fig. 11-16).

También está confirmado que el casquete fibroso experimenta una remodelación continua que es capaz de exponer la placa a súbitas modificaciones. El colágeno representa el principal componente estructural de esta porción, y justifica su solidez y su estabilidad mecánica. Por tanto, el balance entre su síntesis y su degradación influye sobre la perdurabilidad del casquete. En la placa aterosclerótica, el colágeno se produce fundamentalmente en las células musculares lisas, por lo que la desaparición de estos elementos celulares debilita su consistencia. Es más, el recambio del colágeno está bajo el control de las metaloproteinasas de la matriz (MMP), unas

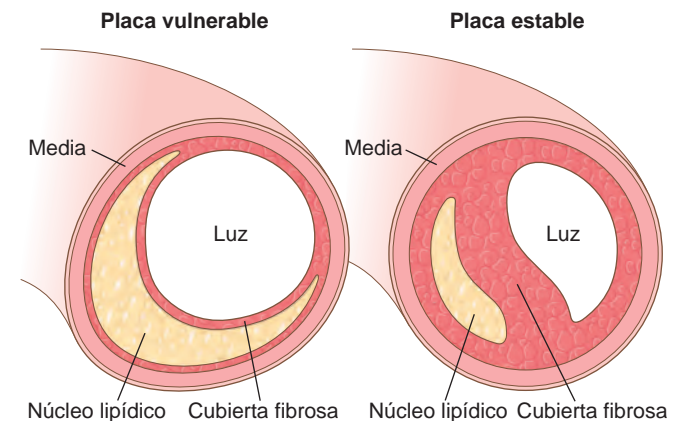


FIGURA 11-16 Comparación esquemática entre las placas ateroscleróticas vulnerables y estables. Mientras que las estables poseen una cubierta fibrosa gruesa de colágeno denso, con una inflamación mínima y un núcleo ateromatoso subyacente insignificante, las vulnerables (predispuestas a la rotura) se caracterizan por una cubierta fibrosa delgada, grandes núcleos lipídicos y una mayor inflamación. (Adaptado de Libby P: *Circulation* 91:2844, 1995.)

enzimas elaboradas en gran parte por los macrófagos en el seno de la placa ateromatosa; por el contrario, los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), fabricados por las células endoteliales, las células musculares lisas y los macrófagos, modulan la actividad de estas MMP. En líneas generales, la inflamación de la placa da lugar a un aumento neto de la degradación del colágeno y reduce su síntesis, lo que desestabiliza la integridad mecánica del casquete fibroso (v. más adelante). Hay que destacar que las estatinas pueden ejercer un efecto terapéutico beneficioso no sólo porque reducen las concentraciones circulantes de colesterol, sino también porque estabilizan las placas actuando en contra de su inflamación.⁵¹

También son importantes las influencias extrínsecas a la placa. Por consiguiente, la estimulación adrenérgica puede aumentar la presión arterial sistémica o provocar una vasoconstricción local, y multiplicar así la tensión física que recae sobre una placa determinada. En concreto, la actividad adrenérgica asociada al momento de despertarse y levantarse puede generar máximos de presión arterial (seguidos de una intensificación en la reactividad plaquetaria), que se han vinculado de forma causal con la acusada periodicidad circadiana en cuanto a la hora de comienzo más habitual de un infarto agudo de miocardio (entre las 6 y las 12 de la mañana).⁵² Un estrés emocional intenso también puede contribuir a la rotura de la placa; esto queda patente de forma espectacular por el incremento de la incidencia de la muerte súbita en relación con catástrofes como los terremotos y los ataques del 11 de septiembre de 2001.⁵³

Asimismo, interesa señalar que no todas las roturas de una placa determinan una trombosis oclusiva de gravísimas consecuencias. En definitiva, la destrucción de una placa y la agregación plaquetaria y trombosis subsiguientes probablemente sean una complicación del ateroma frecuente, repetida y muchas veces asintomática por su clínica. La cicatrización de estas alteraciones subclínicas de la placa (con las trombosis correspondientes) es un mecanismo destacado en el crecimiento de las lesiones ateroscleróticas.

Trombosis. Tal como se ha apuntado antes, la trombosis parcial o total asociada a la rotura de una placa es un elemento decisivo en la patogenia de los síndromes coronarios agudos. En su forma más grave, la superposición de un trombo sobre una placa disgregada pero antes sólo parcialmente estenótica la convierte en una oclusión total. En cambio, en otros síndromes coronarios (v. capítulo 12), la obstrucción de la luz por una trombosis suele ser incompleta, e incluso puede sufrir altibajos con el tiempo.

Un trombo parietal en una arteria coronaria también puede causar una embolia. En efecto, en la autopsia de un paciente que haya fallecido por una muerte súbita o en los síndromes anginosos de evolución acelerada pueden descubrirse pequeños fragmentos de material trombótico en la circulación intramiocárdica distal o microinfartos. Por último, los trombos son un potente activador de numerosas señales en las células musculares lisas relacionadas con el crecimiento, que pueden favorecer el aumento de las lesiones ateroscleróticas.

Vasoconstricción. La vasoconstricción perturba las dimensiones de la luz y, al potenciar las fuerzas mecánicas locales, puede facilitar la disgregación de la placa. Su aparición a la altura de un ateroma viene estimulada por los siguientes factores: 1) agonistas adrenérgicos circulantes; 2) liberación local del contenido plaquetario; 3) trastorno en la secreción de los factores relajantes de las células endoteliales (óxido nítrico) con respecto a los constrictores (endotelina) a raíz de una disfunción en estas células, y tal vez 4) los mediadores emitidos por las células inflamatorias perivasculares.

Aneurismas y disección

Un *aneurisma* es una *dilatación anormal circunscrita en un vaso sanguíneo o en el corazón* (fig. 11-17); su origen puede ser congénito o adquirido. Cuando afecta a una pared arterial sana, pero atenuada o a la pared adelgazada de un ventrículo cardíaco, se denomina *aneurisma verdadero*. Los aneurismas vasculares ateroscleróticos, sifilíticos y congénitos y los aneurismas ventriculares que siguen a un infarto de miocardio transparietal son de este tipo. Por el contrario, un *aneurisma falso* (también llamado *seudoaneurisma*) es un defecto en la pared del vaso que da lugar a un hematoma extravascular con una comunicación libre hacia el espacio intravascular («hematoma pulsátil»). Entre sus ejemplos figuran la rotura de un ventrículo que quede contenida por una adherencia pericárdica tras un infarto de miocardio o la fuga por la sutura de unión entre un injerto vascular y una arteria natural. La *disección* arterial se produce cuando la sangre penetra en la propia pared vascular, como sucede en el caso de un hematoma que se abra camino entre sus capas. Las disecciones suelen ser aneurismáticas, aunque no siempre (v. también más adelante). Tanto los aneurismas verdaderos como los falsos y las disecciones pueden romperse, a menudo con unas consecuencias gravísimas.

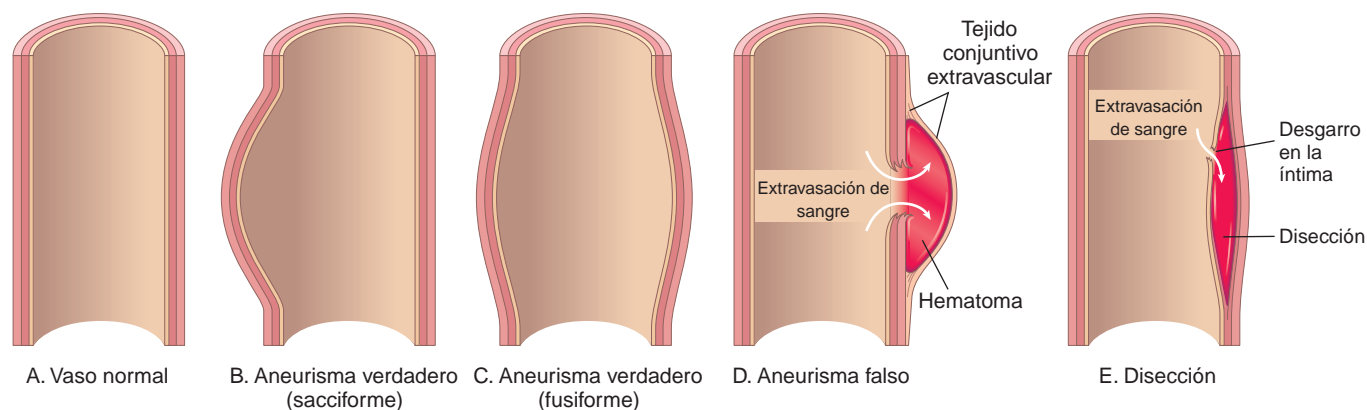


FIGURA 11-17 Aneurismas. **A.** Vaso normal. **B.** Aneurisma verdadero de tipo sacciforme. La pared presenta un abombamiento focal hacia fuera y puede quedar debilitada, pero por lo demás está íntegra. **C.** Aneurisma verdadero de tipo fusiforme. Existe una dilatación circunferencial del vaso, sin rotura. **D.** Aneurisma falso. La pared está rota, y hay una acumulación de sangre (hematoma) que se encuentra envuelta por su parte externa a través de los tejidos extravasculares de carácter adhesivo. **E.** Disección. La sangre ha penetrado (*disecado*) la pared del vaso, separando sus capas. Aunque la producción de este proceso está representada a través de un desgarro en la luz, las disecciones también pueden suceder por la rotura de los vasos correspondientes a los *vasa vasorum* en la media.

En general, los aneurismas se clasifican según su forma y su tamaño (v. fig. 11-17). Los aneurismas *sacciformes* son evaginaciones esféricas (que no afectan más que a una porción de la pared vascular); su diámetro oscila entre 5 y 20 cm, y suelen contener trombos. Los aneurismas *fusiformes* corresponden a una dilatación difusa circunferencial que ocupa un tramo vascular largo; varían de diámetro (hasta 20 cm) y de longitud, y pueden extenderse por un amplio segmento del cayado aórtico, la aorta abdominal o hasta las arterias ilíacas. Estos tipos no son específicos de ninguna enfermedad ni manifestación clínica.

Patogenia de los aneurismas. Las arterias son tejidos sometidos a una remodelación dinámica, que mantienen su integridad mediante la síntesis, degradación y reparación constante de cualquier desperfecto que afecte a los constituyentes de su MEC. Los aneurismas pueden aparecer ante una alteración de la morfología o el funcionamiento del tejido conjuntivo contenido en la pared vascular. Aunque a continuación vamos a citar ejemplos de defectos hereditarios a este nivel, el debilitamiento parietal también es importante en lo que atañe a las formas esporádicas comunes de los aneurismas.

- **Calidad intrínseca deficiente del tejido conjuntivo en la pared vascular.** Por ejemplo, en el *síndrome de Marfan* (v. capítulo 5) los defectos en la síntesis de la proteína estructural *fibrilina* da lugar a una actividad anormal del TGF- β y al debilitamiento progresivo del tejido elástico; en la aorta, la consecuencia de este hecho es la dilatación continua debida a la remodelación de la media inflexible.⁵⁴ El *síndrome de Loeys-Dietz* es otra causa de los aneurismas identificada hace poco tiempo; en este trastorno, las mutaciones de los receptores de TGF- β generan alteraciones de la elastina y el colágeno de los tipos I y III. En estas personas, las lesiones pueden romperse con bastante facilidad (aunque sus dimensiones sean pequeñas).⁵⁵ La fragilidad de las paredes vasculares secundaria a un problema en la síntesis de colágeno de tipo III también es un rasgo distintivo de las formas vasculares del *síndrome de Ehlers-Danlos* (v. capítulo 5), y la afectación del entrecruzamiento del colágeno asociada a la falta de vitamina C (ascorbato) es un ejemplo de la aparición de un aneurisma de origen alimentario.
- **Desequilibrio entre la síntesis y la degradación del colágeno por los infiltrados inflamatorios locales y las enzimas proteolíticas destructivas que generan.** En concreto, el aumento de la producción de MMP, sobre todo por los macrófagos en las placas ateroscleróticas o en las vasculitis, tal vez favorezca la aparición de un aneurisma;⁵⁶ estas enzimas tienen la capacidad de degradar prácticamente todos los componentes de la MEC presentes en la pared de las arterias (colágenos, elastina, proteoglucanos, laminina o fibronectina). Al mismo tiempo, el descenso en la expresión del inhibidor tisular de las metaloproteinasas (TIMP) también puede contribuir a la destrucción global de la MEC. La predisposición genética a la formación de aneurismas en el contexto de las lesiones inflamatorias (como la aterosclerosis) puede guardar relación con los polimorfismos de los genes para las MMP y/o el TIMP, o con la naturaleza de la respuesta inflamatoria local que determina una mayor elaboración de MMP.⁵⁷
- **Debilitamiento de la pared vascular por la desaparición de células musculares lisas o la síntesis insuficiente de los componentes no colágenos ni elásticos de la MEC.** La isquemia de la zona profunda de la media se produce cuando hay un engrosamiento aterosclerótico de la íntima, que aumenta la distancia de difusión recorrida por el oxígeno y los nutrientes. La hipertensión sistémica también puede provocar una acusada estrechez de las arteriolas pertenecientes a los *vasa vasorum* (p. ej., en la aorta), capaz de desencadenar una isquemia de la media en su zona superficial.



FIGURA 11-18 Degeneración quística de la media. **A.** Corte transversal de la media aórtica en un paciente con síndrome de Marfan, que muestra una notable fragmentación de la elastina, con presencia de zonas desprovistas de ella, que parecen espacios quísticos (*asteriscos*). **B.** Media normal como comparación, que muestra un patrón regular de capas integradas por tejido elástico. En **A** y en **B**, la elastina aparece teñida de negro.

El proceso isquémico se manifiesta por unos «cambios degenerativos» en la aorta, por los cuales la pérdida de células musculares lisas (o el cambio de su fenotipo en lo que respecta a las funciones sintéticas) produce cicatrices (y disminución de las fibras elásticas), una síntesis insuficiente de MEC y la fabricación de sustancia fundamental amorfa (glucosaminoglucanos) en cantidades crecientes. Desde el punto de vista histológico, estos cambios reciben el nombre global de *degeneración quística de la media* (fig. 11-18). Se trata de unas modificaciones inespecíficas, que pueden observarse en toda una serie de contextos, desde la enfermedad de Marfan hasta el escorbuto.

Los dos procesos más importantes que predisponen a la formación de un aneurisma aórtico son la aterosclerosis y la hipertensión; la aterosclerosis es un factor de mayor peso en el caso de la aorta abdominal, mientras que la hipertensión es el cuadro más frecuente asociado a los aneurismas de la aorta ascendente.⁵⁸ Otros trastornos que debilitan las paredes vasculares y originan aneurismas son los traumatismos, las vasculitis (v. más adelante), los defectos congénitos (p. ej., los clásicos *aneurismas en fresa* del polígono de Willis; v. capítulo 28) y las infecciones (p. ej., *aneurismas micóticos*). Los aneurismas infecciosos pueden surgir por diversos mecanismos: 1) embolización de un émbolo séptico, en general como complicación de una endocarditis infecciosa; 2) propagación desde un proceso supurativo contiguo, o 3) infección directa de la pared arterial por microorganismos

circulantes. Hoy en día, la sífilis terciaria es una causa infrecuente de aneurismas. La endarteritis obliterante característica de la etapa tardía de la sífilis muestra una predilección por los vasos pequeños, entre ellos los *vasa vasorum* de la aorta torácica. Esto provoca una lesión isquémica de la media en este vaso más una dilatación aneurismática, que a veces afecta al anillo de la válvula aórtica.⁵⁹

ANEURISMAS DE LA AORTA ABDOMINAL (AAA)

Los aneurismas asociados a la aterosclerosis se originan sobre todo en la aorta abdominal. La placa aterosclerótica de la íntima comprime sobre la media subyacente y pone en peligro la difusión de los nutrientes y los productos de desecho desde la luz vascular hacia la pared arterial. Por tanto, la media sufre una degeneración y necrosis que lleva al debilitamiento parietal y al adelgazamiento correspondiente de su grosor. No obstante, tal como se describió antes, el aspecto más influyente para la formación de un aneurisma es la producción de MMP por los infiltrados de células inflamatorias.⁵⁶

Los aneurismas de la aorta abdominal afectan con mayor frecuencia a los hombres y a los fumadores, y rara vez aparecen antes de los 50 años. La aterosclerosis es una causa fundamental, pero claramente intervienen otros factores, pues su incidencia no llega al 5% en los varones mayores de 60 años, pese a la existencia casi universal de la aterosclerosis aórtica abdominal en dicha población.

Morfología. Por regla general, los AAA están situados por debajo de las arterias renales y por encima de la bifurcación aórtica, pueden ser sacciformes o fusiformes, y medir hasta 15 cm de diámetro y 25 cm de longitud (fig. 11-19). Es típico que la superficie de la íntima exhiba una aterosclerosis complicada grave con destrucción y adelgazamiento de la media aórtica subyacente; el aneurisma suele contener un trombo parietal poco organizado, estratificado y aséptico, que puede ocupar parte del segmento dilatado o llenarlo en su totalidad. A veces el aneurisma llega a afectar a las arterias renales y mesentéricas superior o inferior, al ejercer una presión directa sobre ellas o al estrechar u obstruir los orificios vasculares mediante trombos parietales. No pocas veces los AAA van acompañados de otros aneurismas más pequeños en las arterias ilíacas.

Dos variantes de los AAA merecen una mención especial:

- Los **AAA inflamatorios** se caracterizan por una fibrosis periaórtica densa que contiene una abundante inflamación linfoplasmocitaria con presencia de muchos macrófagos y a menudo células gigantes. Su causa es dudosa.
- Los **AAA infecciosos** son lesiones que se han infectado al quedar alojados en la pared microorganismos circulantes, especialmente en el caso de una bacteriemia debida a una gastroenteritis primaria por *Salmonella*. En tales circunstancias, la supuración además destruye la media, lo que potencia su rápida dilatación y su rotura.

Características clínicas. Los AAA tienen las siguientes consecuencias clínicas:

- Rotura hacia la cavidad peritoneal o hacia los tejidos retroperitoneales, con una enorme hemorragia mortal en potencia.

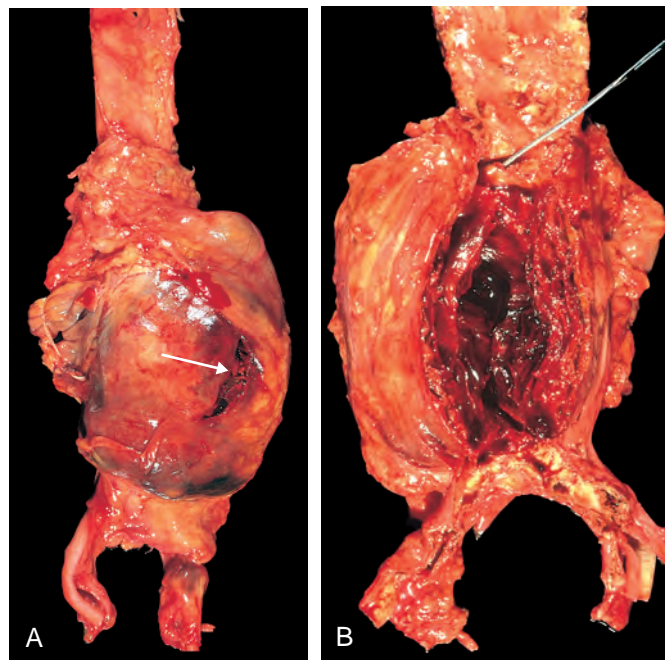


FIGURA 11-19 Aneurisma de la aorta abdominal. **A.** Imagen externa, fotografía macroscópica de un gran aneurisma aórtico roto; la flecha señala el punto de rotura. **B.** Vista abierta, en el que una sonda indica la ubicación del trayecto de rotura. La pared del aneurisma es tremendamente fina, y su luz está rellena por una gran cantidad de trombos estratificados pero en gran parte sin organizar.

- Obstrucción de una rama vascular que provoca una lesión isquémica de los tejidos irrigados, por ejemplo, las arterias ilíacas (extremidad inferior), renales (riñón), mesentéricas (tubo digestivo) o vertebrales (médula espinal).
- Embolia a partir de un ateroma o un trombo parietal.
- Compresión sobre una estructura adyacente; por ejemplo, aplastamiento de un uréter o erosión de las vértebras.
- Presentación como una masa abdominal (muchas veces palpable y de naturaleza pulsátil), que simula un tumor.

El peligro de rotura guarda una relación directa con el tamaño del aneurisma⁶⁰ y puede ser nulo en los AAA cuyo diámetro no supere 4 cm, del 1% anual si mide entre 4 y 5 cm, del 11% cuando tenga de 5 a 6 cm, y del 25% a partir de estas dimensiones. La mayoría de los aneurismas crecen a una velocidad de 0,2 a 0,3 cm/año, pero el 20% lo hacen con mayor rapidez. Por regla general, a partir de los 5 cm la actitud frente a ellos debe ser enérgica, normalmente con una derivación quirúrgica mediante injertos protésicos. En la actualidad, el tratamiento de los aneurismas está evolucionando hacia las alternativas endoluminales a través de las endoprótesis revestidas (dispositivos de alambre extensibles forrados por una funda de tela) en determinados pacientes.⁶¹ Es decisivo que la operación se realice en el momento oportuno; la mortalidad quirúrgica de los aneurismas íntegros se sitúa alrededor del 5%, mientras que la intervención urgente tras su rotura conlleva una mortalidad superior al 50%. Vale la pena recordar que como la aterosclerosis es una enfermedad sistémica, es muy probable que una persona con un AAA también sufra aterosclerosis en otros lechos vasculares y que se encuentre expuesto a un riesgo considerablemente más alto de padecer una CI y un ictus.

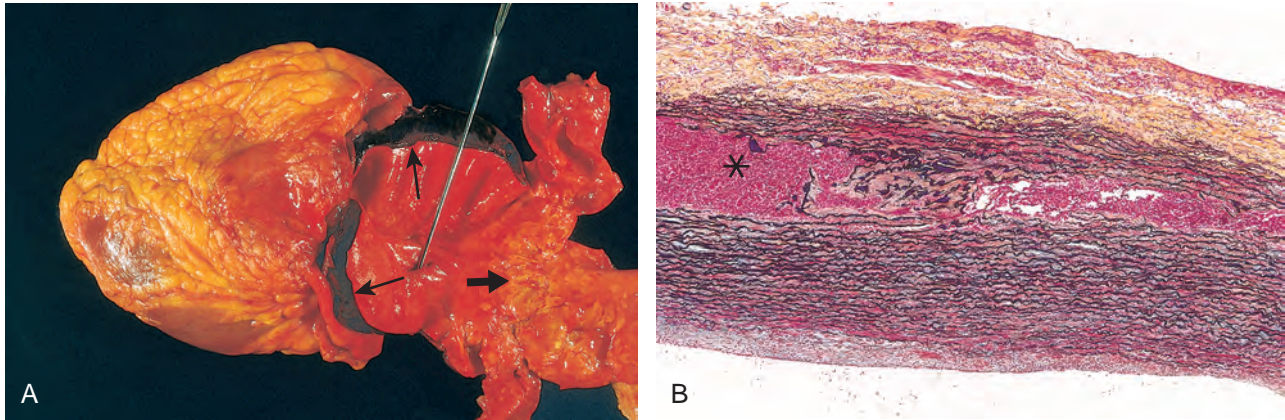


FIGURA 11-20 Disección aórtica. **A.** Aorta abierta con una disección proximal que nace a partir de un pequeño desgarro oblicuo en la íntima (marcado con la sonda), que deja que la sangre entre en la media y cree un hematoma intraparietal (flechas pequeñas). Obsérvese que la rotura de la íntima ha sucedido en una región libre en gran medida de placas ateroscleróticas, y que la propagación del hematoma intraparietal queda detenida en un punto más distal, donde comienza la aterosclerosis (flecha gruesa). **B.** Imagen histológica de la disección, que pone de manifiesto un hematoma aórtico intraparietal (asterisco). En este corte, teñido mediante la técnica de Movat, las capas elásticas de la aorta tienen color negro y la sangre, rojo.

ANEURISMAS DE LA AORTA TORÁCICA

Los aneurismas de la aorta torácica presentan una relación más frecuente con la hipertensión, aunque cada día se identifican más otras causas, como los síndromes de Marfan y Loeys-Dietz.⁵⁸ Sea cual sea su etiología, su aparición da origen a unos signos y unos síntomas atribuibles a los siguientes aspectos: 1) invasión de las estructuras mediastínicas; 2) problemas respiratorios debidos a la ocupación de los pulmones y las vías respiratorias; 3) alteraciones de la deglución ocasionadas por la compresión del esófago; 4) tos persistente desencadenada por la irritación de los nervios laríngeos recurrentes o por su compresión; 5) dolor generado por una erosión ósea (p. ej., las costillas y los cuerpos vertebrales); 6) cardiopatía cuando el aneurisma aórtico origine una dilatación de la válvula aórtica con insuficiencia valvular o un estrechamiento de los orificios coronarios que provoque una isquemia de miocardio, y 7) rotura. La mayor parte de los pacientes con aneurismas sifilíticos fallecen por una insuficiencia cardíaca secundaria a la insuficiencia de la válvula aórtica.

DISECCIÓN AÓRTICA

La disección de la aorta aparece cuando la sangre separa los planos laminares de la media para formar un conducto lleno de sangre en el interior de la pared aórtica (fig. 11-20); esta situación puede resultar gravísima si la disección acaba por romper la adventicia y sangra hacia los espacios vecinos.⁶² Al contrario que los aneurismas ateroscleróticos y sifilíticos, la disección de la aorta no siempre se asocia a una dilatación del vaso. Por consiguiente, conviene evitar el antiguo término «aneurisma disecante».

La disección de la aorta afecta sobre todo a dos grandes grupos: 1) hombres de 40 a 60 años con antecedentes de hipertensión (más del 90% de los casos de disección), y 2) pacientes más jóvenes con alteraciones generales o localizadas del tejido conjuntivo que se extiendan por la aorta (p. ej., síndrome de Marfan). También pueden tener un origen yatrógeno (p. ej., complicaciones de una canulación arterial para el cateterismo diagnóstico o la circulación extracorpórea). Durante el embarazo o después del parto se producen con poca frecuencia fenómenos de disección de la aorta o de otras ramas, como las arterias coronarias, por razones desconocidas. También es rara la disección en pacientes con una aterosclerosis apreciable u

otro proceso responsable de una cicatrización en la media, como la sífilis, y se supone que esto se debe a que la fibrosis de la media inhibe la extensión del aneurisma disecante.

Patogenia. La hipertensión es el principal factor de riesgo para la disección de la aorta. Las aortas de los hipertensos presentan una hipertrofia de los *vasa vasorum* en la media, que está relacionada con los cambios degenerativos sufridos por esta capa de la aorta y la pérdida variable de células musculares lisas en ella, lo que indica la contribución de la lesión mecánica ligada a la presión y/o la lesión isquémica (debida a la reducción del flujo a través de los *vasa vasorum*). Una cantidad considerablemente menor de las disecciones guardan relación con algún trastorno hereditario o adquirido del tejido conjuntivo, que condiciona un defecto en la MEC vascular (p. ej., los síndromes de Marfan y de Ehlers-Danlos, la hipovitaminosis C o las metabopatías del cobre). Sin embargo, no parece que la lesión identificable de la media sea ni un requisito de la disección ni una garantía de su aparición inminente. Con independencia de la causa subyacente responsable de la debilidad en la media, en la mayoría de los casos no se conoce el desencadenante del desgarro en la íntima y la hemorragia intraparietal inicial en la aorta. No obstante, una vez que ha sucedido, el flujo de la sangre empujada por la presión sistémica diseca la media, lo que fomenta el avance del hematoma por ella. Por consiguiente, un tratamiento radical que reduzca sus cifras puede resultar eficaz para restringir una disección en marcha. En algunas circunstancias, la rotura de los vasos penetrantes correspondientes a los *vasa vasorum* puede dar lugar a un hematoma intraparietal sin desgarro de la íntima.

Morfología. En la mayor parte de las ocasiones, no se identifica ninguna afección causal específica subyacente en la pared de la aorta. La lesión preexistente más frecuente que se detecta por medios histológicos es la **degeneración quística de la media** (v. fig. 11-18); resulta característica la ausencia de inflamación. Sin embargo, las disecciones pueden darse en el contexto de una degeneración bastante insignificante de la media y la relación que guardan los cambios estructurales con la patogenia de la disección es dudosa.

Una disección de la aorta suele comenzar a partir de un desgarramiento de la íntima. En la inmensa mayoría de las disecciones espontáneas se localizan en la aorta ascendente, en general a menos de 10 cm de la válvula aórtica (v. fig. 11-20A). Lo habitual es que su trayecto sea transversal u oblicuo y que tengan una longitud de 1 a 5 cm, con unos bordes recortados y dentados. La disección puede crecer a lo largo de la aorta en sentido retrógrado hacia el corazón, así como en sentido distal, a veces hasta las arterias ilíacas y femorales. El hematoma disecante se propaga de forma típica siguiendo los planos laminares de la aorta en general entre sus tercios medio y externo (v. fig. 11-20B). A menudo se abre hacia la adventicia, provocando una enorme hemorragia (p. ej., hacia la cavidad torácica o abdominal) o un taponamiento cardíaco (hemorragia hacia el saco pericárdico).⁶² En algunas circunstancias (afortunadas), el hematoma disecante vuelve a entrar en la luz de la aorta a través de un segundo desgarramiento distal de la íntima, lo que crea un nuevo conducto vascular y forma una «aorta de doble cañón» con una vía falsa.⁶² Esto impide una hemorragia extraaórtica de carácter mortal. Con el paso del tiempo, los conductos falsos pueden endotelizarse y convertirse en una disección crónica.

Características clínicas. El peligro y la naturaleza de las complicaciones derivadas de la disección aórtica dependen acusadamente de la(s) región(es) afectada(s); las más graves corresponden a los casos que se extiendan entre la válvula aórtica y el cayado. Así pues, en general las disecciones de la aorta se clasifican en dos tipos (fig. 11-21). El Dr. Michael DeBakey, un precursor de la cirugía vascular, acuñó sus nombres.

- Las lesiones *proximales* más frecuentes (y peligrosas) (llamadas *disecciones de tipo A*), que afectan a la aorta ascendente y descendente o sólo la primera (tipos I y II según la clasificación de DeBakey)
- Las lesiones *distales* que no ocupan la porción ascendente y suelen empezar a una altura distal a la arteria subclavia (llamadas *disecciones de tipo B* o tipo III de DeBakey)

Los síntomas clínicos clásicos de la disección aórtica son el inicio repentino de un dolor lancinante, cuyo comienzo habitualmente está situado en la zona anterior del tórax, irradia hacia la espalda entre las dos escápulas, y desciende a medida que avanza el proceso; este dolor puede confundirse con el de un infarto de miocardio.

La causa más frecuente de muerte es la rotura exterior de la disección hacia las cavidades pericárdica, pleural o peritoneal. La disección retrógrada hacia la raíz de la aorta puede provocar una rotura del aparato valvular a este nivel. Por tanto, sus manifestaciones clínicas más habituales son el taponamiento cardíaco, la insuficiencia aórtica y el infarto de miocardio o la prolongación de la disección hacia las grandes arterias del cuello o hacia las arterias coronarias, renales, mesentéricas o ilíacas, lo que genera una obstrucción vascular crítica más las consecuencias isquémicas correspondientes; la compresión de las arterias espinales puede desencadenar una mielitis transversa.

En el pasado, la disección de la aorta resultaba proverbialmente mortal, pero su pronóstico ha mejorado de forma sensible. El diagnóstico rápido y la instauración de un tratamiento antihipertensivo intensivo, sumado a los métodos quirúrgicos destinados al plegamiento de la pared aórtica, llegan a salvar al 65-75% de las personas aquejadas.

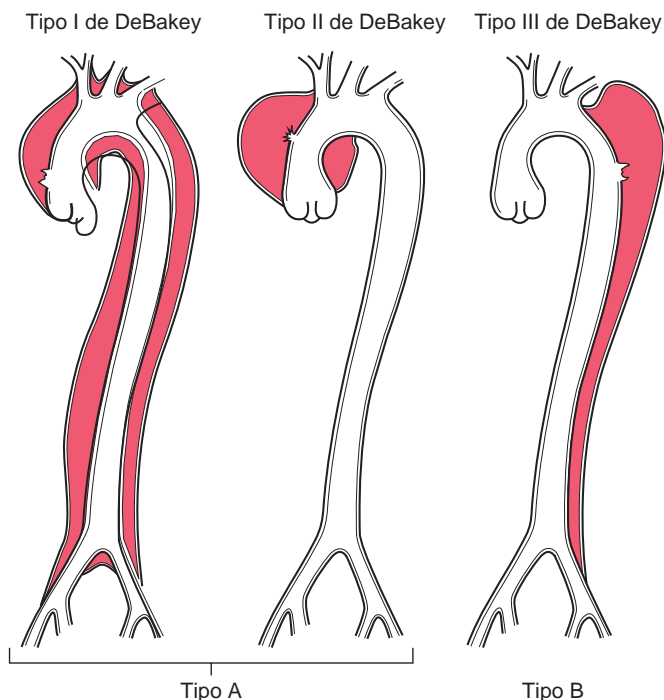


FIGURA 11-21 Clasificación de las disecciones. El tipo A (proximal) afecta a la aorta ascendente, formando parte de una disección más amplia (tipo I de DeBakey) o de manera aislada (tipo II de DeBakey). Las disecciones de tipo B (distal o III de DeBakey) se originan distales al origen de los grandes vasos. En las disecciones de tipo A predominan las complicaciones más serias.

Vasculitis

Vasculitis es un término general aplicado a la inflamación de la pared de un vaso. Los cuadros clínicos de las diversas vasculitis son distintos y dependen en gran medida del lecho vascular afectado (p. ej., el sistema nervioso central en vez del corazón o del intestino delgado). Aparte de las observaciones atribuibles al(los) tejido(s) específico(s) afectado(s), sus manifestaciones clínicas habitualmente corresponden a signos y síntomas inespecíficos, como la fiebre, las mialgias, las artralgias y el malestar.

Prácticamente cualquier tipo de vaso de cualquier órgano puede verse afectado; la mayoría de las vasculitis se localizan en vasos pequeños, desde las arteriolas hasta las vénulas incluidos los capilares.⁶³ Varias de sus clases tienden a distribuirse sólo por vasos de un tamaño determinado o situados en un lecho concreto. Hay entidades que afectan primordialmente a la aorta y a las arterias de mediano calibre, mientras que otras hacen lo mismo con las arteriolas más pequeñas. Se conocen unas 20 formas básicas de vasculitis y sus esquemas clasificatorios pretenden agruparlas (con éxito dispar) según el tamaño del vaso, la función de los inmunocomplejos, la presencia de autoanticuerpos especiales, la formación de granulomas, la especificidad orgánica y hasta la población en cuestión. Aunque se trate de un tema en permanente evolución,⁶⁴ la denominada nomenclatura de Chapel Hill sigue siendo el criterio más aceptado para clasificar este grupo plural de dolencias⁶⁵ (tabla 11-4 y fig. 11-22). Tal como veremos, existen considerables coincidencias clínicas y anatomopatológicas entre muchas de ellas.

Los dos mecanismos patogénicos más frecuentes de las vasculitis son la inflamación de origen inmunitario y la invasión directa de las paredes vasculares por patógenos infecciosos. Como sería de esperar, las infecciones también pueden originar indirectamente una vasculitis no infecciosa, por ejemplo, al generar inmunocomplejos o desensa-

TABLA 11-4 Clasificación y características de ciertas vasculitis de origen inmunitario

Tipo de vasculitis*	Ejemplos	Descripción
VASCULITIS DE VASOS GRANDES <i>Aorta y sus grandes ramas para las extremidades, la cabeza y el cuello</i>	Arteritis de células gigantes (de la temporal) Arteritis de Takayasu	Inflamación granulomatosa; a menudo afecta a la arteria temporal. Suele darse en pacientes mayores de 50 años y está asociada a una polimialgia reumática Inflamación granulomatosa que normalmente aparece en pacientes menores de 50 años
VASCULITIS DE VASOS DE MEDIANO CALIBRE <i>Principales arterias viscerales y sus ramas</i>	Panarteritis nudosa Enfermedad de Kawasaki	Inflamación necrosante habitualmente situada en las arterias renales, pero que respeta los vasos pulmonares Arteritis con síndrome ganglionar mucocutáneo; normalmente afecta a niños. Pueden afectarse las arterias coronarias, con formación de aneurismas y/o trombosis
VASCULITIS DE VASOS PEQUEÑOS <i>Arteriolas, vénulas, capilares y a veces arterias pequeñas</i>	Granulomatosis de Wegener Síndrome de Churg-Strauss Poliangitis microscópica	Inflamación granulomatosa en las vías respiratorias y vasculitis necrosante en los vasos pequeños, entre ellos los glomerulares. Asociada a PR3-ANCA Inflamación granulomatosa con abundantes eosinófilos en las vías respiratorias y vasculitis necrosante en los vasos pequeños. Vinculada al asma y la eosinofilia de la sangre. Asociada a MPO-ANCA Vasculitis necrosante de los vasos pequeños con depósitos inmunitarios escasos o nulos; puede haber una arteritis necrosante de las arterias medianas y pequeñas. Son frecuentes la glomerulonefritis necrosante y la capilaritis pulmonar. Asociada a MPO-ANCA

MPO-ANCA, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos, dirigidos contra la mieloperoxidasa (p-ANCA); PR3-ANCA, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos, dirigidos contra la proteinasa 3 (c-ANCA).

* Obsérvese que algunas vasculitis de vasos pequeños y grandes pueden afectar a las arterias intermedias, pero las vasculitis de los vasos de gran y de mediano calibre no llegan a vasos menores que las arterias.

Modificado de Jennette JC, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: The proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37:187, 1994.

denar una reactividad cruzada. En cualquier paciente en concreto, resulta decisivo distinguir entre los mecanismos infecciosos y los inmunitarios, pues el tratamiento inmunodepresor es el adecuado para las vasculitis de causa inmunitaria, pero podría agravar las de causa infecciosa. Las lesiones físicas y químicas, como las ocasionadas por una irradiación, los traumatismos mecánicos y las sustancias tóxicas también pueden producir una vasculitis.

VASCULITIS NO INFECCIOSA

Los principales mecanismos inmunitarios que desencadenan una vasculitis no infecciosa son los siguientes: 1) depósito de inmunocomplejos; 2) anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo, y 3) anticuerpos frente a las células endoteliales.

Vasculitis asociada a inmunocomplejos. Las lesiones se parecen a las que existen en los procesos experimentales por inmunocomplejos como la reacción de Arthus y la enfermedad del suero (v. capítulo 6). Muchas enfermedades inmunitarias generales, como el lupus eritematoso sistémico (LES) y la panarteritis nudosa, se manifiestan como una vasculitis mediada por inmunocomplejos. En las lesiones vasculares es característico detectar anticuerpos y complemento, aunque muchas veces no sea posible determinar la naturaleza de los antígenos responsables de su depósito. También pueden verse complejos antígeno-anticuerpo circulantes (p. ej., complejos ADN-anti-ADN en la vasculitis asociada al LES [v. capítulo 6]), pero la sensibilidad y la especificidad de las pruebas para determinar los inmunocomplejos circulantes en dichas enfermedades son bajas. Los inmunocomplejos están implicados en las siguientes vasculitis:

- El depósito de inmunocomplejos subyace a la vasculitis asociada a una *hipersensibilidad farmacológica*. En algunos casos (p. ej., con la penicilina) los compuestos se unen a proteínas séricas; otros

productos, como la estreptocinasa, son en sí mismos proteínas extrañas. En cualquier caso, los anticuerpos dirigidos contra las proteínas modificadas por el fármaco o contra las moléculas extrañas dan lugar a la formación de inmunocomplejos. Sus manifestaciones varían mucho, pero se observan más a menudo en la piel (v. más adelante); pueden ser leves y remitir de manera espontánea, o graves e incluso mortales. Es importante identificar la vasculitis debida a una hipersensibilidad farmacológica, pues la retirada de la sustancia causal permitirá su resolución de forma habitual.

- En la vasculitis secundaria a las *infecciones víricas*, los anticuerpos contra las proteínas del virus forman inmunocomplejos que pueden detectarse en el suero y en las lesiones vasculares. Así pues, hasta el 30% de los pacientes con panarteritis nudosa (v. más adelante) tienen una infección subyacente por virus de la hepatitis B que produce una vasculitis atribuible a los complejos del antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs) con el anticuerpo anti-AgHBs.

En muchos casos de vasculitis por inmunocomplejos, no está claro si los complejos antígeno-anticuerpo surgen en algún otro punto y sólo después se depositan en un lecho vascular concreto, o si lo hacen *in situ* a partir de la sedimentación del antígeno sobre la pared de un vaso, seguida de su unión a un anticuerpo (v. capítulo 6). Más aún, en numerosos casos de posible vasculitis por inmunocomplejos, los depósitos antígeno-anticuerpo son escasos. En dichas circunstancias, o los inmunocomplejos ya se han eliminado en buena medida cuando se establece el diagnóstico tisular, o bien estos cuadros «pauciinmunitarios» se asocian a otros mecanismos distintos.

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo. Muchos pacientes con una vasculitis presentan anticuerpos circulantes que reaccionan frente a los antígenos citoplásmicos de los neutrófilos, llamados *anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA)*. Se trata de un grupo heterogéneo de autoanticuerpos dirigidos contra los consti-

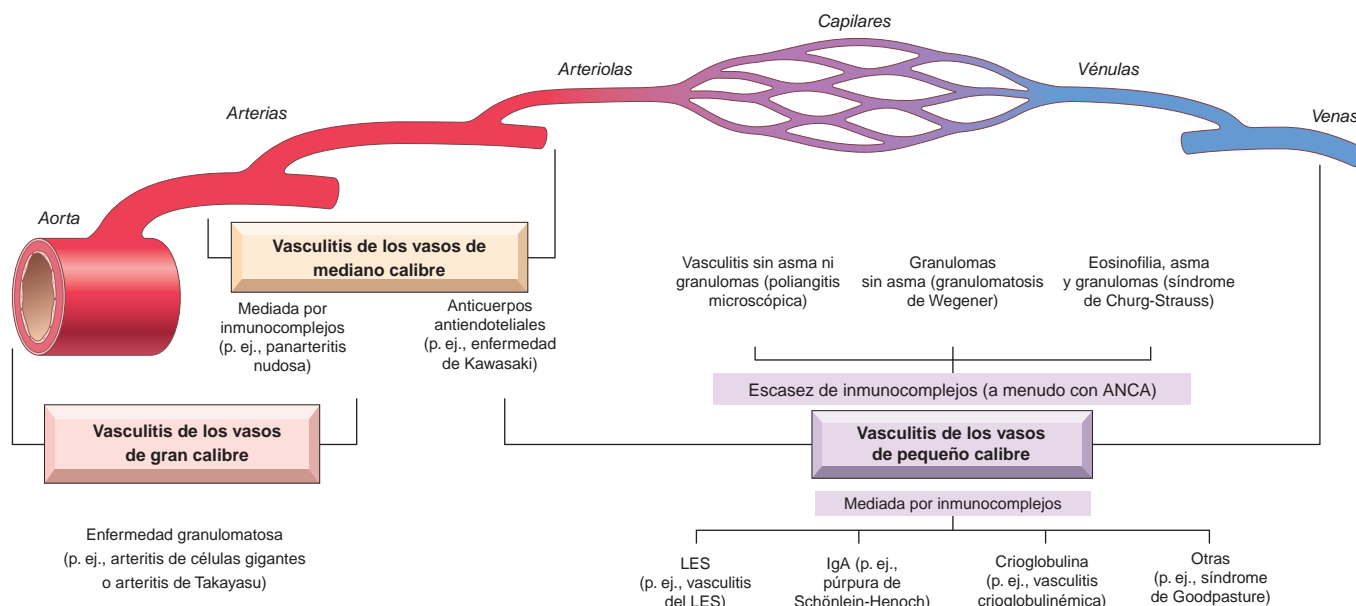


FIGURA 11-22 Representación esquemática de los lugares vasculares típicos afectados por las formas más frecuentes de vasculitis, así como sus presuntas causas. Obsérvese que existe una coincidencia apreciable en su distribución. ANCA, anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo; LES, lupus eritematoso sistémico. (Modificado de Jennette JC, Falk RJ: *Nosology of primary vasculitis*. Curr Opin Rheumatol 19:10, 2007.)

tuyentes (sobre todo enzimas) de los gránulos primarios contenidos en los neutrófilos, los lisosomas de los monocitos y las células endoteliales. Antigüamente, su clasificación se efectuaba según la distribución intracelular que siguieran, citoplásmica (ANCA-c) o perinuclear (ANCA-p). Hoy es más habitual distinguirlos en función de los antígenos contra los que se dirigen:

- **Antimieloperoxidasa (ANCA-MPO):** la MPO es un componente de los gránulos lisosómicos que en condiciones normales participa en la generación de radicales libres del oxígeno (v. capítulo 2). Los ANCA-MPO pueden producirse por toda una serie de agentes terapéuticos, en especial el propiltiouracilo. Estos son los que se denominan ANCA-p.
- **Antiproteína 3 (ANCA-PR3):** la PR3 también es un elemento de los gránulos azurófilos de los neutrófilos. El hecho de que comparta una homología con múltiples péptidos microbianos puede explicar cómo se elaboran los ANCA-PR3.⁶⁶ Estos anticuerpos han recibido el nombre de ANCA-c.

A pesar de que su especificidad no sea absoluta, los ANCA-PR3 son típicos de la granulomatosis de Wegener y los ANCA-MPO de la poliangitis microscópica y del síndrome de Churg-Strauss (v. más adelante); las variables raciales y geográficas también influyen sobre la asociación entre unos ANCA concretos y unas entidades patológicas.

Los ANCA sirven como un marcador diagnóstico útil de las vasculitis asociadas a ANCA y sus concentraciones pueden reflejar el grado de actividad inflamatoria. Asimismo, estas cifras aumentan en las recaídas y, por tanto, resultan prácticas en la atención clínica. La íntima relación entre los resultados de ANCA y la actividad patológica apunta hacia su intervención patogénica. Aunque no se conozcan los mecanismos exactos, los ANCA pueden movilizar directamente a los neutrófilos y así los pueden estimular para que liberen especies reactivas del oxígeno y enzimas proteolíticas; en el interior de los vasos, esto también da lugar a interacciones célula endotelial-neutrófilo y el correspondiente daño de las células endoteliales.⁶⁷ Además, las dianas antigénicas de los ANCA son fundamentalmente

intracelulares, y por consiguiente, cabría esperar que no estuvieran al acceso de los anticuerpos circulantes, pero en la actualidad existen abundantes datos a favor de que estos antígenos (en especial PR3) se encuentran presentes de manera constitutiva en concentraciones bajas sobre la membrana plasmática o son trasladados hasta la superficie celular en los neutrófilos activados y apoptóticos.^{66,68}

Un mecanismo verosímil para explicar las vasculitis por ANCA es el siguiente:^{66,68}

- Los fármacos o los antígenos microbianos con reactividad cruzada producen ANCA; por otra parte, la expresión de PR3 y MPO en la superficie de los neutrófilos o su liberación (p. ej., en el marco de las infecciones) determina la formación de ANCA en un anfitrión predispuesto.
- La infección ulterior, la exposición a endotoxinas u otros estímulos inflamatorios activan citocinas como el TNF, que provocan la expresión de PR3 y MPO sobre la superficie de los neutrófilos y de otros tipos celulares.
- Los ANCA reaccionan con estas células activadas por las citocinas y dan lugar a una lesión directa (p. ej., sobre las células endoteliales) o desencadenan su mayor activación (p. ej., en los neutrófilos).
- Los neutrófilos activados por los ANCA experimentan un proceso de desgranulación y también ocasionan una lesión al liberar las especies reactivas del oxígeno, lo que engendra una toxicidad en las células endoteliales y otras alteraciones tisulares indirectas.

Curiosamente, en algunos pacientes con trastornos inflamatorios que no conlleven una vasculitis (p. ej., la enfermedad inflamatoria intestinal, la colangitis esclerosante primaria o la artritis reumatoide), también se descubren ANCA dirigidos contra otros elementos aparte de PR3 y MPO.

Anticuerpos frente a las células endoteliales. Los anticuerpos contra las células endoteliales pueden predisponer al padecimiento de ciertas vasculitis, por ejemplo, la enfermedad de Kawasaki^{69,70} (v. más adelante).

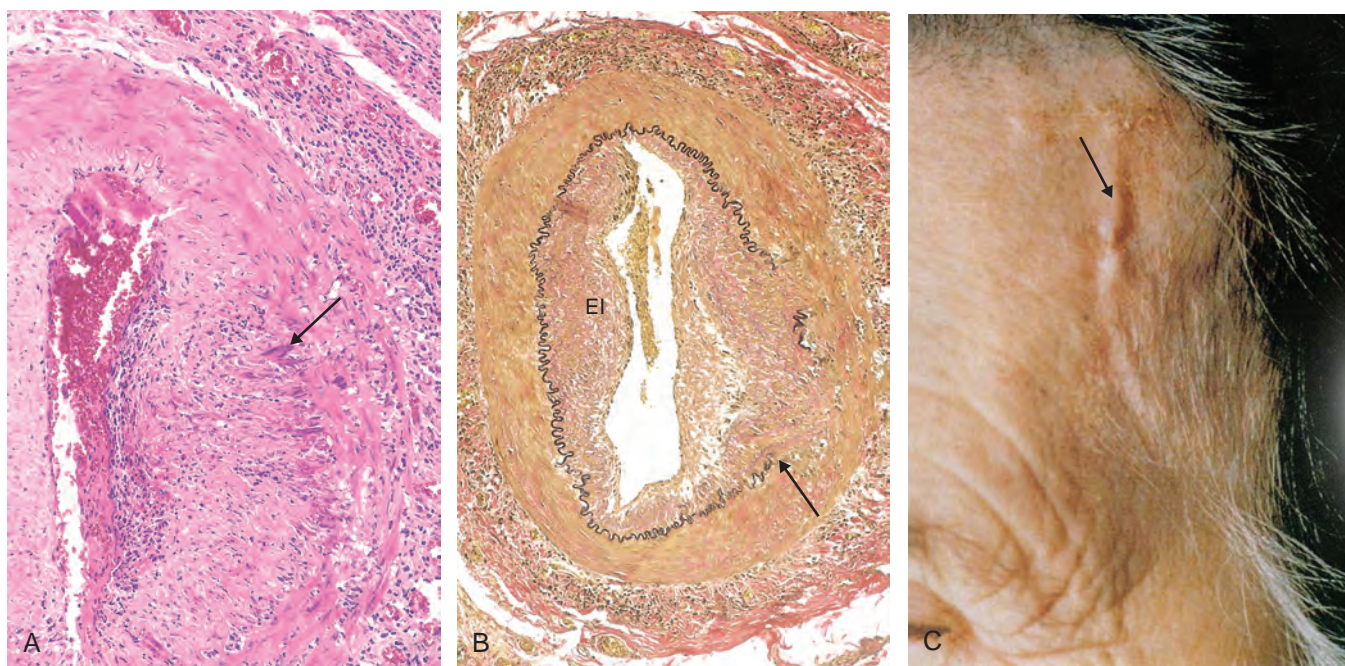


FIGURA 11-23 Arteritis de células gigantes (de la temporal). **A.** Tinción con hematoxilina y eosina de un corte de la arteria temporal que contiene células gigantes en la lámina elástica interna en degeneración durante una arteritis activa (*flecha*). **B.** Tinción del tejido elástico que pone de manifiesto la destrucción focal de la lámina elástica interna (*flecha*) y el engrosamiento de la íntima (EI) característicos de una arteritis antigua o curada. **C.** La exploración de la arteria temporal de un paciente con una arteritis de células gigantes muestra un segmento engrosado, nodular e hipersensible en un vaso sobre la superficie de la cabeza (*flecha*). (**C**, tomado de Salvarani C et al.: Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med 347:261, 2002.)

A continuación vamos a exponer con brevedad varias de las vasculitis mejor caracterizadas, insistiendo una vez más en que existe un notable solapamiento entre las diversas entidades. Es más, debería tenerse presente que algunos pacientes con uno de estos procesos no manifiestan una constelación clásica de datos que permita encastrarlos con claridad bajo un diagnóstico específico.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES (DE LA TEMPORAL)

La arteritis de células gigantes (de la temporal) es la forma más frecuente de vasculitis entre los ancianos de EE. UU. y Europa. Se trata de una inflamación crónica específicamente granulomatosa de las arterias que afecta tanto a las de gran calibre como a las de pequeño calibre y que se distribuye sobre todo por los vasos de la cabeza, en especial en las arterias temporales, pero también las vertebrales y las oftálmicas.⁷¹ La participación de la arteria oftálmica puede ocasionar una ceguera permanente; por consiguiente, la arteritis de células gigantes es una urgencia médica que exige su rápida identificación y tratamiento. Las lesiones también asientan en otras arterias, incluso en la aorta (aortitis de células gigantes).

Patogenia. La causa de la arteritis de células gigantes no se ha determinado todavía, aunque la mayoría de los datos apoyan una respuesta inmunitaria inicial contra algún antígeno desconocido, tal vez de la pared vascular, a través de los linfocitos T. Probablemente también participan las citocinas proinflamatorias (en especial el TNF) y las respuestas inmunitarias humerales antiendoteliales.⁷² Su origen inmunitario viene respaldado por la reacción granulomatosa característica, su correlación con determinados haplotipos del HLA de clase II y su respuesta terapéutica a los esteroides. Asimismo, sigue sin explicación su extraordinaria predilección por una sola zona vascular (la arteria temporal).

Morfología. Los segmentos arteriales afectados contraen un **engrosamiento nodular de la íntima** (con trombosis esporádicas) **que reduce el diámetro de la luz**. Las lesiones clásicas exhiben una **inflamación granulomatosa** de la media que conduce a una **fragmentación de la lámina elástica**; existe un infiltrado de linfocitos T (CD4+ > CD8+) y macrófagos. En más del 75% de las piezas procedentes de una biopsia suficiente aparecen células gigantes multinucleadas (fig. 11-23). A veces, los granulomas y las células gigantes son escasos o faltan y las lesiones no muestran más que una panarteritis inespecífica, compuesta predominantemente por linfocitos y macrófagos. Las lesiones inflamatorias no son continuas a lo largo del trayecto del vaso y puede haber tramos largos de arteria relativamente normal que estén intercalados entre ellas. La fase de curación viene caracterizada por una cicatrización de la media y un engrosamiento de la íntima, que deja una típica fragmentación residual del tejido elástico.

Características clínicas. La arteritis de la temporal es rara antes de los 50 años. Sus síntomas pueden ser constitucionales poco específicos, como fiebre, cansancio, adelgazamiento, o corresponder a un dolor facial o una cefalea que es más intensa en el trayecto de la arteria temporal superficial, cuya palpación puede ocasionar dolor. Los síntomas oculares (ligados a la afectación de la arteria oftálmica) surgen bruscamente más o menos en el 50% de los pacientes; oscilan desde diplopía hasta una pérdida total de la visión. El diagnóstico depende de la biopsia y de su confirmación histológica. Sin embargo, como la arteritis de células gigantes es sumamente segmentaria, una biopsia suficiente requiere como mínimo un tramo arterial de 2 a 3 cm de

longitud; aun así, el resultado negativo de esta prueba no excluye su presencia. Por regla general, el tratamiento con corticosteroides resulta eficaz, y los tratamientos contra el TNF abren expectativas en los casos resistentes.⁷¹

ARTERITIS DE TAKAYASU

Esta es una *vasculitis granulomatosa* en las arterias de mediano y gran calibre, caracterizada sobre todo por problemas oculares y un acusado debilitamiento de los pulsos en las extremidades superiores (de ahí su otro nombre, *enfermedad sin pulso*). La arteritis de Takayasu se manifiesta por un engrosamiento fibroso transparietal de la aorta, sobre todo de su cayado y de los grandes vasos, y un estrechamiento importante de la luz en las principales ramas vasculares (fig. 11-24). Las lesiones aórticas comparten muchos atributos con la aortitis de células gigantes, entre ellos sus características clínicas e histológicas; en última instancia, la distinción se efectúa sólo en función de la edad del paciente. A las personas mayores de 50 años se les diagnostica una aortitis de células gigantes, mientras que por debajo de esa edad se asume una aortitis de Takayasu.⁶⁴ Aunque tradicionalmente se haya asociado al pueblo japonés y a un subconjunto de haplotipos HLA, la aortitis de Takayasu presenta una distribución global. Su causa y su patogenia son desconocidas, pero se sospecha la acción de mecanismos inmunitarios.^{71,72}

Morfología. La arteritis de Takayasu afecta clásicamente al cayado de la aorta. En un tercio de los pacientes también se extiende por el resto de la aorta y sus ramas. La arteria pulmonar se afecta en la mitad de los casos; las arterias coronarias y renales pueden afectarse de forma parecida. Existe un engrosamiento irregular de la pared vascular con hiperplasia de la íntima; cuando está alterado el cayado de la aorta, la luz de los grandes vasos puede quedar sensiblemente estrechada o incluso cerrada (v. fig. 11-24A y B). Este estrechamiento explica la debilidad de los pulsos periféricos. Los cambios histológicos varían desde unos infiltrados de la adventicia por mononucleares con manguitos perivasculares en los vasa vasorum, hasta una intensa inflamación por mononucleares en la media, una inflamación granulomatosa, rica en células gigantes y necrosis focal de la media. Su aspecto histológico (v. fig. 11-24C) es indistinguible del que presenta una arteritis de células gigantes (de la temporal). A medida que progresa la enfermedad, en las tres capas de la pared vascular se produce una cicatrización colágena, con infiltrados inflamatorios crónicos mixtos. En ocasiones, la alteración de la raíz de la aorta provoca una insuficiencia aórtica.

Características clínicas. Los primeros síntomas suelen ser inespecíficos, como cansancio, adelgazamiento y fiebre. A medida que evoluciona, aparecen los síntomas vasculares, que dominan el cuadro clínico y entre los que cabe citar la disminución de la presión arterial con unos pulsos más débiles en las extremidades superiores; alteraciones oculares, sobre todo defectos visuales, hemorragias retinianas y ceguera total; y por último, deficiencias neurológicas. La afectación de la porción más distal de la aorta puede generar una claudicación de las piernas; si se afecta la arteria pulmonar, existe el peligro de una hipertensión pulmonar. El estrechamiento de los orígenes de las arterias coronarias podría provocar un infarto de miocardio, y al llegar hasta las arterias renales ocasionar una hipertensión

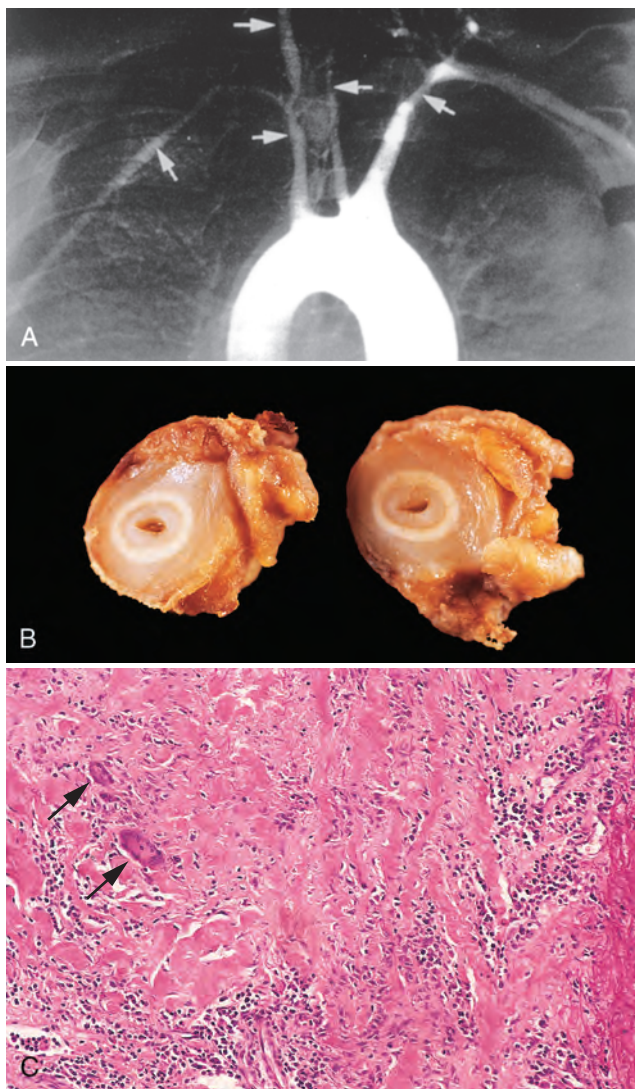


FIGURA 11-24 Arteritis de Takayasu. **A.** Angiografía del arco aórtico que muestra el estrechamiento de las arterias braquiocefálica, carótida y subclavia (flechas). **B.** Fotografía macroscópica de dos cortes transversales a través de la arteria carótida derecha, recogidos en la autopsia del mismo paciente que aparece en **A**, que muestran un acusado engrosamiento de la íntima con una mínima luz residual. **C.** Imagen histológica de una aortitis de Takayasu activa, que ejemplifica la destrucción de la media arterial por una inflamación por mononucleares con células gigantes (flechas).

sistémica más o menos en la mitad de los pacientes. El curso de la enfermedad es variable. Algunas veces la progresión es rápida, mientras que otras veces entran en una etapa quiescente al cabo de 1 o 2 años, que permite una supervivencia prolongada, pese a que en ocasiones deje deficiencias visuales o neurológicas.

PANARTERITIS NUDOSA

La *panarteritis nudosa* (PAN) es una *vasculitis sistémica* en las arterias musculares de pequeño o mediano calibre (pero no de las arteriolas, los capilares o las vénulas), que afecta específicamente a los vasos renales y viscerales, pero respeta la circulación pulmonar. No presenta ninguna asociación con los ANCA, aunque alrededor del 30% de los pacientes sufren una hepatitis B crónica con complejos AgHBs-AcHBs en los vasos en cuestión, lo que indica una causa mediada por inmunocomplejos (v. capítulo 6) en ese subgrupo. No

obstante, en la mayoría de los casos su origen sigue siendo desconocido; pueden establecerse unas distinciones etiológicas y clínicas importantes entre la PAN idiopática clásica, las formas cutáneas de la PAN y la PAN asociada a la hepatitis crónica.^{73,74} Sus manifestaciones clínicas derivan de la isquemia y el infarto en los tejidos y órganos alterados.

Morfología. La PAN clásica se caracteriza por una **inflamación necrosante transparietal segmentaria en las arterias de pequeño a mediano calibre**. Los vasos de los riñones, el corazón, el hígado y el tubo digestivo se afectan según este orden descendente de frecuencia. Las lesiones no suelen ocupar más que una parte del perímetro vascular y muestran una predilección por los puntos de ramificación. El proceso inflamatorio **debilita la pared arterial** y puede dar lugar a aneurismas o incluso a su rotura. El **deterioro de la perfusión**, que ocasiona úlceras, infartos, atrofia isquémica o hemorragias siguiendo la distribución de los vasos afectados, puede ser el primer signo de la enfermedad.

Durante su fase aguda existe una **inflamación transparietal** de la pared arterial con un infiltrado mixto de neutrófilos, eosinófilos y células mononucleares, a menudo acompañado de una **necrosis fibrinoide** (fig. 11-25). También puede producirse una trombosis en la luz. Más adelante, el infiltrado inflamatorio agudo queda sustituido por un **engrosamiento fibroso** (a veces nodular) **de la pared vascular** que puede extenderse hasta la adventicia. **De forma peculiar, todas las fases de su actividad** (desde la más incipiente hasta la más tardía) **coexisten en distintos vasos e incluso en el mismo, lo que sugiere la acción persistente y recurrente de algún tipo de agresión**.

Características clínicas. Pese a ser una enfermedad típica de los adultos jóvenes, la PAN también puede darse en la infancia y en la ancianidad. Su evolución va a seguir un curso agudo, subagudo o crónico y muchas veces tiene un carácter episódico con remisiones y largos intervalos asintomáticos. Como la alteración vascular es difusa, los síntomas y signos clínicos de la PAN pueden ser variados, descon-

certantes y no siempre atribuibles a una fuente vascular. Las manifestaciones más frecuentes son las siguientes: malestar, fiebre y adelgazamiento; hipertensión, de aparición habitualmente rápida debido a la afectación renal; dolor abdominal y melenas (heces negras) por las lesiones vasculares en el tubo digestivo; mialgias (dolores musculares) difusas, y neuritis periférica. La participación de la arteria renal suele ser muy prominente y constituye una causa fundamental de muerte. Sin tratamiento, la enfermedad resulta mortal en la mayoría de los casos, después de un ataque agudo fulminante o tras un período prolongado. Sin embargo, la administración de corticosteroides y ciclofosfamida produce remisiones o la curación en el 90% de las ocasiones.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La causa principal de una cardiopatía adquirida en los niños, la *enfermedad de Kawasaki*, es un proceso febril agudo cuya resolución en general sucede de manera espontánea, que afecta a los lactantes y los niños (el 80% no han cumplido 4 años) y que está asociado a una *arteritis de los vasos de mediano y gran calibre, e incluso de los pequeños*. Su trascendencia clínica se debe sobre todo a la predilección que manifiesta por las arterias coronarias; esta arteritis de las coronarias puede generar aneurismas que acaben por romperse o trombosarse, ocasionando un infarto agudo de miocardio. Descrito por primera vez en Japón, este cuadro se está describiendo cada día más en EE. UU. y en otros países. Su causa es dudosa, aunque se cree que la vasculitis deriva de una reacción de hipersensibilidad de tipo retardado mediada por los linfocitos T frente a un antígeno aún sin caracterizar. Esto da lugar a la producción de citocinas y la activación de los macrófagos, y va acompañado por una activación policlonal de los linfocitos B. Todo ello determina la formación de autoanticuerpos contra las células endoteliales y las células musculares lisas, que desencadenan la vasculitis aguda. En la actualidad se sospecha que toda una serie de agentes infecciosos (lo más probable es que de tipo vírico) sean capaces de poner en marcha este trastorno en personas predispuestas por razones genéticas.^{69,70}

Morfología. Al igual que en la panarteritis nudosa, las lesiones corresponden a una intensa inflamación que afecta a todo el espesor de la pared vascular; sin embargo, la necrosis fibrinoide suele ser menos destacada. A pesar de que la vasculitis aguda cede espontáneamente o, en respuesta al tratamiento, puede sobrevenir la formación de un aneurisma con trombosis. Lo mismo que en las arteritis de otras causas, su cicatrización se asocia al riesgo de engrosamiento obstructivo de la íntima. Los cambios anatomopatológicos fuera del aparato cardiovascular pocas veces son llamativos.

Características clínicas. La enfermedad de Kawasaki también recibe el nombre de síndrome ganglionar mucocutáneo porque se presenta con un eritema con erosión oral y conjuntival, edema de las manos y de los pies, eritema de las palmas y de las plantas, exantema descamativo y adenopatías cervicales. Sin tratamiento, aproximadamente el 20% de las personas sufren secuelas cardiovasculares, que van desde una arteritis asintomática de las coronarias hasta una ectasia en estos vasos con la formación de aneurismas, aneurismas gigantes (7-8 mm) que acaban en rotura o trombosis, infarto de miocardio y muerte súbita. Al administrar un tratamiento mediante inmunoglobulina intravenosa y ácido acetilsalicílico, la frecuencia de la arteriopatía coronaria se reduce hasta un 4%.^{69,70}

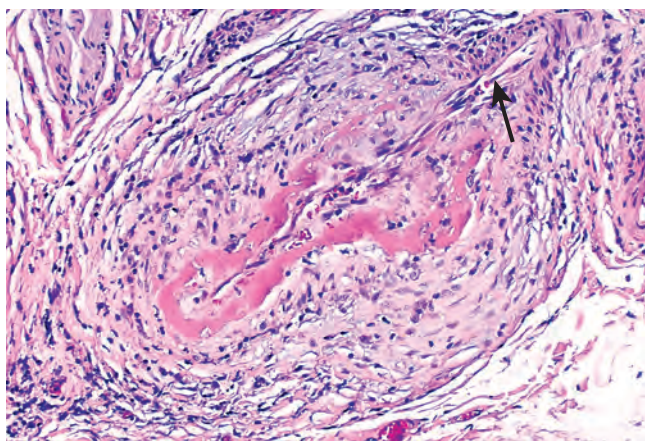


FIGURA 11-25 Panarteritis nudosa. Existe una necrosis fibrinoide segmentaria y una oclusión trombótica de la luz en esta arteria de pequeño calibre. Obsérvese que parte de la pared vascular en el extremo superior derecho (*flecha*) está indemne. (Por cortesía de Sidney Murphree, M.D., Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

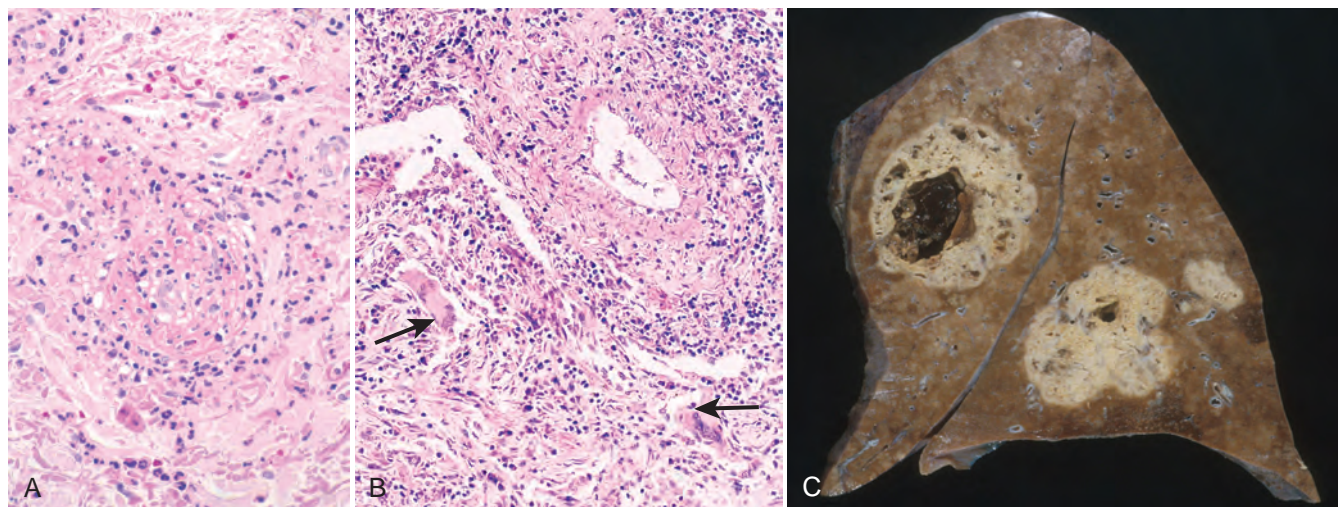


FIGURA 11-26 Formas más representativas de las vasculitis de los vasos de pequeño calibre asociadas a ANCA. **A.** Vasculitis leucocitoclásica (poliangeitis microscópica) con fragmentación de los neutrófilos en las paredes de los vasos sanguíneos y a su alrededor. **B y C.** Granulomatosis de Wegener. **B.** Vasculitis de una arteria de pequeño calibre con una inflamación granulomatosa adyacente que contiene células epitelioides y gigantes (flechas). **C.** Fotografía macroscópica del pulmón de un paciente con una granulomatosis de Wegener de carácter mortal, que manifiesta grandes lesiones nodulares con cavidades centrales. (**A**, por cortesía de Scott Granter, M.D., Brigham and Women's Hospital, Boston, MA; **C**, por cortesía de Sidney Murphree, M.D., Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

POLIANGITIS MICROSCÓPICA

Se trata de una *vasculitis necrosante que en general afecta a los capilares, así como a las arteriolas y las vénulas* de un calibre más pequeño que los correspondientes a la panarteritis nudosa; pocas veces afecta a arterias de mayor tamaño. También recibe la denominación de *vasculitis por hipersensibilidad* o *vasculitis leucocitoclásica*. A diferencia de la panarteritis nudosa, *todas las lesiones de la poliangeitis microscópica tienden a ser de la misma antigüedad en un paciente concreto*. El proceso puede afectar a la piel, las mucosas, los pulmones, el encéfalo, el corazón, el tubo digestivo, los riñones y el músculo; la *glomerulonefritis necrosante (90% de los pacientes)* y la *capilaritis pulmonar son especialmente frecuentes*. Las lesiones vasculares diseminadas de la angitis por hipersensibilidad también son una posible manifestación de presentación de otros trastornos (p. ej., la púrpura de Schönlein-Henoch, la crioglobulinemia mixta esencial y la vasculitis asociada a las alteraciones del tejido conjuntivo).^{66,75}

Patogenia. En algunos casos se ha atribuido a la respuesta de un anticuerpo frente a antígenos como fármacos (p. ej., la penicilina), microorganismos (p. ej., los estreptococos) o proteínas heterólogas o tumorales; este mecanismo puede desembocar en el depósito de inmunocomplejos o disparar respuestas inmunitarias secundarias (p. ej., la producción de ANCA-p), que resultan patógenas. Sin embargo, la mayoría de las lesiones son pauciinmunitarias (carecen de inmunocomplejos) y cada vez más se apunta hacia los ANCA-MPO como origen causal.⁶⁸ La atracción y activación de los neutrófilos en un lecho vascular determinado puede ser la responsable de las manifestaciones patológicas.

Morfología. La poliangeitis microscópica se caracteriza por una necrosis fibrinoide segmentaria de la media con lesiones necrosantes transparietales de distribución focal; no se observa inflamación granulomatosa. Estas alteraciones tienen un parecido estructural con la panarteritis nudosa, pero respetan específicamente las arterias de mediano y

gran calibre; por consiguiente, los infartos macroscópicos son infrecuentes. En algunas zonas (en concreto en las vénulas poscapilares), no se observa más que un infiltrado y una fragmentación de los neutrófilos, lo que da lugar al término **vasculitis leucocitoclásica** (fig. 11-26A). Aunque en las lesiones cutáneas más incipientes puedan demostrarse inmunoglobulinas y componentes del complemento, en la mayoría sólo se consigue detectar una pequeña cantidad de inmunoglobulinas o nada en absoluto (la denominada **lesión pauciinmunitaria**).

Características clínicas. Según el lecho vascular afectado, las manifestaciones clínicas fundamentales son la hemoptisis, la hematuria y proteinuria, el dolor o la hemorragia intestinal, el dolor o la debilidad muscular y la púrpura cutánea palpable. Excepto en los casos en los que se produzca una alteración renal o cerebral generalizada, la inmunodepresión con ciclofosfamida y corticoesteroides propicia una remisión y mejora sensiblemente la supervivencia a largo plazo.⁷⁶

SÍNDROME DE CHURG-STRAUSS

El síndrome de Churg-Strauss (también llamado *granulomatosis y angitis alérgica*) es una *vasculitis necrosante de los vasos de pequeño calibre* relativamente infrecuente (alrededor de un caso por cada millón de habitantes) *que guarda una relación clásica con el asma, la rinitis alérgica, los infiltrados pulmonares, la hipereosinofilia periférica y los granulomas necrosantes extravasculares*. Las lesiones vasculares pueden adoptar un aspecto histológico similar a la panarteritis nudosa o a la poliangeitis microscópica, pero también van acompañadas de forma característica por granulomas y eosinófilos.⁷⁷ Los ANCA (en su mayoría ANCA-MPO) no están presentes ni en la mitad de los casos y esto aumenta las posibilidades de que haya distintos subgrupos de pacientes con el síndrome. No obstante, cuando aparecen, probablemente sean los responsables de las manifestaciones vasculares de la enfermedad. Las principales alteraciones son la afectación cutánea (púrpura

palpable), la hemorragia digestiva y la nefropatía (básicamente como una glomeruloesclerosis focal y segmentaria). Los infiltrados de eosinófilos en el miocardio y la citotoxicidad que generan tienen que ver con la miocardiopatía observada en el síndrome de Churg-Strauss; el corazón se afecta en el 60% de los pacientes y le corresponde casi la mitad de la mortalidad por este cuadro.⁷⁷ Su causa sigue oculta, pero se ha propuesto una hiperreactividad frente a un estímulo alérgico; en los asmáticos, se señala la intervención de los antagonistas del receptor de leucotrienos como mecanismo desencadenante.⁷⁸

GRANULOMATOSIS DE WEGENER

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis necrosante caracterizada por la tríada siguiente:

- *Granulomas necrosantes agudos* en las vías respiratorias altas (oído, nariz, senos, faringe y laringe), bajas (pulmón) o ambas
- *Vasculitis necrosante o granulomatosa* distribuida por los *vasos de pequeño o mediano calibre* (p. ej., capilares, vénulas, arteriolas y arterias), más destacada en los pulmones y en las vías respiratorias altas, pero que también afecta a otras zonas
- Nefropatía del tipo de la *glomerulonefritis necrosante focal, a menudo con formación de semilunas*

Las formas «limitadas» de la granulomatosis de Wegener pueden afectar exclusivamente al aparato respiratorio. En cambio, una forma sistémica de la enfermedad afecta a los ojos, a la piel y a otros órganos, y por encima de todos al corazón; desde el punto de vista clínico, se parece a la panarteritis nudosa, salvo porque también hay una afectación respiratoria.

Patogenia. La granulomatosis de Wegener probablemente presente un tipo de reacción de hipersensibilidad mediada por los linfocitos T, tal vez tras la inhalación de algún agente infeccioso o ambiental de otro tipo; esta hipótesis viene respaldada por la presencia de granulomas y una respuesta impresionante al tratamiento inmunodepresor. Los ANCA-PR3 están presentes hasta en el 95% de los casos; se trata de un marcador útil sobre la actividad de la enfermedad y pueden participar en su patogenia. Tras adoptar las medidas inmunodepresoras, los valores de ANCA-PR3 en ascenso indican una recaída; la mayoría de los pacientes en fase de remisión presentan unos resultados negativos o un descenso de sus cifras.⁷⁹

Morfología. Las lesiones de las vías respiratorias altas varían desde una sinusitis inflamatoria con granulomas en la mucosa hasta lesiones ulcerosas en la nariz, el paladar o la faringe, ribeteadas por unos **granulomas con un patrón geográfico por la necrosis central y la vasculitis acompañante** (fig. 11-26B). Los granulomas necrosantes están rodeados por una zona de proliferación fibroblástica con infiltrado de leucocitos y células gigantes, que recuerda a las infecciones por micobacterias o las micosis. Los múltiples granulomas pueden confluir hasta producir unos nódulos visibles en las radiografías y tienen la posibilidad de formar una cavidad; en su fase tardía, la enfermedad vendrá marcada por una amplia afectación granulomatosa necrosante del parénquima (fig. 11-26C); a veces sobresalen las hemorragias alveolares. A la larga, las alteraciones pueden sufrir una fibrosis y organización progresiva. También hay todo un abanico de posibles **lesiones renales** (v. capítulo 20). En las primeras etapas, los glomérulos no

muestran más que una necrosis focal con trombosis de asas capilares glomerulares aisladas (glomerulonefritis necrosante focal y segmentaria); existe una mínima proliferación de células parietales en la cápsula de Bowman. Las lesiones glomerulares más avanzadas se caracterizan por una necrosis difusa y proliferación de células parietales hasta formar **medialunas** (glomerulonefritis con formación de semilunas).

Características clínicas. Los hombres padecen este proceso más a menudo que las mujeres, con un promedio de edad de unos 40 años. Sus manifestaciones clásicas son la neumonía persistente con infiltrados nodulares y cavitarios bilaterales (95%), sinusitis crónica (90%), úlceras mucosas de la nasofaringe (75%) y signos de nefropatía (80%). Otros rasgos suyos consisten en los exantemas, las mialgias, la afectación articular, la mononeuritis o polineuritis y la fiebre. Sin tratamiento, esta enfermedad suele ser mortal en poco tiempo; el 80% de los pacientes fallecen en el plazo de 1 año. La administración de esteroides, ciclofosfamida y, en épocas más recientes, antagonistas del TNF, ha transformado la granulomatosis de Wegener en un proceso crónico con fases de remisión y de recaída.⁸⁰

TROMBOANGITIS OBLITERANTE (ENFERMEDAD DE BUERGER)

La *tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger)* es un proceso inconfundible que suele determinar una insuficiencia vascular; se caracteriza por una *inflamación aguda y crónica, segmentaria y trombosante de las arterias de mediano y pequeño calibre*, en especial la tibial y la radial, con una extensión secundaria esporádica hacia las venas y los nervios de las extremidades. La enfermedad de Buerger es un cuadro que aparece casi exclusivamente en los fumadores empedernidos de cigarrillos, normalmente antes de los 35 años.

Patogenia. Se cree que su profunda relación con el consumo de cigarrillos deriva de una toxicidad directa de algún componente del tabaco sobre las células endoteliales, o de una respuesta inmunitaria idiosincrásica a dichos agentes. La mayoría de los pacientes presentan una hipersensibilidad frente a la inyección intradérmica de extractos del tabaco, y sus vasos manifiestan una disfunción en la vasodilatación dependiente del endotelio ante su provocación con acetilcolina. Se ha propuesto una influencia genética debido a la mayor prevalencia que tiene entre determinados grupos étnicos (israelíes, los habitantes del subcontinente indio, japoneses), así como una asociación a ciertos haplotipos del HLA.⁸¹

Morfología. La tromboangitis obliterante se caracteriza por una **vasculitis aguda y crónica nítidamente segmentaria de las arterias de mediano y pequeño calibre**, con un predominio en las extremidades. A nivel microscópico, existe una inflamación aguda y crónica, acompañada por una trombosis de la luz. De forma específica, el trombo contiene pequeños **microabscesos** compuestos de neutrófilos que están rodeados por inflamación granulomatosa (fig. 11-27); con el tiempo, el trombo puede organizarse y recanalizarse. El proceso inflamatorio se extiende hacia las venas y los nervios contiguos (algo infrecuente en otras formas de vasculitis) y a veces las tres estructuras quedan encerradas en un tejido fibroso.

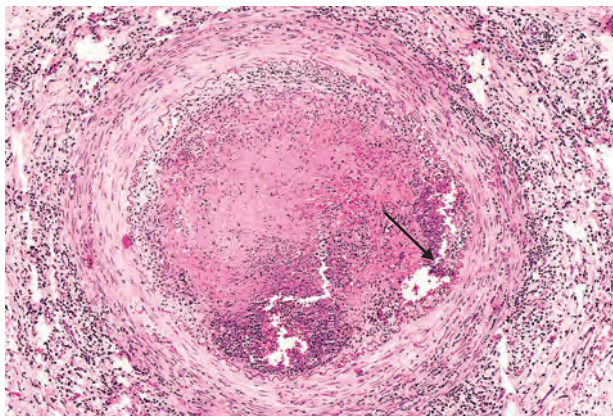


FIGURA 11-27 Tromboangitis obliterante (enfermedad de Buerger). La luz está obstruida por un trombo que contiene abscesos (flecha), y la pared vascular se encuentra infiltrada por leucocitos.

Características clínicas. Las primeras manifestaciones consisten en una flebitis nodular superficial, sensibilidad al frío de tipo Raynaud (v. más adelante) en las manos y dolor en el empeine del pie provocado por el ejercicio (la denominada *claudicación de la marcha*). Al revés que en la insuficiencia ocasionada por la aterosclerosis, en la enfermedad de Buerger tiende a haber un dolor intenso, hasta en reposo, que guarda una relación indudable con la afectación nerviosa. Pueden aparecer úlceras crónicas en los dedos del pie y de la mano, así como en el propio pie, con el riesgo de verse sustituidas con el tiempo por una gangrena franca. El abandono de los cigarrillos en las primeras etapas de la enfermedad suele conllevar una radical mitigación de los futuros ataques.

VASCULITIS ASOCIADAS A OTROS TRASTORNOS

A veces una vasculitis parecida a la angitis por hipersensibilidad o la panarteritis nudosa clásica puede asociarse a otros trastornos, como la artritis reumatoide, el LES, el cáncer o enfermedades sistémicas, del tipo de la crioglobulinemia mixta, el síndrome por anticuerpos antifosfolí-

pídicos y la púrpura de Schönlein-Henoch. La *vasculitis reumatoide* aparece especialmente tras una artritis reumatoide grave de larga duración, y suele afectar a las arterias de pequeño y mediano calibre. Puede dar lugar a un infarto visceral y a veces ocasiona una aortitis importante desde el punto de vista clínico. La identificación de la dolencia subyacente tiene un interés terapéutico. Por ejemplo, aunque la clásica *vasculitis del lupus* por inmunocomplejos y el síndrome por anticuerpos antifosfolípidicos son semejantes en cuanto al aspecto estructural, en el primero hace falta aplicar un tratamiento antiinflamatorio, mientras que en el segundo está indicado el uso de métodos anticoagulantes.

VASCULITIS INFECCIOSAS

Una arteritis localizada puede deberse a la llegada directa de algún agente infeccioso, en general bacterias u hongos, y en especial los géneros *Aspergillus* y *Mucor*. La invasión vascular a veces forma parte de una infección tisular circunscrita (p. ej., una neumonía bacteriana o las inmediaciones de un absceso) o, menos a menudo, obedece a la diseminación hematogena de bacterias durante una septicemia o a una embolización derivada de la sepsis de una endocarditis infecciosa.

Las infecciones vasculares pueden debilitar las paredes arteriales y ocasionar *aneurismas infecciosos* (v. antes) o una trombosis y un infarto. Así pues, la trombosis de los vasos menígeos suscitada por una inflamación en la meningitis bacteriana puede provocar un infarto del encéfalo subyacente.

Fenómeno de Raynaud

El *fenómeno de Raynaud* deriva de la vasoconstricción exagerada de las arterias y las arteriolas digitales. Estas alteraciones vasculares causan una palidez o una cianosis paroxística en los dedos de las manos o de los pies; es raro que también se afecten la nariz, los lóbulos de la oreja o los labios. De forma característica, los dedos afectados muestran unos cambios de color rojo, blanco y azul desde su parte más proximal hacia la más distal, en correlación con la vasodilatación proximal, la vasoconstricción central y la cianosis más distal (fig. 11-28). El fenómeno de Raynaud puede constituir una entidad patológica primaria o ser secundario a diversos procesos.⁸²

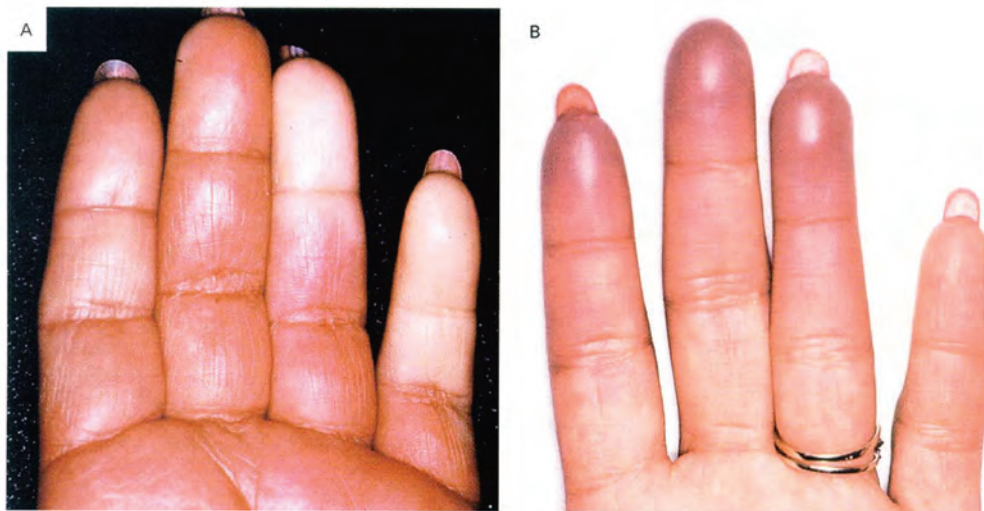


FIGURA 11-28 Fenómeno de Raynaud. **A.** Palidez bien delimitada de la parte distal de los dedos de la mano como consecuencia del cierre de las arterias digitales. **B.** Cianosis de las yemas de los dedos. (Reproducido a partir de Salvarani C, et al.: Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. N Engl J Med 347:261, 2002.)

El *fenómeno primario de Raynaud* (llamado en el pasado enfermedad de Raynaud) corresponde a una exageración de las respuestas vasomotoras centrales y locales frente al frío o un estrés emocional. Afecta al 3-5% de la población total y manifiesta una predilección hacia las mujeres jóvenes. No hay ninguna modificación estructural en las paredes arteriales hasta una fase tardía de su evolución, cuando puede reconocerse un engrosamiento de la íntima. La evolución del fenómeno de Raynaud suele ser benigno, pero cuando es duradero se asocia a riesgos de atrofia en la piel, los tejidos celulares subcutáneos y los músculos. La ulceración y la gangrena isquémica son raras.⁸³

En cambio, el *fenómeno de Raynaud secundario* se corresponde con una insuficiencia vascular de las extremidades derivada de una arteriopatía a raíz de otras entidades, como el LES, la esclerodermia, la enfermedad de Buerger o hasta la aterosclerosis. Como el fenómeno de Raynaud puede constituir su primera manifestación, debería evaluarse a cualquier paciente con nuevos síntomas. De estas personas, el 10% a la larga presentará una enfermedad subyacente.

Venas y linfáticos

Las varices y la flebotrombosis/tromboflebitis representan el 90% de las enfermedades clínicas de las venas como mínimo.

VARICES VENOSAS

Las varices venosas son unas venas tortuosas y con una dilatación anormal debido a la acción prolongada de una presión intraluminal elevada con la desaparición del soporte correspondiente a la pared vascular. Es típica la afectación de las *venas superficiales* del muslo y de la pierna (fig. 11-29). Cuando la extremidad está en declive durante un período prolongado de tiempo, la presión venosa de estas zonas puede aumentar sensiblemente (hasta 10 veces lo normal) y dar lugar a una estasis venosa y edema maleolar, incluso en unas venas básicamente normales (*edema ortostático simple*). Entre el 10 y el 20% de los hombres adultos, y el 25 y el 33% de las mujeres, sufren varices en la extremidad inferior; la obesidad acentúa este riesgo y la mayor incidencia en el sexo femenino es reflejo de las altas presiones venosas creadas en las piernas por el embarazo. Se ha señalado una *tendencia familiar* hacia su aparición prematura.

Características clínicas. La dilatación varicosa vuelve incompetentes las válvulas venosas y conduce a una estasis, congestión, edema, dolor y trombosis. Las secuelas más incapacitantes son el edema persistente en la extremidad y los cambios isquémicos de la piel, como la *dermatitis por estasis* y las ulceraciones; una mala cicatrización de las heridas y la superposición de una infección pueden dar lugar a *úlceras varicosas crónicas*. Llamativamente, es muy rara la *embolia a partir de estas venas superficiales*. Esto está en abierto contraste con la *tromboembolia relativamente frecuente que deriva de una trombosis de las venas profundas* (v. más adelante y capítulo 4).

Las varices producidas en otros dos lugares merecen una mención especial:

- **Varices esofágicas.** La cirrosis hepática (menos veces la obstrucción de la vena porta o la trombosis de la vena hepática) provoca una hipertensión portal (v. capítulo 18). Su presencia motiva la apertura de comunicaciones portosistémicas que aumentan el flujo sanguíneo hacia las venas de la unión gastroesofágica (con la aparición de *varices esofágicas*), el recto (produciendo las *hemorroides*) y las venas periumbilicales (que forman una *cabeza de Medusa*). Las varices esofágicas son las más importantes, ya que su rotura puede ocasionar una formidable hemorragia digestiva alta (incluso mortal).



FIGURA 11-29 Varices venosas de la pierna (flecha). (Por cortesía de Magruder C. Donaldson, M.D., Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

- Las *hemorroides* también pueden surgir por una dilatación varicosa primaria del plexo venoso situado en la unión anorrectal (p. ej., a través de una congestión vascular pélvica prolongada debida al embarazo o a un estreñimiento crónico). Las hemorroides son molestas y a veces representan el origen de una hemorragia; también pueden tromboarse e inflamarse, y son propensas a su ulceración dolorosa.

TROMBOFLEBITIS Y FLEBOTROMBOSIS

Las venas profundas de las piernas constituyen el lugar de asiento para más del 90% de los casos de tromboflebitis y flebotrombosis; estos dos términos en buena medida son intercambiables y sirven para designar la trombosis e inflamación venosa. El plexo venoso periprostático en los hombres y el plexo venoso pélvico en las mujeres son otros dos puntos más, aparte de las grandes venas del cráneo y los senos de la duramadre (sobre todo en el marco de una infección o una inflamación). Las infecciones peritoneales, como las peritonitis, apendicitis, salpingitis y abscesos pélvicos, así como determinados cuadros trombofílicos asociados a una hiperactividad plaquetaria (p. ej., la policitemia vera, v. capítulo 13), pueden dar lugar a una trombosis de la vena porta. En la trombosis venosa profunda (TVP) de las piernas, la situación más importante que predispone a su aparición es una inmovilización prolongada que condicione la disminución del flujo sanguíneo por las venas. Esto puede suceder ante un reposo prolongado en cama o al permanecer todo el tiempo sentado durante un viaje largo en avión o por carretera; el postoperatorio es otro factor de riesgo independiente para la formación de una TVP. Está claro que otros aspectos mecánicos que frenen el retorno venoso también favorecen la producción de una TVP; entre ellos, figuran la insuficiencia cardíaca congestiva, el embarazo y la obesidad.

La *hipercoagulabilidad extrema* (v. capítulo 4) a menudo predispone a una tromboflebitis. En los pacientes con cáncer, sobre todo adenocarcinomas, constituye un síndrome paraneoplásico que guarda relación con la elaboración de factores procoagulantes por parte de las células tumorales (v. capítulo 7). En este contexto, las trombosis venosas surgen clásicamente en un punto, desaparecen, y a continuación repiten en otras venas; esto se designa *tromboflebitis migratoria* (signo de Trousseau).

Los trombos de las piernas tienden a dar pocos síntomas o signos fiables, si alguno. En efecto, las manifestaciones locales, como el edema distal, la cianosis, la dilatación de las venas superficiales, el calor, la hipersensibilidad con la palpación, el eritema, la hinchazón y el dolor, pueden faltar por completo, sobre todo en los pacientes encamados. En algunos casos, es posible despertar dolor al presionar sobre las venas afectadas, apretar sobre los músculos de la pantorrilla o ejecutar la flexión dorsal forzada del pie (*signo de Homans*); la ausencia de estos datos no excluye un diagnóstico de TVP.

La embolia pulmonar es una grave complicación de la TVP (v. capítulo 4), que deriva de la fragmentación o el desprendimiento de un trombo venoso en su conjunto. En muchas circunstancias, la primera manifestación de la tromboflebitis es un émbolo pulmonar. Según su tamaño y su cantidad, la evolución puede ir desde la ausencia completa de síntomas hasta la muerte.

SÍNDROMES DE LAS VENAS CAVAS SUPERIOR E INFERIOR

El síndrome de la vena cava superior suele estar ocasionado por una neoplasia que comprime o invade este vaso, como un carcinoma broncogénico o un linfoma mediastínico. La obstrucción resultante genera un complejo clínico característico, caracterizado por una dilatación acusada de las venas de la cabeza, el cuello y las extremidades superiores, más cianosis. Los vasos pulmonares también pueden quedar aplastados y ocasionar disnea.

El síndrome de la vena cava inferior se debe a una neoplasia que oprima u ocupe este vaso, o a un trombo procedente de las venas hepáticas, renales o de las extremidades inferiores, que se propague en sentido ascendente. Determinados tumores, en especial el carcinoma hepatocelular y el carcinoma de células renales, manifiestan una llamativa tendencia a crecer en el interior de las venas, y a la larga pueden obstruir la vena cava inferior. Su obstrucción provoca un notable edema de las extremidades inferiores, dilatación de las venas colaterales superficiales de la parte inferior del abdomen y, cuando se afecta la vena renal, una gran proteinuria.

LINFANGITIS Y LINFEDEMA

Los trastornos primarios de los vasos linfáticos son sumamente raros; sus procesos secundarios resultan mucho más frecuentes y aparecen combinados con un proceso inflamatorio o tumoral.

La linfangitis es la inflamación aguda desencadenada cuando las infecciones bacterianas se diseminan hacia los linfáticos; los agentes más frecuentes son los estreptococos β-hemolíticos del grupo A, aunque cualquier microbio puede estar implicado. Los linfáticos alterados están dilatados y llenos de un exudado formado por neutrófilos y monocitos; estos infiltrados pueden extenderse a los tejidos perilinfáticos a través de la pared vascular y, en los casos más graves, producir celulitis o abscesos focales. Desde el punto de vista clínico, la linfangitis se identifica por unas líneas subcutáneas dolorosas y rojas (los linfáticos inflamados) y un aumento de tamaño doloroso de los ganglios linfáticos regionales (*linfadenitis aguda*). Si estos ganglios linfáticos no detienen satisfactoriamente a las bacterias, su paso ulterior a la circulación venosa puede originar una bacteriemia o una sepsis.

El linfedema primario se puede asociar a una malformación congénita aislada (linfedema congénito simple) o en el marco de la enfermedad de Milroy (*linfedema congénito hereditario familiar*), proceso de carácter familiar que ocasiona una agenesia o una hipoplasia linfática. El linfedema secundario u obstructivo se relaciona con el bloqueo de un vaso antes normal; dicha obstrucción puede deberse a las siguientes causas:

- Tumores malignos que taponen los conductos linfáticos o los ganglios linfáticos regionales
- Técnicas quirúrgicas que resequen grupos regionales de ganglios linfáticos (p. ej., los axilares en una mastectomía radical)
- Fibrosis posterior a la irradiación
- Filariasis
- Trombosis y cicatrización postinflamatoria

Sea cual sea su causa, el linfedema incrementa la presión hidrostática de los linfáticos distales a la obstrucción y determina una mayor acumulación de líquido intersticial. La persistencia de este edema multiplica el depósito de tejido conjuntivo intersticial, la *induración correosa* o el aspecto de *piel de naranja* en la piel que lo recubre y con el tiempo genera úlceras debidas a la perfusión tisular insuficiente. Las acumulaciones lechosas de linfa en diversos espacios se denominan *ascitis quillosa* (en el abdomen), *quilotórax* y *quiloopericardio*; su formación se debe a la rotura de los linfáticos dilatados, cuya obstrucción es habitualmente secundaria a la infiltración por una masa tumoral.

Tumores

Los tumores de los vasos sanguíneos y los linfáticos varían desde los hemangiomas benignos hasta lesiones invasoras a nivel local, pero que rara vez metastatizan, y los angiosarcomas muy malignos y relativamente infrecuentes (tabla 11-5). Los tumores primarios de los vasos de gran calibre (aorta, arteria pulmonar y vena cava) son rarísimos y la mayoría de ellos corresponden a sarcomas del tejido conjuntivo. Las malformaciones congénitas o del desarrollo y las proliferaciones vasculares reactivas (p. ej., la *angiomatosis bacilar*) a veces también aparecen como lesiones pseudotumorales.

Las neoplasias vasculares pueden derivar del endotelio (p. ej., el hemangioma, el linfangioma o el angiosarcoma) o formarse a partir de las células que sostienen y/o rodean a los vasos sanguíneos (p. ej., el tumor glómico o el hemangiopericitoma). Aunque normalmente es posible distinguir con facilidad un hemangioma benigno bien

TABLA 11-5 Clasificación de los tumores vasculares y los procesos pseudotumorales

NEOPLASIAS BENIGNAS, TRASTORNOS CONGÉNITOS Y ADQUIRIDOS	
Hemangioma	
Hemangioma capilar	
Hemangioma cavernoso	
Granuloma piógeno	
Linfangioma	
Linfangioma simple (capilar)	
Linfangioma cavernoso (higroma quístico)	
Tumor glómico	
Ectasias vasculares	
Nevo flámeo	
Telangiectasia aracniforme (araña arterial)	
Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler-Weber-Rendu)	
Proliferaciones vasculares reactivas	
Angiomatosis bacilar	
NEOPLASIAS DE GRADO INTERMEDIO	
Sarcoma de Kaposi	
Hemangioendotelioma	
NEOPLASIAS MALIGNAS	
Angiosarcoma	
Hemangiopericitoma	

diferenciado de un angiosarcoma anaplásico de alto grado, a veces puede costar la distinción entre benigno y maligno. Dos reglas generales con este fin son las siguientes:

- Los tumores benignos suelen formar unos conductos vasculares patentes, llenos de glóbulos sanguíneos o linfa, revestidos por una capa de células endoteliales cuyo aspecto es normal.
- Los tumores malignos tienen un carácter más celular, presentan atipias citológicas y son proliferativos, conteniendo figuras mitóticas; habitualmente no se reconocen vasos bien organizados. Habitualmente el origen endotelial de las neoplasias que no producen una luz vascular nítida puede confirmarse mediante la demostración inmunohistoquímica de marcadores específicos de sus células, como CD31 o el factor Von Willebrand.

Dado que los tumores vasculares se producen por una proliferación descontrolada de los vasos, se está explorando la posibilidad de regular su crecimiento a través de los inhibidores de la formación de vasos sanguíneos (factores antiangiogénos).

TUMORES BENIGNOS Y PROCESOS SEUDOTUMORALES

Hemangiomas

Los hemangiomas son unos tumores muy frecuentes, caracterizados por una cantidad superior de vasos normales o anormales llenos de sangre (fig. 11-30); puede ser difícil distinguirlos de las malformaciones

vasculares. Estas lesiones representan el 7% de todos los tumores benignos de la lactancia y la infancia; la mayor parte ya están presentes en el momento del nacimiento y crecen a la vez que lo hace el niño. No obstante, muchas de las lesiones capilares con el tiempo regresan espontáneamente. Aunque algunos hemangiomas afecten a grandes porciones del organismo (*angiomatosis*), la mayoría están localizados. Una gran parte de ellos consisten en lesiones superficiales, a menudo en la cabeza o en el cuello, pero pueden situarse en el interior, estando casi un tercio de ellos en el hígado. Su transformación maligna es rara, si es que se produce. Existen diversas variantes histológicas y clínicas.

Hemangioma capilar. El tipo más habitual, los *hemangiomas capilares*, afecta a la piel, los tejidos subcutáneos y las mucosas de las cavidades orales y los labios, así como en el bazo y los riñones. El de «tipo fresa» o *hemangioma juvenil* de la piel de los recién nacidos es frecuentísimo (1 de cada 200 nacimientos) y puede ser múltiple. Crece con rapidez durante los primeros meses, pero a continuación desaparece a la edad de 1 a 3 años y remite por completo al cumplir los 7 años en el 75-90% de los casos.

Morfología. Los hemangiomas capilares tienen un color rojo vivo a azul, y su diámetro mide entre unos cuantos milímetros y varios centímetros; estas lesiones pueden ser planas con respecto a la superficie cutánea o estar un poco elevadas y el epitelio que la cubre se encuentra íntegro (v. fig. 11-30A). Desde el punto de vista histológico, se trata de agregados encapsulados de **capilares de pared fina y muy**

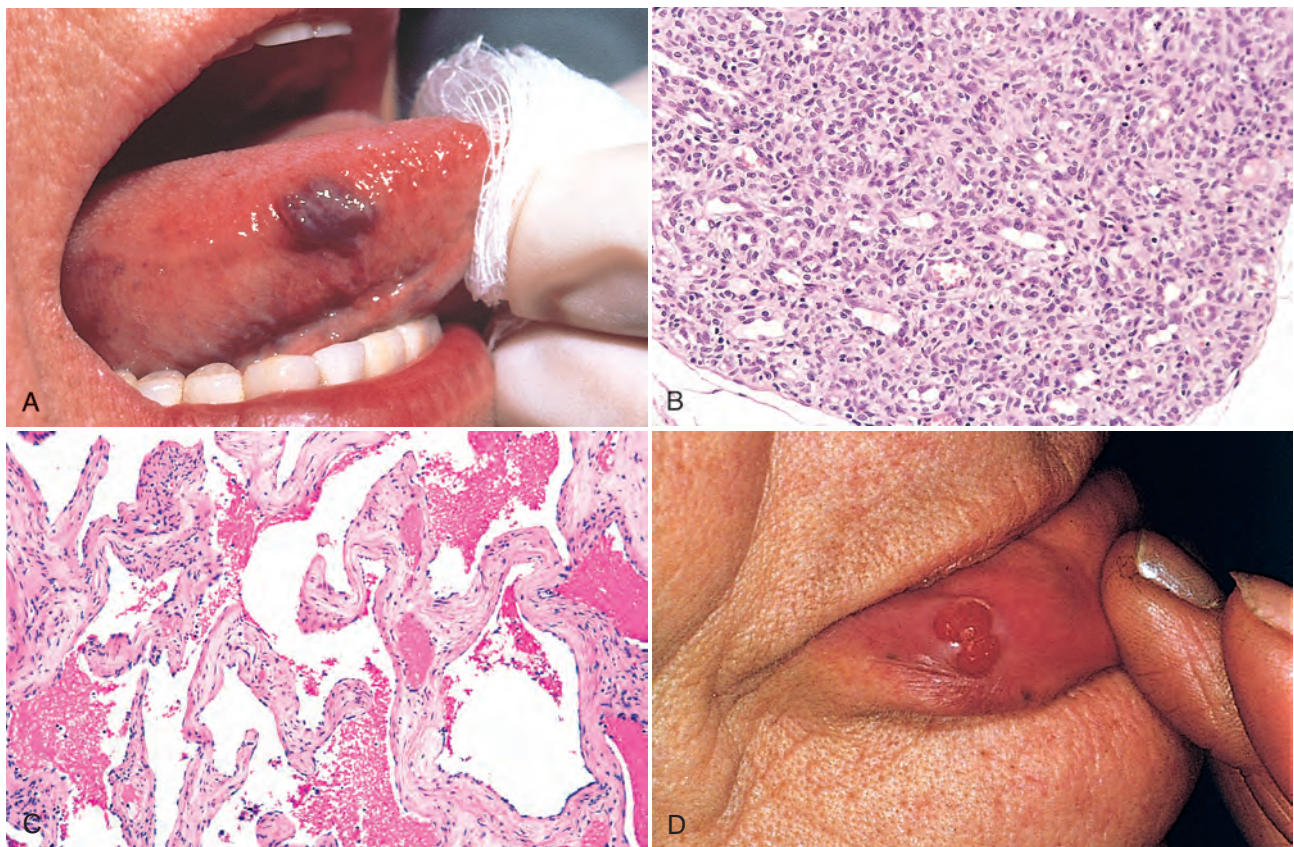


FIGURA 11-30 Hemangiomas. **A.** Hemangioma de la lengua. **B y C.** Aspecto histológico de un hemangioma capilar juvenil (**B**) y hemangioma cavernoso (**C**). **D.** Granuloma piógeno del labio. (**A y D**, por cortesía de John Sexton, M.D., Beth Israel Hospital, Boston, MA; **B**, por cortesía de Christopher D.M. Fletcher, M.D., Brigham and Women's Hospital, Boston; **C**, por cortesía de Thomas Rogers, M.D., University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

densos, por lo general llenos de sangre y revestidos por un endotelio pavimentoso; los vasos están separados por una escasa cantidad de estroma de tejido conjuntivo (v. fig. 11-30B). La luz puede hallarse parcial o totalmente trombada y organizada. La rotura de los vasos explica la presencia del pigmento hemosiderina en estas lesiones, así como la cicatrización focal.

Hemangioma cavernoso. Estas lesiones están constituidas por grandes conductos vasculares dilatados; en comparación con los hemangiomas capilares, los *hemangiomas cavernosos* están peor delimitados y afectan más a menudo a estructuras profundas. Dado que pueden provocar una destrucción local y no manifiestan ninguna tendencia espontánea a regresar, en algunos casos hace falta operarlos. En la mayoría de las circunstancias, los tumores tienen escaso interés clínico; sin embargo, pueden representar un problema estético y se encuentran expuestos a su ulceración traumática y su sangrado. A veces hay que distinguir los hemangiomas viscerales detectados mediante los estudios de imagen de otras lesiones más peligrosas (p. ej., malignas). Los hemangiomas cerebrales resultan más problemáticos, por el riesgo de ocasionar síntomas por la presión generada o por su rotura. Los hemangiomas cavernosos son un componente de la *enfermedad de Von Hippel-Lindau* (v. capítulo 28), en la que se afectan el cerebelo, el tronco del encéfalo o la retina, además de presentar lesiones angiomatosas similares o neoplasias quísticas en el páncreas y en el hígado; la enfermedad de Von Hippel-Lindau también aparece asociada a neoplasias renales.

Morfología. Los hemangiomas cavernosos son unas masas blandas y esponjosas de color rojo-azulado, cuyo diámetro mide de 1 a 2 cm; sus formas gigantes son raras y pueden ocupar amplias zonas subcutáneas de la cara, las extremidades u otras regiones corporales. Desde el punto de vista histológico, el tumor está claramente delimitado, pero no encapsulado, y se compone de **grandes espacios vasculares cavernosos llenos de sangre**, separados por un estroma moderado de tejido conjuntivo (v. fig. 11-30C). Es frecuente la trombosis vascular con una calcificación distrófica asociada.

Granuloma piógeno. Este tipo de hemangioma capilar corresponde a un nódulo rojo pediculado de rápido crecimiento situado sobre la piel, o en la mucosa oral o gingival; sangra con facilidad y se ulcera a menudo (v. fig. 11-30D). Alrededor de la tercera parte de las lesiones surgen después de recibir un traumatismo y crecen hasta medir de 1 a 2 cm en cuestión de semanas. Muchas veces los capilares que proliferan van acompañados de un extenso edema y un infiltrado inflamatorio agudo y crónico, llamativamente parecido a un tejido de granulación exuberante. El *tumor del embarazo (granuloma gravídico)* es un granuloma piógeno poco frecuente (1% de las pacientes) localizado en las encías de las embarazadas. Su masa puede desaparecer de forma espontánea (p. ej., al acabar la gestación) o sufrir una fibrosis; en algunos casos es precisa la resección quirúrgica. La recidiva es rara.

Linfangiomias

Los linfangiomas son los procesos linfáticos benignos equivalentes a los hemangiomas de los vasos sanguíneos.

Linfangioma simple (capilar). Estos tumores están compuestos por pequeños conductos linfáticos sobre todo distribuidos por la cabeza, el cuello y los tejidos celulares subcutáneos de la axila. Se trata de unas lesiones un poco elevadas o a veces pediculadas, que miden hasta 1 o 2 cm de diámetro. Desde el punto de vista histológico, muestran redes de espacios tapizados por endotelio, que sólo pueden *distinguirse de los conductos capilares debido a la ausencia de eritrocitos*.

Linfangioma cavernoso (higroma quístico). Estos tumores se encuentran específicamente en el cuello o en las axilas de los niños y pocas veces son retroperitoneales; los linfangiomas cavernosos del cuello son frecuentes en el síndrome de Turner (v. capítulo 10). En ocasiones, las lesiones pueden ser enormes (su diámetro alcanza los 15 cm) y llenar la axila o producir deformidades macroscópicas alrededor del cuello. Su masa está compuesta por unos espacios linfáticos formidablemente dilatados, revestidos de células endoteliales, y separados por un estroma interpuesto de tejido conjuntivo que contiene agregados linfoides. Los márgenes tumorales no están bien definidos y su volumen no está encapsulado, lo que complica su resección completa.

Tumores glómicos (glomangiomas)

Los *tumores glómicos* son neoplasias benignas intensamente dolorosas, originadas *a partir de las células musculares lisas modificadas del cuerpo glómico*, una estructura arteriovenosa especializada que se dedica a la termorregulación. Aunque guarden cierto parecido con los hemangiomas cavernosos, los tumores glómicos constituyen una entidad diferente en virtud de sus células componentes. Su presencia es más frecuente en la porción distal de los dedos, sobre todo bajo las uñas de las manos. Su resección resulta curativa.

Morfología. Las lesiones de los tumores glómicos son nódulos redondos, duros, un poco elevados y de color rojo azulado (en general con un diámetro inferior a 1 cm) que al principio se parecen a un foco hemorrágico minúsculo. Desde el punto de vista histológico, se trata de **agregados, nidos y masas de células glómicas especializadas** profundamente asociadas a unos conductos vasculares ramificados, todo ello en el seno de un estroma de tejido conjuntivo. Las células tumorales son pequeñas, uniformes y redondas o cúbicas, con escaso citoplasma y unas características ultraestructurales afines a las que presentan las células musculares lisas.

Ectasias vasculares

Las *ectasias vasculares* son lesiones frecuentes, caracterizadas por una dilatación local de los vasos preexistentes; *no se trata de una auténtica neoplasia*. El término *telangiectasia* se emplea para designar una anomalía congénita o la exageración adquirida de unos vasos ya formados (por regla general, en la piel o en las mucosas), compuesta de arteriolas, vénulas y capilares, que crea una masa roja aislada.

Nevo flámeo. Este proceso lo conforman los «antojos» corrientes, y es la forma más frecuente de ectasia; se trata característicamente de una lesión plana, situada en la cabeza o en el cuello, cuyo color oscila desde el tono rosa claro al morado intenso. Desde el punto de vista histológico, sólo hay una dilatación vascular; la mayor parte de ellas retroceden con el tiempo.

La denominada *mancha de vino de Oporto* es un tipo especial de nevo flámeo; estas lesiones tienden a crecer con el niño, hacen más

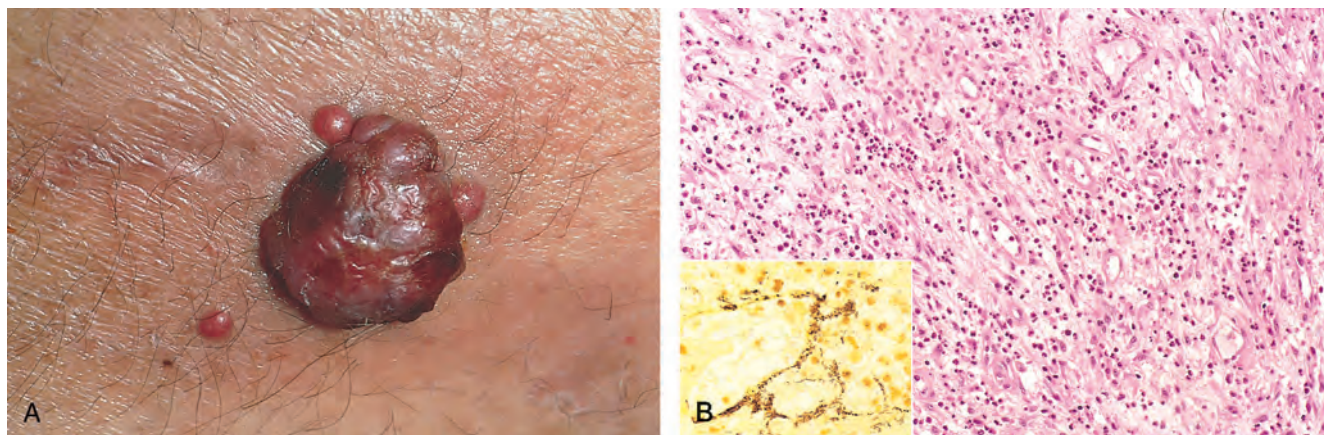


FIGURA 11-31 Angiomatosis bacilar. **A.** Fotografía de una lesión cutánea. **B.** Aspecto histológico con una inflamación aguda por neutrófilos más una proliferación vascular (capilar). *Detalle:* demostración de los conglomerados de bacilos enmarañados (negro) mediante una tinción modificada de plata (Warthin-Starry). (**A**, por cortesía de Richard Johnson, M.D., Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA; **B** y detalle, por cortesía de Scott Granter, M.D., Brigham and Women's Hospital, Boston.)

gruesa la superficie cutánea y no manifiestan ninguna tendencia a desaparecer. Su distribución siguiendo el nervio trigémino a veces está asociada al *síndrome de Sturge-Weber* (también llamado *angiomatosis encefalotrigeminal*). El síndrome de Sturge-Weber es un trastorno congénito infrecuente en relación con la existencia de masas angiomatosas venosas en las leptomeninges corticales y nevos faciales de vino de Oporto en el mismo lado; también hay retraso mental, convulsiones, hemiplejía y opacidades radiológicas en el cráneo. Por tanto, *la aparición de una gran malformación vascular en la cara de un niño con una deficiencia mental puede indicar la presencia de malformaciones vasculares más extensas.*⁸⁴

Telangiectasia aracniforme. Esta lesión vascular no neoplásica guarda un marcado parecido con una araña; presenta una colección radial de arterias o arteriolas subcutáneas dilatadas y a menudo pulsátiles (como unas patas) en torno a un núcleo central (como el cuerpo) que palidece al apretar en su zona media. Habitualmente se localiza en la cara, el cuello o la parte superior del tórax y suele relacionarse con mayor frecuencia con los estados hiperestrogénicos, como el embarazo o la cirrosis; no se sabe cómo influye el incremento de las concentraciones de estrógenos en la formación de las «arañas» vasculares.

Telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Rendu-Osler-Weber). En este trastorno autonómico dominante, las telangiectasias son malformaciones compuestas de venas y capilares dilatados. Presentes desde el nacimiento, su distribución está difundida por la piel y la mucosa oral, así como en las vías respiratorias, en el tubo digestivo y en las vías urinarias. A veces, las lesiones se rompen, y generan una epistaxis (hemorragia nasal), una hemorragia digestiva o una hematuria importantes.

Angiomatosis bacilar

La *angiomatosis bacilar* es una proliferación vascular derivada de una infección oportunista en personas inmunodeprimidas; las lesiones pueden afectar a la piel, los huesos, el encéfalo y otros órganos. Descrita por primera vez en los pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), la angiomatosis bacilar es el resultado de una infección por bacilos gramnegativos de la familia *Bartonella*. Dos especies son las que participan: *Bartonella henselae*, el microorganismo responsable de la enfermedad por arañazo del gato (el gato doméstico es su principal reservorio) y *B. quintana*, la causa de la «fiebre de las trincheras» en la Primera Guerra Mundial (el microbio se transmite a través de los piojos en el cuerpo humano).⁸⁵

Morfología. Las lesiones cutáneas son nódulos y pápulas rojas, o masas subcutáneas redondeadas; desde el punto de vista histológico, existe una proliferación de capilares con unas células endoteliales epitelioides sobresalientes, que exhiben atipias nucleares y mitosis (fig. 11-31). En su volumen contienen neutrófilos, polvo nuclear y las bacterias causales.

A pesar de los problemas que crean para cultivarlas en el laboratorio, las bacterias pueden ponerse de manifiesto inequívocamente mediante métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa con cebadores específicos de la especie. La proliferación vascular obedece a la inducción del HIF-1 α del anfitrión por parte de las bacterias; a su vez, el HIF-1 α estimula la producción del VEGF.⁸⁶ Los antibióticos macrólidos (como la eritromicina) eliminan las infecciones (y las lesiones).

TUMORES DE GRADO INTERMEDIO (BORDERLINE)

Sarcoma de Kaposi

Aunque sea raro en otras poblaciones, el sarcoma de Kaposi (SK) es frecuente entre los pacientes con sida; es más, su presencia se utiliza como criterio para efectuar el diagnóstico (v. capítulo 6). Se identifican cuatro formas de la enfermedad (básicamente según las características demográficas de la población y sus riesgos), pese a que todas comparten la misma patogenia vírica subyacente.⁸⁷

- El *SK crónico* (también denominado *SK clásico* o *uropeo*) fue descrito por primera vez en 1872 por Kaposi; afecta específicamente a ancianos de Europa oriental (sobre todo judíos ashkenazíes) o de origen mediterráneo, y es poco frecuente en EE. UU. Aunque el SK crónico pueda asociarse a un segundo cáncer subyacente o a una alteración de la inmunidad, no lo hace al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Cursa con múltiples nódulos o placas cutáneas de color rojo o morado, que suelen localizarse en la parte distal de las extremidades inferiores; poco a poco crece su tamaño y su número, además de extenderse en sentido proximal. Pese a su persistencia local, los tumores son específicamente asintomáticos y se quedan circunscritos a la piel y el tejido celular subcutáneo.

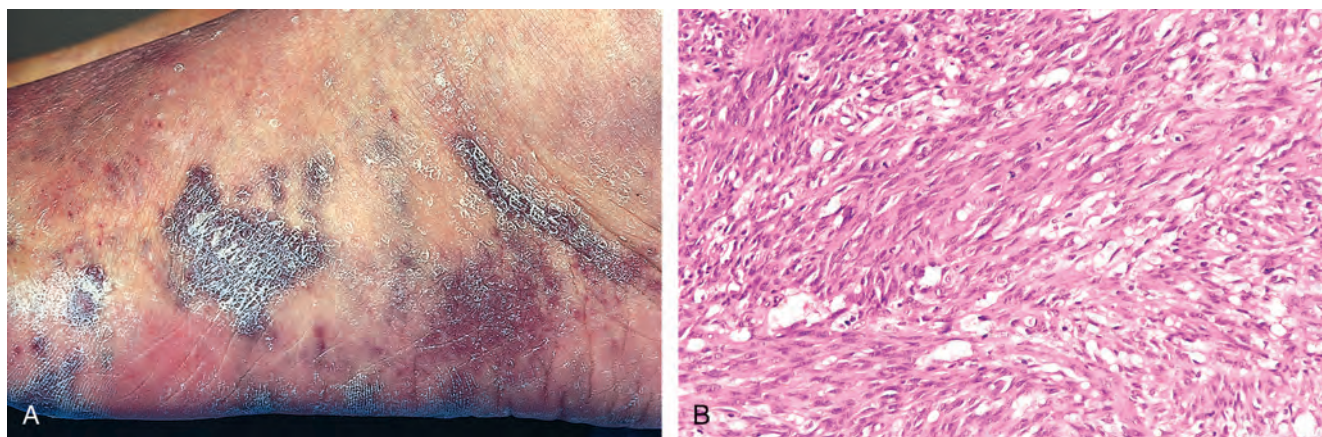


FIGURA 11-32 Sarcoma de Kaposi. **A.** Fotografía macroscópica, que ejemplifica unas máculas y placas confluyentes de color rojo-morado en la piel. **B.** Aspecto histológico de su forma nodular, que presenta sábanas de células agrandadas fusiformes en proliferación (**B**, por cortesía de Christopher D.M. Fletcher, M.D., Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

- El **SK linfadenopático** (también llamado **SK africano** o **endémico**) sigue la misma distribución geográfica general que el linfoma de Burkitt y está especialmente extendido entre los niños bantúes surafricanos; no guarda ninguna relación con el VIH. Las lesiones cutáneas son escasas, y en su lugar los pacientes presentan linfadenopatías debidas a su afectación por el SK; a veces, el tumor se extiende a las vísceras y tiene un carácter sumamente invasivo. Sumado al SK asociado al sida (v. más adelante), el SK hoy en día es el tumor más frecuente de África central (en algunos países llega al 50% de todos los tumores en los hombres).
- El **SK asociado a los trasplantes** surge en pacientes sometidos al trasplante de una víscera sólida con la prolongada inmunosupresión necesaria. Tiende a ser muy maligno (incluso mortal), con afectación ganglionar, mucosa y visceral; no siempre existen lesiones cutáneas. Los tumores a veces regresan cuando se suaviza el tratamiento inmunosupresor, pero con el consiguiente riesgo de rechazo del trasplante.
- El **SK asociado al sida (epidémico)** se descubrió inicialmente en un tercio de los pacientes con sida, sobre todo entre los homosexuales masculinos (v. capítulo 6). Sin embargo, con las pautas actuales de tratamientos antirretrovíricos, hoy su incidencia no llega al 1% (aunque todavía sea el cáncer más difundido en los pacientes con sida de EE. UU.). El SK asociado al sida puede afectar a los ganglios linfáticos o las vísceras, y se disemina pronto de forma amplia en el curso de la enfermedad. La mayor parte fallecen a la larga por una infección oportunista en vez de por el SK.

Patogenia. En 1994 se identificó un herpesvirus no conocido con antelación, el *herpesvirus humano 8 (HVH-8)* o *herpesvirus asociado al SK (HVS)* en una lesión cutánea de SK que presentaba un paciente con sida (v. capítulo 6). En efecto, sea cual sea su subtipo clínico (descrito más arriba), la infección por el HVS se ha acabado probando antes o después en el 95% de las lesiones correspondientes al SK.⁸⁸ Igual que el virus de Epstein-Barr, el HVS pertenece a la subfamilia de herpesvirus γ ; su transmisión se produce por vía sexual y por otras posibilidades mal conocidas, tal vez incluso por la saliva.

Se acepta que el HVS es un requisito necesario para contraer un SK, pero la progresión del tumor también requiere un cofactor; el VIH puede cumplir claramente esta función, pero su identidad en los SK no asociados a este virus es algo debatido. El HVS provoca una infección lítica y latente en las células endoteliales y probablemente ambas sean importantes para la patogenia del SK. Las citocinas derivadas de los linfocitos T infectados por VIH, o de las células inflamatorias reclutadas

a raíz de la infección lítica, crean un medio proliferativo local; asimismo, una proteína G codificada por el virus desencadena la elaboración local de VEGF. En las células que están incubando la infección, las proteínas del HVS trastocan los controles sobre la multiplicación normal de las células e impiden la apoptosis debido a la producción de inhibidores del p53 y un homólogo vírico de la ciclina D. Así pues, las células con una infección latente poseen una superioridad con respecto al crecimiento; el ambiente local favorece igualmente la proliferación celular. No obstante, el descubrimiento de los diversos productos génicos de origen vírico ha abierto una serie de nuevas avenidas para las intervenciones terapéuticas contra las vías afectadas de las cinasas intracelulares y sus dianas posteriores. En las primeras etapas sólo hay unas pocas células infectadas; con el tiempo, prácticamente todas las células fusiformes de las lesiones en una fase tardía portan HVS; estos elementos expresan marcadores de célula endotelial y de célula muscular lisa.

Morfología. En la enfermedad clásica poco maligna de los ancianos (y a veces en otras variantes) se reconocen tres etapas: mancha, placa y nódulo.

- Las **manchas** son unas máculas de color rojo o morado específicamente restringidas a la parte distal de las extremidades inferiores (fig. 11-32A). Su histología no muestra más que unos espacios vasculares dilatados e irregulares, revestidos por células endoteliales, con linfocitos, células plasmáticas y macrófagos (que en ocasiones contienen hemosiderina) intercalados entre ellas. A veces cuesta distinguirlas del tejido de granulación.
- Con el paso del tiempo, las lesiones se diseminan en sentido proximal y se convierten en **placas elevadas**, violáceas y más grandes (v. fig. 11-32A), compuestas por unas acumulaciones dérmicas de conductos vasculares dilatados e irregulares, revestidos y rodeados por células fusiformes de extremos redondeados. Esparcidos entre los conductos vasculares hay glóbulos rojos, macrófagos cargados de hemosiderina y otras células inflamatorias mononucleares extravasadas.
- En última instancia, las lesiones adquieren un carácter **nodular** y más nítidamente neoplásico. Su contenido está integrado por sábanas de células endoteliales en proliferación de extremos redondeados, sobre todo en la dermis o en los tejidos celulares subcutáneos (fig. 11-32B), que

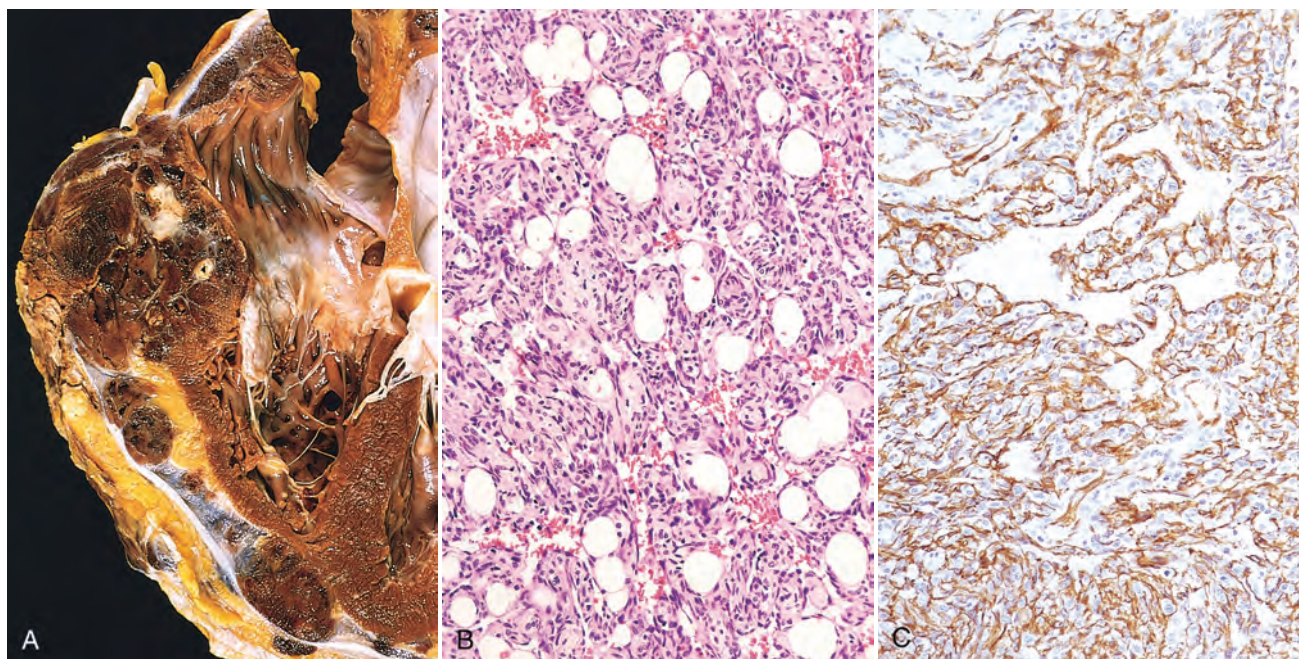


FIGURA 11-33 Angiosarcoma. **A.** Fotografía macroscópica de un angiosarcoma del corazón (ventrículo derecho). **B.** Microfotografía de un angiosarcoma moderadamente diferenciado, con conglomerados densos de células irregulares con un grado moderado de anaplasia y luces vasculares visibles. **C.** Tinción inmunohistoquímica para el marcador de las células endoteliales CD31, que pone de manifiesto la naturaleza endotelial de las células tumorales.

engloban pequeños vasos y espacios con forma de hendidura que contienen glóbulos rojos. Es más evidente la hemorragia, el pigmento hemosiderina y la inflamación por mononucleares; las figuras de mitosis son frecuentes, así como los glóbulos citoplásmicos redondos de color rosa cuya naturaleza es dudosa. La fase nodular suele anunciar una afectación ganglionar y visceral, especialmente en las variantes africana y asociada al sida.

Características clínicas. La evolución del SK varía mucho y se ve notablemente influida por el contexto clínico. La mayoría de las infecciones primarias por el HVSK son asintomáticas. El SK clásico se encuentra en gran parte restringido, al menos en su comienzo, a la superficie del cuerpo, y basta normalmente su resección quirúrgica para lograr un pronóstico excelente. Puede utilizarse radioterapia en el caso de que haya múltiples lesiones en una zona circunscrita, y la quimioterapia ofrece unos resultados satisfactorios en las enfermedades más diseminadas. El SK linfadenopático también puede tratarse por quimioterapia o radioterapia con buenos resultados. En el SK asociado a inmunosupresión, la retirada de su administración (asociada a veces a quimioterapia o radioterapia complementaria) muchas veces resulta eficaz. Para el SK asociado al sida, el tratamiento antirretrovírico del VIH normalmente es útil, sumado o no a unas medidas frente a las lesiones del SK. El IFN- α y los inhibidores de la angiogenia presentan una eficacia variable, mientras que las estrategias más recientes dirigidas frente a vías intracelulares específicas de las cinasas o las dianas posteriores de la rapamicina en los mamíferos revelan unos resultados prometedores.^{89,90}

Hemangioendotelioma

El término *hemangioendotelioma* designa un amplio espectro de neoplasias vasculares con un comportamiento clínico *intermedio*

entre los hemangiomas benignos bien diferenciados y los angiosarcomas muy malignos, descritos más adelante.

El *hemangioendotelioma epiteliode* es un ejemplo de ellos; se trata de un tumor vascular del adulto que se da en torno a las venas de mediano y de gran calibre. Las células tumorales están aumentadas de tamaño y a menudo son cuboideas (parecidas a las células epiteliales); los conductos vasculares bien definidos apenas resultan visibles. El comportamiento clínico es variable; la mayor parte se curan mediante su escisión, pero hasta el 40% recidivan, del 20 al 30% metastatizan con el tiempo, y quizás el 15% de los pacientes fallecen a causa de los tumores.

TUMORES MALIGNOS

Angiosarcoma

Los *angiosarcomas* son neoplasias endoteliales malignas (fig. 11-33) cuyo aspecto histológico varía desde tumores bien diferenciados parecidos a hemangiomas (*hemangiosarcoma*) hasta lesiones anaplásicas difíciles de distinguir de los carcinomas o los melanomas. Es más frecuente su aparición en los adultos mayores, sin ninguna predilección por el sexo; se dan en cualquier lugar, pero afectan con mayor frecuencia a la piel, las partes blandas, las mamas y el hígado.

Los *angiosarcomas hepáticos* surgen en relación con la exposición a algún carcinógeno, como el arsénico (pesticidas arsenicales), el Thorotrast (medio de contraste radioactivo que se empleaba antes para obtener imágenes radiológicas) y el cloruro de polivinilo (un plástico de uso muy difundido). Todos estos agentes poseen largos períodos de latencia entre la exposición inicial y la formación definitiva del tumor. La mayor frecuencia de los angiosarcomas entre los trabajadores con cloruro de polivinilo es uno de los ejemplos perfectamente comprobados de carcinogenia química en el ser humano.

Los angiosarcomas también pueden presentarse en el marco de un linfedema, clásicamente en la extremidad superior del mismo lado varios años después de una mastectomía radical (es decir, con resección de los ganglios linfáticos) contra un cáncer de mama; se

supone que el tumor nace de los vasos linfáticos (*linfangiosarcoma*). Las radiaciones también han provocado angiosarcomas, y pocas veces se encuentran asociados a la introducción de sustancias extrañas en el organismo con un origen iatrogénico o accidental.

Morfología. Los angiosarcomas cutáneos pueden empezar por unos nódulos de color rojo, a menudo múltiples, asintomáticos, claramente delimitados y engañosamente pequeños; a la larga, la mayoría se convierten en grandes masas carnosas de tejido con un tono rojo canela a blanco grisáceo (v. fig. 11-33A). Sus bordes se mezclan imperceptiblemente con las estructuras a su alrededor. Las zonas centrales de necrosis y hemorragia son frecuentes.

A nivel microscópico **puede observarse cualquier grado de diferenciación**, desde unas células endoteliales de extremos redondeados y anaplásicas pero identificables, que formen conductos vasculares (v. fig. 11-33B) hasta tumores desordenadamente indiferenciados con un aspecto sólido constituidos por células fusiformes y sin vasos sanguíneos patentes. El origen endotelial de estos tumores puede demostrarse mediante su tinción para el CD31 o el factor de Von Willebrand (v. fig. 11-33C).

Desde el punto de vista clínico, los angiosarcomas presentan un carácter invasor local y pueden metastatizar con facilidad. Son unos tumores muy agresivos, cuya supervivencia al cabo de 5 años se acerca al 30%.

Hemangiopericitoma

Los hemangiopericitomas son unos tumores poco frecuentes derivados de los pericitos, que son las células de tipo miofibroblástico que en condiciones normales están distribuidas alrededor de los capilares y las vénulas. Pueden ser masas indoloras de crecimiento lento situadas en cualquier punto anatómico, pero resultan más frecuentes en las extremidades inferiores (sobre todo en el muslo) y en las regiones retroperitoneales. Constan de numerosos conductos capilares ramificados más espacios sinusoidales abiertos encerrados entre nidos de células redondas o fusiformes. Las tinciones especiales confirman que estas células se hallan por fuera de la membrana basal de las células endoteliales y que, por tanto, son pericitos. Los tumores pueden recidivar tras su resección, y más o menos la mitad darán metástasis, en general por vía hematogénica hacia los pulmones, los huesos o el hígado.

Patología de las intervenciones vasculares

Las transformaciones morfológicas que suceden en los vasos tras una intervención terapéutica, como la angioplastia con balón, las prótesis endovasculares o la revascularización quirúrgica, remedian específicamente muchos de los cambios ocurridos en el marco de cualquier lesión vascular. Los traumatismos locales de las células endoteliales (p. ej., debidos a una endoprótesis), las trombosis vasculares (tras una angioplastia) o las fuerzas mecánicas anormales (p. ej., la introducción de una vena safena en la circulación arterial como un injerto de revascularización coronaria) inducen respuestas similares, características de la cicatrización de la pared vascular. Por tanto, del mismo modo que distintas alteraciones pueden ocasionar una reacción hiperplásica de la íntima que llamamos aterosclerosis (v. más atrás), la agresión ocasionada por las intervenciones vasculares tiende a provocar un

engrosamiento concéntrico de la íntima compuesto por las células musculares lisas reclutadas más el depósito de matriz asociada.

ANGIOPLASTIA Y PRÓTESIS ENDOVASCULARES

La angioplastia con balón (dilatación de una estenosis arterial mediante la introducción de un catéter intravascular), con una prótesis endovascular o sin ella, se emplea de forma generalizada para restablecer el flujo en los lugares que presenten una estenosis vascular focal, sobre todo, en la circulación coronaria (*angioplastia coronaria transluminal percutánea*). La figura 11-34 recoge los resultados morfológicos de la angioplastia, así como de las *prótesis endovasculares* más utilizadas en la actualidad.

La dilatación simple con balón (sin endoprótesis) de un vaso aterosclerótico suscita un estiramiento de la media y provoca una rotura de la placa, que a menudo va acompañada de una disección hemorrágica localizada de la pared arterial adyacente (v. fig. 11-34A); por este camino se restablece el flujo vascular, al precio de generar los correspondientes riesgos consecutivos: una disección más extensa y una trombosis en la luz (para prevenir esta última, hace falta recurrir a la anticoagulación durante un tiempo después de aplicar la técnica). La mayor parte de los pacientes mejoran en cuanto a sus síntomas, al menos a corto plazo. El *cierre súbito* puede volver a producirse como consecuencia de la compresión ejercida sobre la luz por una amplia disección en sentido circunferencial o longitudinal o por una trombosis. El éxito a largo plazo de la angioplastia queda primordialmente limitado por la aparición de una *reestenosis proliferativa*, debida al engrosamiento de la íntima; esto es lo que sucede aproximadamente en el 30-50% de los pacientes durante los 4 a 6 primeros meses que siguen al procedimiento (v. fig. 11-34B). Los procesos que originan esta reestenosis son obviamente los mismos que los que se ponen en marcha como respuesta ante un daño vascular de cualquier tipo (p. ej., la aterosclerosis); en este caso, la lesión es de naturaleza mecánica y también se ve agravada por la resolución de cualquier trombosis asociada. El resultado final corresponde a una lesión fibrosa oclusiva de carácter progresivo, que contiene abundantes células musculares lisas y matriz extracelular.

Las endoprótesis coronarias son tubos dilatables de una malla metálica, que se introducen para conservar la permeabilidad de la luz durante una angioplastia; en la actualidad se utilizan en más del 90% de los procedimientos de angioplastia. Estas endoprótesis aportan una luz más amplia y regular, «clavan» los colgajos de la íntima y las disecciones que ocurran durante la angioplastia, y limitan mecánicamente el espasmo vascular. No obstante, al provocar también la erosión focal de la placa y/o la disgregación de las células endoteliales, pueden ocasionar una trombosis aguda y el éxito de cualquier procedimiento exige asimismo una anticoagulación al menos transitoria con potentes agentes antitrombóticos (antagonistas plaquetarios).⁹¹ Una *complicación tardía* de las endoprótesis metálicas desnudas tiene que ver con el engrosamiento de la íntima por su proliferación, que da lugar a una reestenosis proliferativa en gran parte similar a la observada tras la angioplastia coronaria transluminal percutánea aislada (v. fig. 11-34C). En la última generación de endoprótesis estas vienen recubiertas por fármacos antiproliferativos (p. ej., paclitaxel o rapamicina) que restringen la hiperplasia de las células musculares lisas; esto determina una acusada atenuación del engrosamiento de la íntima, aunque existen datos de que los productos antiproliferativos también frenan el proceso de reendotelización sobre las endoprótesis recubiertas y alargan el período necesario de tratamiento anticoagulante.⁹²

SUSTITUCIÓN VASCULAR

Los injertos vasculares de origen autólogo o sintético se emplean cada vez más para reemplazar los vasos dañados o evitar el paso por las

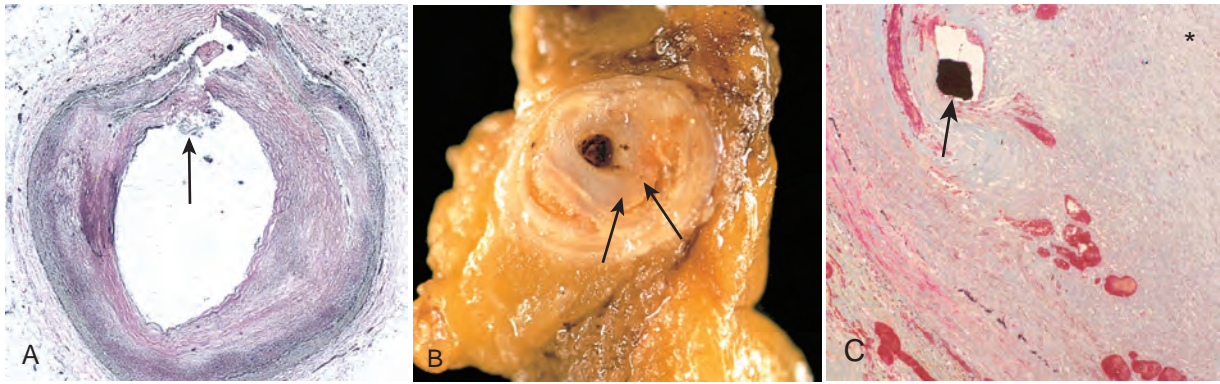


FIGURA 11-34 Angioplastia con balón y prótesis endovasculares. **A.** Arteria coronaria tras una angioplastia con balón, que muestra una disección que afecta a la íntima y la media (*flecha*). **B.** Fotografía macroscópica de una reestenosis tras una angioplastia con balón, que muestra la placa aterosclerótica residual (*flecha izquierda*) y una nueva lesión brillante en proliferación (*flecha derecha*). **C.** Endoprótesis coronaria implantada durante mucho tiempo, que revela cómo el engrosamiento de la neointima separa los alambres del dispositivo (punto negro señalado por la *flecha*) de la luz (*asterisco*). (**C.** reproducido a partir de Schoen FJ, Edwards WD: Pathology of cardiovascular interventions, including endovascular therapies, revascularization, vascular replacement, cardiac assist/replacement, arrhythmia control, and repaired congenital heart disease. In Silver MD et al. (eds): Cardiovascular Pathology, 3rd ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2001.)

arterias enfermas. En el caso de los injertos sintéticos (habitualmente de politetrafluoroetileno expandido, una tela esponjosa de teflón), los conductos de gran calibre (de 12 a 18 mm) funcionan bien en los lugares de gran flujo como la aorta; por desgracia, los injertos artificiales de pequeño diámetro (hasta 8 mm) en general fracasan debido a su trombosis temprana o una hiperplasia tardía de la íntima, especialmente en la unión del injerto con los vasos originarios (fig. 11-35).

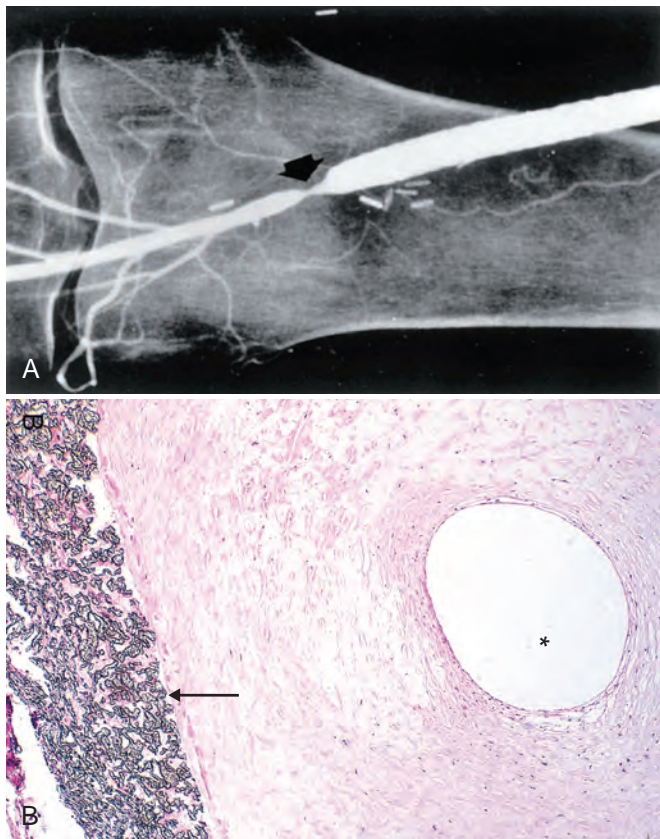


FIGURA 11-35 Hiperplasia anastomótica en la anastomosis distal de un injerto femoropoplíteo sintético. **A.** Angiografía que muestra una constricción (*flecha*). **B.** Microfotografía correspondiente a un injerto de Gore-Tex (*flecha*) con una proliferación destacada de la íntima y una luz residual muy pequeña (*asterisco*). (**A.** por cortesía de Anthony D. Whittemore, M.D., Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Por consiguiente, donde hagan falta vasos de pequeño calibre (p. ej., en la revascularización quirúrgica coronaria, efectuada a más de 400.000 estadounidenses cada año), lo más frecuente es emplear para el injerto la vena safena de origen autólogo invertida (extraída de la propia pierna del paciente) o la arteria mamaria interna izquierda (debido a su proximidad al corazón). La permeabilidad a largo plazo de los injertos de vena safena sólo es del 50% al cabo de 10 años; su obstrucción se produce por una trombosis (habitualmente pronto), un engrosamiento de la íntima (meses a años después de la operación) y una aterosclerosis del injerto venoso, a veces con una rotura añadida de la placa, trombos o aneurismas (normalmente después de 2-3 años). En cambio, más del 90% de los injertos realizados con la arteria mamaria interna siguen permeables pasados 10 años.⁹³

BIBLIOGRAFÍA

1. Carmeliet P: Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 438:932, 2005.
2. Carmeliet P: Manipulating angiogenesis in medicine. *J Intern Med* 255:538, 2004.
3. Semenza G: Vasculogenesis, angiogenesis, and arteriogenesis: mechanisms of blood vessel formation and remodeling. *J Cell Biochem* 102:840, 2007.
4. Heil M et al: Arteriogenesis versus angiogenesis: similarities and differences. *J Cell Mol Med* 10:45, 2006.
5. Angelini P et al: Coronary anomalies: incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation* 105:2449, 2002.
6. Angelini P: Coronary artery anomalies: an entity in search of an identity. *Circulation* 115:1296, 2007.
7. Friedlander R: Clinical practice. Arteriovenous malformations of the brain. *N Engl J Med* 356:2704, 2007.
8. Slovut D, Olin J: Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 350:1862, 2004.
9. Shin D et al: Expression of ephrinB2 identifies a stable genetic difference between arterial and venous vascular smooth muscle as well as endothelial cells, and marks subsets of microvessels at sites of adult neovascularization. *Dev Biol* 230:139, 2001.
10. Garcia-Cardena G, Gimbrone M: Biomechanical modulation of endothelial phenotype: implications for health and disease. *Handb Exp Pharmacol* 176:79, 2006.
11. Pober JS, Min W, Bradley JR: Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 4:71, 2009.
12. Stevens T et al: NHLBI workshop report: endothelial cell phenotypes in heart, lung, and blood diseases. *Am J Physiol Cell Physiol* 281:C1422, 2001.
13. Berk B: Vascular smooth muscle growth: autocrine growth mechanisms. *Physiol Rev* 81:999, 2001.
14. Sata M: Role of circulating vascular progenitors in angiogenesis, vascular healing, and pulmonary hypertension: lessons from animal models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:1008, 2006.
15. Shimizu K, Mitchell R: Stem cell origins of intimal cells in graft arterial disease. *Curr Athero Rep* 5:230, 2003.
16. Hillebrands J et al: Origin of vascular smooth muscle cells and the role of circulating stem cells in transplant arteriosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:380, 2003.

17. Caplice N, Doyle B: Vascular progenitor cells: origin and mechanisms of mobilization, differentiation, integration, and vasculogenesis. *Stem Cells Dev* 14:122, 2005.
18. Korshunov V et al: Vascular remodeling: hemodynamic and biochemical mechanisms underlying Glagov's phenomenon. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:1722, 2007.
19. Kannel W et al: Concept and usefulness of cardiovascular risk profiles. *Am Heart J* 148:16, 2004.
20. Kaplan N: Systemic hypertension: mechanisms and diagnosis. In Zipes D et al (eds): *Braunwald's Heart Disease*. 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, p959.
21. Lifton R et al: Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 104:545, 2001.
22. Puddu P et al: The genetic basis of essential hypertension. *Acta Cardiol* 62:281, 2007.
23. Messerli F et al: Essential hypertension. *Lancet* 370:591, 2007.
24. Scarpelli P et al: Continuing follow-up of malignant hypertension. *J Nephrol* 15:431, 2002.
25. Aggarwal M, Khan I: Hypertensive crisis: hypertensive emergencies and urgencies. *Cardiol Clin* 24:135, 2006.
26. Rodriguez-Iturbe B et al: Pathophysiological mechanisms of salt-dependent hypertension. *Am J Kidney Dis* 50:655, 2007.
27. Chambless L et al: Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Clin Epidemiol* 56:880, 2003.
28. Ridker P, Libby P: Risk factors for atherothrombotic disease. In Zipes D, editor: *Braunwald's Heart Disease*. 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, p 939.
29. Sweitzer N, Douglas P: Cardiovascular disease in women. In Zipes D, editor: *Braunwald's Heart Disease*. 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, p 1951.
30. Miller D et al: Atherosclerosis: the path from genomics to therapeutics. *J Am Coll Cardiol* 49:1589, 2007.
31. Glassberg H, Rader D: Management of lipids in the prevention of cardiovascular events. *Annu Rev Med* 59:79-94, 2008.
32. Ridker P et al: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347:1557, 2002.
33. Ridker P: C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 49:2129, 2007.
34. Ridker P et al: Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score. *JAMA* 297:611, 2007.
35. Guthikonda S, Haynes W: Homocysteine: role and implications in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 8:100, 2006.
36. Meerarani P et al: Metabolic syndrome and diabetic atherothrombosis: implications in vascular complications. *Curr Mol Med* 6:501, 2006.
37. Anurad E et al: Lipoprotein(a): a unique risk factor for cardiovascular disease. *Clin Lab Med* 26:751, 2006.
38. Croce K, Libby P: Intertwining of thrombosis and inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Hematol* 14:55, 2007.
39. Meadows T, Bhatt D: Clinical aspects of platelet inhibitors and thrombus formation. *Circ Res* 100:1261, 2007.
40. Libby P: The vascular biology of atherosclerosis. In Zipes D et al (eds): *Braunwald's Heart Disease*. 7th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005, p 921.
41. Hansson G et al: Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol* 1:297, 2006.
42. Ross R: Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115, 1999.
43. Chatzizisis Y et al: Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 49:2379, 2007.
44. Gau G, Wright R: Pathophysiology, diagnosis, and management of dyslipidemia. *Curr Probl Cardiol* 31:445, 2006.
45. Schiffrin E et al: Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 116:85, 2007.
46. Hansson G: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 352:1685, 2005.
47. Mussa F et al: *Chlamydia pneumoniae* and vascular disease: an update. *J Vasc Surg* 43:1301, 2006.
48. Libby P: Atherosclerosis: disease biology affecting the coronary vasculature. *Am J Cardiol* 98:3Q, 2006.
49. Davies M: A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation* 82 (3 Suppl):II38, 1990.
50. Libby P, Theroux P: Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 111:3481, 2005.
51. Libby P, Sasiela W: Plaque stabilization: can we turn theory into evidence? *Am J Cardiol* 98 (11A):26P, 2006.
52. Curtis A, Fitzgerald G: Central and peripheral clocks in cardiovascular and metabolic function. *Ann Med* 38:552, 2006.
53. Brotman D et al: The cardiovascular toll of stress. *Lancet* 370:1089, 2007.
54. Ramirez F, Dietz H: Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev* 17:252, 2007.
55. Loeys B et al: Aneurysm syndromes caused by mutations in the TGF-beta receptor. *N Engl J Med* 355:788, 2006.
56. Hobeika M et al: Matrix metalloproteinases in peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 45:849, 2007.
57. Shimizu K et al: Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26:987, 2006.
58. Homme J et al: Surgical pathology of the ascending aorta: a clinicopathologic study of 513 cases. *Am J Surg Pathol* 30:1159, 2006.
59. Pagnoux C et al: Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol* 24 (2 Suppl 41):S71, 2006.
60. Fillinger M: Who should we operate on and how do we decide: predicting rupture and survival in patients with aortic aneurysm. *Semin Vasc Surg* 20:121, 2007.
61. Eliason J, Clouse W: Current management of infrarenal abdominal aortic aneurysms. *Surg Clin North Am* 87:1017, 2007.
62. Kamalakannan D et al: Acute aortic dissection. *Crit Care Clin* 23:779, 2007.
63. Iglesias-Gamarra A et al: Small-vessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep* 9:304, 2007.
64. Jennette J, Falk R: Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 19:10, 2007.
65. Jennette J et al: Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37:187, 1994.
66. Kallenberg C: Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 19:17, 2007.
67. Heeringa P et al: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies and leukocyte-endothelial interactions: a sticky connection? *Trends Immunol* 26:561, 2005.
68. Jennette J et al: Pathogenesis of vascular inflammation by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 17:1235, 2006.
69. Falcini F: Kawasaki disease. *Curr Opin Rheumatol* 18:33, 2006.
70. Gedalia A: Kawasaki disease: 40 years after the original report. *Curr Rheumatol Rep* 9:336, 2007.
71. Seko Y: Giant cell and Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 19:39, 2007.
72. Arnaud L et al: Takayasu's arteritis: an update on physiopathology. *Eur J Intern Med* 17:241, 2006.
73. Colmegna I, Maldonado-Cocco J: Polyarteritis nodosa revisited. *Curr Rheumatol Rep* 7:288, 2005.
74. Segelmark M, Selga D: The challenge of managing patients with polyarteritis nodosa. *Curr Opin Rheumatol* 19:33, 2007.
75. Kallenberg C et al: Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:661, 2006.
76. Langford C: Small-vessel vasculitis: therapeutic management. *Curr Rheumatol Rep* 9:328, 2007.
77. Pagnoux C et al: Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 19:25, 2007.
78. Cuchacovich R et al: Churg-Strauss syndrome associated with leukotriene receptor antagonists (LTRA). *Clin Rheumatol* 26:1769, 2007.
79. Sarraf P, Sneller M: Pathogenesis of Wegener's granulomatosis: current concepts. *Expert Rev Mol Med* 7:1, 2005.
80. Erickson V, Hwang P: Wegener's granulomatosis: current trends in diagnosis and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 15:170, 2007.
81. Olin J, Shih A: Thromboangiitis obliterans (Buerger's disease). *Curr Opin Rheumatol* 18:18, 2006.
82. Cooke J, Marshall J: Mechanisms of Raynaud's disease. *Vasc Med* 10:293, 2005.
83. Boin F, Wigley F: Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol* 17:752, 2005.
84. Garzon M et al: Vascular malformations. Part II: associated syndromes. *J Am Acad Dermatol* 56:541, 2007.
85. Chian C et al: Skin manifestations of Bartonella infections. *Int J Dermatol* 41:461, 2002.
86. Kempf V et al: Activation of hypoxia-inducible factor-1 in bacillary angiomatosis: evidence for a role of hypoxia-inducible factor-1 in bacterial infections. *Circulation* 111:1054, 2005.
87. Geraminejad P et al: Kaposi's sarcoma and other manifestations of human herpesvirus 8. *J Am Acad Dermatol* 47:641, 2002.
88. Ganem D: KSHV infection and pathogenesis of Kaposi's sarcoma. *Annu Rev Pathol* 1:273, 2006.
89. Dittmer D, Krown S: Targeted therapy for Kaposi's sarcoma and Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *Curr Opin Oncol* 19:452, 2007.
90. Lambert P et al: Targeting the PI3K and MAPK pathways to treat Kaposi's sarcoma-associated herpes virus infection and pathogenesis. *Expert Opin Ther Targets* 11:589, 2007.
91. Jaffe R, Strauss B: Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 50:119, 2007.
92. VanBelle E et al: Drug-eluting stents: trading restenosis for thrombosis? *J Thromb Haemost* 5 (Suppl 1):238, 2007.
93. Wallitt E et al: Therapeutics of vein graft intimal hyperplasia: 100 years on. *Ann Thorac Surg* 84:317, 2007.

Corazón

FREDERICK J. SCHOEN · RICHARD N. MITCHELL

Estructura y especializaciones cardíacas

Miocardio
Válvulas
Sistema de conducción
Irrigación

Efectos del envejecimiento sobre el corazón

Cardiopatías: generalidades fisiopatológicas

Insuficiencia cardíaca

Hipertrofia cardíaca: fisiopatología y progreso hacia la insuficiencia
Insuficiencia ventricular izquierda
Insuficiencia ventricular derecha

Cardiopatías congénitas

Cortocircuitos de izquierda a derecha
Comunicación interauricular
Persistencia del agujero oval
Comunicación interventricular
Conducto arterioso persistente
Comunicación auriculoventricular

Cortocircuitos de derecha a izquierda

Tetralogía de Fallot
Transposición de los grandes vasos
Persistencia del tronco arterioso
Atresia tricúspide
Comunicación venosa pulmonar anómala total

Malformaciones congénitas obstructivas

Coartación aórtica
Estenosis y atresia pulmonar
Estenosis y atresia aórtica

Cardiopatía isquémica

Angina de pecho
Infarto de miocardio
Cardiopatía isquémica crónica
Muerte súbita cardíaca

Cardiopatía hipertensiva

Cardiopatía hipertensiva sistémica (izquierda)
Cardiopatía hipertensiva pulmonar (derecha) (corazón pulmonar)

Cardiopatía valvular

Degeneración valvular por calcificación
Estenosis aórtica calcificada
Estenosis calcificada de una válvula aórtica bicúspide congénita
Calcificación anular mitral
Prolapso de la válvula mitral (degeneración mixomatosa de la válvula mitral)
Fiebre reumática y cardiopatía reumática
Endocarditis infecciosa
Vegetaciones no infectadas
Endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB)
Endocarditis del lupus eritematoso sistémico (enfermedad de Libman-Sacks)
Cardiopatía carcinoide
Complicaciones de las válvulas artificiales

Miocardiópatías

Miocardiópatía dilatada
Miocardiópatía ventricular derecha arritmógena

Miocardiopatía hipertrófica
 Miocardiopatía restrictiva
 Miocarditis
 Otras causas de miocardiopatía

Enfermedades pericárdicas

Derrame pericárdico y hemopericardio
 Pericarditis
Pericarditis aguda
Pericarditis crónica o cicatrizada
 Cardiopatía asociada a los trastornos reumáticos

Tumores del corazón

Tumores cardíacos primarios
Mixoma
Lipoma
Fibroelastoma papilar
Rabdomioma
Sarcoma
 Efectos cardíacos de las neoplasias no cardíacas

Trasplante de corazón

El corazón humano es una bomba extraordinariamente eficiente, duradera y fiable, que impulsa más de 6.000 l de sangre a través del cuerpo a diario y late más de 40 millones de veces al año, por lo que aporta a los tejidos un suministro constante de nutrientes vitales y facilita la excreción de los residuos. Tal como cabría esperar, una disfunción cardíaca puede asociarse a consecuencias fisiológicas devastadoras. Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en todo el mundo y un 80% ocurren en los países en desarrollo.^{1,2} En EE. UU. las cardiopatías explican prácticamente el 40% de todos los fallecimientos posteriores al parto, hasta un total de unas 750.000 personas anuales; esto supone casi 1,5 veces el número de muertes ocasionadas por todas las clases de cáncer en conjunto. Se calcula que la tercera parte de los norteamericanos sufren algún tipo de enfermedad cardiovascular como mínimo. Además, el 32% de las muertes de origen cardíaco son «prematuras», y suceden en personas menores de 75 años.³ Si se suprimieran todas las formas principales de enfermedad cardiovascular, la esperanza de vida se incrementaría 7 años. La sobrecarga económica anual que acarrea la cardiopatía isquémica, el subgrupo más predominante, se estima superior a 100.000 millones de dólares en EE. UU.

Las categorías fundamentales de enfermedades cardíacas estudiadas en este capítulo son las malformaciones congénitas del corazón, la cardiopatía isquémica, la cardiopatía generada por la hipertensión, la ocasionada por las neumopatías (corazón pulmonar), las enfermedades de las válvulas cardíacas y los trastornos primarios del miocardio. También se ofrecen unos comentarios acerca de las enfermedades pericárdicas y las neoplasias del corazón, así como sobre el trasplante cardíaco. Antes de examinar los detalles de cada proceso específico, repasaremos con brevedad la anatomía del corazón normal, pues muchas enfermedades producen cambios de tamaño y de aspecto de uno de sus componentes o varios. Asimismo, explicaremos los principios de la hipertrofia y la insuficiencia cardíaca, el punto final común de múltiples tipos diferentes de cardiopatía; esto resulta básico para la exposición posterior de las entidades patológicas.

Estructura y especializaciones cardíacas

El peso del corazón varía con la estatura y el peso del cuerpo; su promedio normal es de aproximadamente 250 a 300 g en las mujeres y 300 a 350 g en los hombres, o alrededor del 0,4 al 0,5% del peso corporal. El grosor habitual de la pared libre del ventrículo derecho es de 0,3 a 0,5 cm, y la del izquierdo mide de 1,3 a 1,5 cm. Los aumentos en el tamaño y en el peso del corazón acompañan a múltiples formas de cardiopatías. Un peso cardíaco o un grosor ventricular mayores indican una *hipertrofia* y el incremento de las dimensiones de las cavidades implica una *dilatación*. El aumento del peso, del

tamaño cardíaco o de ambos (a raíz de una hipertrofia y/o una dilatación) se denomina *cardiomegalia*.

El bombeo eficiente de la sangre por parte del corazón hacia todo el cuerpo exige el funcionamiento normal de cada uno de sus componentes clave: el miocardio, las válvulas, el sistema de conducción y la circulación por las arterias coronarias.

MIOCARDIO

La función de bombeo a cargo del corazón la lleva a cabo el músculo cardíaco, el *miocardio*, compuesto fundamentalmente por una colección de miocitos especializados denominados *miocitos cardíacos*. Los miocitos ventriculares adoptan una disposición circunferencial con una orientación espiral, y se contraen durante la sístole para relajarse durante la diástole. La unidad de la contracción es el *sarcómero*, sistema ordenado de filamentos gruesos integrados básicamente por *miosina*, filamentos delgados que contienen *actina* y proteínas reguladoras, como la troponina y la tropomiosina. Los miocitos cardíacos están formados por hileras de sarcómeros en serie, que son los responsables del aspecto estriado que presentan estas células. La contracción depende de un mecanismo coordinado de trinquete a través del que cada filamento de miosina tira de los filamentos de actina vecinos hacia el centro del sarcómero, lo que produce el acortamiento del miocito. El grado de fuerza generado queda condicionado por la extensión que pierda cada sarcómero. Una dilatación ventricular moderada durante la diástole aumenta la amplitud de su acortamiento y la intensidad de la contracción en el momento de la sístole. Sin embargo, si la dilatación es mayor, llega un instante en que disminuye la imbricación eficaz entre los filamentos de actina y miosina, y la fuerza de la contracción disminuye repentinamente, como sucede en la insuficiencia cardíaca.

Por regla general, los miocitos auriculares son más pequeños y mantienen una ordenación más caótica que sus equivalentes ventriculares. Algunas células de las aurículas presentan unos gránulos electrodensos característicos en el citoplasma, llamados *gránulos auriculares específicos*; se trata de los lugares para el almacenamiento del *péptido natriurético auricular*. Este compuesto puede generar múltiples efectos fisiológicos, como vasodilatación, natriuresis y diuresis, acciones beneficiosas en ciertos estados patológicos como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva.⁴

La integración funcional de los miocitos cardíacos se efectúa a través de unas estructuras llamadas *discos intercalados* que vinculan las células entre sí, y contienen unas uniones intercelulares especializadas para permitir su sincronización tanto mecánica como eléctrica (iónica). Dentro de los discos intercalados, las *uniones intercelulares comunicantes* facilitan la contracción acompasada de los miocitos por medio de su acoplamiento eléctrico, al dejar que los iones atra-

viesen las membranas de las células contiguas de forma relativamente libre. Las alteraciones que afecten a la distribución espacial de estas uniones comunicantes y sus respectivas proteínas en las cardiopatías isquémica y miocárdica pueden influir en las disfunciones electro-mecánicas (*arritmias*) y en la insuficiencia cardíaca.⁵

VÁLVULAS

Las cuatro válvulas cardíacas (tricúspide, pulmonar, mitral y aórtica) mantienen el flujo unidireccional de la sangre a través del corazón. Su funcionamiento depende de la movilidad, la flexibilidad y la integridad estructural de sus delicadas hojas, llamadas valvas (en las válvulas tricúspide y mitral) o cúspides (en las válvulas aórtica y pulmonar, a las que también se denomina válvulas semilunares). Las cuatro válvulas muestran una arquitectura similar estratificada: un núcleo denso de colágeno (capa fibrosa) junto a la superficie de salida, que se continúa con las estructuras de soporte valvular, un segundo núcleo central de tejido conjuntivo laxo (capa esponjosa), una más con abundante elastina (ventricular o auricular, según la cavidad hacia la que mire) bajo la superficie de entrada y un revestimiento endotelial. El colágeno es el responsable de la integridad mecánica de una válvula. Toda la válvula está constituida por una población de células intersticiales que producen y reparan permanentemente la matriz extracelular (en especial el colágeno), lo que permite a la válvula responder y adaptarse a las condiciones mecánicas variables.^{6,7}

El funcionamiento de las válvulas semilunares depende de la integridad y la coordinación de los movimientos a nivel de las inserciones de sus cúspides. Por tanto, la dilatación de la raíz de la aorta puede dificultar su coaptación en el caso de la válvula aórtica durante la fase de cierre, lo que da lugar a un reflujo. Por el contrario, la competencia de las válvulas auriculoventriculares no sólo depende de las valvas y sus inserciones, sino también de las conexiones tendinosas con los músculos papilares de la pared ventricular. La dilatación del ventrículo izquierdo, la rotura de un tendón o la disfunción de los músculos papilares pueden obstaculizar el cierre de la válvula mitral y generar un reflujo.

Dado que su delgadez las permite nutrirse por difusión a partir de la sangre del corazón, las valvas y cúspides normales sólo tienen escasos vasos sanguíneos restringidos a su porción proximal. Los cambios patológicos de las válvulas principalmente son de tres tipos: alteraciones del colágeno que debiliten las valvas, de las que es buen ejemplo el prolapso de la válvula mitral; calcificación nodular a partir de las células intersticiales, como en la estenosis aórtica calcificada; y engrosamiento fibroso, el rasgo clave de la cardiopatía reumática (v. más adelante).

SISTEMA DE CONDUCCIÓN

La contracción coordinada del músculo cardíaco depende de la propagación de los impulsos eléctricos, propiedad a cargo de unos miocitos excitadores especializados en la conducción como componentes del sistema cardíaco de conducción, que regulan la frecuencia y el ritmo cardíacos. Los elementos fundamentales de este sistema son los siguientes: 1) el marcapasos sinoauricular (SA) del corazón, el *nódulo SA*, situado cerca de la unión entre la orejuela auricular derecha y la vena cava superior; 2) el *nódulo AV*, que está en la aurícula derecha a nivel del tabique interauricular; 3) el *fascículo de His*, que pasa desde la aurícula derecha hasta la parte superior del tabique interventricular; y 4) sus principales divisiones, las *ramas derecha e izquierda del fascículo*, que se abren en sus ventrículos respectivos por medio de las divisiones anterosuperior y posteroinferior del

fascículo izquierdo y la red de Purkinje. Las células pertenecientes al sistema de conducción cardíaco especializado se despolarizan de forma espontánea, lo que les permite actuar como marcapasos del corazón. Como la frecuencia normal de la despolarización espontánea en el nódulo SA (de 60 a 100 latidos/min) es más alta que en otros componentes, normalmente es el que fija el ritmo. El nódulo AV sirve como una especie de «guardián»; al retrasar la transmisión de las señales desde las aurículas hacia los ventrículos, garantiza que la contracción auricular preceda a la ventricular.

El *sistema nervioso autónomo* (el mismo componente del sistema nervioso que interviene en el control de la presión arterial) regula la frecuencia de disparo en el nódulo SA que desencadena el comienzo del ciclo cardíaco. Sus impulsos pueden acelerar la frecuencia cardíaca hasta el doble de lo normal en apenas 3-5 s, y son importantes para las respuestas cardíacas al ejercicio o en otras circunstancias asociadas a un aumento en la demanda de oxígeno.

IRRIGACIÓN

Para satisfacer sus necesidades de energía, los miocitos cardíacos cuentan casi exclusivamente con la fosforilación oxidativa, como resulta manifiesto al observar las abundantes mitocondrias presentes en estas células.⁵ Dicho proceso requiere oxígeno, y esto los pone en una situación sumamente vulnerable a la isquemia. Por tanto, el aporte constante de sangre oxigenada es fundamental para el funcionamiento del corazón. La mayor parte del miocardio depende de los nutrientes y del oxígeno distribuidos a través de las arterias coronarias, que tienen su origen a una altura inmediatamente distal a la válvula aórtica, recorren al principio la superficie externa del corazón (*arterias coronarias epicárdicas*) y a continuación se adentran en el miocardio (*arterias intraparietales*). Estas arterias penetrantes dan arteriolas y, por último, originan una abundante red de capilares que rodean a cada uno de los miocitos cardíacos.

Las tres arterias coronarias epicárdicas fundamentales son: 1) las arterias descendente anterior izquierda (DAI); 2) circunfleja izquierda (CI), ambas procedentes de la coronaria izquierda (principal), y 3) la arteria coronaria derecha. Las ramas de la DAI se denominan «diagonales» y «perforantes septales», y las de la CI «marginales obtusas». La mayor parte del flujo de sangre por las arterias coronarias hacia el miocardio tiene lugar durante la diástole ventricular, cuando la microcirculación no se encuentra comprimida por la contracción cardíaca.

La anatomía de las arterias coronarias presenta una serie de variaciones normales, que determinan las regiones del miocardio «en peligro» cuando haya una coronariopatía, y tienen una gran importancia práctica para el cirujano cardíaco y el cardiólogo intervencionista; sus diversos tipos se exponen más adelante.

Efectos del envejecimiento sobre el corazón

El número de personas que hayan cumplido los 65 años se duplicará aproximadamente entre los años 2000 y 2050 (de 35 millones pasarán a 79 millones en EE. UU.). Teniendo esto en cuenta es evidente que el conocimiento de los cambios que experimenta el aparato cardiovascular con la edad cada vez cobrará mayor importancia. Estas transformaciones asociadas al envejecimiento pueden afectar al pericardio, las cavidades cardíacas, las válvulas, las arterias coronarias, el sistema de conducción, el miocardio y la aorta (tabla 12-1).

TABLA 12-1 Cambios del corazón con el envejecimiento

CAVIDADES

Aumento del tamaño de la cavidad auricular izquierda
Disminución del tamaño de la cavidad ventricular izquierda
Forma sigmoidea del tabique interventricular

VÁLVULAS

Depósitos cálcicos en la válvula aórtica
Depósitos cálcicos en el anillo de la válvula mitral
Engrosamiento fibroso de las valvas
Abombamiento de las valvas mitrales hacia la aurícula izquierda
Excrecencias de Lambl

ARTERIAS CORONARIAS EPICÁRDICAS

Tortuosidad
Aumento del área transversal de la luz
Depósitos cálcicos
Placa aterosclerótica

MIOCARDIO

Aumento de su masa
Aumento de la grasa subepicárdica
Atrofia parda
Depósito de lipofuscina
Degeneración basófila
Depósitos de amiloide

AORTA

Dilatación de la aorta ascendente con desviación hacia la derecha
Alargamiento de la aorta torácica (trayecto tortuoso)
Depósitos cálcicos en la unión sinotubular
Fragmentación elástica y acumulación de colágeno
Placa aterosclerótica

Con el paso de los años aumenta la cantidad de grasa epicárdica, sobre todo en la cara anterior del ventrículo derecho y en el tabique interauricular. Al envejecer, la cavidad ventricular izquierda pierde tamaño, sobre todo en su eje base-punta, lo que puede empeorar con la hipertensión sistémica y a veces al abombarse el tabique ventricular basal hacia el tracto de salida del ventrículo izquierdo (denominado *tabique sigmoideo*). Estas modificaciones en la cavidad ventricular izquierda pueden producir una obstrucción funcional del flujo eferente semejante a la que se observa en la miocardiopatía hipertrófica, que se expone más adelante en este capítulo.

Los cambios valvulares que suceden con el envejecimiento consisten en la calcificación del anillo mitral y la válvula aórtica, circunstancia esta última que a menudo conduce a una estenosis aórtica. Además, las válvulas pueden presentar un engrosamiento fibroso, y las valvas mitrales tienden a doblarse hacia la aurícula izquierda durante la sístole ventricular, lo que aparenta un prolapsos de la válvula mitral (mixomatosa). Paralelamente, muchas personas mayores adquieren pequeñas prolongaciones filiformes (*excrecencias de Lambl*) en las líneas de cierre de las válvulas aórtica y mitral, tal vez debido a la organización de trombos de escaso tamaño.

En comparación con el de las personas más jóvenes, el miocardio del «anciano» tiene menos miocitos, más tejido conjuntivo colágeno, y en algunos casos depósito de amiloide. También puede haber conglomerados de lipofuscina (v. capítulo 1) y *degeneración basófila*, la acumulación de un subproducto gris azulado del metabolismo del glucógeno en el interior de los miocitos cardíacos. La presencia de una cantidad abundante de lipofuscina en un corazón atrófico pequeño se denomina *atrofia parda*; este dato acompaña muchas veces a la caquexia, tal como se observa en los cánceres en fase terminal.

Cardiopatías: generalidades fisiopatológicas

Aunque muchas enfermedades pueden afectar al corazón y a los vasos sanguíneos,^{8,9} la disfunción cardiovascular deriva de algunos de los seis mecanismos principales siguientes, la mayoría de los cuales se asocian a unas manifestaciones estructurales detectables:

- **Fracaso de la bomba.** En las condiciones más habituales, la contracción del músculo cardíaco es débil, y las cavidades no pueden vaciarse correctamente. En algunas circunstancias el músculo tampoco consigue relajarse lo suficiente para permitir el llenado ventricular.
- **Obstrucción del flujo.** Las lesiones pueden entorpecer la circulación de la sangre a través de un vaso (p. ej., una placa aterosclerótica) u obstaculizar la apertura de una válvula, o si no provocar un incremento de la presión en las cavidades ventriculares (p. ej., una estenosis de la válvula aórtica, una hipertensión sistémica o una coartación de la aorta). En el caso de una oclusión valvular, el aumento de la presión sobrecarga la cavidad que bombea en contra de ese estrechamiento.
- **Flujo retrógrado.** En esta situación, al menos una parte del caudal correspondiente a cada contracción circula hacia atrás, lo que añade una sobrecarga de volumen a las cavidades correspondientes (p. ej., el ventrículo izquierdo en la insuficiencia aórtica; la aurícula y el ventrículo izquierdos en la insuficiencia mitral).
- **Cortocircuito del flujo.** La sangre puede desviarse de una parte del corazón a otra (p. ej., del ventrículo izquierdo hacia el derecho) a través de defectos de origen congénito o adquirido (sería el caso de un infarto de miocardio). La comunicación del flujo también puede producirse entre los vasos sanguíneos, como en la persistencia del conducto arterioso.
- **Trastornos de la conducción cardíaca.** Los defectos de la conducción, o las arritmias debidas a una descoordinación en la generación de los impulsos (p. ej., la fibrilación auricular o ventricular), dan lugar a unas contracciones desiguales de las paredes musculares que no son eficientes.
- **Rotura del corazón o de un vaso grande.** En semejantes circunstancias (p. ej., una herida de bala que atraviese la aorta torácica), se produce una enorme hemorragia hacia las cavidades corporales o hacia el exterior.

La mayor parte de las enfermedades cardiovasculares se deben a una compleja interacción entre los factores genéticos y los ambientales, que perturba las redes de genes y vías de señalización encargadas de controlar la morfogenia, la supervivencia de los miocitos y su respuesta a las lesiones, la reacción frente a las sobrecargas biomecánicas, la contractilidad o la conducción eléctrica.¹⁰ Por ejemplo, la patogenia de muchas malformaciones congénitas del corazón entraña una anomalía genética subyacente cuya expresión queda modificada por algún aspecto ambiental o materno (v. más adelante). Es más, los genes que rigen el desarrollo del corazón también pueden regular su respuesta al envejecimiento o a las diversas clases de lesión y de esfuerzo que recaiga sobre él. Tal como analizaremos, ciertos tipos de cardiopatías que aparecen a una edad adulta tienen una base de predominio genético, y se sospecha que es probable que los polimorfismos genéticos de los mismos genes (o de otros que influyan sobre las mismas vías) modifiquen el riesgo de padecer muchas formas de cardiopatía. Estos descubrimientos de la genética están facilitando nuevos conocimientos sobre las causas moleculares de dichos pro-

cesos y parece muy probable que cada vez se incorporen de manera más abierta a su diagnóstico y su clasificación.

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca, muchas veces llamada insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), es una afección frecuente de carácter habitualmente progresivo y de mal pronóstico. En EE. UU. todos los años afecta casi a 5 millones de personas (aproximadamente el 2% de la población), exige más de 1 millón de hospitalizaciones, y se calcula que es la causa fundamental o secundaria que lleva a la muerte a unas 300.000 personas. Se trata del diagnóstico al alta predominante entre los estadounidenses mayores de 65 años y genera unos gastos anuales asociados de 18.000 millones de dólares.

La ICC se produce cuando el corazón es incapaz de bombear la sangre a una velocidad suficiente para satisfacer las demandas metabólicas de los tejidos o sólo consigue hacerlo a unas presiones de llenado elevadas. Puede aparecer durante las fases finales de muchas formas de cardiopatía crónica. En este contexto, lo más habitual es que progrese lentamente debido a los efectos acumulados que ejerce la sobrecarga prolongada de trabajo (como en las valvulopatías o la hipertensión) o la cardiopatía isquémica (p. ej., tras un infarto de miocardio con daños cardíacos extensos). Sin embargo, los esfuerzos hemodinámicos bruscos, como la llegada de una cantidad excesiva de líquido, una disfunción valvular aguda o un gran infarto de miocardio) pueden provocar una ICC de comienzo súbito.

Cuando el funcionamiento del corazón está alterado o tiene que manejar una cantidad de trabajo mayor, varios mecanismos fisiológicos mantienen la presión arterial y la perfusión hacia los órganos vitales. Los más importantes son los siguientes:

- El *mecanismo de Frank-Starling*, por el que un aumento de los volúmenes de llenado dilata el corazón y así multiplica la formación de puentes funcionales en los sarcómeros, lo que favorece la contractilidad.
- Las *adaptaciones del miocardio*, entre ellas la *hipertrofia con dilatación de las cavidades cardíacas o no*. El conjunto de cambios moleculares, celulares y estructurales acaecidos como reacción a una lesión o las modificaciones en las condiciones de carga se denominan *remodelación ventricular*.¹¹ De carácter muchas veces adaptativo, sobre todo en sus primeras etapas, pueden culminar con un deterioro del funcionamiento cardíaco. En muchos estados patológicos, la insuficiencia cardíaca viene precedida por una hipertrofia del corazón, que es la respuesta compensadora del miocardio frente al aumento del trabajo mecánico.
- La *activación de los sistemas neurohumorales*, sobre todo en los sentidos siguientes: 1) liberación de noradrenalina por parte de los nervios cardíacos adrenérgicos del sistema nervioso autónomo (que aceleran la frecuencia cardíaca y potencian la contractilidad del miocardio y la resistencia vascular); 2) activación del sistema de la renina, la angiotensina y la aldosterona, y 3) salida del péptido natriurético auricular. Los dos últimos factores sirven para corregir los volúmenes de llenado y las presiones.

Estos mecanismos de adaptación pueden bastar para conservar un gasto cardíaco normal en el contexto de una cardiopatía, pero su capacidad de hacerlo puede verse superada en algún momento. Por ende, los cambios anatomopatológicos superpuestos, como la apoptosis de los miocitos, las alteraciones del citoesqueleto y el depósito de matriz extracelular, pueden ocasionar mayores trastornos estruc-

turales y funcionales. Lo más habitual es que la insuficiencia cardíaca proceda de un deterioro progresivo en la actividad contráctil del miocardio (*disfunción sistólica*); esta situación es atribuible a un problema isquémico, una sobrecarga de presión o de volumen debida a una valvulopatía o a la hipertensión, o una miocardiopatía dilatada. Sin embargo, a veces deriva de una incapacidad de las cavidades cardíacas para ensancharse y llenarse lo suficiente durante la diástole (*disfunción diastólica*), circunstancia relacionada con las grandes hipertrofias ventriculares izquierdas, la fibrosis miocárdica, el depósito de amiloide o la pericarditis constrictiva (v. más adelante).¹²

HIPERTROFIA CARDÍACA: FISIOPATOLOGÍA Y PROGRESO HACIA LA INSUFICIENCIA

El aumento del trabajo mecánico debido a una sobrecarga de presión o de volumen (p. ej., una hipertensión sistémica o una estenosis aórtica) o las señales tróficas (p. ej., aquellas en las que interviene la activación de los receptores adrenérgicos β) hacen que los miocitos aumenten de tamaño (*hipertrofia*); su efecto acumulativo produce un incremento en el tamaño y el peso del corazón (fig. 12-1). La hipertrofia depende de la mayor síntesis de proteínas, que permite el ensamblaje de nuevos sarcómeros. Los miocitos hipertrofos también contienen una cantidad más abundante de mitocondrias y unos núcleos más grandes. Esta última alteración parece deberse a un incremento en la ploidía del ADN, a raíz de su multiplicación sin que se produzca una división celular. El patrón de la hipertrofia manifiesta la naturaleza del estímulo. Como respuesta al aumento de la presión (p. ej., en la hipertensión o en una estenosis aórtica), los ventrículos adquieren una *hipertrofia por sobrecarga de presión*, que suele generar un agrandamiento concéntrico del espesor de la pared. Ante el aumento de presión predomina una incorporación paralela de los nuevos sarcómeros al eje mayor de las células, lo que distiende el área transversal de los miocitos. En cambio, la *hipertrofia por sobrecarga de volumen* se caracteriza por una dilatación ventricular. Esto se debe a que los nuevos sarcómeros agregados como reacción frente al exceso de volumen se colocan generalmente en serie respecto a los ya existentes. Por esta razón, en la dilatación ocasionada por esta circunstancia, el grosor de la pared puede ser mayor, normal o menor que lo habitual; así pues, el peso del corazón, y no la anchura de la pared, ofrece la mejor medida de una hipertrofia en los corazones sometidos a un exceso de volumen.

La hipertrofia cardíaca puede ser apreciable en las cardiopatías clínicas. Son frecuentes unos pesos cardíacos dobles o triples de lo normal en los pacientes con una hipertensión sistémica, una cardiopatía isquémica, una estenosis aórtica, una insuficiencia mitral o una miocardiopatía dilatada, y en la insuficiencia aórtica o la miocardiopatía hipertrofica se observan valores hasta tres o cuatro veces por encima de lo normal.

Con la hipertrofia cardíaca se producen transformaciones importantes a escala tisular y celular. El aumento del tamaño de los miocitos no se acompaña de un incremento proporcional en el número de capilares. Por tanto, el aporte de oxígeno y nutrientes al corazón hipertrofiado es más débil que en condiciones normales, sobre todo cuando su origen sea una sobrecarga de presión. Al mismo tiempo, el consumo de oxígeno es mayor debido a ese grado de trabajo más intenso que motiva el proceso. Muchas veces, la hipertrofia también va acompañada por el depósito de un tejido fibroso. Los cambios moleculares consisten en la expresión de genes inmediatos-tempranos (p. ej., *c-fos*, *c-myc*, *c-jun* y *EGRI*) (v. capítulo 1).¹³ Al prolongarse la sobrecarga hemodinámica, el patrón de expresión génica puede trocarse en otro parecido al que se observa durante el desarrollo cardíaco fetal (con la expresión selectiva

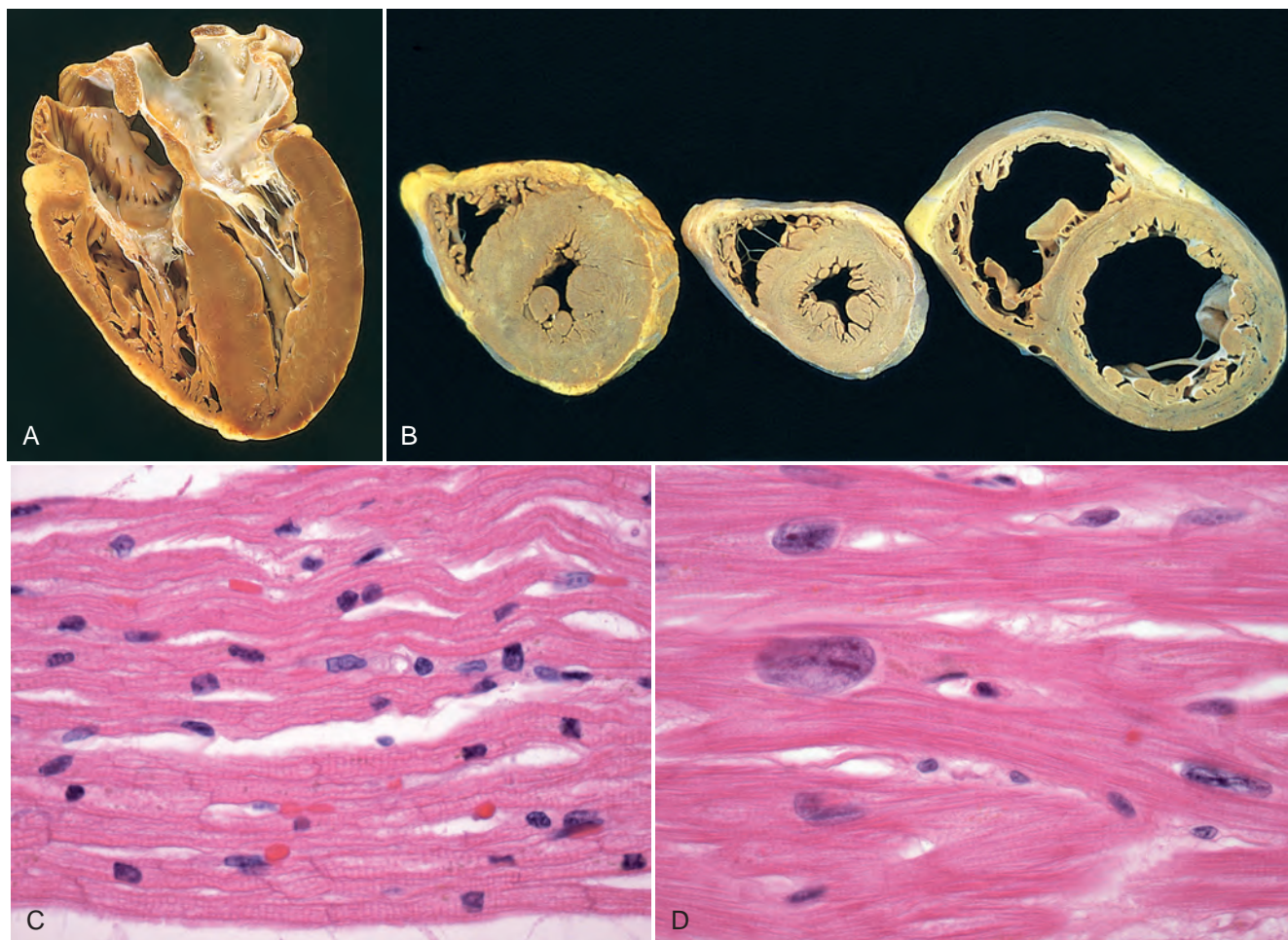


FIGURA 12-1 Hipertrofia ventricular izquierda. **A.** Hipertrofia por presión debida a una obstrucción del flujo de salida en el ventrículo izquierdo. El ventrículo izquierdo queda en la parte inferior derecha de esta imagen apical de las cuatro cavidades cardíacas. **B.** Hipertrofia ventricular izquierda con dilatación y sin ella, observada en cortes transversales del corazón. En comparación con un corazón normal (*centro*), los corazones con una hipertrofia por presión (*izquierda* y **A**) poseen mayor masa y una pared ventricular izquierda gruesa, mientras que el corazón dilatado e hipertrofiado (*derecha*) tiene una masa mayor pero el espesor de su pared es normal. **C.** Miocardio normal. **D.** Miocardio hipertrofiado. Obsérvese en el aumento del tamaño celular y de las dimensiones del núcleo en los miocitos hipertrofiados. (**A** y **B**, reproducido con autorización de Edwards WD: *Cardiac anatomy and examination of cardiac specimens*. In Emmanouilides GC et al. (eds): *Moss and Adams Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents: Including the Fetus and Young Adults*, 5th ed. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1995, p 86.)

de formas embrionarias o fetales de la cadena pesada de la β -miosina, péptidos natriuréticos y colágeno).

En el plano funcional, la hipertrofia cardíaca va asociada a una elevación de las necesidades metabólicas debido al aumento de la tensión ejercida sobre la pared, la frecuencia cardíaca y la contractilidad (el estado inótrópico del corazón o la fuerza de sus contracciones), circunstancias que multiplican el consumo de oxígeno por el tejido. *A raíz de estos cambios, un corazón hipertrofiado está expuesto a una descompensación*, que puede evolucionar hacia una insuficiencia cardíaca y con el tiempo llevar a la muerte.¹⁴ En la figura 12-2 se resume la secuencia propuesta de fenómenos que responden a un incremento del trabajo cardíaco, y al principio resultan beneficiosos y más tarde perjudiciales. *Las modificaciones moleculares y celulares de los corazones hipertrofiados que en un primer momento sirven para mejorar su funcionamiento a su vez pueden favorecer la aparición de una insuficiencia cardíaca*. Esto puede suceder a través de los siguientes mecanismos: 1) metabolismo anormal del miocardio;^{15,16} 2) alteraciones del manejo intracelular de los iones calcio; 3) apoptosis de los miocitos, y 4) reprogramación de la expresión génica.^{17,18} Esto último en parte parece ocurrir mediante una variación en la expresión de los

ARNmi, pequeños ARN no codificantes que inhiben la expresión de proteínas a nivel de la estabilidad o la traducción del ARNm (v. capítulo 5). La hipertrofia cardíaca está vinculada a una reducción del miR-208 y un incremento del miR-195; un hecho interesante es que al forzar una hiperexpresión del miR-195 en el ratón, puede producirse una hipertrofia y una dilatación cardíaca, mientras que la hiperexpresión de miR-208 tiene carácter protector hasta en el marco de una sobrecarga de presión, lo que indica una relación causa-efecto.

El grado de deformidad estructural que presenta el corazón en la ICC no siempre manifiesta la intensidad de la disfunción, y los fundamentos estructurales, bioquímicos y moleculares de los fracasos en la contractilidad cardíaca pueden permanecer ocultos. En efecto, mediante el examen morfológico a veces resulta imposible distinguir un corazón dañado, pero funcional, de otro descompensado. En la autopsia, por regla general los corazones de los pacientes con una ICC pesan más, están dilatados y sus paredes son delgadas, aparte de mostrar signos microscópicos de hipertrofia, pero la magnitud de estos cambios es sumamente variable. En el infarto de miocardio la pérdida de la capacidad de bombeo debida a la destrucción de los miocitos da lugar a una hipertrofia del miocardio

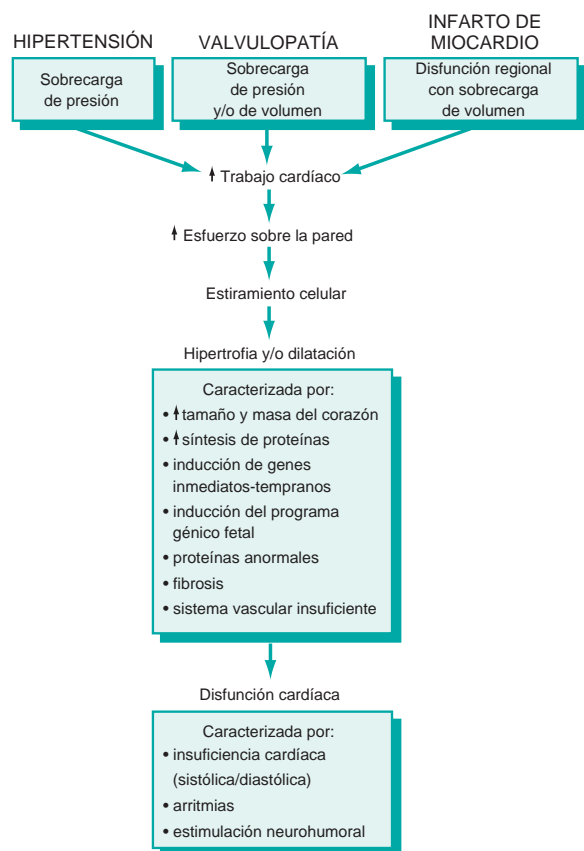


FIGURA 12-2 Representación esquemática de las causas de una hipertrofia cardíaca y sus consecuencias.

viable circundante que está ligada al trabajo. En las cardiopatías valvulares el aumento de la presión o del volumen sobrecarga el miocardio en su conjunto.

El incremento de la masa cardíaca guarda una correlación con una mortalidad y una morbilidad cardíacas excesivas; en concreto, la cardiomegalia es un factor de riesgo independiente para la muerte súbita.¹⁹ A diferencia de la hipertrofia patológica (que suele asociarse a un trastorno de la contractilidad), la propiciada por la realización constante de ejercicio extenuante tiene diversos efectos sobre el corazón según el tipo aplicado. El ejercicio aeróbico (p. ej., las carreras de fondo) tiende a ir ligado a una hipertrofia por volumen-carga que puede acompañarse de un aumento en la densidad capilar (al revés que en otras formas de hipertrofia) y una disminución de la frecuencia cardíaca en reposo y de la presión sanguínea, efectos que son todos beneficiosos. A veces estas modificaciones reciben la designación de *hipertrofia fisiológica*. El ejercicio estático (p. ej., el levantamiento de pesas) está vinculado a una hipertrofia por presión y parece más probable su conexión con cambios de carácter nocivo.

Sea cual sea su origen, la ICC se caracteriza por una disminución del gasto cardíaco y de la perfusión tisular (a veces llamada *insuficiencia anterógrada*) de grado variable, así como la acumulación de sangre en el sistema venoso (*insuficiencia retrógrada*); esta última puede ocasionar un edema pulmonar, periférico o de ambos tipos. Por tanto, muchos de los rasgos clínicos y las modificaciones estructurales más representativas observadas en la ICC son secundarias a lesiones suscitadas por la hipoxia y la congestión en tejidos alejados del corazón.

El aparato cardiovascular es un circuito cerrado. Por consiguiente, aunque la insuficiencia izquierda pueda darse con independencia

de la derecha, el fracaso de un lado (sobre todo el izquierdo) a menudo genera un esfuerzo excesivo sobre el otro, lo que culmina en una insuficiencia cardíaca global. A pesar de esta interdependencia, es más fácil entender la anatomía patológica de la insuficiencia cardíaca si se estudia la derecha por separado de la izquierda.

INSUFICIENCIA VENTRICULAR IZQUIERDA

Las causas más frecuentes de la insuficiencia ventricular izquierda son las siguientes: 1) cardiopatía isquémica; 2) hipertensión; 3) valvulopatía aórtica y mitral, y 4) miocardiopatías. Los efectos estructurales y clínicos de una ICC izquierda principalmente derivan de la congestión producida en la circulación pulmonar, el estancamiento de la sangre en las cavidades izquierdas y la hipoperfusión de los tejidos, que provoca una disfunción en los órganos.

Morfología

Corazón. Los hallazgos observados en el corazón varían según el proceso patológico; puede haber alteraciones estructurales macroscópicas, como infartos en el miocardio o una deformación, una estenosis o una insuficiencia valvular. Salvo en la insuficiencia provocada por una estenosis de la válvula mitral o por miocardiopatías restrictivas atípicas (que se describen más adelante), el ventrículo izquierdo suele estar hipertrofiado y muchas veces dilatado, en ocasiones hasta un extremo enorme. Los cambios microscópicos son inespecíficos, y consisten sobre todo en una hipertrofia de los miocitos y un grado variable de fibrosis intersticial. El defecto en el funcionamiento del ventrículo izquierdo a menudo causa una dilatación de la aurícula izquierda y agrava el riesgo de fibrilación auricular. A su vez, esto se traduce en un estancamiento, especialmente en la orejuela auricular, que es un punto habitual para la formación de trombos.

Pulmones. La congestión pulmonar y el edema determinan que los órganos sean más pesados y blandos, tal como se describe en otros lugares (v. capítulos 4 y 15). Los cambios pulmonares son los siguientes, ordenados de los más leves a los más graves: 1) edema perivascular e intersticial, fundamentalmente en los tabiques interlobulillares, que es el responsable de las características líneas B de Kerley observadas en la radiografía de tórax; 2) ensanchamiento edematoso progresivo de los tabiques alveolares, y 3) acumulación de serosidad en los espacios alveolares. Algunos glóbulos rojos pasan desde los vasos al líquido del edema contenido en estos espacios alveolares, donde resultan fagocitados y digeridos por los macrófagos, que almacenan el hierro recuperado de la hemoglobina en forma de hemosiderina. Estos macrófagos repletos de hemosiderina son signos reveladores de un episodio anterior de edema pulmonar y a menudo reciben el nombre de **células de la insuficiencia cardíaca**.

Desde el punto de vista clínico, en la insuficiencia ventricular izquierda incipiente los síntomas pueden ser bastante sutiles y muchas veces guardan una relación con la congestión pulmonar y el edema. La tos y la *disnea*, al principio vinculadas al ejercicio y más tarde en reposo, son dos de los aspectos más tempranos. A medida que avanza la insuficiencia, el agravamiento del edema pulmonar

puede originar una *ortopnea* (disnea en decúbito que mejora en bipedestación), que exige al paciente dormir en posición incorporada; o una *disnea paroxística nocturna*, un tipo de disnea que suele darse por la noche y es tan intensa como para provocar una sensación de ahogo. El estancamiento multiplica en gran medida el riesgo de trombosis e ictus tromboembólico, especialmente en el seno una *fibrilación auricular*, una arritmia caracterizada por la contracción caótica y descoordinada de la aurícula.²⁰

La disminución del gasto cardíaco reduce la perfusión renal, fenómeno que activa el sistema de la renina-angiotensina-aldosterona. Esto a su vez propicia la retención de sal y de agua, y la expansión de los volúmenes de líquido intersticial e intravascular (v. capítulos 4 y 11), efectos compensadores que pueden favorecer o agravar el edema pulmonar. Si la hipoperfusión del riñón alcanza la suficiente gravedad, la alteración en la excreción de los productos nitrogenados puede generar una hiperazoemia (llamada *hiperazoemia prerrenal* debido a su origen vascular; v. capítulo 20). En la ICC muy avanzada, la hipoxia cerebral puede dar lugar a una *encefalopatía hipóxica* (v. capítulo 28), con irritabilidad, una merma en la capacidad de concentración e inquietud. En la ICC terminal, el proceso todavía puede llegar hasta el estupor y el coma.

La insuficiencia ventricular izquierda puede dividirse por razones clínicas en sistólica y diastólica. La insuficiencia sistólica se caracteriza por un gasto cardíaco deficiente (fallo de la bomba) y, por tanto, sus causas serán cualesquiera de los múltiples trastornos que afectan o perturban la actividad contráctil del ventrículo izquierdo. En la insuficiencia diastólica, el gasto cardíaco está relativamente conservado en reposo, pero el ventrículo izquierdo es anormalmente fuerte o se presenta restringido en su capacidad para relajarse durante la diástole. Por esta razón, el corazón no consigue aumentar su caudal como respuesta a los incrementos de las necesidades metabólicas en los tejidos periféricos (p. ej., durante el ejercicio). Además, como el ventrículo izquierdo no puede distenderse con normalidad, los incrementos de la presión de llenado repercuten al momento hacia la circulación pulmonar, lo que produce un edema pulmonar de rápido comienzo (a veces denominado *edema pulmonar fulminante*), que a veces es grave. La insuficiencia diastólica predomina entre los pacientes mayores de 65 años y por razones desconocidas es más frecuente en las mujeres. La hipertensión es su causa subyacente más habitual. Otros factores de riesgo son la diabetes mellitus, la obesidad y la estenosis bilateral de la arteria renal. La reducción en la capacidad del ventrículo izquierdo para relajarse y llenarse puede deberse a una fibrosis miocárdica (como es el caso en las miocardiopatías y en la cardiopatía isquémica), a procesos infiltrativos asociados a las miocardiopatías restrictivas (p. ej., la amiloidosis cardíaca) y a la pericarditis restrictiva. La insuficiencia diastólica también aparece en ancianos sin ningún factor conocido de predisposición, tal vez por una exageración del endurecimiento normal que experimenta el corazón con la edad, tal como se comentó antes.

INSUFICIENCIA VENTRICULAR DERECHA

Lo más frecuente es que la insuficiencia ventricular derecha esté ocasionada por una insuficiencia ventricular izquierda, pues toda elevación de la presión en la circulación pulmonar asociada a la insuficiencia izquierda sobrecarga inevitablemente el lado derecho del corazón. Por consiguiente, las causas de la insuficiencia ventricular derecha han de abarcar todas las que desencadenan una insuficiencia ventricular izquierda. La insuficiencia ventricular derecha pura es infrecuente y suele aparecer en pacientes con cualquiera de una serie de trastornos que afectan a los pulmones; de ahí que muchas veces reciba el nombre de *corazón pulmonar*. Lo más normal es que el corazón pulmonar esté vinculado a las enfermedades parenquima-

tosas del pulmón, pero también puede surgir como fenómeno secundario a los procesos que alteran los vasos pulmonares [p. ej., la hipertensión pulmonar primaria (v. capítulo 15) o la tromboembolia pulmonar recurrente (v. capítulo 4)], o que meramente producen una hipoxia (p. ej., la apnea del sueño crónica o el mal de las alturas), con su consiguiente vasoconstricción pulmonar. *El rasgo común entre estas distintas afecciones es la hipertensión pulmonar* (que se examina más adelante), fenómeno que motiva una hipertrofia y una dilatación del lado derecho del corazón. En los casos extremos, el abombamiento hacia la izquierda del tabique interventricular puede originar una disfunción ventricular izquierda. Los principales efectos estructurales y clínicos de la insuficiencia ventricular derecha difieren de los correspondientes a la insuficiencia ventricular izquierda en que la congestión pulmonar es mínima, mientras que la hiperemia de los sistemas venosos porta y sistémico puede ser pronunciada.

Morfología

Corazón. Al igual que en la insuficiencia ventricular izquierda, su morfología varía con su causa. Es raro que haya defectos estructurales, como anomalías valvulares o fibrosis endocárdica (como en la cardiopatía carcinoide). Sin embargo, dado que la insuficiencia ventricular derecha aislada se suele asociar a una neumopatía, en una inmensa mayoría de los casos los únicos datos son la hipertrofia y la dilatación de la aurícula y el ventrículo derechos.

Hígado y sistema porta. La congestión de los vasos hepáticos y porta puede provocar cambios patológicos en el hígado, el bazo y el intestino. El hígado suele aumentar de tamaño y de peso (**hepatomegalia congestiva**) debido a una notable congestión pasiva (v. capítulo 4). La congestión es más acusada alrededor de las venas centrales dentro de los lobulillos hepáticos, que muestran una pigmentación centrolobulillar de color rojo-pardo y unas regiones periféricas más pálidas, a veces de carácter adiposo; esta combinación da un aspecto característico que se denomina «hígado en nuez moscada» (v. capítulo 4). En algunas ocasiones, sobre todo cuando también existe una insuficiencia ventricular izquierda, la intensa hipoxia central induce una **necrosis centrolobulillar**. En las insuficiencias ventriculares derechas graves de larga duración, las regiones centrales pueden fibrosarse, lo que propicia la llamada **esclerosis cardíaca y**, en un caso extremo, la cirrosis cardíaca (v. capítulo 18). La hipertensión portal produce un aumento del bazo (**esplenomegalia congestiva**), que muchas veces pesa de 300 a 500 g (lo normal es que no llegue a 150 g); también puede contribuir a la congestión crónica y el edema de la pared intestinal, hasta el punto de interferir la absorción de los nutrientes si adquiere la intensidad suficiente.

Espacios pleural, pericárdico y peritoneal. La congestión venosa de la circulación sistémica puede dar lugar a la acumulación de líquido en los espacios pleural, pericárdico o peritoneal (derrames). Por tanto, el edema pulmonar y los derrames pleurales están ligados a la insuficiencia ventricular izquierda. Los grandes derrames pleurales (mayores de 1 l) pueden hacer que alguna porción del pulmón correspondiente se insufla mal (atelectasia). Además, la trasudación de líquido hacia la cavidad peritoneal genera riesgo de **ascitis**.

Tejido celular subcutáneo. El edema de las regiones periféricas y en declive del cuerpo, sobre todo en los tobillos (maleolar) y el pretibial, es un sello distintivo de la insuficiencia ventricular derecha. En los pacientes encamados de forma prolongada, puede predominar el edema presacro. También es posible un edema masivo generalizado (anasarca).

El cuadro clínico de la insuficiencia ventricular derecha aislada guarda relación con la congestión venosa de la circulación sistémica (y portal), e incluye hepatomegalia, edema periférico, derrames pleurales y ascitis. Otros órganos que sufren una afectación destacada son el riñón y el encéfalo. La congestión renal es más acusada en la insuficiencia ventricular derecha que en la izquierda, lo que supone una retención mayor de líquidos y un edema periférico, con una hiperazoemia más pronunciada. La congestión venosa y la hipoxia del sistema nervioso central pueden engendrar déficits de la actividad mental, básicamente idénticos a los descritos en la insuficiencia ventricular izquierda.

Aunque hemos estudiado las insuficiencias ventriculares derecha e izquierda por separado, merece la pena subrayar de nuevo que *en muchos casos de descompensación cardíaca crónica, el paciente presenta una ICC biventricular con síntomas que engloban los síndromes clínicos de las dos insuficiencias ventriculares, derecha e izquierda*. El tratamiento habitual de la ICC incluye sobre todo con los métodos farmacológicos. Resultan especialmente útiles los productos que alivian la hipervolemia (p. ej., los diuréticos), que bloquean el eje de la renina-angiotensina-aldosterona (p. ej., los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) y que reducen el tono adrenérgico (p. ej., los bloqueantes adrenérgicos β_1). La eficacia de estas dos últimas clases de fármacos confirma la idea de que los cambios neurohumorales observados en la ICC (entre ellos, la elevación de las concentraciones circulantes de noradrenalina y renina) son contraproducentes y favorecen la insuficiencia cardíaca. Los sistemas más recientes para mejorar el funcionamiento cardíaco son dispositivos que prestan al corazón una ayuda mecánica y la resincronización de los impulsos eléctricos para potenciar el rendimiento cardíaco. Debido a la difusión y la gravedad de la ICC, los procedimientos más innovadores generan un considerable interés, especialmente las soluciones de tipo celular.²¹ Al respecto hay que señalar el creciente conjunto de datos indicativo de que el corazón adulto tal vez posea una reducida capacidad de autorrenovación por medio de células madre. Aún no se sabe si es posible aprovechar esta potencialidad para sacar un partido terapéutico, y en qué medida.²²

Cardiopatías congénitas

La expresión cardiopatía congénita es un término general utilizado para describir alteraciones del corazón o de los grandes vasos que están presentes desde el nacimiento. La mayoría de estos trastornos se relacionan con algún problema en la embriogénesis durante las semanas 3 a 8 de la gestación, cuando se forman las principales estructuras cardiovasculares y empiezan a funcionar. Las anomalías más graves son incompatibles con la supervivencia intrauterina. En general, las malformaciones cardíacas congénitas que pueden compaginarse con la maduración embrionaria y el parto afectan a una cavidad específica o una región aislada del corazón, mientras que el desarrollo del resto del órgano es relativamente normal. Entre sus ejemplos figuran los recién nacidos con un defecto de la tabicación (un «agujero en el corazón»), como una comunicación interauricular (CIA) o una comunicación interventricular (CIV), las lesiones valvulares por una

TABLA 12-2 Frecuencia de las malformaciones cardíacas congénitas*

Malformación	Incidencia por millón de recién nacidos vivos	%
Comunicación interventricular	4.482	42
Comunicación interauricular	1.043	10
Estenosis pulmonar	836	8
Persistencia del conducto arterioso	781	7
Tetralogía de Fallot	577	5
Coartación de la aorta	492	5
Comunicación auriculoventricular	396	4
Estenosis aórtica	388	4
Transposición de los grandes vasos	388	4
Tronco arterioso	136	1
Conexión venosa pulmonar anómala total	120	1
Atresia tricuspídea	118	1
TOTAL	9.757	

*Presentado como cuartil superior de 44 estudios publicados. Los porcentajes no suman 100 debido al redondeo.

Fuente: Hoffman JIE, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease. J Am Coll Cardiol 39:1890, 2002.

estenosis o con unas arterias coronarias anormales.²³ Algunas clases de cardiopatías congénitas ocasionan manifestaciones clínicas importantes poco después del parto, que a menudo resultan inducidas por el cambio desde los patrones de circulación fetales a los posnatales (que cuentan con los pulmones para la oxigenación en vez de la placenta, como sucede durante la vida intrauterina). Más o menos la mitad de las malformaciones cardiovasculares congénitas se diagnostican en el primer año de vida, pero algunas formas leves no tienen por qué manifestarse hasta la edad adulta (p. ej., las CIA).

Incidencia. Con una incidencia aproximada del 1% (las estimaciones oscilan de 4 a 50 por cada 1.000 nacidos vivos), las malformaciones cardiovasculares congénitas figuran entre las malformaciones más extendidas y constituyen el tipo de cardiopatía más frecuente entre los niños.²⁴ Estas cifras son superiores en los prematuros y en los mortinatos. Doce trastornos explican en torno al 85% de los casos; en la tabla 12-2 quedan recogidas sus frecuencias.

La cantidad de personas que ha sobrevivido con una cardiopatía congénita hasta la edad adulta crece a gran velocidad, y en la actualidad se calcula en casi 1 millón de estadounidenses.²⁵ Muchos de ellos se han visto muy favorecidos por los rápidos avances en la reparación quirúrgica e intervencionista de diversos defectos estructurales del corazón. No obstante, tales procedimientos no tienen por qué devolverle la normalidad; en tales circunstancias, los pacientes pueden sufrir arritmias o una disfunción ventricular, y necesitar una nueva operación.²⁶ Otros factores que influyen sobre el pronóstico a largo plazo son los peligros acarreados por el empleo de material y aparatos protésicos,²⁷ como las válvulas artificiales o los parches miocárdicos, y los riesgos maternos vinculados al parto.²⁸

Desarrollo del corazón. Las distintas malformaciones observadas en las cardiopatías congénitas están ocasionadas por errores que suceden durante el desarrollo del corazón; así pues, resulta adecuado un breve repaso sobre la formación normal antes de estudiar los defectos específicos (fig. 12-3). Los detalles más precisos de este complejo proceso desbordan

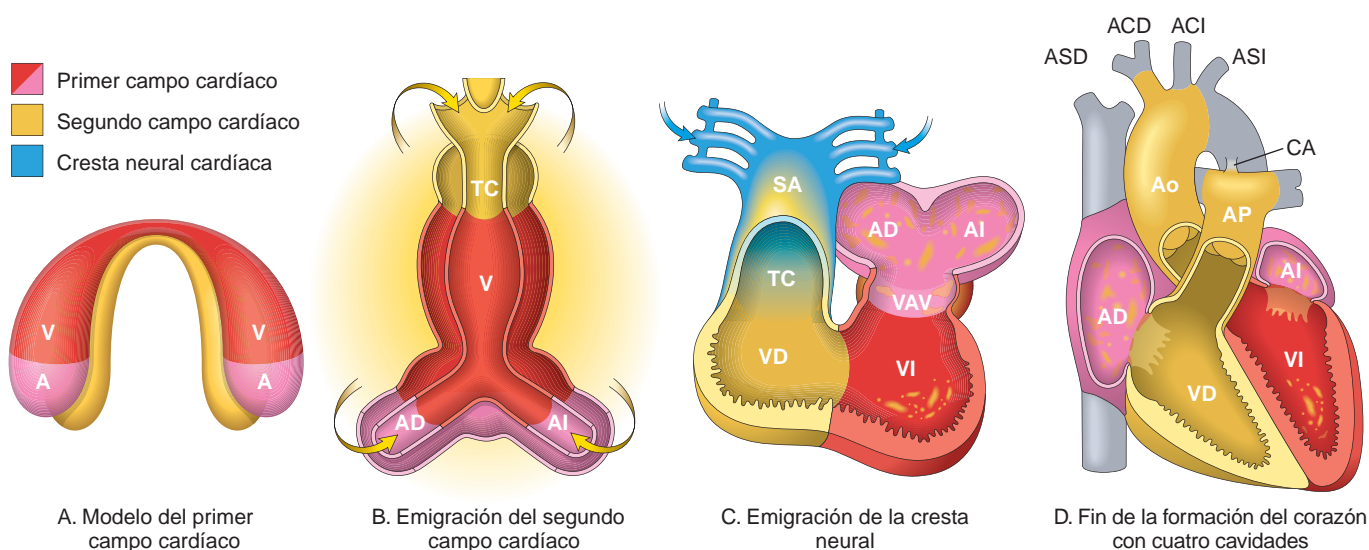


FIGURA 12-3 Desarrollo del corazón humano, poniendo de relieve las tres fuentes celulares. **A.** Las células del primer campo cardíaco (PCC) (en color rojo) forman una estructura semilunar en la parte anterior del embrión y las del segundo campo cardíaco (SCC) (en amarillo) se encuentran en sus inmediaciones. **B.** Día 21. Las células del SCC adoptan una situación dorsal al tubo cardíaco recto y empiezan a emigrar (flechas) hacia sus extremos anterior y posterior para constituir el ventrículo derecho (VD), el tronco-cono (TC) y parte de las aurículas (A). **C.** Día 28. Tras el giro hacia la derecha del tubo cardíaco, las células de la cresta neural cardíaca (en azul) también emigran (flecha) hacia el infundíbulo de salida desde los pliegues neurales para tabicarlo y moldear las arterias simétricas bilaterales de los arcos aórticos (III, IV y VI). **D.** Día 50. La tabicación de los ventrículos, las aurículas y las válvulas auriculoventriculares (VAV) generan el corazón de cuatro cavidades dotado de la configuración adecuada. ACD, arteria carótida derecha; ACI, arteria carótida izquierda; AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; AP, arteria pulmonar; ASD, arteria subclavia derecha; ASI, arteria subclavia izquierda; CA, conducto arterioso; SA, saco aórtico; V, ventrículo; VI, ventrículo izquierdo. (Modificado con autorización de Srivastava D: Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. Cell 126:1037, 2006.)

nuestro alcance en este momento. Baste decir que los primeros precursores cardíacos se originan en el mesodermo lateral y se desplazan hacia la línea media, a través de dos oleadas migratorias para generar una medialuna celular constituida por el primer y el segundo campo cardíaco alrededor del día 15 del desarrollo.^{29,30} Cada campo cardíaco queda marcado por la expresión de distintos conjuntos de genes; por ejemplo, el primero contiene los factores de transcripción TBX5 y Hand1, mientras que el segundo expresa el factor de transcripción Hand2 y el factor de crecimiento de los fibroblastos 10. Ambos poseen células madre multipotenciales capaces de producir todos los tipos celulares fundamentales del corazón: el endocardio, el miocardio y las células musculares lisas. Como observación, existe un considerable interés en las posibilidades terapéuticas de estas células madre cardíacas tempranas, cuya utilización podría plantearse para regenerar porciones del corazón adulto dañadas o disfuncionales.

Incluso en esta fase muy incipiente del desarrollo, cada campo cardíaco está destinado a originar unas porciones concretas del corazón. Las células derivadas del primer campo cardíaco fundamentalmente dan lugar al ventrículo izquierdo, mientras que las del segundo generan el infundíbulo de salida, el ventrículo derecho y la mayor parte de las aurículas. Al llegar al día 20, la medialuna celular inicial se convierte en un tubo palpitante, que gira hacia la derecha y empieza a formar las cavidades cardíacas el día 28. Por esta época, suceden otros dos fenómenos decisivos: 1) emigran células derivadas de la cresta neural hacia el infundíbulo de salida, donde participan en la tabicación de esta porción y en la aparición de los arcos aórticos, y 2) la matriz extracelular (MEC) –subyacente al futuro conducto auriculoventricular y al infundíbulo de salida– crece para producir unas eminencias denominadas cojinetes endocárdicos. Este proceso depende de la deslaminación de un subconjunto de células endocárdicas, que invaden la MEC y acto seguido proliferan y se diferencian en las células mesenquimatosas responsables del desarrollo de las válvulas. El día 50 una nueva tabicación de los ventrículos, las aurículas y las válvulas auriculoventriculares da lugar al corazón de cuatro cavidades.

La correcta orquestación de todas estas sorprendentes transformaciones depende de una red de factores de transcripción regulados por una serie de vías de transmisión de señales, en especial el Wnt, el VEGF, el factor morfogénico óseo, el TGF- β , el factor de crecimiento de los fibroblastos y las vías Notch. También debería recordarse que el corazón es un órgano mecánico expuesto a la circulación de la sangre desde sus fases más primitivas del desarrollo. Parece probable que las fuerzas hemodinámicas desempeñen una función importante a lo largo de su curso, igual que influyen sobre las adaptaciones del corazón adulto, como la hipertrofia y la dilatación. Además, unos microARN específicos cumplen un cometido crucial en el desarrollo cardíaco al coordinar los patrones y los niveles de expresión de los factores de transcripción.¹⁸

Muchos de los defectos genéticos que repercuten en el desarrollo cardíaco son mutaciones autosómicas dominantes que provocan la pérdida parcial de la función en un factor necesario u otro, a menudo en los factores de transcripción (v. más adelante). Por tanto, hasta los cambios relativamente ligeros en la actividad de uno de los numerosos factores imprescindibles para el desarrollo normal pueden dar lugar a defectos del producto final, el corazón formado por completo. Cabe imaginar (pero está por demostrar) que las agresiones ambientales transitorias durante el primer trimestre de la gestación que modifiquen la actividad de estos mismos genes pueden ocasionar defectos parecidos a los producidos por las mutaciones hereditarias.

Etiología y patogenia. Las principales causas conocidas de las cardiopatías congénitas consisten en alteraciones genéticas esporádicas, que pueden adoptar la forma de mutaciones monogénicas, pequeñas deleciones cromosómicas e incorporaciones o eliminaciones de cromosomas íntegros (trisomías y monosomías). En el caso de las mutaciones monogénicas, los genes afectados codifican proteínas pertenecientes a diversas clases funcionales diferentes, de las que se facilitan algunos ejemplos en la tabla 12-3. Muchas de estas mutaciones atañen a genes encargados de unos factores de transcripción

TABLA 12-3 Diversos ejemplos de causas genéticas de una cardiopatía congénita

Gen(es) afectado(s)	Función normal	Nombre del síndrome	Cardiopatía congénita
No sindrómicos			
NKX2-5	Factor de transcripción	–	CIA, CIV, defectos de conducción
GATA-4*	Factor de transcripción	–	CIA, CIV
TBX20*	Factor de transcripción	–	CIA, CIV, anomalías valvulares
Sindrómicos			
TBX5	Factor de transcripción	Holt-Oram	CIA, CIV, defectos de conducción
TBX1	Factor de transcripción	DiGeorge	Defectos del cono arterial cardíaco
JAG1, NOTCH2	Vía de señalización Notch	Alagille	Estenosis de la arteria pulmonar, tetralogía de Fallot
Fibrilina	Proteína estructural	Marfan	Aneurisma aórtico
	Señalización del TGF- β		Anomalías valvulares

*Asociado a la miocardiopatía de comienzo en el adulto. CIA, comunicación interauricular; CIV, comunicación interventricular. (Modificado con autorización de Srivastava D: Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. Cell 126:1037, 2006.)

que hacen falta para el desarrollo normal del corazón. Como los pacientes en cuestión son heterocigóticos frente a estas mutaciones, se deduce que probablemente baste con la reducción de un 50% en la actividad de estos factores para desorganizar el crecimiento del corazón. Parte de ellos parecen funcionar juntos en grandes complejos proteicos, lo que ofrece una explicación para el hecho de que una mutación de cualquiera de varios genes produzca unos defectos similares. Por ejemplo, GATA-4, TBX5 y NKX2-5, tres factores de transcripción que sufren mutaciones en algunos pacientes con una comunicación interauricular o interventricular, se unen entre sí y regulan en conjunto la expresión de los genes sobre los que actúan, que son necesarios para el desarrollo correcto del corazón. Aún mayor interés tiene el que GATA4 y TBX20 presenten mutaciones en formas infrecuentes de miocardiopatía de comienzo en la edad adulta (estudiadas más adelante), lo que indica que su importancia no sólo queda limitada al período embrionario, sino que también son indispensables para mantener el funcionamiento del corazón posnatal.

Otras mutaciones monogénicas asociadas a las cardiopatías congénitas guardan relación con proteínas correspondientes a vías de señalización o que tienen algún cometido estructural. Las mutaciones de los genes que codifican varios componentes de la vía Notch, como JAGGED1, NOTCH1 y NOTCH2, están relacionadas con una serie de cardiopatías congénitas diferentes, como la válvula aórtica bicúspide (NOTCH1, examinado más adelante) y la tetralogía de Fallot (JAGGED1 y NOTCH2).^{29,30} Tal como recordará del capítulo 11, las mutaciones de la fibrilina constituyen la base del síndrome de Marfan, que va acompañado de defectos valvulares y aneurismas aórticos. Aunque en un primer momento se describió la fibrilina como una proteína estructural, también es un importante regulador negativo de las señales correspondientes al TGF- β , y la hiperactividad de esta vía como mínimo es la responsable de parte de los problemas cardiovasculares presentes en el síndrome de Marfan.

Un ejemplo notable de una pequeña lesión cromosómica que origina una cardiopatía congénita es la delección del cromosoma 22q11.2, que aparece hasta en el 50% de los pacientes con el síndrome de DiGeorge. En este cuadro hay un desarrollo anormal del cuarto arco branquial y de los derivados de la tercera y la cuarta bolsas faríngeas, que contribuyen a la formación del timo, las paratiroides y el corazón. Un gen candidato situado en la región suprimida es TBX1, que codifica un factor de transcripción encargado de regular la expansión de los progenitores del corazón en el segundo campo cardíaco. Hay otras causas genéticas importantes de cardiopatías congénitas, como las aneuploidías cromosómicas, en especial el síndrome de Turner (monosomía X) y las trisomías 13, 18 y 21.³¹ En

concreto, la causa genética más frecuente de cardiopatía congénita es la trisomía 21 (síndrome de Down),³² pues alrededor del 40% de sus pacientes tienen al menos un defecto cardíaco, sobre todo en relación con las estructuras procedentes de los cojinetes endocárdicos (p. ej., los tabiques y las válvulas auriculoventriculares). Los mecanismos mediante los cuales una aneuploidía ocasiona una cardiopatía congénita siguen sin conocerse en buena medida, pero es probable que se deban a una desregulación en la expresión de múltiples genes.

Además de estas relaciones conocidas, otras formas más sutiles de variación genética probablemente también intervengan en las cardiopatías congénitas. En parte esta afirmación está basada en el conocimiento de que los parientes de primer grado de los pacientes afectados tienen mayor riesgo de sufrir un defecto de este tipo que la población general. Por ejemplo, el hijo de una persona con una CIV presenta un riesgo del 2%; si el proceso se dio en su madre, las posibilidades para sus descendientes son de un 6 a un 10%.

A pesar de estos indicios genéticos, hay que admitir que nuestra comprensión de los mecanismos que originan un defecto cardíaco sigue siendo rudimentaria. La mayoría de los pacientes implicados carecen de cualquier factor de riesgo genético identificable, y hasta en los que sí lo tienen, la naturaleza y la gravedad del proceso son muy variables. Por consiguiente, se piensa que los factores ambientales, solos o combinados con los factores genéticos, también favorecen las cardiopatías congénitas, y en algunos casos pueden representar su causa fundamental. Entre los ejemplos ya sabidos de una circunstancia de este tipo asociada a un defecto cardíaco figuran la infección congénita por la rubéola, la diabetes gestacional y la exposición a productos teratógenos (como diversos fármacos).³³ También ha generado un gran interés la identificación de los factores alimentarios capaces de modificar el riesgo. Por ejemplo, el consumo de suplementos multivitamínicos que lleven folato permite reducir el peligro de que aparezca una cardiopatía congénita.³⁴

Características clínicas. Las diversas anomalías estructurales que constituyen las cardiopatías congénitas se incluyen primordialmente dentro de tres categorías principales:

- Malformaciones que originan un cortocircuito de izquierda a derecha.
- Malformaciones que originan un cortocircuito de derecha a izquierda.
- Malformaciones que originan una obstrucción.

Un cortocircuito es una comunicación anómala entre las cavidades o entre los vasos sanguíneos. Los conductos anómalos dejan pasar el flujo de la sangre a favor de los gradientes de presión desde el lado

izquierdo (general) de la circulación hacia el derecho (pulmonar) o viceversa. Cuando la sangre procedente del lado derecho de la circulación pasa directamente hacia el izquierdo (*cortocircuito de derecha a izquierda*), aparece una hipoxemia con *cianosis* (un tono azulado oscuro en la piel y las mucosas) debido a la mezcla de sangre venosa poco oxigenada con sangre arterial sistémica (de ahí su nombre de *cardiopatía congénita cianótica*). Las causas congénitas más importantes de los cortocircuitos de derecha a izquierda son la tetralogía de Fallot, la transposición de los grandes vasos, la persistencia del tronco arterioso, la atresia tricuspídea y la conexión venosa pulmonar anómala total. Es más, en estos cortocircuitos de derecha a izquierda, los émbolos formados en las venas periféricas pueden eludir los pulmones y llegar directamente a la circulación general (*embolia paradójica*); dos posibles consecuencias son los infartos y los abscesos cerebrales. La cianosis intensa y prolongada también provoca *acropaquias en la punta de los dedos* (la también llamada osteoartropatía hipertrófica) y policitemia.

Por el contrario, los *cortocircuitos de izquierda a derecha* (como la CIA, la CIV y la persistencia del conducto arterioso) aumentan el caudal sanguíneo pulmonar y en un primer momento no están asociados a cianosis. Sin embargo, incrementan tanto el volumen como la presión del flujo en una circulación como la pulmonar, que en condiciones normales es de baja presión y resistencia, lo que puede dar lugar a una hipertrofia ventricular derecha con aterosclerosis de los vasos pulmonares. Las arterias musculares del pulmón (cuyo diámetro no alcanza 1 mm) empiezan a responder frente al ascenso de la presión y del flujo mediante una hipertrofia de la media y una vasoconstricción, que mantiene unas presiones pulmonares distales relativamente normales en los capilares y las venas, y evita el edema del pulmón. Sin embargo, la vasoconstricción arterial pulmonar prolongada estimula la proliferación de células en la pared vascular y la correspondiente formación de lesiones obstructivas

irreversibles en la íntima, análogas a los cambios arteriolares observados en la hipertensión sistémica (v. capítulo 11). Con el tiempo, la resistencia vascular pulmonar se acerca a sus valores en la circulación general, lo que produce un nuevo cortocircuito de derecha a izquierda que introduce sangre desoxigenada en esta última (*cardiopatía congénita cianótica tardía o síndrome de Eisenmenger*).

Una vez desarrollada una hipertensión pulmonar irreversible, los defectos estructurales de la cardiopatía congénita se consideran irreparables. Las transformaciones secundarias de la circulación pulmonar pueden determinar antes o después la muerte del paciente. Esto sirve para justificar la intervención inmediata, quirúrgica o no, en los casos de cortocircuito de izquierda a derecha.

Algunas cardiopatías congénitas (p. ej., la coartación de la aorta y las estenosis de la válvula aórtica o de la pulmonar) generan una estrechez anormal de las cavidades, las valvas o los vasos sanguíneos y, por consiguiente, reciben el nombre de *cardiopatía congénita obstructiva*. Un cierre completo se denomina *atresia*. En ciertos trastornos (p. ej., la tetralogía de Fallot), se observa una obstrucción (estenosis valvular pulmonar) más un cortocircuito (de derecha a izquierda a través de una CIV).

La alteración de la hemodinámica en las cardiopatías congénitas suele ocasionar una dilatación o una hipertrofia del corazón (o ambas). No obstante, varios defectos propician una disminución del volumen y de la masa muscular en una cavidad cardíaca; esto se llama *hipoplasia* si sucede antes del nacimiento y *atrofia* si su origen es posnatal.

CORTOCIRCUITOS DE IZQUIERDA A DERECHA

Los cortocircuitos de izquierda a derecha más frecuentes son las CIA, las CIV, la persistencia del conducto arterioso y las comunicaciones auriculoventriculares, y aparecen representados en la figura 12-4.

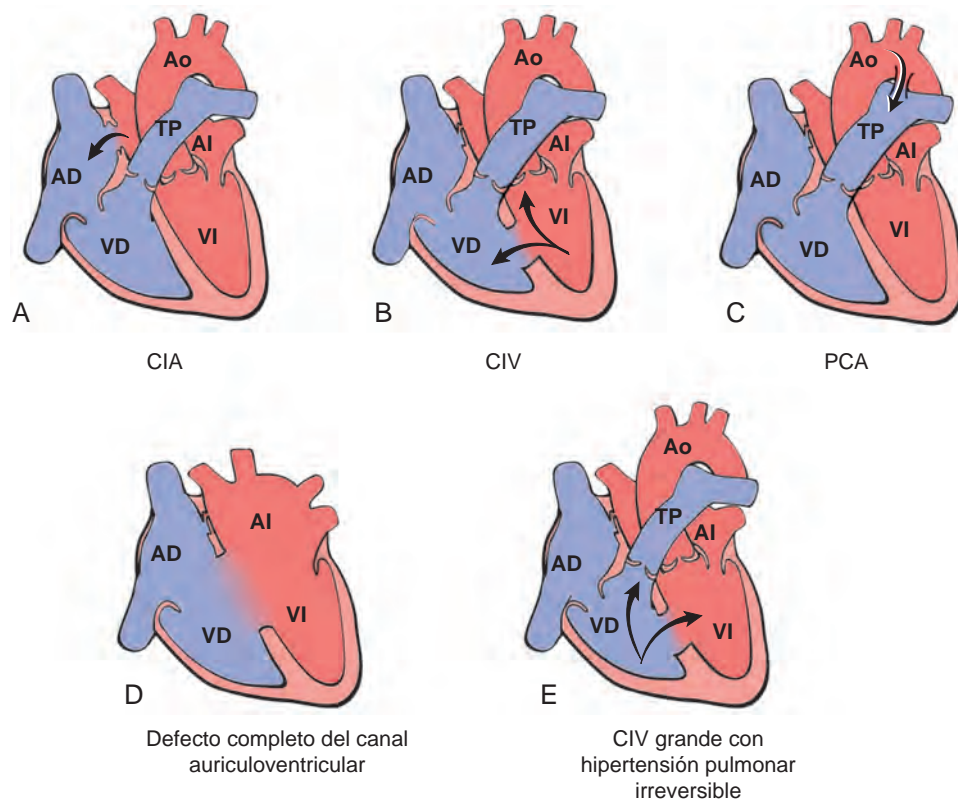


FIGURA 12-4 Esquema de los cortocircuitos congénitos de izquierda a derecha. Las flechas indican el sentido de la circulación sanguínea. **A.** Comunicación interauricular (CIA). **B.** Comunicación interventricular (CIV). En la CIV el cortocircuito va de izquierda a derecha, y las presiones son iguales en los dos ventrículos. Por regla general hay una hipertrofia por presión en el ventrículo derecho y una hipertrofia por volumen en el izquierdo. **C.** Persistencia del conducto arterioso (PCA). **D.** Comunicación auriculoventricular (CAV). **E.** Gran CIV con una hipertensión pulmonar irreversible. El cortocircuito va de derecha a izquierda (inversión del sentido). Existe una hipertrofia por volumen y por presión en el ventrículo derecho. En este momento, la presión del ventrículo derecho basta para producir una comunicación de derecha a izquierda. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo.

Comunicación interauricular

Una comunicación interauricular (CIA) es un orificio anormal y permanente del tabique interauricular, debido a que la formación de tejido queda incompleta, y que deja pasar sangre entre las aurículas izquierda y derecha (no debe confundirse con la persistencia del agujero oval; v. más adelante). Las CIA suelen ser asintomáticas hasta la edad adulta (v. fig. 12-4A).³⁵

Morfología. Los tres tipos principales de CIA se clasifican en *secundum*, *primum* y del seno venoso según su ubicación. Las **CIA de tipo secundum** (90% del total de las CIA) proceden de una deficiencia o una perforación de la fosa oval cerca del centro del tabique interauricular. Normalmente no aparecen asociadas a ninguna otra anomalía y pueden tener cualquier tamaño, ser únicas o múltiples, o estar agujereadas. Las **de tipo primum** (5% de las CIA) están adyacentes a las válvulas AV. Los defectos **del seno venoso** (5%) están situados cerca de la desembocadura de la vena cava superior y pueden asociarse a un retorno venoso pulmonar anómalo hacia la aurícula derecha.

Características clínicas. Las CIA dan lugar a un cortocircuito de izquierda a derecha, básicamente porque la resistencia vascular pulmonar es considerablemente menor que la sistémica, y porque la elasticidad (distensibilidad) del ventrículo derecho es mucho mayor que la del izquierdo. La circulación de sangre pulmonar puede ser doble a cuádruple de lo normal. Muchas veces hay un soplo a raíz del exceso de flujo a través de la válvula pulmonar. Pese a la sobrecarga de volumen en el lado derecho, las CIA en general se toleran bien y no suelen dar síntomas antes de los 30 años; la hipertensión pulmonar irreversible es infrecuente. El cierre quirúrgico o por catéter de una CIA revierte las alteraciones hemodinámicas y evita las complicaciones, como la insuficiencia cardíaca, la embolia paradójica y la vasculopatía pulmonar irreversible.³⁶ Su mortalidad es pequeña y la supervivencia a largo plazo comparable a la de una población normal.

Persistencia del agujero oval

El agujero oval permeable es un pequeño orificio creado por un colgajo de tejido abierto en el tabique interauricular a la altura de la fosa oval.³⁷ En el feto, el agujero oval es una comunicación funcional importante de derecha a izquierda, que permite que la sangre cargada de oxígeno procedente de la placenta evite los pulmones aún sin inflar, al desplazarse directamente desde la aurícula derecha a la izquierda. Esta hendidura se cierra tras el parto por el incremento de la presión sanguínea en el lado izquierdo del corazón, y la capa de tejido lo tapa de manera permanente más o menos en el 80% de las personas. En el 20% restante, el colgajo sin sellar puede abrirse cuando aumente la presión en el lado derecho del corazón. Así pues, una hipertensión pulmonar mantenida, o incluso las elevaciones transitorias de las presiones derechas, cosa que sucede con la defecación, la tos o el estornudo, pueden provocar un breve período de comunicación de derecha a izquierda, con el riesgo de sufrir una embolia paradójica.³⁸

Comunicación interventricular

El cierre incompleto del tabique interventricular, que deja el paso libre de la sangre entre los ventrículos izquierdo y derecho, es la forma más frecuente de anomalía congénita en el corazón (v. fig. 12-4B). La mayor parte de las comunicaciones interventriculares (CIV) están

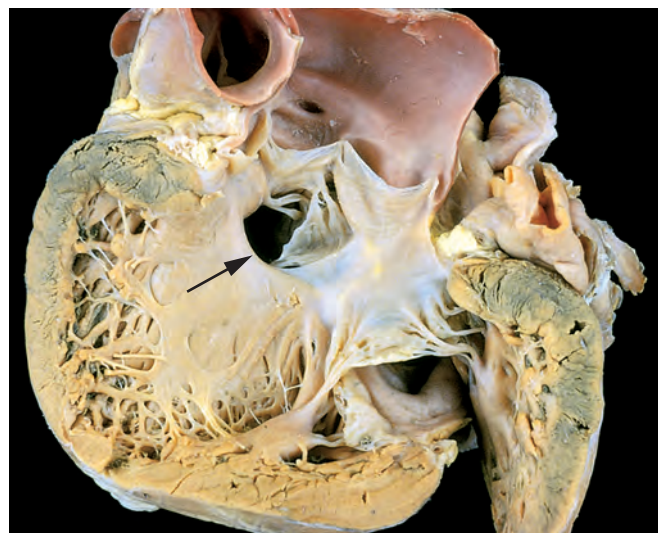


FIGURA 12-5 Comunicación interventricular (de tipo membranoso), indicada por la flecha. (Por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN.)

acompañadas de otras cardiopatías congénitas, como la tetralogía de Fallot; tan sólo el 20-30% se dan aisladas.

Morfología. Las CIV se clasifican según su tamaño y su localización. La mayoría de ellas tienen unas dimensiones parecidas al orificio de la válvula aórtica. Alrededor del 90% afectan a la región membranosa del tabique interventricular (CIV membranosa) (fig. 12-5). El resto están situadas bajo la válvula pulmonar (CIV infundibular) o en el seno del tabique muscular. Aunque son únicas en su mayor parte, las del tabique muscular pueden ser múltiples (el llamado tabique «en queso de gruyere»).

Características clínicas. Las consecuencias funcionales de una CIV dependen de las dimensiones del defecto y de su asociación a malformaciones del lado derecho. Las lesiones grandes generan problemas prácticamente desde el nacimiento; las de menor tamaño en general se toleran bien durante años, y pueden no identificarse hasta mucho más tarde. En torno al 50% de las CIV musculares pequeñas se cierran de manera espontánea.³⁹ Los defectos grandes suelen ser membranosos o infundibulares, y por regla general originan un cortocircuito de izquierda a derecha apreciable, que da lugar a una hipertrofia ventricular derecha más hipertensión pulmonar casi desde el parto. Con el paso del tiempo, prácticamente todas las personas con una gran CIV abierta desarrollan una vasculopatía pulmonar irreversible, que a la larga desemboca en una inversión del cortocircuito, con cianosis y muerte del paciente. El cierre quirúrgico o con catéter de una CIV asintomática por lo común se retrasa hasta después de la lactancia, con la esperanza de su producción espontánea. Sin embargo, la corrección temprana debe efectuarse en los recién nacidos con grandes defectos para evitar la aparición de una vasculopatía pulmonar obstructiva irreversible.

Conducto arterioso persistente

El conducto arterioso persistente (o también permeable) (CAP) se da cuando el conducto arterioso, una estructura fetal indispensable, que se cierra espontáneamente en condiciones normales, sigue abierto

tras el parto (fig. 12-4C). En la circulación fetal, el conducto arterioso desvía la sangre desde la arteria pulmonar hacia la aorta, lo que (al igual que el agujero oval permeable) sirve para eludir los pulmones. Más o menos el 90% de los CAP constituyen una anomalía aislada. El resto suelen aparecer asociados a una CIV, una coartación de la aorta o una estenosis de las válvulas pulmonar o aórtica.

El CAP genera un soplo áspero y continuo característico, descrito como «de maquinaria». La influencia clínica que ejerce depende de su diámetro y del estado cardiovascular del individuo.⁴⁰ Este proceso suele ser asintomático en el momento del nacimiento, y un conducto estrecho no tiene por qué tener ninguna repercusión sobre el crecimiento y el desarrollo del niño. Como el cortocircuito al principio va de izquierda a derecha, no hay cianosis, pero antes o después la sobrecarga añadida de volumen y de presión produce unos cambios obstructivos en las arterias pulmonares pequeñas, que dan lugar a una inversión del flujo con sus consecuencias correspondientes.

Existe una coincidencia generalizada en que cualquier CAP aislado debería cerrarse lo antes posible. Por el contrario, la conservación de la permeabilidad del conducto (mediante la administración de prostaglandina E) adquiere una gran importancia para la supervivencia de los recién nacidos con diversas malformaciones congénitas que obstruyan las vías de salida pulmonar o sistémica. Por ejemplo, en la atresia de la válvula aórtica, el CAP aporta el grueso de la circulación sanguínea sistémica. Así pues, y según el contexto, puede ser un cuadro que ponga en peligro o que proteja la vida.

Comunicación auriculoventricular

La comunicación auriculoventricular (CAV, también llamada defecto completo del canal auriculoventricular) se produce por un fallo embrionario que impide la fusión suficiente entre los cojinetes endocárdicos superior e inferior del conducto AV. Su consecuencia es un cierre incompleto del tabique AV y una malformación de las válvulas tricúspide y mitral (fig. 12-4D). Sus dos formas más frecuentes son la CAV *parcial* (que consta de una CIA de tipo *primum* más una hendidura en la valva anterior de la válvula mitral, que ocasiona una insuficiencia mitral) y la CAV *completa* (que consta de una gran CAV combinada más una extensa válvula AV común; básicamente un agujero en el centro del corazón). En la forma completa, las cuatro cavidades cardíacas se comunican libremente entre sí, lo que propicia una hipertrofia por volumen de todas ellas. Más de un tercio de los pacientes con una CAV completa tienen síndrome de Down. Su reparación quirúrgica es posible.

CORTOCIRCUITOS DE DERECHA A IZQUIERDA

Las enfermedades de este grupo provocan cianosis en fases precoces de la vida posnatal (cardiopatías congénitas *cianóticas*). La tetralogía de Fallot, la más frecuente de ellas, y la transposición de los grandes vasos están representadas esquemáticamente en la figura 12-6. Las demás son la persistencia del tronco arterioso, la atresia tricúspide y la conexión venosa pulmonar anómala total.

Tetralogía de Fallot

Los cuatro rasgos cardinales de la tetralogía de Fallot (TF) son los siguientes: 1) CIV; 2) obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho (estenosis subpulmonar); 3) una aorta acabalgada sobre la CIV, y 4) hipertrofia ventricular derecha (v. fig. 12-6A). Todas estas características derivan desde el punto de vista embrionario de un desplazamiento anterosuperior del tabique infundibular.

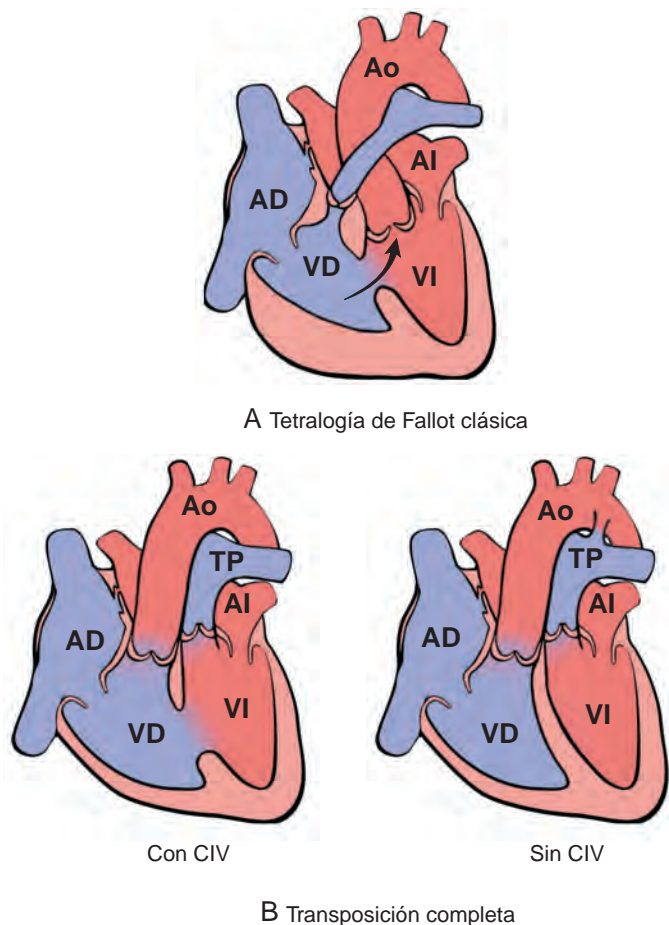


FIGURA 12-6 Esquema de los cortocircuitos más importantes de derecha a izquierda (*cardiopatías congénitas cianóticas*). **A.** Tetralogía de Fallot clásica. El sentido de la desviación a través de la comunicación interventricular (CIV) depende del grado de estenosis subpulmonar; cuando es grave, surge un cortocircuito de derecha a izquierda (*flecha*). **B.** Transposición de los grandes vasos con CIV y sin ella. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. (Por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN.)

Morfología. Muchas veces el corazón está agrandado y puede tener «forma de bota» a raíz de una acusada hipertrofia ventricular derecha, en especial de su región apical. La CIV suele ser grande. La válvula aórtica forma su borde superior, y cabalga así sobre el defecto y sobre las dos cavidades ventriculares. La obstrucción al flujo de salida del ventrículo derecho se debe con mayor frecuencia al estrechamiento del infundíbulo (estenosis subpulmonar), pero puede ir acompañada de una estenosis valvular pulmonar. A veces hay una atresia completa de la válvula pulmonar y de una porción variable de las arterias pulmonares, por lo que para la supervivencia hace falta que pase la sangre a través de un conducto arterioso permeable, de unas arterias bronquiales dilatadas o de ambas. También puede haber una insuficiencia de la válvula aórtica o una CIA; existe un cayado aórtico derecho más o menos en el 25% de los casos.

Características clínicas. Incluso sin tratamiento algunos pacientes con TF sobreviven hasta la vida adulta (en los artículos sobre

personas no tratadas con este proceso, el 10% estaban vivos al cabo de 20 años y el 3% después de 40).⁴⁹ Sus consecuencias clínicas dependen primordialmente de la gravedad de la estenosis pulmonar, pues es lo que determina el sentido del flujo sanguíneo. Si este componente es leve, la alteración se parece a una CIV aislada, y el cortocircuito puede ir de izquierda a derecha, sin cianosis (la denominada tetralogía rosada). Según vaya agravándose la obstrucción hay una resistencia proporcionalmente mayor contra el flujo de salida desde el ventrículo derecho. *A medida que las presiones del lado derecho se acerquen a las del izquierdo o las superen, aparecerá el cortocircuito de derecha a izquierda, lo que genera cianosis (la TF clásica).* Con una estenosis subpulmonar cada vez más grave, las arterias pulmonares poco a poco pierden tamaño y sus paredes grosor (se vuelven hipoplásicas), mientras que el diámetro de la aorta aumenta progresivamente. El orificio del tronco pulmonar no se ensancha al mismo ritmo que sigue el crecimiento del niño y el incremento de tamaño del corazón, lo que empeora la obstrucción de manera gradual. La mayoría de los recién nacidos con una TF están cianóticos desde el momento del parto o poco después. Sin embargo, la estenosis subpulmonar protege el sistema pulmonar de cualquier sobrecarga de presión, y la insuficiencia ventricular derecha es infrecuente debido a que el ventrículo derecho queda descomprimido por el desplazamiento de sangre hacia el izquierdo y la aorta. La reparación quirúrgica completa es posible en la TF clásica, pero más complicada en las personas con una atresia pulmonar y una dilatación de las arterias bronquiales.

Transposición de los grandes vasos

La transposición de los grandes vasos (TGV) produce una discordancia ventriculoarterial: la aorta se origina en el ventrículo derecho, y queda delante y a la derecha de la arteria pulmonar, que proviene del ventrículo izquierdo (fig. 12-7; v. también fig. 12-5B). Las conexiones AV son normales (concordantes): la aurícula derecha está unida al ventrículo derecho, mientras que la izquierda desemboca en el izquierdo. El defecto embrionario de la TGV completa se relaciona con la formación anormal de los tabiques troncal y aortopulmonar. Su resultado es una separación entre las circulaciones sistémica y pulmonar, situación incompatible con la vida posnatal salvo que exista una comunicación por la que se mezcle la sangre lo suficiente.

Las perspectivas de los recién nacidos con una TGV dependen del grado de «mezcla» entre la sangre, la magnitud de la hipoxia tisular y la capacidad del ventrículo derecho para mantener la circulación sistémica. Los pacientes con TGV y una CIV (alrededor del 35%) pueden presentar un cortocircuito estable; sin embargo, en los que no tengan más que una persistencia del agujero oval o del conducto arterioso (en torno al 65%) son inestables con tendencia a cerrarse y, por tanto, necesitan una operación inmediata para abrir una nueva derivación (como una septostomía auricular con balón) en el curso de los primeros días de vida. La hipertrofia ventricular derecha resulta sobresaliente, pues esta cavidad actúa como el ventrículo sistémico. Al mismo tiempo, adelgaza la pared del ventrículo izquierdo (atrófico), pues aguanta la circulación pulmonar, de baja resistencia. Sin una operación, la mayoría de los pacientes fallecen a lo largo de los primeros meses de vida. Sin embargo, a raíz de las considerables mejoras en la reparación quirúrgica alcanzadas a lo largo de unas cuantas décadas anteriores, muchas personas con TGV sobreviven en la actualidad hasta la edad adulta.⁴¹

Persistencia del tronco arterioso

La persistencia del tronco arterioso (PTA) se debe a un problema durante el desarrollo que afecta a la separación del tronco arterioso

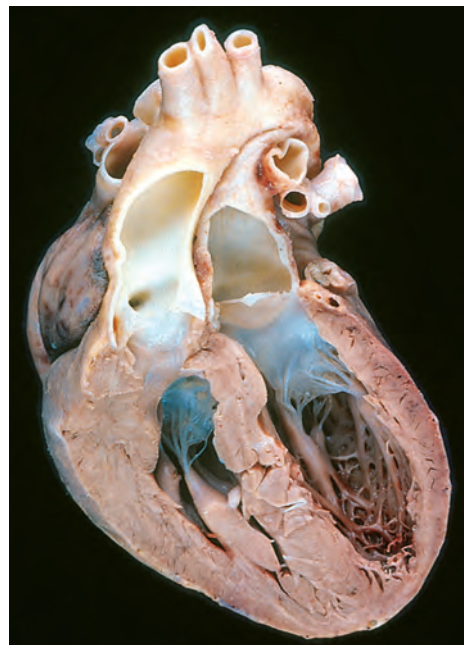


FIGURA 12-7 Transposición de los grandes vasos. (Por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN.)

embrionario en la aorta y la arteria pulmonar. Esto da lugar a una sola gran arteria que recibe sangre de ambos ventrículos y es el punto de origen de las circulaciones sistémica, pulmonar y coronaria. Como hay una CIV asociada y una mezcla de las sangres correspondientes a los ventrículos derecho e izquierdo, la PTA produce una cianosis sistémica, así como un aumento del flujo sanguíneo pulmonar, con el riesgo de desarrollo de una hipertensión pulmonar irreversible.

Atresia tricuspídea

La oclusión completa del orificio de la válvula tricúspide se denomina *atresia tricuspídea*. Su origen embrionario radica en una división desigual del conducto AV; así pues, la válvula mitral es mayor de lo normal, y casi siempre hay un subdesarrollo (hipoplasia) del ventrículo derecho. La circulación se mantiene en cierta medida por un cortocircuito de derecha a izquierda a través de una comunicación interauricular (CIA o persistencia del agujero oval) y una CIV, que proporciona un paso entre el ventrículo izquierdo y la arteria pulmonar procedente del ventrículo derecho hipoplásico. La cianosis está presente prácticamente desde el nacimiento y la mortalidad es alta durante las primeras semanas o meses de vida.

Comunicación venosa pulmonar anómala total

La comunicación venosa pulmonar anómala total (CVPAT), en la que las venas pulmonares no llegan a unirse directamente a la aurícula izquierda, aparece cuando no se forma la vena pulmonar común en el período embrionario o si queda atrésica. Los conductos venosos sistémicos primitivos que suelen verter su contenido procedente de los pulmones en la vena innominada izquierda o en el seno coronario, son los que posibilitan el desarrollo fetal. Siempre hay una persistencia del agujero oval o una CIA, lo que permite la llegada de la sangre venosa pulmonar a la aurícula izquierda. La CVPAT tiene las siguientes consecuencias: hipertrofia por volumen y por presión y dilatación del lado derecho del corazón, así como dilatación del tronco pulmo-

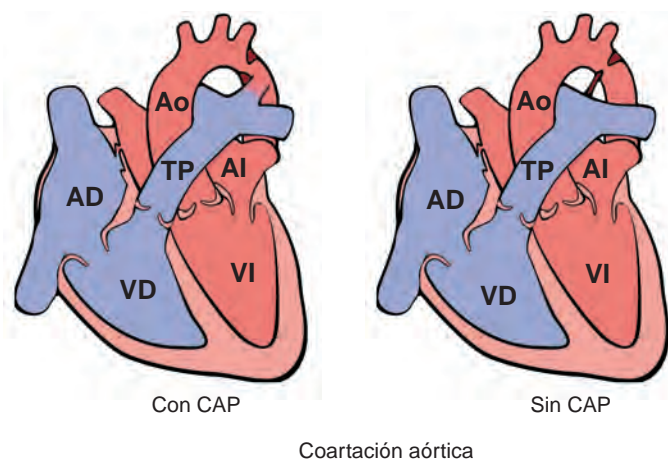


FIGURA 12-8 Esquema que muestra una coartación aórtica con conducto arterioso persistente (CAP) o no. AD, aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; TP, tronco pulmonar; VD, ventrículo derecho; VI, ventrículo izquierdo. (Por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN.)

nar. La aurícula izquierda está hipoplásica, pero el ventrículo habitualmente tiene un tamaño normal. Puede haber una cianosis debida a la mezcla de la sangre bien oxigenada con la que lleva poco oxígeno en el punto de la conexión venosa pulmonar anómala y por un gran cortocircuito de derecha a izquierda a través de una CIA.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS OBSTRUCTIVAS

La obstrucción congénita de la circulación sanguínea puede darse a nivel de las válvulas cardíacas o en el interior de uno de los grandes vasos.⁴² Entre sus ejemplos relativamente frecuentes figuran la estenosis o la atresia de las válvulas aórticas o pulmonares, y la coartación de la aorta. Este problema también puede ocurrir en el interior de una cavidad, como es el caso de la estenosis subpulmonar en la TF.

Coartación aórtica

La coartación (estrechamiento, constricción) de la aorta se cuenta entre las anomalías estructurales corrientes de mayor frecuencia. Los hombres la presentan el doble de veces que las mujeres, aunque las que tienen un síndrome de Turner a menudo tienen una coartación (v. capítulo 5). Se han descrito dos formas clásicas: 1) una forma «infantil» con hipoplasia tubular del arco aórtico proximal a un conducto arterioso permeable, que suele resultar sintomática en la primera infancia, y 2) una forma «adulta» en la que existe un repliegue aislado en la aorta como una cresta, justo enfrente del conducto arterioso cerrado (*ligamento arterioso*) y en posición distal a los vasos del cayado (fig. 12-8). La ocupación de la luz aórtica es de intensidad variable: a veces no deja más que un pequeño conducto y en otras ocasiones sólo produce un mínimo estrechamiento. Aunque la coartación de la aorta puede aparecer como un defecto único, en el 50% de los casos está acompañada de una válvula aórtica bicúspide, y también se asocia a la estenosis aórtica congénita, la CIA, la CIV, la insuficiencia mitral o los aneurismas en fresa del polígono de Willis en el cerebro.

Sus manifestaciones clínicas dependen del grado de estrechamiento y de la permeabilidad del conducto arterioso. En general, la *coartación aórtica con un conducto arterioso permeable* suele mostrarse pronto a lo largo de la vida; en concreto, puede generar síntomas y signos in-

mediatamente después del parto. Muchos recién nacidos con esta anomalía no sobreviven al período neonatal si no se les somete a una intervención quirúrgica o con un catéter. En tales casos, la distribución de la sangre insaturada a través del conducto arterioso permeable produce una cianosis localizada en la mitad inferior del cuerpo.

Las perspectivas son diferentes en la *coartación aórtica sin un conducto arterioso permeable*, a no ser que sea muy acusada. La mayor parte de los niños están asintomáticos y la enfermedad puede pasar desapercibida hasta bien entrada la edad adulta. Clásicamente hay una hipertensión en las extremidades superiores; en cambio, los pulsos son débiles y existe una hipotensión en las inferiores, asociada a manifestaciones de insuficiencia arterial (es decir, claudicación y frialdad). En los adultos resulta especialmente característica la aparición de una circulación colateral entre las ramas arteriales previas a la coartación y las arterias posteriores a través de unas arterias intercostales y mamarias internas agrandadas, que origina unas erosiones visibles mediante radiografías («muescas») en la cara inferior de las costillas.

Cuando la coartación es notable, aparecen soplos a lo largo de la sístole; a veces puede haber un frémito. También hay una cardiomegalia debida a la hipertrofia por presión-sobrecarga del ventrículo izquierdo. En la coartación aórtica no complicada, la resección quirúrgica y la anastomosis terminoterminal o la sustitución del segmento aórtico afectado por un injerto protésico proporcionan unos resultados excelentes.

Estenosis y atresia pulmonar

Esta malformación relativamente frecuente consiste en una obstrucción a la altura de la válvula pulmonar, que puede ser leve o grave; la lesión estará aislada o formará parte de una anomalía más compleja: la tetralogía de Fallot o la transposición de los grandes vasos. A menudo se acompaña de una hipertrofia ventricular derecha, y a veces hay una dilatación postestenótica de la arteria pulmonar debida al traumatismo que recibe la pared por la sangre «en chorro». Cuando coexiste una estenosis subpulmonar (como en la tetralogía de Fallot), la presión ventricular alta no se transmite hasta la válvula, y el tronco pulmonar no se dilata, pudiendo incluso ser hipoplásico. Si la atresia de la válvula es completa, no existe comunicación entre el ventrículo derecho y los pulmones. En tales circunstancias, el cuadro aparece asociado a una hipoplasia del ventrículo derecho y una CIA; la sangre llega a los pulmones a través de un conducto arterioso permeable. Las estenosis leves pueden ser asintomáticas y compatibles con una vida prolongada, mientras que los casos sintomáticos exigen su corrección quirúrgica.

Estenosis y atresia aórtica

El estrechamiento y la obstrucción congénitas de la válvula aórtica pueden darse a tres alturas: valvular, subvalvular y supra valvular. En la *estenosis aórtica valvular* las valvas serán hipoplásicas (pequeñas), displásicas (engrosadas, nodulares) o anormales por su número (normalmente sin comisuras o con una sola). En la estenosis o la atresia aórtica congénita grave, la obstrucción del infundíbulo de salida en el ventrículo izquierdo conlleva un subdesarrollo (hipoplasia) de esta cavidad y de la aorta ascendente, en ocasiones acompañado por una fibroelastosis endocárdica ventricular izquierda densa similar a la porcelana. El conducto ha de seguir abierto para permitir el flujo de sangre hacia la aorta y las arterias coronarias. Esta constelación de datos, llamada *síndrome del corazón izquierdo hipoplásico*, casi siempre resulta letal durante la primera semana de vida, cuando se cierra el conducto, a no ser que se realice algún procedimiento paliativo. Las estenosis aórticas congénitas de un

grado menos grave pueden ser compatibles con una supervivencia prolongada. En el 80% de los casos se trata de una lesión aislada.

La *estenosis subaórtica* puede estar ocasionada por un engrosamiento en anillo (tipo discontinuo) o en collar (tipo túnel) de tejido fibroso endocárdico denso por debajo del nivel correspondiente a las valvas. La *estenosis aórtica supravalvular* es una forma hereditaria de displasia aórtica en la que la pared de la aorta ascendente es muy ancha, lo que provoca una reducción de la luz. En algunos casos representa un componente de un trastorno congénito multiorgánico derivado de una delección en el cromosoma 7 que contiene el gen de la elastina. Otros rasgos del síndrome son la hipercalcemia, las alteraciones cognitivas y anomalías faciales distintivas (síndrome de Williams-Beuren).⁴³ Las mutaciones del gen de la elastina probablemente causen una estenosis aórtica supravalvular al perturbar las interacciones elastina-miocito liso durante la morfogenia arterial.

La estenosis subaórtica suele asociarse a un soplo sistólico llamativo y a veces a un frémito. La hipertrofia por presión del ventrículo izquierdo se produce por la obstrucción del flujo sanguíneo, pero los casos congénitos se toleran bien a no ser que sean muy intensos. Las estenosis leves pueden tratarse por medios farmacológicos e higiénicos con profilaxis antibiótica (para prevenir la endocarditis) y evitando cualquier actividad agotadora, pero debido a la hipertrofia ventricular izquierda, siempre se cierne la amenaza de la muerte súbita con el ejercicio.

Cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica (CI) es la causa principal de muerte a escala mundial tanto para los hombres como para las mujeres (7 millones cada año en total). Este término es la designación genérica que recibe un grupo de síndromes relacionados por su fisiopatología y asociados a una *isquemia miocárdica*: un desequilibrio entre la llegada de sangre oxigenada (perfusión) y las necesidades del corazón. La isquemia no sólo conlleva una falta de la cantidad suficiente de oxígeno, sino que también reduce la disponibilidad de nutrientes y la retirada de los metabolitos (v. capítulo 1). Por esta razón, en general el corazón la tolera peor que la hipoxia pura, tal como puede observarse en una anemia intensa, una cardiopatía cianótica o una neumopatía avanzada.

En más del 90% de los casos, la causa de la isquemia miocárdica es la *disminución del flujo sanguíneo debido a lesiones ateroscleróticas obstructivas en las arterias coronarias*. Por tanto, la CI muchas veces lleva el nombre de *arteriopatía coronaria (AC)* o *cardiopatía coronaria*. En la mayoría de las ocasiones hay un largo período (hasta de décadas) de evolución lenta y asintomática de las lesiones coronarias antes de que aparezcan los síntomas. Así pues, los *síndromes de la CI* no son más que las manifestaciones tardías de una aterosclerosis coronaria que pudo haber comenzado durante la infancia o la adolescencia (v. capítulo 11).

La CI suele revelarse como alguno o varios de los siguientes síndromes clínicos:

- *Infarto de miocardio (IM)*, la forma más importante de CI, en la que la isquemia provoca la destrucción del músculo cardíaco.
- *Angina de pecho*, en la que la isquemia no tiene la intensidad suficiente para causar un infarto, pero puede ser un precursor del mismo.
- *CI crónica con insuficiencia cardíaca*.
- *Muerte súbita cardíaca*.

Aparte de la aterosclerosis coronaria, la isquemia miocárdica puede estar ocasionada por émbolos coronarios, un cierre de los pe-

queños vasos sanguíneos miocárdicos y un descenso de la presión sanguínea sistémica (p. ej., un shock). Es más, en el marco de una obstrucción de las arterias coronarias, la isquemia puede agravarse al acentuarse las necesidades de energía por el corazón (p. ej., tal como sucede en la hipertrofia miocárdica o la aceleración de la frecuencia cardíaca [*taquicardia*]), al disminuir la disponibilidad de sangre o de oxígeno debido al shock o por la hipoxemia. Algunas situaciones ejercen varios efectos adversos; por ejemplo, la taquicardia aumenta la demanda de oxígeno (al subir las contracciones por unidad de tiempo) y disminuye su aporte (al acortar el tiempo relativo que ocupa la diástole, momento en que tiene lugar la perfusión cardíaca).

Epidemiología. La CI en sus diversas formas es la principal causa de muerte tanto para los hombres como para las mujeres en EE. UU. y en otras naciones industrializadas. Anualmente casi 500.000 estadounidenses fallecen por una CI. Pese a lo problemáticas que estas cifras puedan parecer, representan una mejora sobre las que prevalecían hace dos o tres décadas. Desde su máximo alcance en 1963, la mortalidad total por CI ha descendido en EE. UU. aproximadamente un 50%. Este extraordinario avance se ha relacionado fundamentalmente con los siguientes aspectos: 1) *prevención*, lograda mediante la modificación de importantes factores de riesgo, como el consumo de tabaco, las concentraciones sanguíneas elevadas de colesterol y la hipertensión, y 2) los *progresos diagnósticos y terapéuticos*, que dan opción a unos tratamientos más tempranos, eficaces e ino cuos. Dentro de estos últimos se incluyen los nuevos medicamentos, las unidades coronarias, la trombólisis para el IM, la angioplastia coronaria transluminal percutánea, las endoprótesis vasculares, la cirugía para derivación de la arteria coronaria (CDAC) y el control más estricto de la insuficiencia cardíaca y las arritmias. Puede conseguirse una reducción mayor del peligro si se mantiene la glucemia normal en los diabéticos, mediante la lucha contra la obesidad y con una anticoagulación profiláctica de los varones de mediana edad con aspirina. No obstante, la continuidad de esta esperanzadora tendencia a lo largo del siglo XXI resultará ardua, a la vista de la previsible duplicación en el número de personas mayores de 65 años para 2050, y de la mayor longevidad correspondiente a la población nacida en la época de auge de la natalidad, la «epidemia de la obesidad» y otros factores. Es interesante que los determinantes genéticos de la aterosclerosis coronaria no tienen por qué coincidir con los de la CI, pues el IM sólo afecta a una pequeña proporción de los individuos que sufren una coronariopatía. Por ejemplo, el riesgo de IM va asociado a unas variantes genéticas que modifican el metabolismo del leucotrieno B₄, pero no de aterosclerosis coronaria.⁴⁴

Patogenia. La causa predominante de los síndromes de CI es una *perfusión coronaria insuficiente con respecto a las necesidades miocárdicas, debido a un estrechamiento aterosclerótico progresivo y mantenido de las arterias coronarias epicárdicas, y a un grado variable de cambios repentinos superpuestos en las placas, trombosis y vasoespasmos*. Los elementos particulares y sus interacciones se exponen más adelante.

Aterosclerosis coronaria. Más del 90% de los pacientes con CI presentan aterosclerosis como mínimo en una de las arterias coronarias epicárdicas. Por regla general, las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis coronaria se deben al estrechamiento progresivo de la luz, que conduce a una estenosis (obstrucciones «fijas») o a la rotura brusca de la placa con trombosis, circunstancias que ponen en peligro el flujo de la sangre. Habitualmente hace falta una lesión permanente que ocuya al menos el 75% de la luz para provocar una isquemia sintomática desencadenada por el ejercicio (que se muestra bajo la forma de un dolor torácico, llamado angina); con una obstrucción de este grado, la vasodilatación compensadora de las arterias coronarias ya no basta para cubrir ni siquiera un aumento moderado de las ne-

cesidades miocárdicas. El cierre del 90% de la luz puede determinar que el flujo sanguíneo coronario sea insuficiente hasta en reposo. La isquemia miocárdica progresiva suscitada por una oclusión lenta en su formación es capaz de estimular la aparición de vasos colaterales con el tiempo, que sirvan de protección contra la isquemia miocárdica y el infarto, y atenúen los efectos de las estenosis de alto grado.⁴⁵

Aunque pueda participar sólo un único tronco coronario epicárdico importante, la aterosclerosis muchas veces afecta a dos o a los tres: las arterias descendente anterior izquierda (ADAI), circunfleja izquierda (ACI) y coronaria derecha (ACD). Las placas causantes de la estenosis clínicamente notable pueden situarse en cualquier punto dentro de estos vasos, pero tienden a predominar en los primeros centímetros de la ADAI y la ACI, y a lo largo de toda la extensión de la ACD. A veces también intervienen las ramas epicárdicas secundarias principales (es decir, las diagonales de la ADAI, las marginales obtusas de la ACI o la descendente posterior de la ACD), pero la aterosclerosis de las ramas intraparietales (penetrantes) es infrecuente.

Cambio brusco de la placa. El riesgo que tiene una persona de padecer una CI importante desde el punto de vista clínico depende en parte del número de placas ateromatosas, su distribución, su estructura y el grado de obstrucción. Sin embargo, sus manifestaciones clínicas tan variadas no pueden explicarse por el peso de la enfermedad anatómica en solitario. Esto es así especialmente en los denominados síndromes coronarios agudos, la angina inestable, el IM agudo y la muerte súbita. Es característico que los síndromes coronarios agudos se activen por la transformación imprevisible y repentina de una placa aterosclerótica estable en una lesión aterotrombótica inestable y mortal en potencia debido a una rotura, una erosión superficial, una ulceración, una fisura o una hemorragia profunda (v. capítulo 11). En la mayoría de los casos, la variación en la placa lleva a la formación de un trombo superpuesto, que ocluye en parte o del todo la arteria en cuestión.^{46,47} Estos fenómenos bruscos suelen ir asociados a una inflamación intralésional, que como se recordará actúa de mediador en el inicio, la evolución y las complicaciones agudas de la aterosclerosis (lo que se explica en el capítulo 11). Con un afán de simplificar, todo el espectro de las alteraciones inmediatas en las lesiones ateroscleróticas se denominará rotura o cambio de la placa.

Consecuencias de la isquemia miocárdica. En cada síndrome, la consecuencia crítica es la isquemia miocárdica en sentido distal (fig. 12-9). La *angina estable* es el resultado de un aumento en las necesidades de oxígeno por parte del miocardio que sobrepasa la capacidad de las arterias coronarias estenosadas para incrementar su distribución; no suele asociarse a una rotura de la placa. La *angina inestable* está causada por una rotura de la placa complicada por una trombosis parcialmente oclusiva y una vasoconstricción, que da lugar a descensos transitorios pero acusados en el flujo sanguíneo coronario. En algunos casos, pueden producirse microinfartos distales a las placas disgregadas como consecuencia de tromboémbolos. En el IM, el cambio brusco de la placa propicia una oclusión trombótica total y la destrucción correspondiente del músculo cardíaco. Por último, la *muerte súbita cardíaca* a menudo entraña una lesión aterosclerótica en la que una placa disgregada provoca una isquemia miocárdica regional que induce una arritmia ventricular letal. Cada uno de estos síndromes importantes se examina con detalle a continuación, sumado a un análisis de las consecuencias más importantes para el miocardio.

ANGINA DE PECHO

La *angina de pecho* (literalmente, dolor torácico) se caracteriza por unas crisis paroxísticas y habitualmente recurrentes de malestar torácico subesternal o precordial (descritas de forma alternativa como constrictivas,

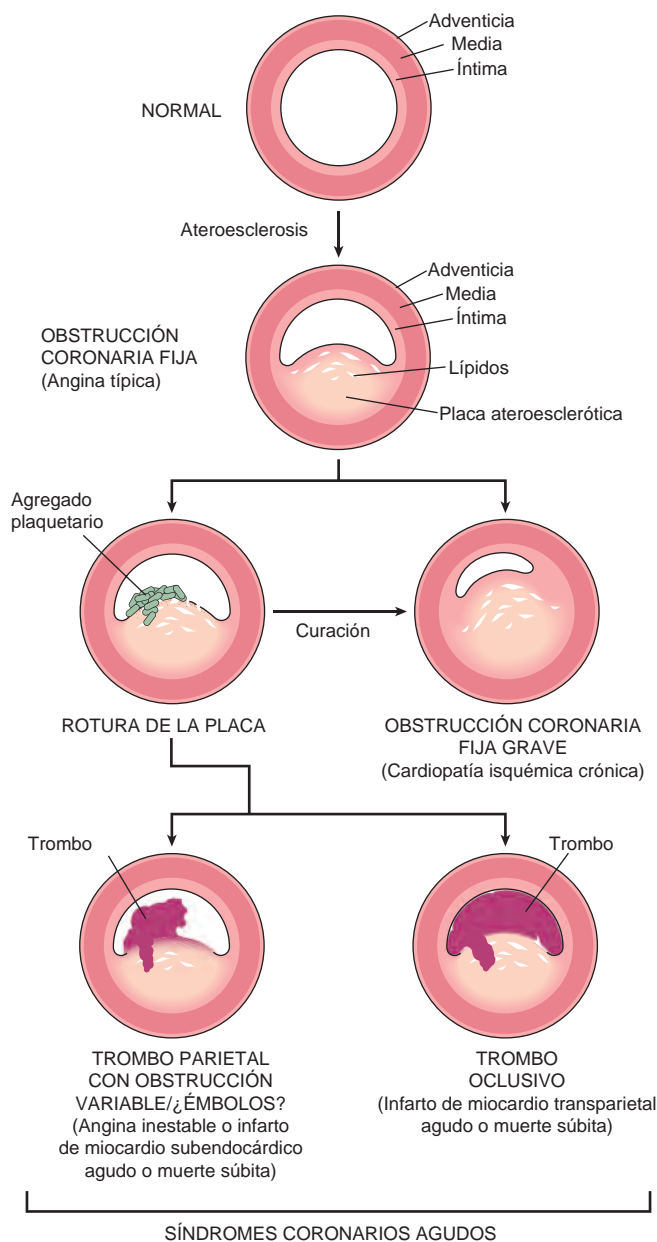


FIGURA 12-9 Esquema de la evolución secuencial que siguen las lesiones de las arterias coronarias y su vinculación con distintos síndromes coronarios agudos. (Modificado y reproducido a partir de Schoen FJ: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p 63.)

opresivas, asfixiantes o en puñalada) ocasionadas por una isquemia miocárdica transitoria (de 15 s a 15 min) que no llega a provocar la necrosis de los miocitos. Sus tres modalidades superpuestas: 1) angina estable o típica; 2) angina variante de Prinzmetal, y 3) angina inestable o progresiva, están ocasionadas por diversas combinaciones entre el aumento de las necesidades miocárdicas, el descenso de su perfusión y la afectación de las arterias coronarias. Además, los pacientes no perciben todos los episodios de isquemia (*isquemia asintomática*).⁴⁸

La *angina estable*, la forma más frecuente, también se llama *angina de pecho típica*. Está ocasionada por un desequilibrio entre la perfusión coronaria (debido a una aterosclerosis coronaria estenosante dura-dera) y las necesidades miocárdicas, como el que se produce con la actividad física, la excitación emocional o cualquier otra circunstan-

cia que sobrecargue de trabajo al corazón. La angina de pecho típica suele calmarse con el reposo (que disminuye las necesidades) o mediante la administración de nitroglicerina, un potente vasodilatador (que aumenta la perfusión).

La angina variante de Prinzmetal es una forma infrecuente de isquemia miocárdica episódica que está causada por un espasmo de las arterias coronarias. Aunque las personas con este trastorno pueden tener perfectamente una aterosclerosis coronaria apreciable, las crisis anginosas no guardan ninguna relación con la actividad física, la frecuencia cardíaca o la presión sanguínea. En general, la angina de Prinzmetal responde rápidamente a los vasodilatadores, como la nitroglicerina o los antagonistas del calcio.

La angina inestable o progresiva alude a un patrón de dolor de frecuencia creciente, a menudo de larga duración, que se desencadena con unos grados cada vez menores de actividad física o que aparece hasta en reposo. En la mayoría de los pacientes está producida por la rotura de una placa aterosclerótica con una trombosis parcial (parietal) superpuesta, y tal vez una embolia o un vasoespasmo (o ambos). Por tanto, la angina inestable sirve como aviso de que un IM agudo puede ser inminente; de hecho, a veces este síndrome recibe la designación de *angina preinfarto*.

INFARTO DE MIOCARDIO

El infarto de miocardio (IM), también llamado «ataque cardíaco», consiste en la destrucción del músculo cardíaco debida a una isquemia grave y prolongada. Constituye la forma más importante de CI con diferencia. En EE. UU. todos los años sufren un IM 1,5 millones de personas, aproximadamente.

Incidencia y factores de riesgo. El IM puede darse prácticamente a cualquier edad, pero su frecuencia se incrementa poco a poco con el paso de los años y cuando hay elementos predisponentes para la aterosclerosis. Casi el 10% de los IM suceden en personas menores de 40 años y el 45% en menores de 65. La afectación de los negros y los blancos es semejante. A lo largo de la vida, los hombres están en un peligro considerablemente mayor que las mujeres.⁴⁹ En realidad, salvo en los casos que tengan alguna dolencia aterógena predisponente, las mujeres se encuentran protegidas contra el IM y otras cardiopatías durante los años fértiles. Sin embargo, el descenso de los estrógenos tras la menopausia va asociado a un rápido avance de la AC, y la CI es la causa más frecuente de muerte en las ancianas. El tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico en la actualidad no parece proteger contra la aterosclerosis y la CI (v. capítulo 11).⁵⁰

Patogenia. A continuación vamos a abordar los fundamentos y las consecuencias de la isquemia miocárdica.

Oclusión de las arterias coronarias. En el caso típico del IM, la siguiente sucesión de acontecimientos es la que se considera más probable (v. capítulo 11 para obtener más detalles):

- El fenómeno inicial es un cambio brusco en una placa ateromatosa, que puede consistir en una hemorragia en su interior, una erosión o una ulceración, o su rotura o fisura.
- Al quedar expuestas al colágeno subendotelial y los componentes necróticos de la placa, las plaquetas se adhieren, se activan, liberan el contenido de sus gránulos y se agregan para formar microtrombos.
- Los mediadores expulsados de las plaquetas estimulan el vasoespasmo.
- Los factores tisulares activan la vía de la coagulación, lo que añade volumen al trombo.

- Muchas veces en cuestión de minutos, el trombo evoluciona para ocluir por completo la luz del vaso.

Se han obtenido pruebas convincentes a favor de esta secuencia a partir de las siguientes fuentes: 1) estudios de autopsia sobre pacientes fallecidos por un IM agudo; 2) exámenes angiográficos que ponen de manifiesto la elevada frecuencia de la oclusión trombótica poco después de un IM; 3) el gran índice de éxitos con la revascularización coronaria (es decir, trombólisis, angioplastia, colocación de una endoprótesis y cirugía) tras un IM, y 4) la demostración de las lesiones ateroscleróticas residuales rotas mediante angiografía tras la trombólisis. La angiografía coronaria efectuada en un plazo de 4 h desde el comienzo de un IM muestra la trombosis de una arteria coronaria casi en el 90% de los casos. Sin embargo, cuando se retrasa su realización hasta que hayan pasado de 12 a 24 h, la oclusión sólo se observa alrededor del 60% de las veces, lo que indica que parte de ellas se resuelven por fibrinólisis, relajación del espasmo o ambos mecanismos.

Más o menos en el 10% de las ocasiones se produce un IM transparietal sin que haya ninguna dolencia vascular coronaria típica. En tales situaciones, otros mecanismos pueden ser los responsables del descenso en el flujo sanguíneo coronario, como los siguientes:

- El vasoespasmo con aterosclerosis coronaria o sin ella, tal vez relacionado con la agregación plaquetaria o debido a una cocaínomia.
- Los émbolos procedentes de la aurícula izquierda, ligados a una fibrilación auricular, un trombo parietal en el lado izquierdo, las vegetaciones de una endocarditis infecciosa o el material protésico intracardiaco; o los émbolos paradójicos originados en el lado derecho del corazón o de las venas periféricas, que pasan hasta las arterias coronarias a través de un agujero oval permeable.
- La isquemia sin aterosclerosis coronaria ni trombosis detectable puede estar ocasionada por trastornos de los pequeños vasos coronarios intraparietales, como vasculitis, alteraciones hematólogicas del tipo de la drepanocitosis, el depósito de amiloide en las paredes vasculares y la disección de los vasos, el descenso de la presión sanguínea sistémica (shock), o la «protección» miocárdica insuficiente durante una intervención cardíaca.

Respuesta del miocardio. La obstrucción de las arterias coronarias pone en peligro el riego sanguíneo en una región del miocardio (fig. 12-10), lo que provoca isquemia, una disfunción miocárdica y la posible destrucción de los miocitos. La zona anatómica irrigada por esa arteria se designa *área en peligro*. La evolución depende primordialmente de la intensidad y la duración de la carencia de flujo (fig. 12-11).

La primera consecuencia bioquímica de la isquemia miocárdica es la suspensión del metabolismo aerobio en cuestión de segundos, lo que da lugar a una producción insuficiente de fosfatos de alta energía (p. ej., fosfato de creatina y trifosfato de adenosina) y una acumulación de metabolitos nocivos en potencia (como el ácido láctico) (v. fig. 12-11A). Debido a la estricta dependencia del oxígeno que presenta la actividad miocárdica, una isquemia grave provoca el cese de la contractilidad en un plazo de 60 s. Esta interrupción de su funcionamiento puede desencadenar una insuficiencia cardíaca aguda mucho antes de que se destruyan las células del miocardio. Tal como quedó detallado en el capítulo 1, las transformaciones ultraestructurales (como la relajación miofibrilar, el agotamiento del glucógeno, la tumefacción celular y mitocondrial) también aparecen apenas unos cuantos minutos después del inicio de la isquemia. *No obstante, estos cambios incipientes son reversibles en potencia. Tal como ha quedado de manifiesto mediante estudios clínicos y experi-*

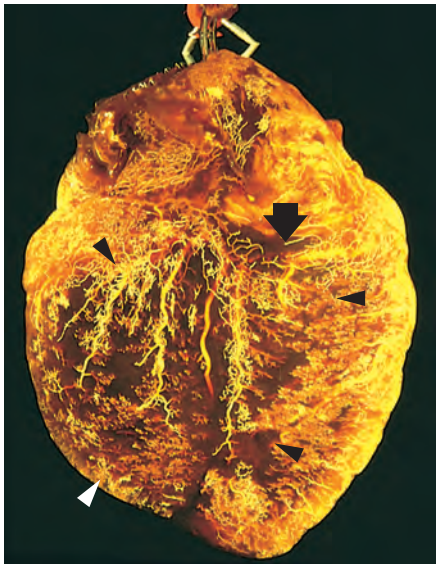


FIGURA 12-10 La angiografía necróptica que muestra la cara posterior del corazón de un paciente que falleció durante la evolución de un infarto de miocardio agudo pone de manifiesto una oclusión total de la parte distal de la arteria coronaria derecha por un trombo repentino (*flecha*) y una gran zona de hipoperfusión miocárdica que afecta a la porción posterior de los ventrículos izquierdo y derecho, tal como queda indicado por las *puntas de flecha*, y con una ausencia casi total de llenado capilar. El corazón se ha fijado mediante perfusión arterial coronaria con glutaraldehído y su lavado con salicilato de metilo, seguidos de la inyección intracoronaria de un polímero de silicona (de color amarillo). Fotografía por cortesía de Lewis L. Lainey. (Reproducido con autorización de Schoen FJ: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p. 60.)

mentales, sólo una isquemia intensa que dure de 20 a 30 min como mínimo origina un daño irreversible (necrosis) en los miocitos cardíacos. Los datos ultraestructurales de lesión irreversible en estas células (defectos estructurales básicos en el sarcolema) surgen sólo tras una isquemia miocárdica grave y prolongada (como la que sucede cuando el flujo de sangre llega al 10% de lo normal como máximo).

TABLA 12-4 Momento aproximado de comienzo de los acontecimientos clave en los miocitos isquémicos del corazón	
Rasgo	Tiempo
Inicio de la reducción del ATP	Segundos
Pérdida de la contractilidad	<2 min
Descenso del ATP hasta el 50% de lo normal	10 min
hasta el 10% de lo normal	40 min
Lesión celular irreversible	20-40 min
Lesión microvascular	>1 h

ATP, trifosfato de adenosina.

Un rasgo clave que señala las fases iniciales de la necrosis en los miocitos es la destrucción de la integridad del sarcolema, lo que permite la filtración de macromoléculas intracelulares hacia el intersticio cardíaco y en última instancia hacia el sistema microvascular y los linfáticos en la región del infarto. Los análisis que miden las concentraciones de las proteínas miocárdicas en la sangre son importantes para el diagnóstico y el tratamiento del IM (v. más adelante). Si la isquemia grave se prolonga, sobreviene una lesión del sistema capilar. En la tabla 12-4 se resume la evolución temporal de estos acontecimientos.

En la mayoría de los casos de IM agudo, el daño permanente del corazón tiene lugar cuando la perfusión del miocardio disminuye mucho durante un intervalo prolongado (en general de 2 a 4 h como mínimo) (v. fig. 12-11B). Esta demora en el inicio de la lesión miocárdica definitiva justifica la realización del diagnóstico rápido del IM agudo: permitir una intervención coronaria inmediata, cuyo propósito es conseguir la reperusión y salvar la mayor proporción posible de miocardio «en peligro».

En la figura 12-12 se resume la evolución de la necrosis isquémica en el miocardio. La isquemia es más pronunciada en zonas subendocárdicas; por tanto, es ahí donde empieza a suceder la lesión irreversible de los miocitos isquémicos. Cuando la isquemia crece más, avanza un frente de onda de destrucción celular a través del miocardio para afectar cada vez un mayor espesor y anchura transparietal en la zona isquémica.

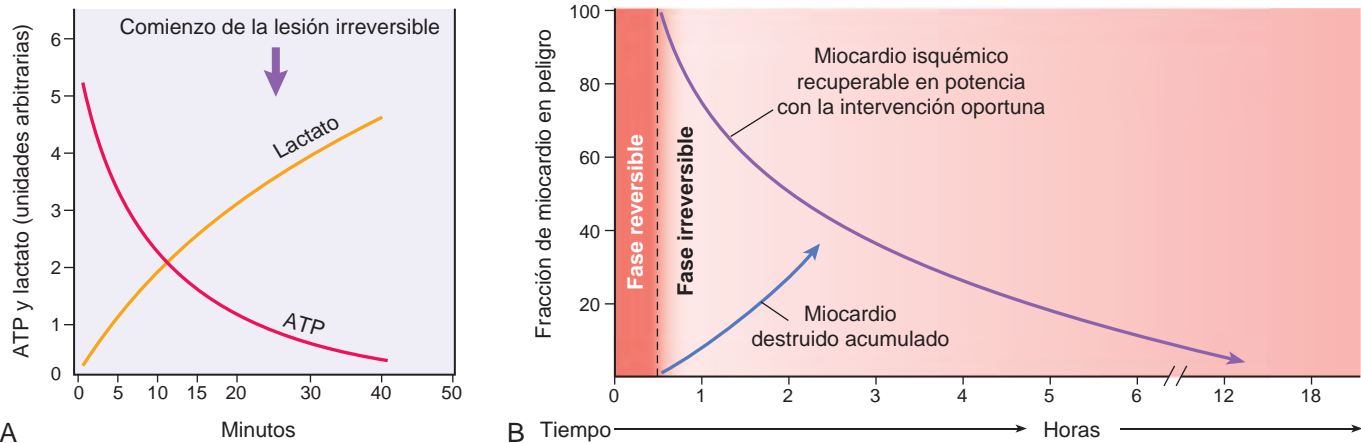


FIGURA 12-11 Secuencia temporal de los primeros datos bioquímicos y la evolución de la necrosis tras el comienzo de una isquemia miocárdica grave. **A.** Los cambios inmediatos consisten en una desaparición del trifosfato de adenosina (ATP) y una acumulación de lactato. **B.** Durante unos 30 min desde el inicio hasta de la isquemia más grave, la lesión miocárdica es reversible en potencia. A partir de entonces se produce una pérdida progresiva de la viabilidad, que es completa al cabo de 6-12 h. Los beneficios de la reperusión son mayores cuando se logra pronto, y cada vez van mermándose a medida que se retrasa. (Modificado con autorización a partir de Antman E: *Acute myocardial infarction*. In Braunwald E et al. (eds): *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, pp 1114-1231.)

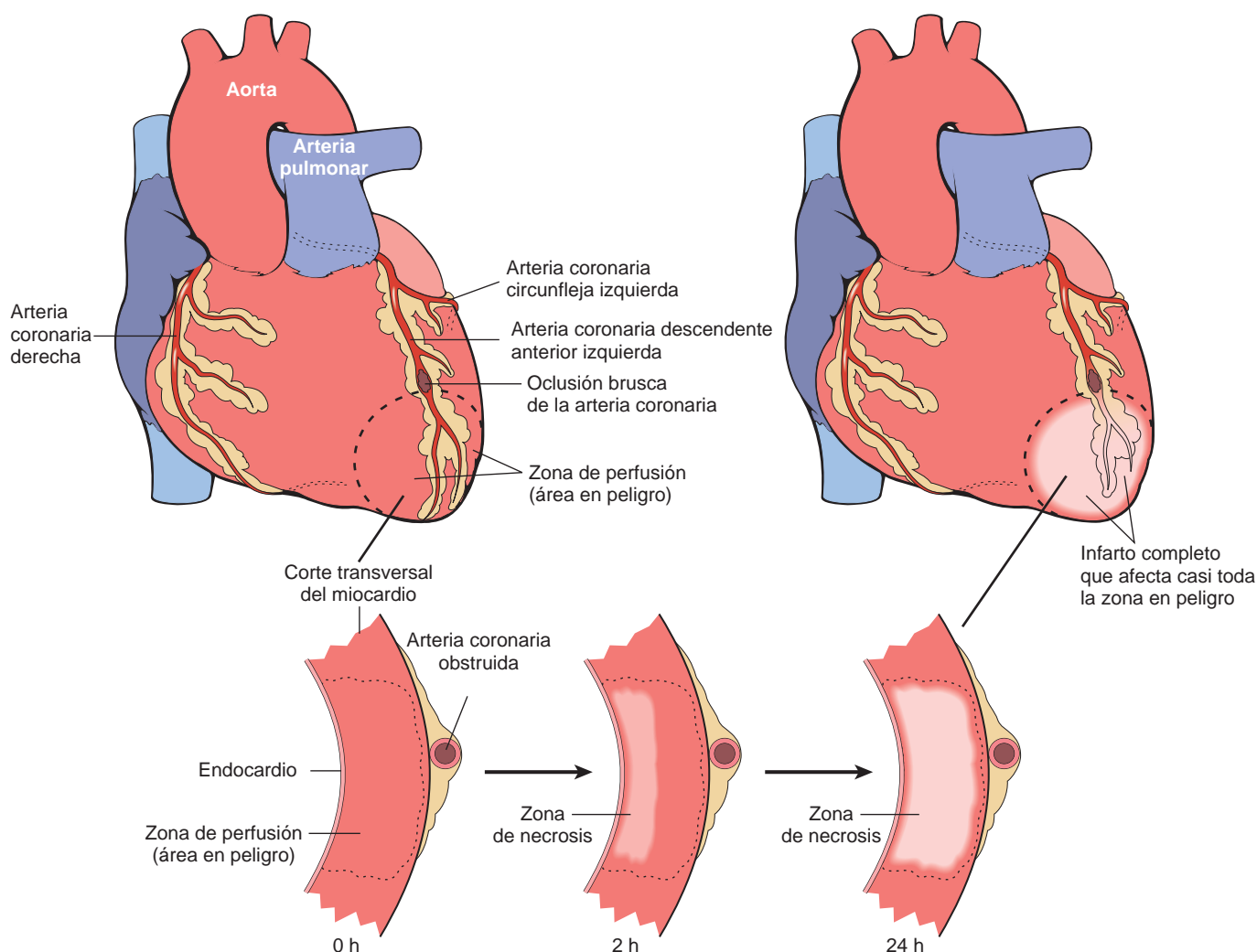


FIGURA 12-12 Evolución de la necrosis miocárdica tras la oclusión de una arteria coronaria. La necrosis comienza en una pequeña zona del miocardio bajo la superficie endocárdica en el centro del área isquémica. La región cuya perfusión depende del vaso obstruido es el miocardio «en peligro» (*sombreado*). Obsérvese que un territorio muy estrecho del miocardio que hay justo bajo el endocardio queda resguardado de la necrosis porque puede oxigenarse por difusión desde el ventrículo.

mica. El lugar exacto, las dimensiones y los rasgos morfológicos específicos de un IM agudo dependen de los siguientes aspectos:

- La localización, la gravedad y la velocidad de formación de las obstrucciones coronarias debidas a la aterosclerosis y las trombosis
- El tamaño del lecho vascular irrigado por los vasos alterados
- La duración de la oclusión
- Las necesidades metabólicas/de oxígeno que presente el miocardio expuesto
- La amplitud de los vasos sanguíneos colaterales
- La presencia de un espasmo en las arterias coronarias, su localización y su intensidad
- Otros factores, como la frecuencia cardíaca, el ritmo del corazón y la oxigenación de la sangre

La necrosis suele ser completa en un plazo de 6 h desde que comienza la isquemia miocárdica grave. Sin embargo, en los casos en que el sistema colateral de las arterias coronarias, estimulado por la isquemia prolongada, esté más desarrollado y sea así más eficaz, la

progresión de la necrosis puede seguir un curso más dilatado (tal vez sobre las 12 h o más).

El conocimiento de las zonas miocárdicas profundizadas por las tres arterias coronarias principales sirve para correlacionar los puntos de obstrucción vascular con las regiones de un IM. Específicamente, la rama descendente anterior izquierda de la arteria coronaria izquierda (ADAI) abastece la mayor parte de la punta del corazón (extremo distal de los ventrículos), la pared anterior del ventrículo izquierdo y los dos tercios anteriores del tabique interventricular. Por convenio, la arteria coronaria (la arteria coronaria derecha [ACD] o la arteria circunfleja izquierda [ACI]) que irriga su tercio posterior se denomina «dominante» (aunque las ADAI y ACI en conjunto se hagan cargo de la mayoría del miocardio perteneciente al ventrículo izquierdo). En una circulación dominante derecha, que es la que existe más o menos en cuatro quintas partes de las personas, la ACI en general no se ocupa más que de la pared lateral del ventrículo izquierdo, y la ACD lo hace de toda la pared libre del ventrículo derecho, la posterobasal del izquierdo y el tercio posterior del tabique interventricular. Por tanto, las oclusiones de la ACD (igual que las de la coronaria izquierda) pueden provocar un daño ventricular izquierdo. Las arte-

TABLA 12-5 Evolución de los cambios morfológicos en el infarto de miocardio

Tiempo	Características macroscópicas	Microscopio óptico	Microscopio electrónico
LESIÓN REVERSIBLE			
0-½ h	Ninguna	Ninguna	Relajación de las miofibrillas; pérdida de glucógeno; tumefacción mitocondrial
LESIÓN IRREVERSIBLE			
½-4 h	Ninguna	Habitualmente ninguna; ondulación variable de las fibras en el borde	Disgregación del sarcolema; densidades mitocondriales amorfas
4-12 h	Moteado oscuro (inconstante)	Necrosis incipiente por coagulación; edema; hemorragia	
12-24 h	Moteado oscuro	Necrosis por coagulación en marcha; picnosis nuclear; hipereosinofilia de los miocitos; necrosis marginal en bandas de contracción; infiltrado neutrófilo inicial	
1-3 días	Moteado con el centro del infarto de color amarillo pardo	Necrosis por coagulación, con desaparición de núcleos y estrias; infiltrado intersticial activo de neutrófilos	
3-7 días	Borde hiperémico; reblandecimiento central de color amarillo pardo	Comienzo de la desintegración de las miofibras muertas, con destrucción de neutrófilos; fagocitosis inicial de las células muertas por los macrófagos en el borde del infarto	
7-10 días	Máximo reblandecimiento y coloración amarillo pardo, con bordes hundidos de color rojo pardo	Fagocitosis consolidada de las células muertas; formación temprana de un tejido de granulación fibrovascular en los límites	
10-14 días	Bordes del infarto hundidos de color rojo grisáceo	Tejido de granulación instaurado, con vasos sanguíneos nuevos y depósito de colágeno	
2-8 semanas	Cicatriz gris blanquecina, de crecimiento progresivo desde el borde hacia el núcleo del infarto	Mayor depósito de colágeno, con descenso de la celularidad	
>2 meses	Cicatriz completa	Cicatriz de colágeno denso	

rias coronarias derecha e izquierda actúan como arterias terminales, a pesar de que desde el punto de vista anatómico una gran proporción de los corazones presenten numerosas anastomosis intercoronarias (conexiones llamadas circulación colateral). Poca sangre recorre la circulación colateral en el corazón normal. Sin embargo, cuando una arteria sufre un estrechamiento acusado, la sangre pasa a través de las colaterales desde el sistema de alta presión al de baja presión, y hace que los conductos se ensanchen. Así pues, el crecimiento y la dilatación progresiva de las colaterales, estimulado por la isquemia, pueden participar en el suministro de un flujo sanguíneo hasta las zonas del miocardio privadas de una perfusión suficiente.

Infarto transparietal frente a subendocárdico. La distribución de la necrosis en el miocardio guarda una correlación con el lugar y la causa de la reducción en la perfusión (fig. 12-13). La mayor parte de los IM son *transparietales*, en los que la necrosis isquémica afecta a la pared ventricular en todo su espesor o casi, siguiendo el área correspondiente a una sola arteria coronaria. Este patrón de infarto suele asociarse a una combinación de aterosclerosis coronaria crónica, cambio brusco de la placa y trombosis superpuesta (tal como se explicó antes). Por el contrario, un *infarto subendocárdico* (no *transparietal*) constituye un área de necrosis isquémica limitada al tercio o la mitad interna de la pared ventricular. Dado que en condiciones normales, la zona subendocárdica es la región menos perfundida del miocardio, también es la más vulnerable ante cualquier descenso del flujo coronario. Un infarto subendocárdico puede producirse por la rotura de una placa, seguida de un trombo coronario que experimenta su lisis antes de que la necrosis miocárdica se extienda por todo el grosor de la pared; en este caso el infarto quedará circunscrito al territorio de

distribución de la arteria coronaria que sufrió el cambio en la placa. Sin embargo, los infartos subendocárdicos también pueden obedecer a un descenso intenso y prolongado de la presión sanguínea sistémica, como en el shock coincidente con una estenosis coronaria duradera, si bien sin un carácter crítico. En los que suceden como consecuencia de una hipotensión global, la lesión miocárdica suele ser circunferencial, en vez de restringirse al sector irrigado por una sola arteria coronaria principal. Debido a las modificaciones electrocardiográficas características derivadas de la isquemia/necrosis miocárdica en sus distintas posiciones, los infartos transparietales habitualmente reciben la designación de «infartos con elevación del ST» y los subendocárdicos se denominan «infartos sin elevación del ST».

Morfología. En la tabla 12-5 se sintetiza la evolución temporal de los cambios morfológicos acaecidos en un IM agudo y su curación ulterior.

Casi todos los infartos transparietales afectan como mínimo a una porción del ventrículo izquierdo (que abarca la pared libre y el tabique interventricular) y engloban prácticamente la zona de perfusión íntegra de la arteria coronaria ocluida, salvo un estrecho borde (en torno a 0,1 mm) de miocardio subendocárdico conservado, que se mantiene mediante la difusión del oxígeno y los nutrientes a partir de la luz ventricular.

Entre el 15 y el 30% de los IM ocasionados por una obstrucción de la coronaria derecha se extienden desde la pared

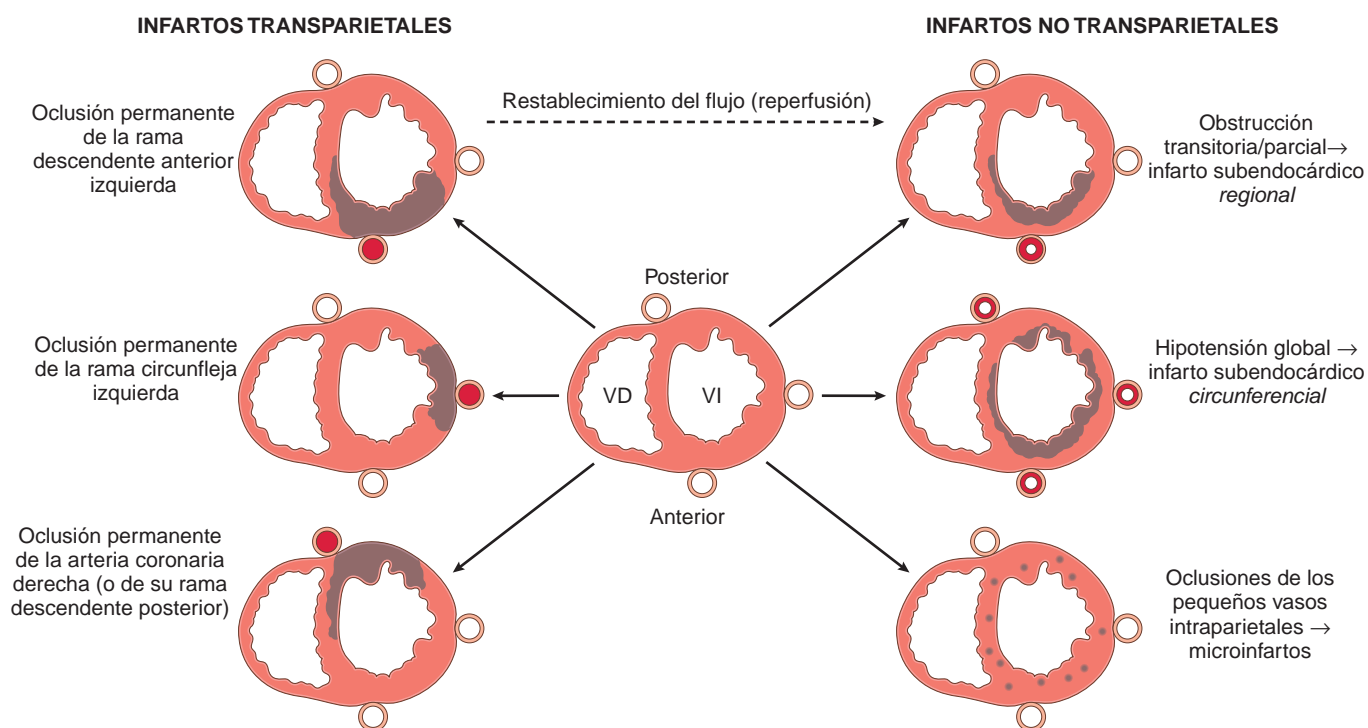


FIGURA 12-13 La distribución de la necrosis isquémica del miocardio guarda una correlación con la localización y la naturaleza del descenso en la perfusión. **Izquierda.** posición de los infartos agudos transparietales debidos a una oclusión de las arterias coronarias principales; *de arriba abajo:* arterias descendente anterior izquierda, circunfleja izquierda y coronaria derecha. **Derecha.** Tipos de infartos ocasionados por una oclusión parcial o transitoria, una hipotensión global o una oclusión intraparietal de los pequeños vasos.

libre posterior de la porción septal del ventrículo izquierdo hacia la pared adyacente del ventrículo derecho. Los infartos aislados del ventrículo derecho son raros (del 1 al 3% de los casos), lo mismo que los auriculares.

Las frecuencias de afectación de cada uno de los tres troncos arteriales principales y los lugares correspondientes de las lesiones miocárdicas que desembocan en un infarto (en el corazón con una circulación derecha dominante típica) son los siguientes (v. fig. 12-13A):

- Arteria coronaria descendente anterior izquierda (del 40 al 50%): infartos en la pared anterior del ventrículo izquierdo cerca de la punta; en la porción anterior del tabique interventricular; y en la punta en forma de circunferencia.
- Arteria coronaria derecha (del 30 al 40%): infartos en la pared inferior/posterior del ventrículo izquierdo; en la porción posterior del tabique interventricular; y en la pared libre inferior/posterior del ventrículo derecho en algunos casos.
- Arteria coronaria circunfleja izquierda (del 15 al 20%): infartos en la pared lateral del ventrículo izquierdo excepto en la punta.

A veces se encuentran otros puntos con lesiones críticas de las arterias coronarias que provocan infartos, como la arteria coronaria principal izquierda, las ramas secundarias de la ADAI o las marginales de la ACI.

El aspecto macroscópico y microscópico de un infarto depende de la supervivencia del paciente después de su producción. Las zonas de lesión experimentan una secuencia

progresiva de cambios estructurales que consisten en la típica necrosis coagulativa isquémica (el mecanismo predominante de muerte celular en el IM, aunque también pueda darse la apoptosis), seguida de una inflamación y su reparación, proceso estrictamente análogo a las respuestas que ofrecen los tejidos frente a un daño en cualquier otro lugar.

La identificación inmediata de un IM agudo puede resultar difícil, sobre todo cuando la muerte ha tenido lugar en cuestión de horas tras el comienzo de los síntomas. Los IM con menos de 12 h de evolución no suelen resultar evidentes en su examen macroscópico. Sin embargo, si el paciente falleció como mínimo de 2 a 3 h después de suceder, es posible identificar el área de necrosis mediante la inmersión de los cortes de tejido en una solución de **cloruro de trifeniltetrazolio**. Esta tinción histoquímica da un tono rojo terracota al miocardio indemne no infartado donde subsiste la actividad de la deshidrogenasa (p. ej., la lactato deshidrogenasa). Como las deshidrogenasas se filtran a través de las membranas alteradas de las células muertas, el infarto adopta el aspecto de una zona pálida sin teñir (fig. 12-14). Al cabo de 12 a 24 h puede detectarse un infarto a nivel macroscópico en cortes transversales como una región de color azul rojizo ocasionado por la sangre estancada y retenida. A partir de entonces, su territorio queda cada vez mejor delimitado, de color amarillo pardo y blando. Pasados 10 días a 2 semanas, se encuentra limitado por una zona hiperémica de tejido de granulación muy vascularizado. A lo largo de las semanas sucesivas, el sector afectado evoluciona hacia una cicatriz fibrosa.

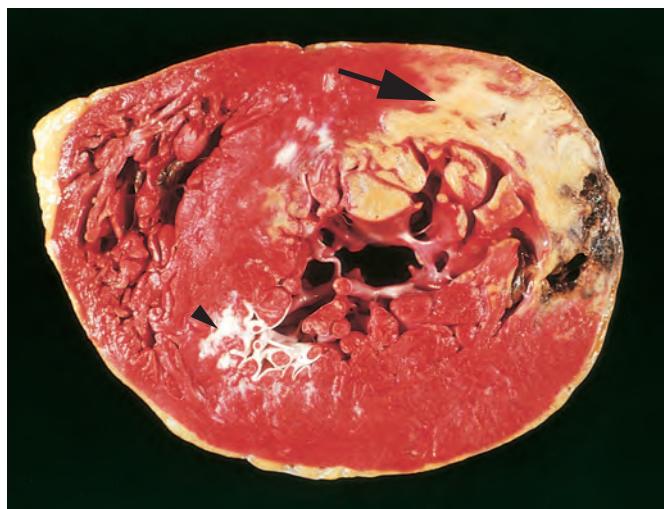


FIGURA 12-14 Infarto agudo de miocardio, que predomina en la zona posterolateral del ventrículo izquierdo, puesto de manifiesto por medios histoquímicos pues las áreas de necrosis no se tiñen con el cloruro de trifeniltetrazolio (*flecha*). La falta de tinción se debe a la salida de las enzimas que sigue a la muerte celular. Fijese en la hemorragia miocárdica presente en un borde del infarto que tuvo que ver con la rotura del corazón, y en la cicatriz anterior (*punta de flecha*), indicativa de un infarto antiguo. La pieza está orientada con su pared posterior hacia arriba.

Los cambios histopatológicos también siguen una secuencia bastante previsible (resumida en la fig. 12-15). Las modificaciones clásicas de la necrosis coagulativa se vuelven detectables en las 6 a 12 primeras horas. Puede haber «fibras onduladas» en la periferia del infarto; estas transformaciones probablemente obedezcan a los tirones sistólicos enérgicos que dan las fibras viables sobre las muertas no contráctiles de su inmediata vecindad, que las estira y las dobla. En los bordes del infarto puede observarse una variación isquémica subletal más: la denominada degeneración vacuolar o **miocitólisis**, que adquiere la forma de grandes espacios vacuolares en el interior de las células, que probablemente contengan agua. El músculo necrótico desencadena una inflamación aguda (más acusada entre el día 1 y el 3). Desde ese momento, los macrófagos eliminan los miocitos necróticos (sobre todo a los 3-7 días), y la zona dañada va quedando sustituida poco a poco por el crecimiento en su lugar de un tejido de granulación muy vascularizado (especialmente pasadas de 1 a 2 semanas); a medida que prosigue la curación, se reemplaza por tejido fibroso. En la mayoría de los casos, la cicatriz está bastante avanzada a finales de la sexta semana, pero la eficiencia de la reparación depende del tamaño de la lesión primitiva.

Dado que su curación exige la participación de células inflamatorias que emigran hacia la región afectada a través de los vasos sanguíneos indemnes, que sólo suelen sobrevivir en sus bordes, el infarto se recupera desde los extremos hacia el centro. Por tanto, las lesiones grandes no siempre

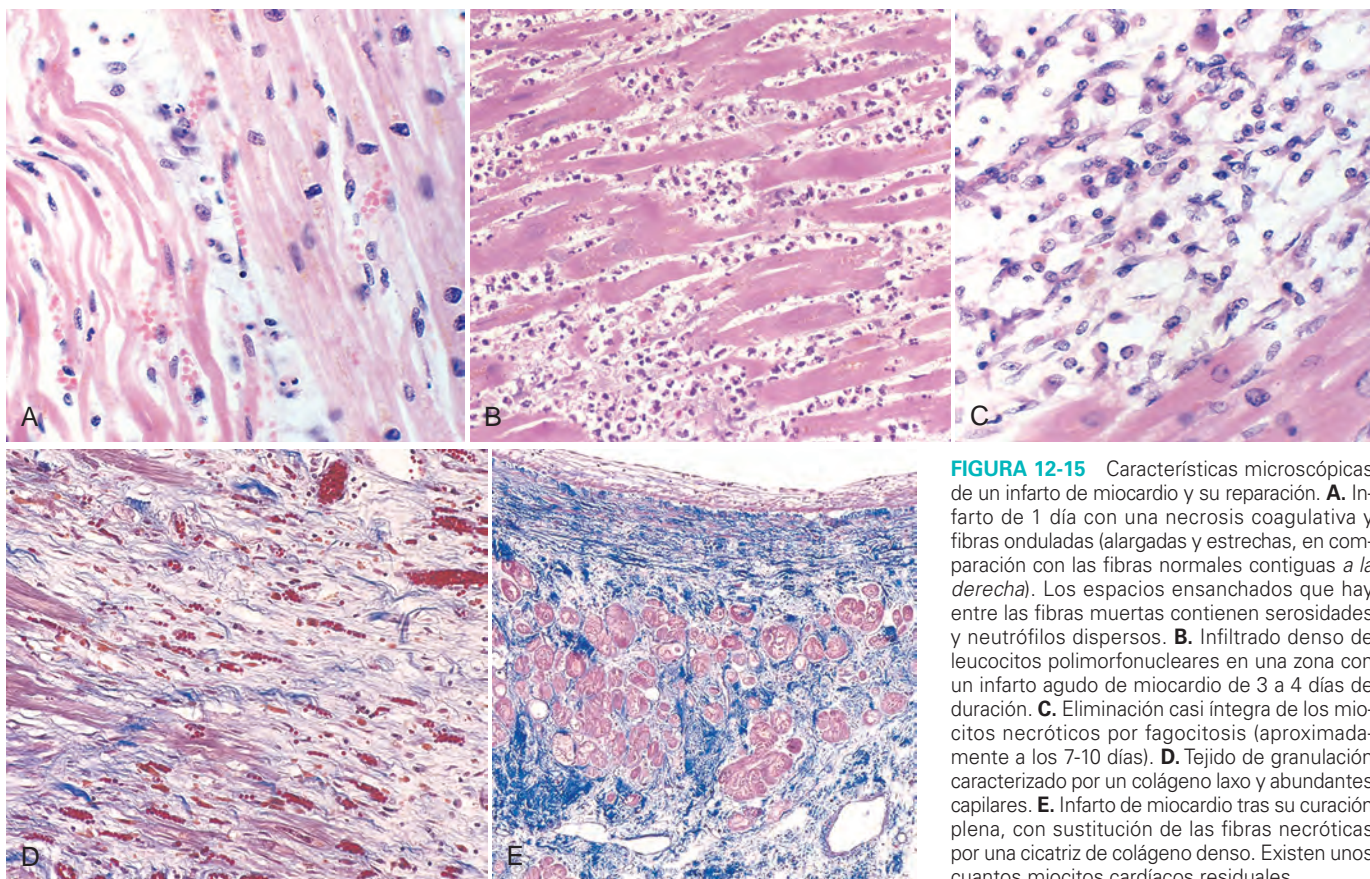


FIGURA 12-15 Características microscópicas de un infarto de miocardio y su reparación. **A.** Infarto de 1 día con una necrosis coagulativa y fibras onduladas (alargadas y estrechas, en comparación con las fibras normales contiguas a la derecha). Los espacios ensanchados que hay entre las fibras muertas contienen serosidades y neutrófilos dispersos. **B.** Infiltrado denso de leucocitos polimorfonucleares en una zona con un infarto agudo de miocardio de 3 a 4 días de duración. **C.** Eliminación casi íntegra de los miocitos necróticos por fagocitosis (aproximadamente a los 7-10 días). **D.** Tejido de granulación caracterizado por un colágeno laxo y abundantes capilares. **E.** Infarto de miocardio tras su curación plena, con sustitución de las fibras necróticas por una cicatriz de colágeno denso. Existen unos cuantos miocitos cardíacos residuales.

van a restablecerse ni a la misma velocidad ni en el mismo grado que las pequeñas. Durante su cicatrización su aspecto será desigual, con las fases más adelantadas en la periferia. Una vez que el proceso ha concluido es imposible determinar su antigüedad (es decir, una cicatriz de tejido fibroso denso con 8 semanas de evolución puede parecer idéntica a otra con 10 años).

Los infartos pueden rebasar sus límites iniciales en un plazo de días a semanas a través de un fenómeno de necrosis repetida de sus regiones adyacentes (**extensión**). En tales circunstancias, existe una zona central cuya curación precede a la de la periferia. Esto contrasta con la imagen de los infartos sin más, descrita antes, en los que la reparación más avanzada queda periférica. La extensión del infarto puede deberse a la propagación retrógrada de un trombo, a un vasoespasma proximal, a un deterioro gradual de la contractilidad cardíaca que vuelve insuficiente el flujo a través de una estenosis moderada, al depósito de microémbolos formados por plaquetas y fibrina o a una arritmia que perturba el funcionamiento cardíaco.

A continuación vamos a analizar las intervenciones que pretenden limitar el tamaño del infarto mediante la salvación del miocardio que aún no esté necrótico.

Modificación del infarto por reperfusión. El modo más eficaz de «rescatar» el miocardio isquémico amenazado por un infarto consiste en reanudar la circulación sanguínea miocárdica lo antes posible, proceso denominado reperfusión.⁵¹ Aunque su realización sea posible en numerosas ocasiones, también puede desencadenar complicaciones adversas, como arritmias, hemorragia miocárdica con bandas de contracción, un daño celular irreversible superpuesto a la zona isquémica primigenia (*lesión por reperfusión*), una alteración microvascular y una disfunción isquémica prolongada (*aturdimiento miocárdico*); todo esto se examina más adelante y aparece resumido en las figuras 12-16 y 12-17. Las intervenciones coronarias (es decir, la trombólisis, la angioplastia, la colocación de una endoprótesis o la cirugía de derivación de la arteria coronaria [CDAC]) suelen utilizarse para tratar de disolver el obstáculo que activó el IM agudo, alterarlo desde el punto de vista mecánico o sortearlo. El objetivo de estos tratamientos consiste en restablecer el paso de la sangre hacia la zona en peligro de infarto y recobrar el músculo cardíaco isquémico (pero aún no necrótico). Como la pérdida de la viabilidad miocárdica en un infarto es paulatina, y se extiende a lo largo de un plazo al menos de varias horas (v. figs. 12-11B y 12-17A), una reperfusión rápida puede salvar el miocardio y restringir así las dimensiones del infarto, con la correspondiente mejoría de su funcionamiento a corto y a largo plazo, así como de su supervivencia. La posible utilidad de la reperfusión está en relación con dos aspectos: 1) la rapidez con la que se mitigue la obstrucción coronaria (las 3 o 4 primeras horas después de su comienzo resultan decisivas), y 2) el grado de corrección de la oclusión vascular y de la lesión causal subyacente. Por ejemplo, la trombólisis logra suprimir un trombo que obstruya una arteria coronaria, pero no actúa sobre la placa aterosclerótica de base que inició todo el proceso. En cambio, la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) con colocación de una endoprótesis no sólo acaba con una oclusión trombótica, sino que también consigue remediar parte de la obstrucción original y la inestabilidad provocada por la rotura de la placa subyacente. Los IRC abren el flujo alrededor de un vaso bloqueado.

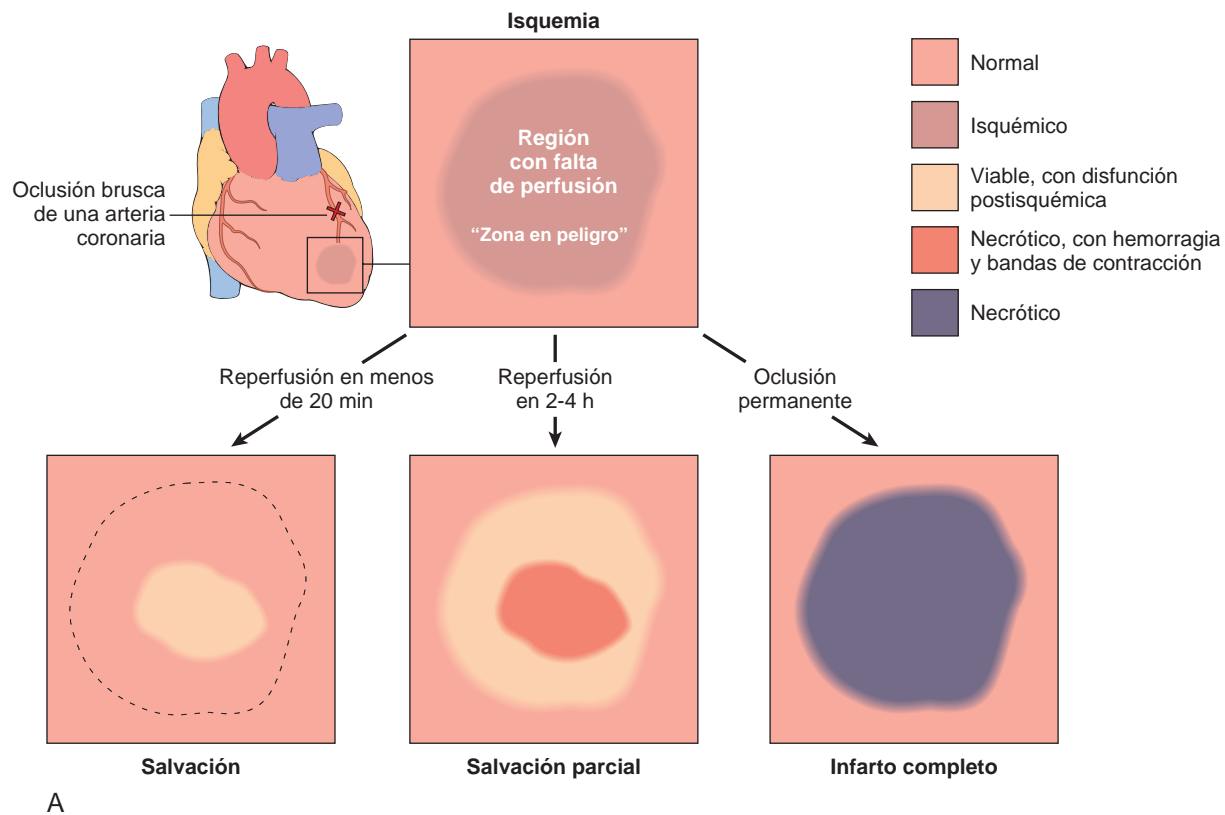
Recuerde los dos aspectos siguientes: 1) que una isquemia grave no suscita la muerte celular inmediata ni siquiera en las regiones miocárdicas con una afectación más intensa, y 2) que no todas las regiones del miocardio sufren una isquemia equivalente. Por tanto, los resultados después de restablecer el flujo sanguíneo pueden variar de una zona a otra. Tal como quedó indicado en la figura 12-16A, la reperfusión del miocardio en cuestión de 20 min desde el comienzo de la isquemia logra evitar la necrosis por completo. Si el plazo es más largo, tal vez no evite toda la necrosis pero sí salvará miocitos que de otro modo hubieran muerto.

El aspecto clásico de una reperfusión miocárdica está representado en la figura 12-16B y C. Tras su aplicación, un infarto suele ser hemorrágico porque los vasos sanguíneos quedan dañados durante el período de isquemia y rezuman cuando el flujo se reanuda. El examen microscópico revela que los miocitos con una alteración irreversible en el momento de la reperfusión suelen contener *bandas de contracción*, unas «rayas» intracelulares intensamente eosinófilas, que están compuestas por sarcómeros muy condensados. Esto se produce por una contracción exagerada de las miofibrillas cuando se restablece la perfusión, instante en el que el interior de las células muertas con unas membranas plasmáticas alteradas queda expuesto a la elevada concentración de iones calcio presente en el plasma. Así pues, *la reperfusión no sólo salva las células con una lesión reversible, sino que también modifica la estructura de las células con una lesión letal*.

Aparte de sus ventajas, la reperfusión también puede tener unos efectos nocivos sobre el miocardio isquémico vulnerable (*lesión por reperfusión*; v. fig. 12-17B).⁵² El alcance clínico de la lesión miocárdica por reperfusión es dudoso. Según se expuso en el capítulo 1, su aparición está mediada por fenómenos como una agresión oxidativa, una sobrecarga de calcio y tal vez por la inflamación puesta en marcha durante la reperfusión. El daño microvascular desencadenado por la reperfusión no sólo propicia una hemorragia, sino también una tumefacción endotelial que tapa los capilares y corre el riesgo de limitar su acción en el miocardio con una alteración crítica (situación llamada *sin recirculación*).

Las anomalías bioquímicas también pueden persistir por un plazo de días hasta varias semanas en los miocitos rescatados de la isquemia gracias a la reperfusión. Se cree que constituyen la base de un fenómeno designado *aturdimiento miocárdico*, un estado de insuficiencia cardíaca reversible que suele recuperarse al cabo de varios días.⁵³ La reperfusión también induce arritmias a menudo. Asimismo, el miocardio sometido a una isquemia prolongada aunque no letal puede entrar en un estado de freno del metabolismo y de su actividad, denominado *hibernación*.⁵⁴ Su funcionamiento se restablece por revascularización (p. ej., con una CDAC, una angioplastia o una endoprótesis). Paradójicamente, la repetición de isquemias graves transitorias y de corta duración puede proteger al miocardio contra un infarto (fenómeno llamado *preacondicionamiento*) por mecanismos desconocidos.⁵⁵

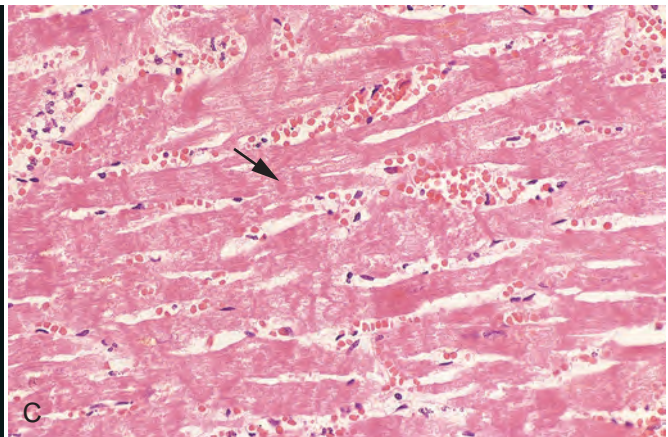
Características clínicas. El IM se diagnostica a partir de sus síntomas clínicos, análisis para determinar la presencia de proteínas miocárdicas en el plasma y cambios electrocardiográficos característicos. Los pacientes suelen llegar con un pulso rápido y débil y una sudoración abundante (diaforesis). Es frecuente la disnea debida a un trastorno de la contractilidad en el miocardio isquémico y a la congestión y el edema pulmonar resultante. Sin embargo, más o menos en el 10-15% de los casos, su comienzo es absolutamente asintomático y la enfermedad sólo se descubre al ver los cambios electrocardiográficos o los análisis que ofrecen signos de una lesión miocárdica (v. más adelante). Estos IM «silenciosos» son especial-



A



B



C

FIGURA 12-16 Consecuencias de la isquemia miocárdica seguida de una reperusión. **A.** Imagen esquemática de la evolución de una lesión isquémica en el miocardio y de su modificación al restablecerse el flujo (reperusión). Los corazones que padecen breves períodos de isquemia inferiores a 20 min con su reperusión posterior no sufren una necrosis (lesión reversible). La isquemia breve más su reperusión deriva en un aturdimiento. Si la duración de la oclusión coronaria rebasa los 20 min, con el tiempo avanza un frente de necrosis desde el subendocardio hacia el subepicardio. La reperusión antes de que la isquemia llegue a las 3-6 h salva el tejido isquémico pero viable, que también puede manifestar un aturdimiento. La reperusión pasadas 6 h no reduce sensiblemente el tamaño del infarto de miocardio. **B y C.** Aspecto macroscópico y microscópico, respectivamente, del miocardio modificado por la reperusión. **B.** Gran infarto agudo de miocardio en la pared anterior con una densa hemorragia en un paciente que tenía un trombo en la arteria descendente anterior izquierda y fue tratado con estreptocinas, un fibrinolítico (loncha del corazón teñida con cloruro de trifeniltetrazolio). La pieza está orientada con la pared posterior hacia arriba. **C.** Necrosis miocárdica con hemorragia y bandas de contracción, visibles como unas tiras oscuras que abarcan varias miofibras (*flecha*). Esta es la figura característica de un miocardio notablemente isquémico después de su reperusión.

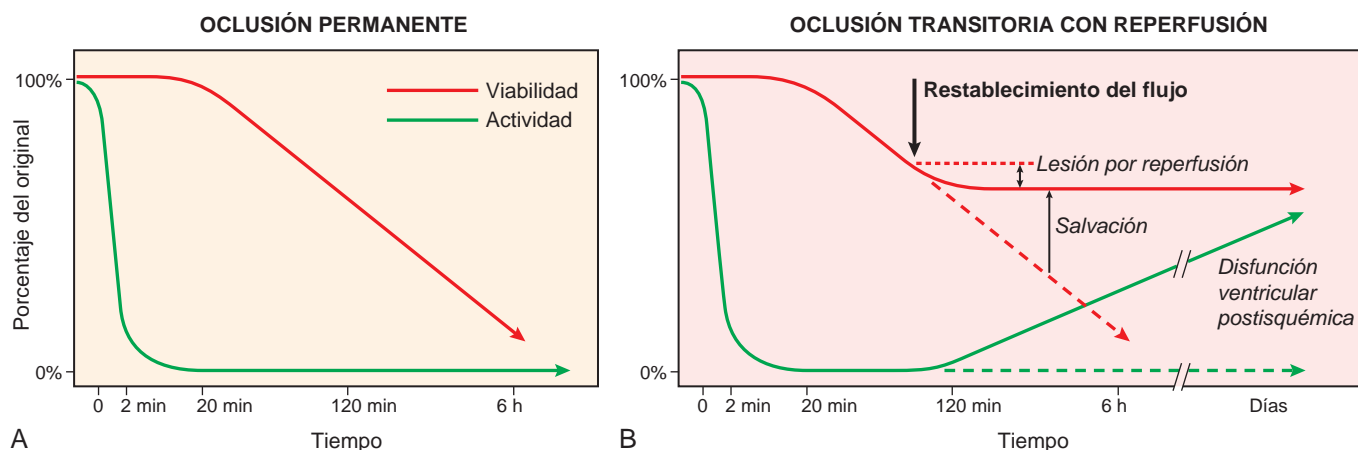


FIGURA 12-17 Efectos de la reperusión sobre la viabilidad del miocardio y su funcionamiento. Tras una oclusión coronaria, la actividad contráctil desaparece en cuestión de 2 min y la viabilidad empieza a disminuir pasados unos 20 min. Si la perfusión no se restablece (**A**), casi todo el miocardio de la región afectada quedará destruido. **B**. Si regresa el flujo, se evita parte de la necrosis, el miocardio se salva, y al menos se recuperará cierta actividad. Cuanto antes tenga lugar la reperusión, mayor será el grado de salvación. Sin embargo, este proceso también puede causar daños (*lesión por reperusión*), y el retorno del miocardio rescatado a su funcionamiento retrasarse durante horas o días (*disfunción ventricular postisquémica*).

mente habituales en los ancianos y en el marco de una diabetes mellitus.

La *evaluación analítica* de un IM está basada en la medición de las concentraciones sanguíneas de las proteínas que salen de los miocitos con una alteración letal; estas moléculas son la mioglobina, las troponinas cardíacas T e I y la fracción MB de la creatina cinasa (CK-MB), la lactato-deshidrogenasa y otras muchas (fig. 12-18).⁵⁶ El diagnóstico de lesión miocárdica se establece cuando las concentraciones sanguíneas de estos biomarcadores cardíacos aumentan en el contexto clínico de una isquemia aguda. Su velocidad de aparición en la circulación periférica depende de diversos factores, como la localización intracelular y el peso molecular, la circulación sanguínea y linfática en la zona del infarto, y el ritmo de eliminación del marcador a partir de la sangre.

Los biomarcadores más sensibles y específicos de daño miocárdico son las proteínas específicas del corazón, en especial las troponinas I

y T (moléculas que regulan la contracción del músculo cardíaco y estriado mediada por el calcio). En condiciones normales, ninguna de las dos es detectable en la circulación. Tras un IM, sus concentraciones empiezan a subir en un plazo de 2 a 4 h y alcanzan su máximo a las 48 h. El antiguo «método de referencia», la creatina cinasa cardíaca, sigue siendo útil. Esta enzima está presente en el encéfalo, el miocardio y el músculo estriado, y es un dímero compuesto por dos isoformas designadas «M» y «B». Los homodímeros MM predominan en el músculo cardíaco y estriado; los homodímeros BB están en el encéfalo, el pulmón y otros muchos tejidos, y los heterodímeros MB se encuentran principalmente en el músculo cardíaco, con menores cantidades también en el músculo estriado. Por esta razón, la forma MB de la creatina cinasa (CK-MB) es sensible pero no específica, ya que también asciende al lesionarse el músculo estriado. Sus valores empiezan a aumentar en un plazo de 2 a 4 h desde el comienzo del IM, con un máximo al cabo de unas 24 h, y se nor-

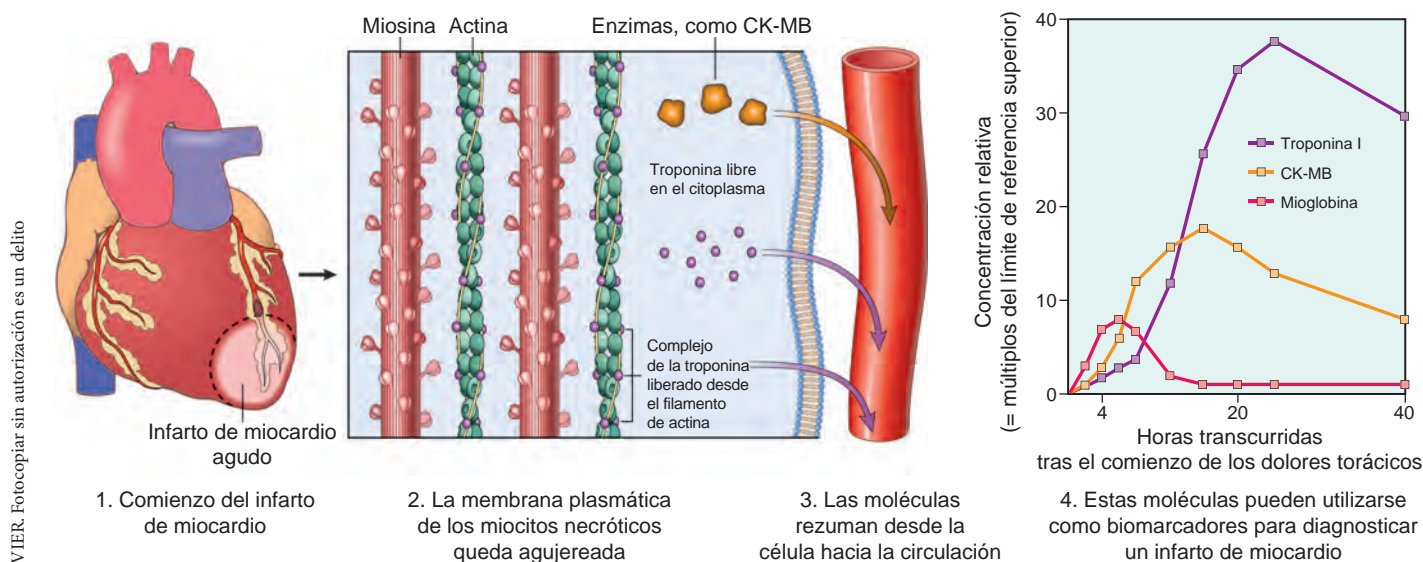


FIGURA 12-18 Salida de las proteínas a partir del miocito en el infarto de miocardio. Parte de ellas (p. ej., la troponina I, C o T y la creatina fosfoquinasa, la fracción MB [CK-MB]) se emplean como biomarcadores diagnósticos.

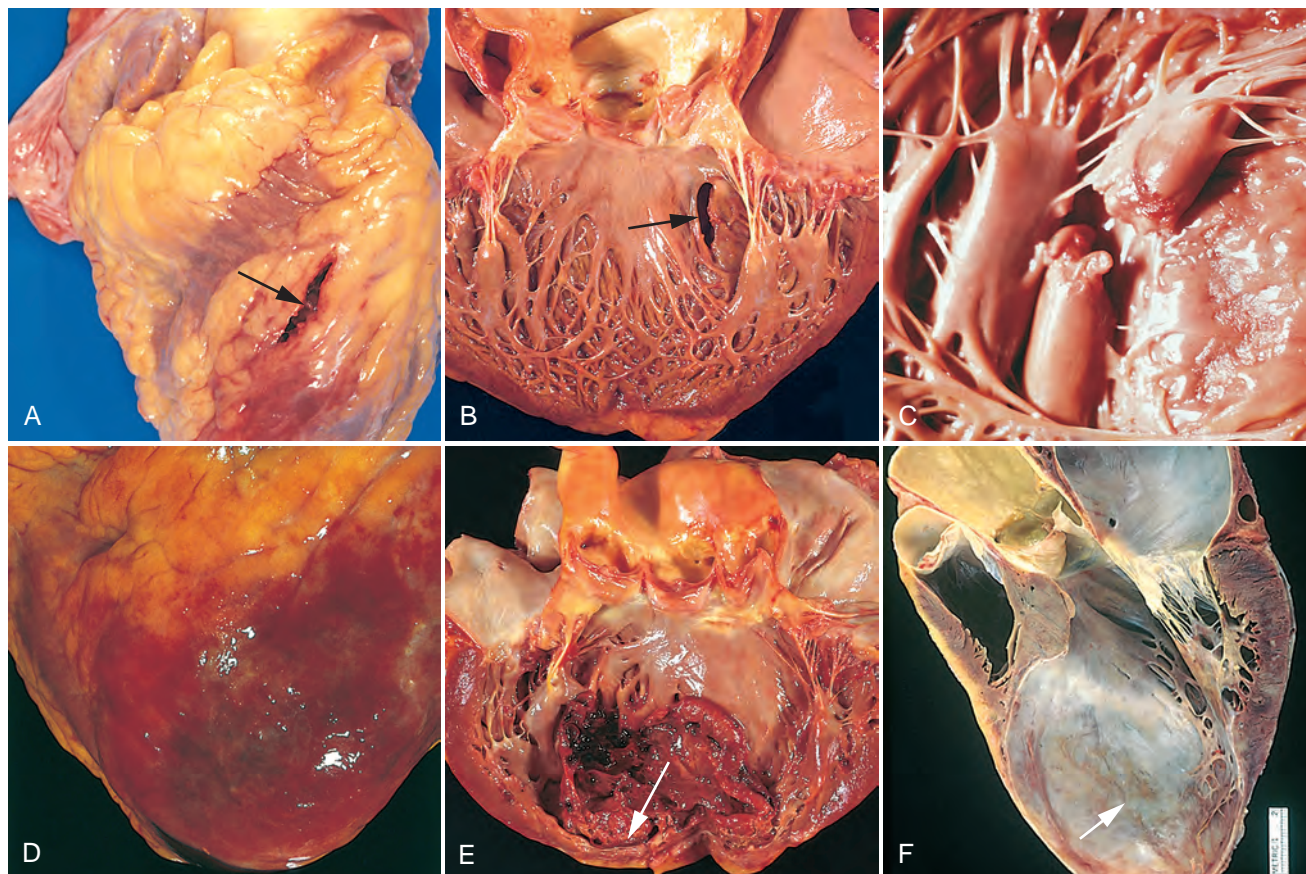


FIGURA 12-19 Complicaciones del infarto de miocardio. Síndromes de rotura cardíaca (A-C). **A.** Rotura anterior del miocardio en un infarto agudo (flecha). **B.** Rotura del tabique interventricular (flecha). **C.** Rotura completa de un músculo papilar necrótico. **D.** Pericarditis fibrinosa, que ofrece una superficie epicárdica de aspecto rugoso y oscuro, por encima de un infarto agudo. **E.** Expansión rápida de un infarto anteroapical con adelgazamiento de la pared (flecha) y trombo parietal. **F.** Gran aneurisma apical en el ventrículo izquierdo. Dicha cavidad queda a la derecha en esta imagen apical de las cuatro cavidades cardíacas. (A-E, reproducido con autorización de Schoen FJ: *Interventional and Surgical Cardiovascular Pathology: Clinical Correlations and Basic Principles*. Philadelphia, WB Saunders, 1989; F, por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN.)

malizan aproximadamente en 72 h. Aunque la sensibilidad diagnóstica de la medición de la troponina cardíaca y la CK-MB es similar en las primeras etapas de un IM, la elevación de las cifras de troponina persiste alrededor de 7 a 10 días después de un IM agudo, bastante después de que los valores de CK-MB se hayan normalizado. La cantidad de troponina y CK-MB llega a su máximo antes en los pacientes cuya reperfusión cardíaca haya tenido éxito, pues las proteínas son arrastradas del tejido necrótico con mayor rapidez. *Unas concentraciones inalterables de CK-MB y troponina durante un período de 2 días básicamente excluye el diagnóstico de IM.*

Consecuencias y complicaciones del IM. Se han realizado unos avances extraordinarios en el tratamiento de los pacientes con un IM agudo. A la vez que desciende la mortalidad global por la CI desde los años sesenta, la tasa de mortalidad intrahospitalaria ha bajado más o menos de un 30 a un 7% en los pacientes que reciben las medidas terapéuticas oportunas. La mitad de los fallecimientos por un IM agudo ocurren en el plazo de 1 h desde su comienzo; la mayoría de estas personas jamás llegan al hospital. Los fármacos y las intervenciones administrados sistemáticamente en el marco de un IM agudo son aspirina y heparina (para prevenir una trombosis posterior); oxígeno (para aminorar la isquemia); nitratos (para inducir una vasodilatación y revertir el vasoespasmo); inhibidores β -adrenérgicos (β -bloqueantes, para disminuir las necesidades de oxígeno en el corazón y atenuar el riesgo de arritmias); inhibidores

de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) (para restringir la dilatación ventricular), y maniobras encaminadas a abrir los vasos tapados, como el empleo de fibrinolíticos, la angioplastia coronaria con endoprótesis o no, y las operaciones urgentes de IRC. La elección del método depende del cuadro clínico y de la experiencia reunida en la institución a su cargo. La angioplastia es muy eficaz en manos expertas, mientras que los procedimientos fibrinolíticos pueden facilitarse con unos resultados casi equivalentes por infusión simple. Por regla general, los factores ligados a un peor pronóstico son la edad avanzada, el sexo femenino, la diabetes mellitus y, a raíz de la desaparición acumulada de miocardio funcional, un IM anterior.

A pesar de estas intervenciones, muchos pacientes sufren al menos alguna de las siguientes complicaciones tras un IM (parte de ellas representadas en la fig. 12-19):

- **Disfunción contráctil.** Los infartos de miocardio producen alteraciones en el funcionamiento del ventrículo izquierdo más o menos proporcionales a su tamaño. Suele existir cierto grado de insuficiencia ventricular izquierda con hipotensión, congestión vascular pulmonar y trasudados pulmonares intersticiales, que pueden evolucionar a un edema pulmonar patente con insuficiencia respiratoria. Después de un IM agudo se produce un «fallo de la bomba» grave (shock cardiogénico) en el 10 al 15% de los pacientes, en general cuando el infarto es grande (y ocupa

>40% del ventrículo izquierdo). El shock cardiogénico conlleva una mortalidad cercana al 70% y explica dos tercios de las muertes intrahospitalarias.

- **Arritmias.** Muchos pacientes tienen una *irritabilidad miocárdica* y/o trastornos de conducción tras un IM que originan arritmias mortales en potencia. Las arritmias asociadas al IM son la bradicardia sinusal, el bloqueo cardíaco (asistolia), la taquicardia, las extrasístoles o la taquicardia ventriculares, y la fibrilación ventricular. Dada la ubicación de determinadas porciones pertenecientes al sistema de conducción auriculoventricular (fascículo de His) en la zona inferoseptal del miocardio, los infartos de esta región también pueden ir acompañados de un bloqueo cardíaco.
- **Rotura miocárdica.** Los *síndromes de rotura miocárdica* se relacionan con el reblandecimiento y la fragilidad del miocardio necrótico y más tarde inflamado. Los principales son los siguientes: 1) rotura de la pared libre ventricular (el más frecuente), con hemopericardio y taponamiento cardíaco (v. fig. 12-19A); 2) rotura del tabique interventricular (menos habitual), que da lugar a una *CIV aguda* y un cortocircuito de izquierda a derecha (v. fig. 12-19B), y 3) rotura de los músculos papilares (aún más raro), que provoca la instauración brusca de una insuficiencia mitral grave (v. fig. 12-19C). La rotura de la pared libre es más probable pasados 3 a 7 días desde el IM, cuando la necrosis coagulativa, la infiltración por neutrófilos y la lisis del tejido conjuntivo miocárdico hayan debilitado notablemente el miocardio infartado (como promedio, al cabo de 4 a 5 días; intervalo de 1 a 10 días). La pared anterolateral a una altura intermedia del ventrículo es el lugar más corriente para una rotura de la pared libre tras un infarto. Los factores de riesgo para este proceso son una edad superior a 60 años, el sexo femenino y una hipertensión preexistente. Esta complicación se da más a menudo entre los pacientes sin un IM previo porque la cicatriz fibrosa asociada tiende a inhibir el desgarro del miocardio. Las roturas repentinas de la pared libre suelen ser mortales en poco tiempo. Sin embargo, si una brida pericárdica está en una posición estratégica que anula en parte la rotura, puede aparecer un *seudoaneurisma* (hematoma circunscrito que comunica con la cavidad ventricular). Su pared sólo consta de epicardio más el pericardio parietal adherido y, por consiguiente, a la larga todavía muchos se rompen.
- **Pericarditis.** Alrededor del segundo a tercer día tras un infarto transparietal muchas veces aparece una *pericarditis fibrinosa* o *fibrinohemorrágica* (síndrome de Dressler) como consecuencia de la inflamación miocárdica subyacente (v. fig. 12-19D).
- **Infarto ventricular derecho.** El infarto aislado del ventrículo derecho es infrecuente, pero el de una porción de su miocardio acompaña a menudo a la lesión isquémica de la parte posterior del ventrículo izquierdo adyacente y del tabique interventricular. Cualquiera que sea su tipo, provoca una insuficiencia cardíaca derecha aguda unida a una acumulación de sangre en la circulación venosa y una hipotensión sistémica.
- **Extensión del infarto.** En las inmediaciones de un infarto ya existente puede producirse una nueva necrosis.
- **Expansión del infarto.** Debido al debilitamiento del músculo necrótico, puede haber un estiramiento, adelgazamiento y dilatación desproporcionadas de la región infartada (sobre todo en las lesiones anteroseptales), que muchas veces se asocia a un trombo parietal (v. fig. 12-19E).
- **Trombo parietal.** En cualquier infarto, la combinación de una alteración local de la contractilidad (que genera estasis) y de un daño endocárdico (que crea una superficie trombógena) puede

fomentar la *trombosis parietal* (v. capítulo 4) y una posible *tromboembolia*.

- **Aneurisma ventricular.** Al revés que los *seudoaneurismas* mencionados antes, los aneurismas *verdaderos* de la pared ventricular están limitados por miocardio que ha cicatrizado. Se trata de una complicación tardía tras un infarto transparietal grande que experimente una expansión rápida. La delgada pared de tejido cicatricial que los circunscribe se abomba paradójicamente durante la sístole (v. fig. 12-19F). Las complicaciones de los aneurismas ventriculares incluyen los trombos parietales, las arritmias y la insuficiencia cardíaca; la rotura de la pared fibrosa resistente no plantea ninguna preocupación.
- **Disfunción de los músculos papilares.** Tal como se señaló más arriba, tras un IM puede romperse un músculo papilar. Lo más habitual es que su disfunción isquémica y la del miocardio subyacente desemboquen en una insuficiencia mitral posterior al infarto, y más adelante por la fibrosis del músculo papilar y su acortamiento, o por la dilatación ventricular (v. más abajo).
- **Insuficiencia cardíaca tardía progresiva** (la CI crónica se estudia más adelante).

El riesgo de padecer una complicación específica después de un infarto y su pronóstico dependen básicamente del tamaño de la lesión, su localización y su espesor (subendocárdica o transparietal). Los infartos transparietales grandes comportan una mayor probabilidad de shock cardiogénico, arritmias e ICC. Los pacientes con infartos transparietales anteriores están más expuestos a sufrir una rotura de la pared libre, una expansión, trombos parietales y un aneurisma. En cambio, los infartos transparietales posteriores es más probable que se compliquen con bloqueos de conducción, una afectación del ventrículo derecho o ambas cosas; cuando surge bruscamente una CIV en esta zona, cuesta más tratarlos. Sin embargo, en conjunto, los pacientes con infartos anteriores siguen una evolución clínica peor que si la lesión es inferior (posterior). En los infartos subendocárdicos sólo rara vez aparecen una pericarditis, una rotura y aneurismas.

Aparte de la secuencia descrita antes que lleva a la reparación de los tejidos infartados, los segmentos no infartados del ventrículo experimentan una hipertrofia y dilatación; globalmente, estos cambios reciben el nombre de *remodelación ventricular*. Al principio, la hipertrofia compensadora del miocardio no infartado resulta beneficiosa en el aspecto hemodinámico. Sin embargo, este efecto adaptativo puede quedar anulado por la dilatación ventricular (con un aneurisma ventricular o no) y el aumento de las necesidades de oxígeno, que pueden agravar la isquemia y deprimir la actividad cardíaca. También puede haber modificaciones en la configuración ventricular y una rigidez del ventrículo debida a la formación de la cicatriz y a la hipertrofia que disminuyan más el gasto cardíaco. Parte de estos fenómenos adversos parecen reducirse con los inhibidores de la ECA, que atenúan la dilatación ventricular ulterior al IM.

El pronóstico a largo plazo después de un IM depende de múltiples factores, de los cuales los más importantes son la calidad de la actividad residual llevada a cabo por el ventrículo izquierdo y la magnitud de las obstrucciones vasculares presentes en los vasos que irrigan el miocardio viable. La mortalidad total global durante el primer año está en torno al 30%. A partir de entonces, es del 3-4% por cada año que pase entre todos los supervivientes. La prevención del infarto mediante la corrección de los factores de riesgo en las personas que nunca hayan sufrido un IM (*prevención primaria*) y de su repetición en los que se hayan recuperado de un IM agudo (*prevención secundaria*) son dos estrategias importantes que han acaparado una gran atención y logrado un éxito considerable.

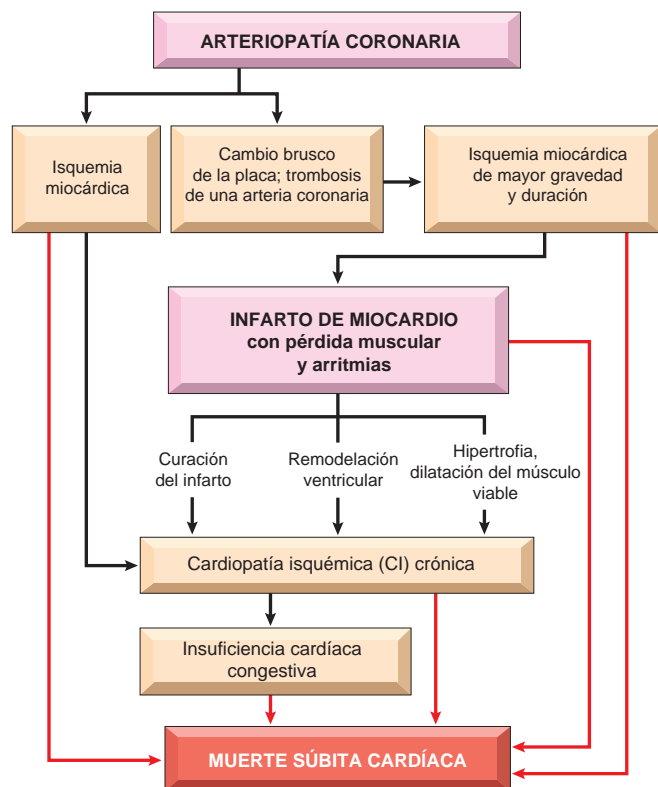


FIGURA 12-20 Esquema de las diversas vías que sigue la evolución de la cardiopatía isquémica (CI), con la interrelación entre la arteriopatía coronaria, el cambio brusco de la placa, la isquemia miocárdica, el infarto de miocardio, la CI crónica, la insuficiencia cardíaca congestiva y la muerte súbita cardíaca.

En la figura 12-20 se compendia la relación entre las causas, la fisiopatología y las consecuencias del IM, contando con los posibles desenlaces de la CI y la muerte súbita, que se comentan a continuación.

CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA

La denominación CI crónica se emplea aquí para describir una insuficiencia cardíaca progresiva aparecida a raíz de una lesión miocárdica isquémica. Los clínicos utilizan a menudo el término *miocardiopatía isquémica* para designar la CI crónica. En la mayoría de los casos, ha habido un IM previo y a veces una intervención anterior sobre las arterias coronarias y/o una revascularización quirúrgica. La CI crónica suele aparecer después de un infarto debido a la descompensación funcional correspondiente al miocardio hipertrofico no infartado (v. más arriba la exposición sobre la hipertrofia cardíaca). Sin embargo, en otras circunstancias una arteriopatía coronaria obstructiva grave puede manifestarse como una CI crónica sin necesidad de que haya un infarto anterior.

Morfología. Los corazones de los pacientes con una CI crónica suelen estar agrandados y pesar más, debido a la hipertrofia y la dilatación ventricular izquierda. Siempre hay un cierto grado de aterosclerosis coronaria obstructiva. En general existen cicatrices sueltas que representan infartos ya curados. El endocardio parietal puede tener engrosamientos fibrosos focales y es posible la presencia de trombos parietales. Los

datos microscópicos consisten en una hipertrofia miocárdica, una vacuolización subendocárdica difusa y una fibrosis.

Desde el punto de vista clínico, en los pacientes que hayan tenido algún episodio de IM o crisis anginosas en el pasado puede producirse una ICC progresiva. Sin embargo, en algunas personas los daños miocárdicos graduales son asintomáticos y la insuficiencia cardíaca es el primer signo de la CI. El diagnóstico se basa en buena medida en la exclusión de otras cardiopatías. Los pacientes con CI crónica representan casi la mitad de los receptores de un trasplante cardíaco.

MUERTE SÚBITA CARDÍACA

La muerte súbita cardíaca (MSC) acaba en EE. UU. con unas 300.000 a 400.000 personas todos los años. Se define como un fallecimiento imprevisto por causas cardíacas en individuos sin ninguna cardiopatía sintomática o de manera inmediata tras su comienzo (normalmente en el plazo de 1 h). La MSC suele ser la consecuencia de una arritmia letal (p. ej., una asistolia o una fibrilación ventricular). Es más frecuente en el marco de una CI; en algunos casos, se trata de su primera manifestación clínica.

La isquemia miocárdica aguda es el desencadenante más habitual de una arritmia mortal.⁵⁷ Aunque la lesión isquémica pueda afectar al sistema de conducción y provocar una inestabilidad cardíaca electromecánica, las arritmias letales a menudo derivan de una inestabilidad eléctrica del miocardio provocada por una isquemia aguda alejada de su recorrido. Los focos arritmógenos muchas veces están situados cerca de las cicatrices dejadas por un IM antiguo.

Los procesos no ateroscleróticos ligados a la MSC son los siguientes:

- Anomalías arteriales coronarias o estructurales congénitas.
- Estenosis de la válvula aórtica.
- Prolapso de la válvula mitral.
- Miocarditis.
- Miocardiopatía dilatada o hipertrófica.
- Hipertensión pulmonar.
- Arritmias cardíacas hereditarias o adquiridas.
- Hipertrofia cardíaca por cualquier causa (p. ej., hipertensión).
- Otras causas variadas, como las alteraciones hemodinámicas y metabólicas sistémicas, las catecolaminas y el consumo de drogas, en especial cocaína y metanfetamina.

Morfología. En el 80-90% de las víctimas de una MSC hay una aterosclerosis coronaria pronunciada con una estenosis crítica (>75%) como mínimo en uno de los tres grandes vasos; sólo el 10-20% de los casos no son de origen aterosclerótico. Por regla general, existe una estenosis de alto grado (>90%); más o menos en la mitad se observa la disgregación brusca de una placa y aproximadamente en el 25% se ven cambios diagnósticos de IM agudo.⁵⁸ Esto indica que muchos pacientes que fallecen de repente sufren un IM, pero el breve intervalo desde su comienzo hasta la muerte impide la producción de alteraciones miocárdicas diagnósticas. Sin embargo, en un estudio con personas en las que la reanimación de una parada cardíaca brusca había tenido éxito, tan sólo el 39% de los pacientes tuvo un nuevo IM.⁵⁹ Por tanto, la mayoría

de las MSC no están asociadas a un IM agudo; se cree que derivan de una irritabilidad inducida por una isquemia miocárdica, que activa una arritmia ventricular de pronóstico desfavorable. En dichos pacientes son frecuentes las cicatrices de un infarto previo y la vacuolización subendocárdica de los miocitos indicativa de una isquemia crónica grave.

Las dolencias hereditarias vinculadas a la MSC tienen su importancia, pues pueden facilitar los fundamentos que permitan intervenir a los miembros supervivientes de su familia.⁶⁰ Parte de estas afecciones guardan una relación con alteraciones anatómicas identificables (p. ej., malformaciones congénitas, miocardiopatía hipertrofica o prolapso de la válvula mitral). Sin embargo, otras arritmias hereditarias pueden desencadenar una muerte súbita sin ninguna enfermedad estructural del corazón (los denominados trastornos eléctricos primarios). La única manera de lograr un diagnóstico de certeza en estos síndromes son las pruebas genéticas, que se efectúan en las personas con antecedentes familiares positivos o una arritmia no letal sin explicación.

Las irregularidades eléctricas fundamentales del corazón que predisponen a una MSC son el síndrome del QT largo, el síndrome de Brugada, el síndrome del QT corto, la taquicardia ventricular polimorfa catecolaminérgica, el síndrome de Wolff-Parkinson-White, el síndrome de disfunción sinusal y la enfermedad aislada de la conducción cardíaca.⁶¹ Las más importantes de estas entidades son las denominadas *canalopatías*, que están ocasionadas por mutaciones en los genes necesarios para el funcionamiento normal de los canales iónicos.⁶² Estos procesos (en su mayor parte de herencia autosómica dominante) perturban los genes que codifican los canales iónicos (incluidos el Na⁺, el K⁺ y el Ca²⁺) o las proteínas accesorias que resultan fundamentales para la actividad normal de esos mismos canales, responsables de conducir las corrientes eléctricas que participan en la contracción del corazón. Su prototipo es el *síndrome del QT largo*, caracterizado por una prolongación del segmento QT en los electrocardiogramas y una propensión a las arritmias ventriculares de pronóstico desfavorable. Las mutaciones de siete genes diferentes permiten explicar la mayoría de los casos de síndrome del QT largo. Las más habituales asientan en el gen encargado de codificar KCNQ1 y determinan una reducción de las corrientes de potasio. Los canales iónicos hacen falta para el funcionamiento normal de numerosos tejidos y determinadas canalopatías también están asociadas a trastornos de la musculatura estriada y diabetes; sin embargo, las canalopatías cardíacas más frecuentes son cuadros aislados que sólo afectan al corazón.

El pronóstico de muchos pacientes vulnerables a la MSC, entre ellos los que tienen una CI crónica, mejora sensiblemente mediante la implantación de un marcapasos o un defibrilador cardioversor automático, que detecta los episodios de fibrilación ventricular y los contrarresta por medios eléctricos.⁶³

Cardiopatía hipertensiva

La cardiopatía hipertensiva (CH) proviene del aumento de las necesidades que ejerce la hipertensión sobre el corazón, al ocasionar una sobrecarga de presión y una hipertrofia ventricular. Aunque se observe más a menudo en el lado izquierdo como consecuencia de una hipertensión sistémica, la hipertensión pulmonar puede provocar una CH derecha o *corazón pulmonar*.

CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA SISTÉMICA (IZQUIERDA)

En la hipertensión, la hipertrofia del corazón es una respuesta adaptativa frente a la sobrecarga de presión que puede dar lugar a una disfunción miocárdica, dilatación del corazón, ICC y en algunos casos muerte súbita. *Los criterios mínimos para diagnosticar una CH sistémica son los siguientes:* 1) *hipertrofia ventricular izquierda (habitualmente concéntrica) sin ninguna otra dolencia cardiovascular, y 2) antecedentes o signos anatomopatológicos de hipertensión.* El Framingham Study demostró inequívocamente que incluso la hipertensión ligera (valores sólo un poco superiores a 140/90 mmHg), si dura lo suficiente, induce una hipertrofia ventricular izquierda. Más o menos el 25% de la población estadounidense sufre una hipertensión como mínimo de esta magnitud. Su patogenia se explica en el capítulo 11.

Morfología. La hipertensión genera una hipertrofia ventricular izquierda por sobrecarga de presión, al principio sin dilatación ventricular. Como fruto de esto, el engrosamiento de la pared ventricular izquierda aumenta el peso del corazón desproporcionadamente con respecto al incremento global del tamaño cardíaco (fig. 12-21A). Su espesor puede superar los 2 cm y todo el órgano puede pesar más de 500 g. Con el tiempo, la mayor anchura de la pared ventricular izquierda transmite una rigidez que perturba el llenado diastólico, lo que muchas veces origina un crecimiento de la aurícula izquierda.

A escala microscópica, los cambios más tempranos de la CH sistémica consisten en un aumento del diámetro transversal de los miocitos, que puede ser difícil de apreciar con un examen microscópico corriente. En una fase más avanzada queda patente un grado variable de aumento celular y nuclear, a menudo acompañado de una fibrosis intersticial. Las modificaciones bioquímicas, moleculares y morfológicas que suceden en la hipertrofia hipertensiva son similares a las observadas en otras entidades relacionadas con una sobrecarga miocárdica de presión.

La CH sistémica compensada puede ser asintomática y no producir más que signos electrocardiográficos o ecocardiográficos de crecimiento ventricular izquierdo. En muchos pacientes su presencia llama la atención debido a la aparición de una nueva fibrilación auricular provocada por el aumento de la aurícula izquierda o la ICC. Según la intensidad, la duración y las lesiones subyacentes a la hipertensión, y a tenor de la eficacia de su control terapéutico, el paciente puede: 1) disfrutar de una longevidad normal y morir de alguna otra causa sin ninguna relación; 2) desarrollar una CI a raíz de los efectos potenciadores de la hipertensión sobre la aterosclerosis coronaria; 3) sufrir una alteración renal o un ictus cerebrovascular como consecuencia directa de la hipertensión, o 4) experimentar una insuficiencia cardíaca progresiva o una MSC. La correcta normalización de la hipertensión permite evitar la hipertrofia cardíaca y sus peligros correspondientes, o hacerla revertir.

CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA PULMONAR (DERECHA) (CORAZÓN PULMONAR)

En condiciones normales, como el sistema vascular pulmonar constituye el lado de baja presión en la circulación, el ventrículo derecho tiene una pared más delgada y distensible que el izquierdo.⁶⁴ El co-

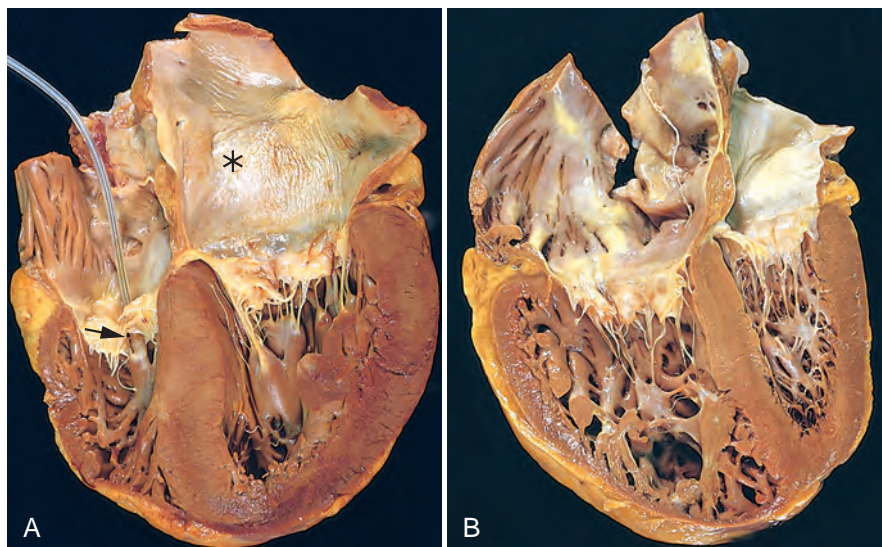


FIGURA 12-21 Cardiopatía hipertensiva sistémica y pulmonar. **A.** Cardiopatía hipertensiva sistémica (izquierda). Existe un notable engrosamiento concéntrico en la pared del ventrículo izquierdo que provoca una reducción en las dimensiones de la luz. El ventrículo y la aurícula izquierdos (*asterisco*) están a la *derecha* en esta imagen apical de las cuatro cavidades cardíacas. En el ventrículo derecho hay un marcapasos (*flecha*). **B.** Cardiopatía hipertensiva pulmonar (derecha) (corazón pulmonar). El ventrículo derecho está sensiblemente dilatado y tiene un engrosamiento de la pared libre y una hipertrofia de las trabéculas (imagen apical de las cuatro cavidades cardíacas, ventrículo derecho a la *izquierda*). La forma del ventrículo izquierdo (a la *derecha*) ha quedado distorsionada por el crecimiento del ventrículo derecho.

razón pulmonar, tal como se denomina a menudo la CH pulmonar aislada, dimana de una sobrecarga de presión sobre el ventrículo derecho,⁶⁵ y se caracteriza por una hipertrofia ventricular derecha, dilatación y una posible insuficiencia secundaria a la hipertensión pulmonar. Sus causas más frecuentes son los trastornos de los pulmones, en especial las enfermedades respiratorias crónicas como el enfisema, o la hipertensión pulmonar primaria (tabla 12-6). Sin embargo, debería recordarse que la hipertensión venosa pulmonar se da más a menudo como una complicación de las cardiopatías izquierdas originadas por diversas etiologías.

El corazón pulmonar puede ser agudo o crónico. El *corazón pulmonar agudo* se produce tras una embolia pulmonar masiva. El *corazón pulmonar crónico* deriva de una hipertrofia (y dilatación)

ventricular derecha secundaria a una prolongada sobrecarga de presión, como puede suceder en las neumopatías crónicas y toda una serie de diversos procesos, muchos de los cuales se tratan con mayor detalle en el capítulo 15.

Morfología. En el corazón pulmonar agudo se observa una acusada dilatación del ventrículo derecho sin hipertrofia. Al corte transversal, su forma semilunar normal se transforma en un ovoide dilatado. En el corazón pulmonar crónico se ensancha la pared ventricular derecha, a veces hasta medir 1 cm o más (fig. 12-21B). Una hipertrofia ventricular derecha más sutil puede adoptar la forma de un engrosamiento en los haces musculares que constituyen el infundíbulo de salida, justo por debajo de la válvula pulmonar, o de la banda moderadora, el fascículo muscular que conecta el tabique interventricular con el músculo papilar anterior del ventrículo derecho. A veces el ventrículo derecho hipertrofiado comprime la cavidad ventricular izquierda, o propicia la insuficiencia y el espesamiento fibroso de la válvula tricúspide. En condiciones normales, los miocitos del ventrículo derecho adoptan una disposición desordenada y la pared contiene grasa transparietal; en la hipertrofia ventricular derecha, esta grasa desaparece y los miocitos quedan alineados de manera circunferencial.

TABLA 12-6 Trastornos predisponentes al corazón pulmonar

ENFERMEDADES DEL PARÉNQUIMA PULMONAR

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Fibrosis intersticial pulmonar difusa
Neumoconiosis
Fibrosis quística
Bronquiectasias

ENFERMEDADES DE LOS VASOS PULMONARES

Tromboembolia pulmonar de repetición
Hipertensión pulmonar primaria
Arteritis pulmonar extensa (p. ej., granulomatosis de Wegener)
Obstrucción vascular provocada por fármacos, toxinas o radiaciones
Microembolismo tumoral pulmonar extenso

TRASTORNOS QUE AFECTEN A LOS MOVIMIENTOS DEL TÓRAX

Cifoescoliosis
Obesidad acusada (apnea del sueño, síndrome de Pickwick)
Enfermedades neuromusculares

TRASTORNOS QUE DESENCADENAN UNA CONSTRICCIÓN ARTERIAL PULMONAR

Acidosis pulmonar
Hipoxemia
Mal de las alturas crónico
Obstrucción de las vías respiratorias principales
Hipoventilación alveolar idiopática

Cardiopatía valvular

La cardiopatía valvular puede atraer la atención en la clínica debido a una estenosis, una insuficiencia (reflujo o incompetencia) o ambas cosas. *La estenosis es un fallo en la apertura completa de una válvula, que entorpece el flujo anterógrado. En cambio, la insuficiencia deriva de un fallo en su cierre completo, lo que permite la inversión del flujo.* Estas alteraciones pueden darse en solitario o coexistir, y afectar a una única válvula (*enfermedad aislada*) o a más de una (*enfermedad combinada*). El término *insuficiencia funcional* se emplea para describir la incompetencia de una válvula derivada de una anomalía en alguna de sus estructuras de soporte. Por ejemplo, la dilatación del ventrículo

TABLA 12-7 Principales orígenes de las valvulopatías cardíacas adquiridas

Valvulopatía mitral	Valvulopatía aórtica
ESTENOSIS MITRAL Cicatrización postinflamatoria (cardiopatía reumática)	ESTENOSIS AÓRTICA Cicatrización postinflamatoria (cardiopatía reumática) Estenosis aórtica calcificada senil Calcificación sobre una deformación valvular congénita
INSUFICIENCIA MITRAL Alteraciones de las valvas y las comisuras Cicatrización postinflamatoria Endocarditis infecciosa Prolapso de la válvula mitral Fármacos (p. ej., fen-fen) Alteraciones del aparato tensor Rotura de un músculo papilar Disfunción de un músculo papilar (fibrosis) Rotura de las cuerdas tendinosas Alteraciones de la cavidad ventricular izquierda y/o su anillo Aumento del VI (miocarditis, miocardiopatía dilatada) Calcificación del anillo mitral	INSUFICIENCIA AÓRTICA Cicatrización postinflamatoria (cardiopatía reumática) Endocarditis infecciosa Síndrome de Marfan Enfermedad aórtica Dilatación degenerativa de la aorta Aortitis sifilítica Espondilitis anquilosante Artritis reumatoide Síndrome de Marfan

VI, ventrículo izquierdo.

Modificado de Schoen FJ: Surgical pathology of removed natural and prosthetic valves. Hum Pathol 18:558, 1987.

derecho o izquierdo a veces tira hacia abajo y hacia fuera de los músculos papilares ventriculares, e impide así el cierre correcto de unas valvas mitrales o tricuspídeas por lo demás normales. En este mismo sentido, la dilatación de la arteria aórtica o pulmonar puede separar las comisuras valvulares y evitar el cierre total de las cúspides aórticas o pulmonares. La insuficiencia funcional de la válvula mitral resulta especialmente frecuente en la CI (*insuficiencia mitral isquémica*).⁶⁶

Las consecuencias clínicas de una disfunción valvular varían según la estructura implicada, su grado de deterioro, la velocidad con la que aparezca, y la rapidez y calidad de los mecanismos compensadores. Por ejemplo, la destrucción brusca de la cúspide de una válvula aórtica por una infección (endocarditis infecciosa; v. más adelante) puede provocar un gran reflujo inmediato que sea mortal en poco tiempo. Por el contrario, la estenosis mitral de origen reumático suele instaurarse con lentitud a lo largo de los años, y sus efectos clínicos muchas veces se toleran sorprendentemente bien. La presencia de determinadas circunstancias complica una cardiopatía valvular al incrementar las exigencias que recaen sobre el corazón; por ejemplo, el embarazo es capaz de agravar el problema y condicionar unos resultados maternos y fetales adversos.⁶⁷ A menudo la estenosis o la insuficiencia valvular producen cambios secundarios, en sentido proximal y distal a la válvula en cuestión. Por regla general, la estenosis valvular da lugar a una sobrecarga de presión cardíaca, mientras que con la insuficiencia es de volumen. Además, la expulsión de la sangre a través de unas válvulas estenóticas más estrechas puede generar «chorros» a alta velocidad que lesionen el endocardio contra el que impacten.

Las alteraciones valvulares pueden ser congénitas (ya analizadas) o adquiridas. *Las estenosis adquiridas de las válvulas aórtica y mitral explican más o menos dos tercios de los casos de valvulopatías.* La estenosis valvular casi siempre se debe a una anomalía duradera de la valva que se vuelve evidente en la clínica pasados muchos años. Son relativamente pocos los trastornos que las originan. En cambio, la insuficiencia valvular puede relacionarse con una enfermedad intrínseca de las valvas o a una afectación o una deformación de sus estructuras de soporte (p. ej., la aorta, el anillo mitral, las cuerdas tendinosas, los músculos papilares o la pared libre ventricular). Sus

causas son numerosas y su aparición repentina, como sucede al romperse una cuerda, o diferida, en los procesos asociados a la cicatrización y retracción de las valvas.

En la tabla 12-7 se resumen las causas de las valvulopatías cardíacas adquiridas que se estudian en los próximos apartados. Las más frecuentes de las principales lesiones valvulares funcionales son las siguientes:

- Estenosis aórtica: calcificación de unas válvulas aórticas normales desde el punto de vista anatómico y congénitamente bicúspides
- Insuficiencia aórtica: dilatación de la aorta ascendente, en general ligada a la hipertensión y el envejecimiento
- Estenosis mitral: cardiopatía reumática
- Insuficiencia mitral: degeneración mixomatosa (prolapso de la válvula mitral)

DEGENERACIÓN VALVULAR POR CALCIFICACIÓN

Las válvulas cardíacas están sometidas a unos esfuerzos mecánicos repetidos de gran intensidad, sobre todo en los puntos de articulación de las cúspides y las valvas, debido a lo siguiente: 1) un mínimo de 40 millones de contracciones cardíacas anuales; 2) una deformación tisular apreciable con cada contracción, y 3) unos gradientes de presión transvalvulares durante la fase cerrada de cada contracción que llegan a unos 120 mmHg en la válvula mitral y 80 mmHg en la aórtica. Por tanto, no es extraño que estas delicadas estructuras sufran unos daños acumulados y una calcificación distrófica (depósitos de sales de fosfato cálcico) que originan una disfunción clínica importante.⁶⁸

Estenosis aórtica calcificada

La más frecuente de todas las alteraciones valvulares, la estenosis aórtica adquirida, suele ser la consecuencia del «desgaste» ligado al envejecimiento de unas válvulas normales desde el punto de vista anatómico o bicúspides de origen congénito (alrededor del 1% de la

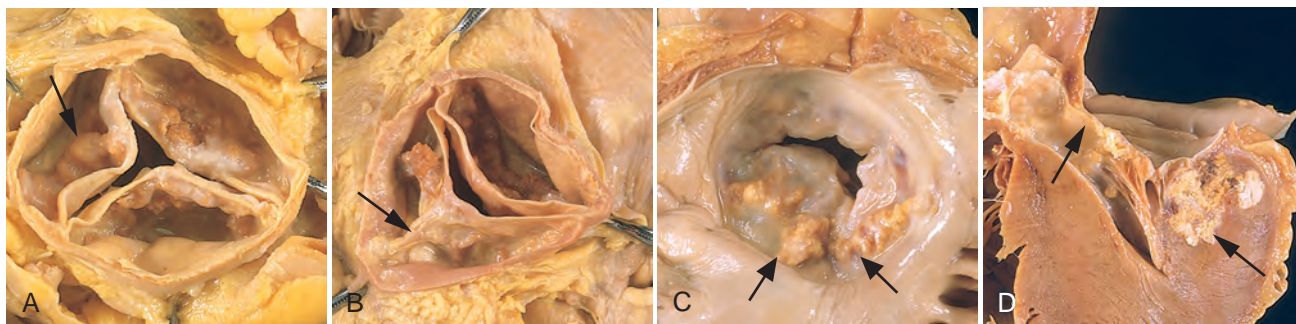


FIGURA 12-22 Degeneración valvular calcificada. **A.** Estenosis aórtica calcificada sobre una válvula antes normal (observada desde la cara aórtica). Las masas nodulares de calcio están amontonadas hacia el interior de los senos de Valsalva (flecha). Obsérvese que las comisuras no están fusionadas, como en la estenosis posreumática de la válvula aórtica (fig. 12-27E). **B.** Estenosis aórtica calcificada sobre una válvula bicúspide congénita. Una cúspide presenta una fusión parcial en su centro, llamada *rafe* (flecha). **C y D.** Calcificación mitral anular, con nódulos calcificados en la base (borde de inserción) de la valva mitral anterior (flechas). **C.** Visión auricular izquierda. **D.** Corte a través del miocardio.

población).⁶⁹ La prevalencia de la estenosis aórtica, que se calcula en el 2%, crece al aumentar la media de edad de la población. Su aparición en unas válvulas antes normales (denominada estenosis aórtica calcificada senil) en general llama la atención en la clínica entre la séptima y la novena décadas de la vida, mientras que las válvulas bicúspides estenóticas tienden a manifestarse en pacientes de 50 a 70 años de edad.

Un trabajo antiguo atribuía la calcificación de la válvula aórtica a una degeneración por desgaste y a la acumulación distrófica y pasiva de hidroxipatita, la misma sal de calcio presente en el hueso.⁷⁰ Los estudios más recientes hacen pensar que puede intervenir una alteración prolongada debida a la hiperlipidemia, la hipertensión, una inflamación y otros factores implicados en la aterosclerosis, que quizás hasta precedan a la calcificación. Sin embargo, está claro que la lesión valvular de la estenosis aórtica calcificada difiere en algunos aspectos de la aterosclerosis. El más llamativo es que en vez de acumular miocitos lisos, las válvulas anormales contienen células parecidas a osteoblastos, que sintetizan proteínas de la matriz ósea y favorecen el depósito de sales cálcicas. Las válvulas bicúspides soportan unas sobrecargas mecánicas mayores que las tricúspides normales, lo que permite explicar por qué se estenosan con mayor rapidez.

Morfología. La característica morfológica distintiva de la estenosis aórtica calcificada no reumática (con válvulas tricúspides o bicúspides) son las masas calcificadas amontonadas contenidas en las cúspides aórticas, que con el tiempo sobresalen a través de las superficies de salida hacia los senos de Valsalva e impiden su apertura. Los bordes libres de las cúspides no suelen estar afectados (fig. 12-22A). El proceso de calcificación comienza en la fibrosa de la válvula, en los puntos de máxima flexión (cerca de sus bordes de inserción). Desde el punto de vista microscópico, la estructura laminar de la válvula básicamente se encuentra conservada. Una etapa anterior en el curso de la calcificación sin consecuencias hemodinámicas se denomina **esclerosis de la válvula aórtica**. En la estenosis aórtica, el área funcional de la válvula se reduce por los grandes depósitos nodulares calcificados y provoca una obstrucción cuantificable al flujo de salida; esto somete al miocardio ventricular izquierdo a una sobrecarga de presión cada vez mayor.

Al revés que en la estenosis aórtica reumática (y congénita) (fig. 12-24E), no suele observarse una fusión de las

comisuras. Por regla general, la válvula mitral está normal, aunque algunos pacientes pueden sufrir una extensión directa de los depósitos calcificados en la válvula aórtica hacia la valva mitral anterior. En cambio, prácticamente todos los pacientes con estenosis aórtica reumática también presentan alteraciones estructurales características y simultáneas en la válvula mitral (v. más adelante).

Características clínicas. En la estenosis aórtica calcificada (superpuesta a una válvula aórtica antes normal o bicúspide), la obstrucción al flujo de salida en el ventrículo izquierdo conduce a un estrechamiento gradual del orificio valvular (área alrededor de 0,5 a 1 cm² en los procesos más intensos; normal: en torno a 4 cm²) y a un gradiente creciente de presión a través de la válvula calcificada, que llega hasta 75 a 100 mmHg en los casos graves. Las presiones ventriculares izquierdas suben hasta 200 mmHg o más en tales circunstancias, lo que produce una hipertrofia concéntrica de esta cavidad (sobrecarga de presión). El miocardio hipertrofiado tiende a padecer una isquemia (a raíz de la menor perfusión en la microcirculación, a menudo complicada por una aterosclerosis coronaria), y puede desarrollarse una angina de pecho. El funcionamiento sistólico y diastólico del miocardio a veces está deteriorado; con el tiempo, acaba por sobrevenir una descompensación cardíaca y una ICC. En la estenosis aórtica, el comienzo de los síntomas (angina, ICC o síncope, cuyos fundamentos fisiopatológicos se conocen mal) anuncia una descompensación cardíaca y conlleva mal pronóstico; más o menos el 50% de los pacientes con angina fallecerán en un plazo de 5 años, y lo mismo pasará con el 50% de los que tienen ICC en cuestión de 2 años, si la obstrucción no se remedia mediante una valvuloplastia quirúrgica. El tratamiento médico no resulta eficaz en la estenosis aórtica sintomática grave. Por el contrario, en general los pacientes asintomáticos con estenosis aórtica tienen un pronóstico excelente.

Estenosis calcificada de una válvula aórtica bicúspide congénita

Con una prevalencia aproximada del 1%, la válvula aórtica bicúspide (VAB) es la malformación cardiovascular congénita más frecuente en el hombre.⁷¹ Aunque al comienzo de la vida no suele plantear complicaciones, las más tardías consisten en una estenosis o una insuficiencia aórtica, endocarditis infecciosa y dilatación y/o disección de la aorta. Las VAB presentan una predisposición a la calcifi-

cación degenerativa progresiva, parecida a la que ocurre en las válvulas aórticas con una anatomía normal en un principio (v. fig. 12-22B). Estos procesos son los responsables más o menos del 50% de los casos de estenosis aórtica en los adultos.⁷² Las alteraciones estructurales de la pared aórtica acompañan habitualmente a la VAB, incluso cuando su hemodinámica es normal, y esto puede potenciar la dilatación aórtica o su disección (v. más adelante). Los estudios más recientes han confirmado otras publicaciones anteriores sobre el agrupamiento familiar de las malformaciones de la VAB y la obstrucción del infundíbulo de salida en el ventrículo izquierdo, así como su asociación a otras malformaciones cardiovasculares.⁷³

En una válvula aórtica bicúspide congénita, sólo hay dos cúspides funcionales, en general de tamaño desigual, de las cuales la mayor tiene un *rafe* en la línea media, derivado de una separación incompleta de la comisura durante el desarrollo; menos veces las dos cúspides son del mismo tamaño y no existe rafe. El rafe es a menudo un punto importante de depósitos cálcicos. Una vez que surge la estenosis, su evolución clínica es parecida a la descrita antes a propósito de la estenosis aórtica calcificada. Las válvulas que se vuelven bicúspides por una deformidad adquirida (p. ej., una valvulopatía reumática) tienen una comisura fusionada que produce una cúspide conjunta cuyas dimensiones duplican por lo común a la otra. Las VAB también pueden sufrir una insuficiencia como consecuencia de la dilatación aórtica, el prolapso de una cúspide o una endocarditis infecciosa. La válvula mitral suele ser normal en los pacientes con una válvula aórtica bicúspide congénita.

Calcificación anular mitral

Los depósitos cálcicos degenerativos pueden formarse en el anillo fibroso periférico de la válvula mitral. A nivel macroscópico, adoptan el aspecto de unos nódulos irregulares de dureza pétrea a veces ulcerados (con un grosor de 2-5 mm) que se sitúan detrás de las valvas (v. fig. 12-22C y D). Por regla general, el proceso no afecta al funcionamiento valvular o si no adquiere importancia clínica. Sin embargo, en casos atípicos la calcificación anular mitral puede producir lo siguiente: 1) reflujo al dificultar la contracción fisiológica del anillo valvular; 2) estenosis al perturbar la apertura de las valvas mitrales, o 3) arritmias y en ocasiones muerte súbita al penetrar los depósitos cálcicos hasta una profundidad suficiente para comprimir sobre el sistema de conducción auriculoventricular. Como los nódulos calcificados también pueden servir como asiento a los trombos capaces de embolizar, los pacientes con una calcificación anular mitral están expuestos a un mayor riesgo de sufrir un ictus, y asimismo, los nódulos calcificados son un posible nido para la endocarditis infecciosa. En ocasiones se visualiza un depósito calcificado cuantioso en la ecocardiografía o se observa como una opacidad circular característica en las radiografías de tórax. La calcificación anular mitral es más frecuente en las mujeres mayores de 60 años y en las personas con un prolapso de la válvula mitral (v. a continuación) o con una presión alta en el ventrículo izquierdo (como sucede en la hipertensión sistémica, la estenosis aórtica o la miocardiopatía hipertrófica).

PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL (DEGENERACIÓN MIXOMATOSA DE LA VÁLVULA MITRAL)

En el prolapso de la válvula mitral (PVM), una de las valvas mitrales o las dos están «blandas», y se *prolapsan* o abomban hacia la aurícula izquierda durante la sístole.⁷⁴ La alteración histológica clave en el tejido es la llamada *degeneración mixomatosa*. El PVM afecta más o menos

al 3% de los adultos en EE. UU.; lo más habitual es que sea un descubrimiento casual durante la exploración física (en especial entre las mujeres jóvenes), pero en una pequeña minoría de personas aquejadas del proceso puede dar lugar a complicaciones importantes.

Morfología. La transformación anatómica característica del PVM es el abombamiento intercordal (capucha) de las valvas mitrales o porciones de las mismas (fig. 12-23A-C). Las estructuras alteradas a menudo están aumentadas de tamaño, con superficie sobranada y son gruesas y correosas. Las cuerdas tendinosas asociadas a veces están alargadas, adelgazadas o incluso rotas, y el anillo dilatado. Las válvulas tricúspide, aórtica o pulmonar también pueden verse afectadas. Desde el punto de vista histológico, la capa fibrosa de colágeno en la válvula, de la que depende la integridad estructural de la valva, está atenuada, además de haber un notable engrosamiento de la capa esponjosa con depósito de material mucoide (mixomatoso) (fig. 12-23E). Los cambios secundarios reflejan las sobrecargas y la lesión acaecida en las valvas protruyentes: 1) engrosamiento fibroso de las valvas, sobre todo cuando rozan entre sí; 2) engrosamiento fibroso lineal de la superficie endocárdica del ventrículo izquierdo donde las cuerdas excesivamente largas chocan de golpe o se restriegan sobre ella; 3) engrosamiento del endocardio parietal del ventrículo o de la aurícula izquierdas a raíz de la lesión debida a la fricción suscitada por las valvas prolapsadas hipermóviles; 4) trombos sobre las caras auriculares de las valvas o en las paredes auriculares, y 5) calcificaciones focales en la base de la valva mitral posterior. También puede haber una ligera degeneración mixomatosa en las valvas mitrales secundaria a un reflujo por otras causas (p. ej., una disfunción isquémica).

Patogenia. En la mayoría de los casos no se sabe cuál es el fundamento de los cambios que debilitan las valvas y sus estructuras asociadas. Pocas veces el PVM está ligado a trastornos hereditarios del tejido conjuntivo, como el síndrome de Marfan, que suele estar causado por mutaciones de la fibrilina 1 (FBN-1) (v. capítulo 5). Tal como recordará, sus defectos modifican las interacciones célula-matriz y también desregulan las señales del TGF- β .⁷⁵ Al respecto, los ratones manipulados para expresar una mutación de FBN-1 desarrollan una forma de prolapso de la válvula mitral evitable con inhibidores del TGF- β ,⁷⁶ lo que indica que el exceso de este último puede ocasionar la laxitud estructural característica y las alteraciones mixomatosas. No se conoce si en el PVM esporádico interviene un mecanismo similar. Asimismo, los estudios que hacen uso del análisis de ligamiento genético han cartografiado los tipos autosómicos dominantes de PVM en otros locus genéticos diversos que pueden participar en la remodelación de la matriz extracelular valvular.⁷⁷

Características clínicas. La mayoría de las personas diagnosticadas de un PVM están asintomáticas y la dolencia se descubre de manera accidental al detectar un chasquido mesosistólico en la exploración física. El diagnóstico puede confirmarse por ecocardiografía. Aquellos casos con insuficiencia mitral también están ligados a un soplo sistólico. Son minoría los pacientes con dolor torácico que imita a una angina, una disnea y cansancio. Aunque la gran mayoría de los afectados por un PVM no presentan efectos adversos, alrededor del 3% sufren una de las cuatro graves complicaciones siguientes: 1) endocarditis infecciosa; 2) insuficiencia mitral, a veces

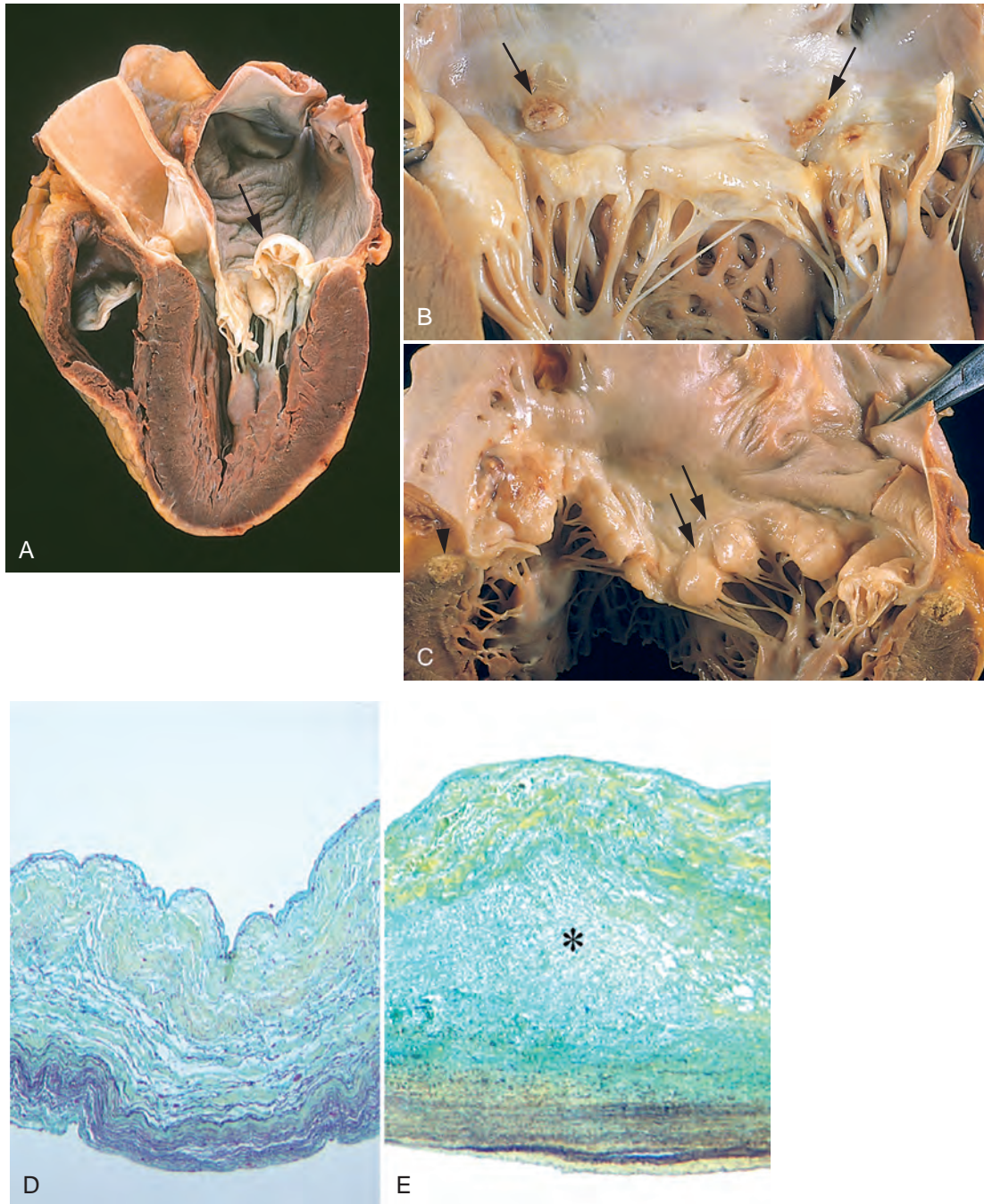


FIGURA 12-23 Degeneración mixomatosa de la válvula mitral. **A.** Eje mayor del ventrículo izquierdo que pone de manifiesto la capucha por el prolapso de la valva mitral posterior hacia la aurícula izquierda (*flecha*). El ventrículo izquierdo está a la derecha en esta imagen apical de las cuatro cavidades. **B.** Válvula abierta, que ofrece la pronunciada capucha formada por la valva mitral posterior con placas trombóticas en los puntos de contacto valva-aurícula izquierda (*flechas*). **C.** Válvula abierta con una acusada capucha, procedente de un paciente que falleció de repente (*flechas dobles*). Obsérvese también la calcificación anular mitral (*punta de flecha*). Válvula cardíaca normal (**D**) y válvula mitral mixomatosa (**E**) (tinción pentacrómica de Movat, en la que el colágeno aparece amarillo, la elastina negra y los proteoglucanos azules). En las válvulas mixomatosas, el colágeno de la fibrosa está holgado y desorganizado, los proteoglucanos (*asterisco*) se encuentran depositados en la esponjosa y la elastina de la auricular está desordenada. (**A**, por cortesía de William D. Edwards, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN; **D** y **E**, tomado de Rabkin E, et al: Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves. *Circulation* 104:2525–2532, 2001.)

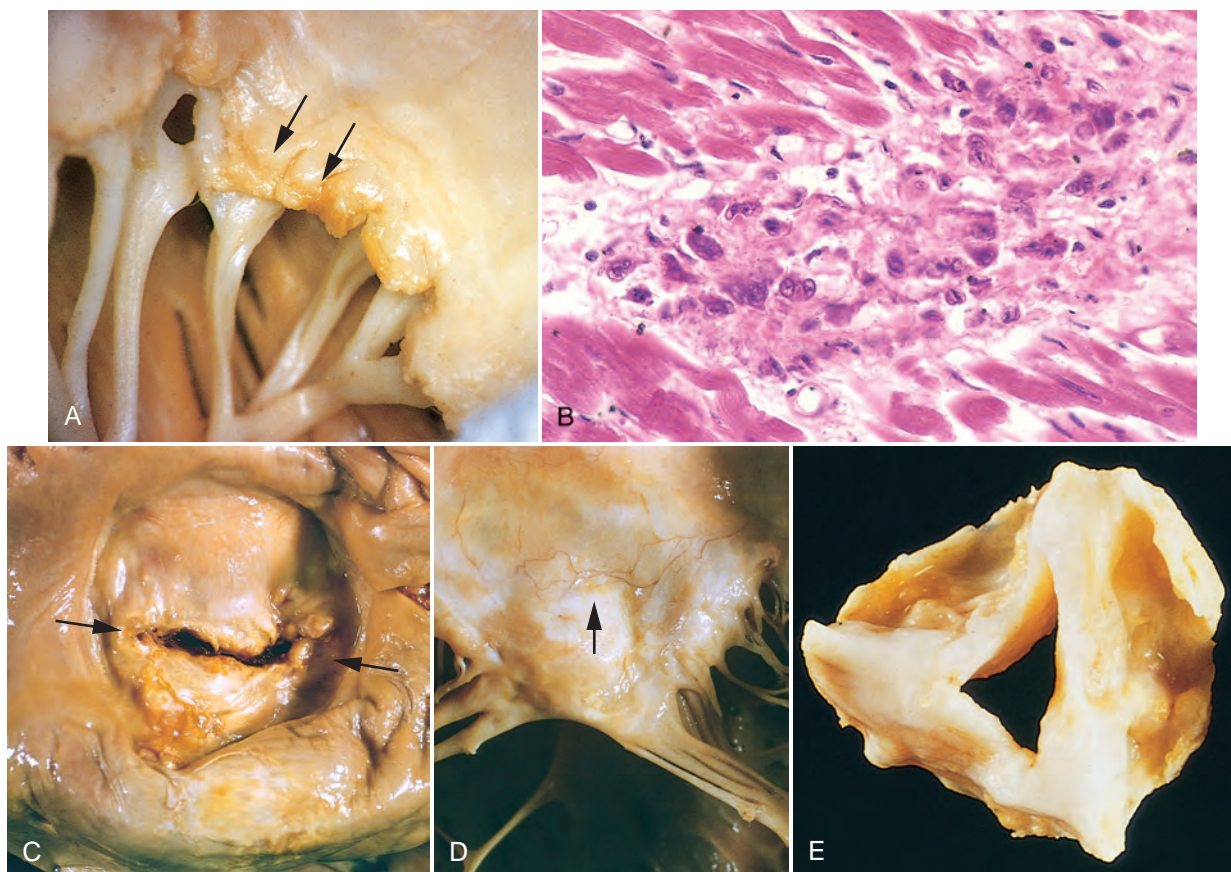


FIGURA 12-24 Cardiopatía reumática aguda y crónica. **A.** Valvulitis mitral reumática aguda superpuesta sobre una cardiopatía reumática crónica. Son visibles pequeñas vegetaciones (verrugas) siguiendo la línea de cierre de la valva mitral (*flechas*). Los episodios anteriores de valvulitis reumática han ocasionado un engrosamiento fibroso y la fusión de las cuerdas tendinosas. **B.** Aspecto microscópico de un cuerpo de Aschoff en un paciente con carditis reumática aguda. El intersticio del miocardio presenta una acumulación delimitada de células inflamatorias mononucleares, incluidos algunos macrófagos grandes con nucléolos destacados y un macrófago binucleado asociado a una necrosis. **C y D.** Estenosis mitral con engrosamiento fibroso difuso y deformación de las valvas, más fusión de las comisuras (*flechas*, **C**) y engrosamiento de las cuerdas tendinosas (**D**). Obsérvese la neovascularización de la valva mitral anterior (*flecha*, **D**). **E.** Estenosis aórtica reumática, que pone de manifiesto un engrosamiento y una deformación de las cúspides con fusión de las comisuras. (**E**, reproducido a partir de Schoen FJ, St. John-Sutton M: Contemporary issues in the pathology of valvular heart disease. Hum Pathol 18:568, 1967)

con rotura de las cuerdas; 3) ictus u otros infartos sistémicos, derivados de las embolias procedentes de los trombos de la valva, o 4) arritmias, tanto ventriculares como auriculares.

El riesgo de presentar complicaciones es muy bajo cuando el PVM se descubre de modo fortuito en pacientes asintomáticos jóvenes, y más alto en los hombres, los ancianos y las personas con arritmias o insuficiencia mitral. Cuando ya haya síntomas o el peligro de que aparezcan graves complicaciones sea alto, muchas veces se opera la válvula; en concreto, en la actualidad el PVM es la causa más frecuente de reparación o sustitución quirúrgica de la válvula mitral.

FIEBRE REUMÁTICA Y CARDIOPATÍA REUMÁTICA

La fiebre reumática (FR) es una enfermedad inflamatoria aguda multiorgánica de origen inmunitario que aparece pocas semanas después de sufrir un episodio de faringitis por estreptococos del grupo A.⁷⁸ La carditis reumática aguda es una manifestación frecuente durante la fase activa de la FR y puede evolucionar con el tiempo hacia una cardiopatía reumática (CR) crónica, cuya forma clave de presentación son las alteraciones valvulares.

La CR se caracteriza sobre todo por una valvulopatía fibrosa deformante, en especial una estenosis mitral, de la que prácticamente es la única causa. La incidencia y la mortalidad de la FR y la CR han decaído notablemente en muchas partes del mundo durante la última década, como consecuencia de la mejora en las condiciones socioeconómicas y de la rapidez en el diagnóstico y el tratamiento de la faringitis estreptocócica. No obstante, en los países en desarrollo y en muchas regiones urbanas superpobladas con una economía deprimida en el mundo industrializado, la CR sigue representando un problema importante de salud pública, que afecta a unos 15 millones de personas según las estimaciones. La fiebre reumática sólo sigue pocas veces a las infecciones por estreptococos en otros lugares, como la piel.

Morfología. Los rasgos anatomopatológicos clave de la FR aguda y la CR crónica están recogidos en la figura 12-24. Durante la FR aguda se observan lesiones inflamatorias focales en diversos tejidos. Las más características se dan en el corazón, con el nombre de **cuerpos de Aschoff**, que constan de focos de linfocitos (primordialmente de tipo T), células plasmáticas sueltas y macrófagos activados redondeados, llamados

células de Anitschkov (patognomónicas de la FR). Estos macrófagos presentan un citoplasma abundante y unos núcleos centrales redondos u ovoideos, cuya cromatina está dispuesta en una cinta central, fina y ondulada (de ahí su designación de «**células en oruga**»), y pueden volverse multinucleados.

Durante la FR aguda, en cualquiera de las tres capas del corazón va a aparecer una inflamación difusa con cuerpos de Aschoff, originando una pericarditis, una miocarditis o una endocarditis (**pancarditis**).

La inflamación del endocardio y de las válvulas izquierdas se asocia de manera específica a una necrosis fibrinoide dentro de las cúspides o a lo largo de las cuerdas tendinosas. Por encima de estos focos necróticos hay pequeñas vegetaciones (de 1 a 2 mm) denominadas **verrugas**, que siguen las líneas de cierre. Estas vegetaciones colocan la CR en el seno de un grupo reducido de trastornos asociados a una valvulopatía vegetante, cada uno con sus propios rasgos morfológicos peculiares (fig. 12-25). Las lesiones subendocárdicas, tal vez agravadas por el reflujo en chorro, pueden provocar unos engrosamientos irregulares llamados **placas de MacCallum**, sobre todo en la aurícula izquierda.

Las transformaciones anatómicas esenciales en la válvula mitral tras la CR crónica son el **espesamiento de las valvas, la fusión de las comisuras y su acortamiento y el engrosamiento y las adherencias de las cuerdas tendinosas** (v. fig. 12-24D). En la enfermedad crónica, casi siempre está afectada la válvula mitral; en el 65-70% de los casos sólo lo está ella, y en otro 25% se suma la válvula aórtica. La participación de la válvula tricúspide es rara, y hasta la pulmonar no llega más que pocas veces. Debido al aumento experimentado por la estenosis aórtica calcificada (v. más arriba) y a la baja frecuencia de la CR, en la actualidad la estenosis aórtica reumática representa menos del 10% de los casos de estenosis aórticas adquiridas. Los puentes fibrosos a través de las comisuras valvulares y la calcificación crean estenosis «en boca de pez» o «en ojal». En una estenosis mitral muy angosta, la aurícula izquierda se dilata poco a poco y puede albergar trombos parietales en la orejuela o a lo largo de la pared, con el peligro de producir embolias. Los cambios congestivos de larga evolución en los pulmones pueden inducir alteraciones vasculares y parenquimatosas en esta víscera, y con el tiempo ocasionan una hipertrofia ventricular derecha. El ventrículo izquierdo permanece en buena medida indemne en las estenosis mitrales aisladas puras. Desde el punto de vista microscópico, en las valvas mitrales existe una organización de la inflamación aguda y la correspondiente fibrosis y neovascularización difusa que borra la primitiva estructura avascular y estratificada de las valvas. Casi nunca se observan cuerpos de Aschoff en las piezas quirúrgicas o en el tejido de autopsia procedente de pacientes con CR crónica, como consecuencia del largo intervalo transcurrido entre la lesión inicial y la aparición de la deformación crónica.

Patogenia. La fiebre reumática aguda deriva de las respuestas inmunitarias frente a los estreptococos del grupo A, que presentan reactividad cruzada con los tejidos del anfitrión. Se ha demostrado que los anticuerpos dirigidos contra las proteínas M de estos microorganismos responden así frente a los antígenos propios en el corazón. Además, los linfocitos T CD4 específicos para los péptidos estreptocócicos también reaccionan con las proteínas propias en el

corazón, y producen citocinas que activan los macrófagos (como los presentes en los cuerpos de Aschoff). Así pues, los daños del tejido cardíaco pueden estar originados por una combinación de reacciones mediadas por anticuerpos y por linfocitos T (v. capítulo 6).

Características clínicas. La FR se caracteriza por toda una constelación de observaciones que incluye como principales manifestaciones: 1) *poliartritis migratoria de las grandes articulaciones*; 2) *pancarditis*; 3) *nódulos subcutáneos*; 4) *eritema marginado de la piel*, y 5) *corea de Sydenham*, un trastorno neurológico que cursa con movimientos involuntarios, rápidos y sin sentido. El diagnóstico se sienta mediante los llamados criterios de Jones: pruebas de una infección precedente por estreptococos del grupo A, con presencia de dos de las manifestaciones principales enumeradas más arriba o una de ellas más dos secundarias (signos y síntomas inespecíficos entre los que figuran la fiebre, las artralgias o una elevación de las concentraciones sanguíneas de las proteínas de la fase aguda).⁸⁰

La aparición típica de la FR aguda tiene lugar de 10 días a 6 semanas después de un episodio de faringitis ocasionado por estreptococos del grupo A, más o menos en el 3% de los pacientes infectados. Se da más a menudo en los niños y adolescentes entre 5 y 15 años, pero el primer ataque puede suceder en una etapa intermedia de la vida o posterior. Aunque los cultivos faríngeos para los estreptococos son negativos en el momento en que comienza la enfermedad, es posible detectar anticuerpos contra una enzima estreptocócica o más, como estreptolisina O y desoxirribonucleasa B, en el suero de la mayoría de los pacientes con FR. Las manifestaciones clínicas predominantes son la carditis y la artritis, siendo más habitual esta última entre los adultos que en los niños. El cuadro clínico ligado a la *carditis aguda* consiste en roce pericárdico, debilidad de los tonos cardíacos, taquicardia y arritmias. La miocarditis puede provocar una dilatación del corazón que evolucione hacia una insuficiencia mitral funcional o hasta una insuficiencia cardíaca. Alrededor del 1% de los pacientes mueren por una FR fulminante. La *artritis* empieza específicamente con una poliartritis migratoria (acompañada de fiebre) en la que las grandes articulaciones duelen y se inflaman, una tras otra, durante un período de días y a continuación cede espontáneamente, sin dejar ninguna secuela incapacitante.

Después de un primer ataque, hay una mayor vulnerabilidad para la reactivación de la enfermedad con infecciones faríngeas posteriores, y en cada crisis recurrente es fácil que aparezcan las mismas manifestaciones. El daño valvular es acumulativo. La turbulencia propiciada por las deformidades valvulares persistentes engendra una mayor fibrosis. Las manifestaciones clínicas aparecen años o incluso décadas después del episodio inicial de FR, y dependen de las válvulas cardíacas afectadas. Aparte de los diversos soplos cardíacos, la hipertrofia y la dilatación del corazón, y la insuficiencia cardíaca, las personas con una CR crónica pueden sufrir arritmias (sobre todo fibrilación auricular en el contexto de una estenosis mitral), complicaciones tromboembólicas y endocarditis infecciosa (v. a continuación). El pronóstico a largo plazo es muy variable. La reparación quirúrgica o la sustitución protésica de las válvulas enfermas han mejorado mucho las perspectivas en las personas con CR.

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La endocarditis infecciosa (EI) es una infección grave caracterizada por la colonización o la invasión de las válvulas cardíacas o del endocardio parietal por algún microbio.⁸¹ Esto se traduce en la formación de *vegetaciones* compuestas por partículas trombóticas y gérmenes, muchas veces asociada a la destrucción de los tejidos cardíacos subyacentes. También pueden infectarse la aorta, los sacos aneurismáticos, otros vasos sanguíneos y los dispositivos protésicos.

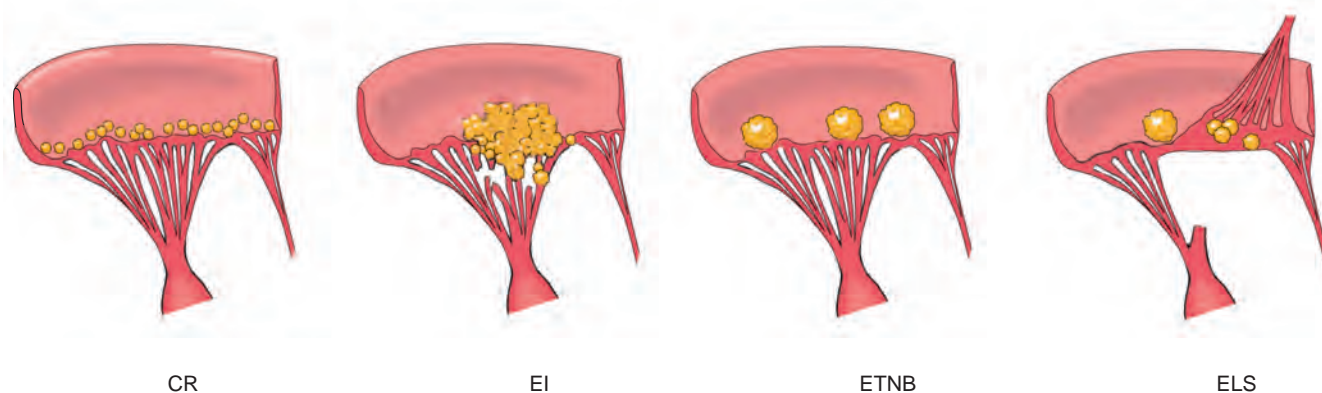


FIGURA 12-25 Comparación entre las cuatro formas principales de endocarditis vegetante. La fase de la fiebre reumática o la cardiopatía reumática (CR) viene marcada por pequeñas vegetaciones verrugosas que siguen las líneas de cierre de las válvulas. La endocarditis infecciosa (EI) se caracteriza por grandes masas irregulares sobre las cúspides, con la posibilidad de extenderse hacia las cuerdas (v. fig. 12-25). La endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB) exhibe específicamente unas vegetaciones reducidas y lisas, fijadas en general a la línea de cierre. Puede haber una o múltiples (v. fig. 12-27). La endocarditis de Libman-Sacks (ELS) tiene vegetaciones de tamaño pequeño o mediano en cualquiera de los lados de una válvula o en ambos.

Aunque tanto los hongos como otras clases de microorganismos son posibles responsables, la mayoría de los casos están causados por infecciones bacterianas (*endocarditis bacteriana*). La rapidez en el diagnóstico y el tratamiento eficaz de la EI son importantes.

Tradicionalmente, la EI se ha clasificado por razones clínicas en sus formas aguda y subaguda. Esta subdivisión tiene en cuenta las variaciones en la gravedad de la enfermedad y su ritmo, que en gran parte vienen determinados por la virulencia del microorganismo infeccioso y por la existencia de una cardiopatía subyacente o no. La *endocarditis infecciosa aguda* está originada específicamente por la infección de una válvula cardíaca antes normal debida a un microorganismo muy virulento que produce lesiones necrosantes, ulcerosas y destructivas. Cuesta curar estas infecciones con antibióticos, y por regla general precisan una operación. En muchos pacientes con EI la muerte llega en cuestión de días a semanas, pese al tratamiento. Por el contrario, en la *EI subaguda* los microorganismos son de menor virulencia, y causan infecciones graduales de una válvula ya deformada, que son menos destructivas. En tales casos, la enfermedad puede seguir un curso prolongado de semanas a meses de duración, y su curación suele lograrse con antibióticos.

Etiología y patogenia. Como se ha mencionado antes, la EI puede aparecer sobre unas válvulas antes normales, en especial cuando los microorganismos son muy virulentos, pero toda una serie de alteraciones cardíacas y vasculares predisponen a este tipo de infección. En años anteriores, la cardiopatía reumática era el principal trastorno antecedente, pero en la actualidad son más frecuentes el prolapso de la válvula mitral, la estenosis valvular calcificada degenerativa, la válvula aórtica bicúspide (calcificada o no), las válvulas artificiales (protésicas) y los defectos congénitos reconstruidos o no.⁸² Los gérmenes causantes varían un tanto entre los grupos fundamentales de alto riesgo. La endocarditis de una válvula natural aunque ya dañada o con alguna otra alteración está producida más a menudo (50-60% de los casos) por *Streptococcus viridans*, que forma parte de la microflora normal que habita en la cavidad oral. En cambio, un microorganismo más virulento como *S. aureus*, que se encuentra por lo común sobre la piel, es capaz de infectar válvulas sanas o deformadas y le corresponden del 10 al 20% de los casos totales; *S. aureus* es el responsable básico entre los drogadictos por vía intravenosa con EI. La lista de las restantes bacterias incluye enterococos y el denominado grupo HACEK (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella* y *Kingella*), todos ellos comensales en la cavidad oral. La endocarditis sobre una prótesis valvular suele estar ocasionada

por estafilococos negativos frente a coagulasa (p. ej., *S. epidermidis*). Otros agentes responsables de endocarditis comprenden los bacilos gramnegativos y los hongos. Más o menos en el 10-15% de todos los casos de endocarditis, no llega a aislarse ningún microorganismo a partir de la sangre (endocarditis «con cultivo negativo»).

Entre los factores que predisponen al padecimiento de una endocarditis ocupan un lugar destacado los que dan lugar a una bacteriemia. El origen del microorganismo puede situarse en una infección patente en otro lugar, una intervención odontológica o quirúrgica, el uso compartido de una jeringuilla contaminada entre los toxicómanos por vía intravenosa o interrupciones aparentemente insignificantes en las barreras epiteliales del intestino, la cavidad oral o la piel. La profilaxis con antibióticos sirve para reducir el peligro en las personas con factores predisponentes (p. ej., alteraciones valvulares o procesos que originen una bacteriemia).

Morfología. El sello distintivo de la EI es la presencia en las válvulas cardíacas de unas **vegetaciones** friables, voluminosas y destructivas en potencia, que contienen fibrina, células inflamatorias y bacterias u otros microorganismos (figs. 12-25B y 12-26). Las válvulas aórtica y mitral son los lugares más habituales de infección, aunque también participan las del lado derecho, sobre todo en los drogadictos por vía intravenosa. Las vegetaciones son únicas o múltiples, y a veces afectan a más de una válvula. En ocasiones erosionan el miocardio subyacente y producen un absceso (**absceso anular**). Los **émbolos** pueden desprenderse de las vegetaciones en cualquier momento; como es posible que sus fragmentos lleven gran cantidad de microorganismos virulentos, a menudo se forman abscesos en los puntos donde se alojen los émbolos, lo que da lugar a secuelas del tipo de los **infartos sépticos** o los aneurismas micóticos.

Las vegetaciones de la **endocarditis subaguda** están asociadas a una destrucción valvular menor que en la aguda, aunque la distinción entre ambas formas sea borrosa. A nivel microscópico, en la EI subaguda clásica suelen contener un tejido de granulación indicativo de la curación en su base. Con el paso del tiempo es posible la aparición de fibrosis, calcificación y un infiltrado inflamatorio crónico.

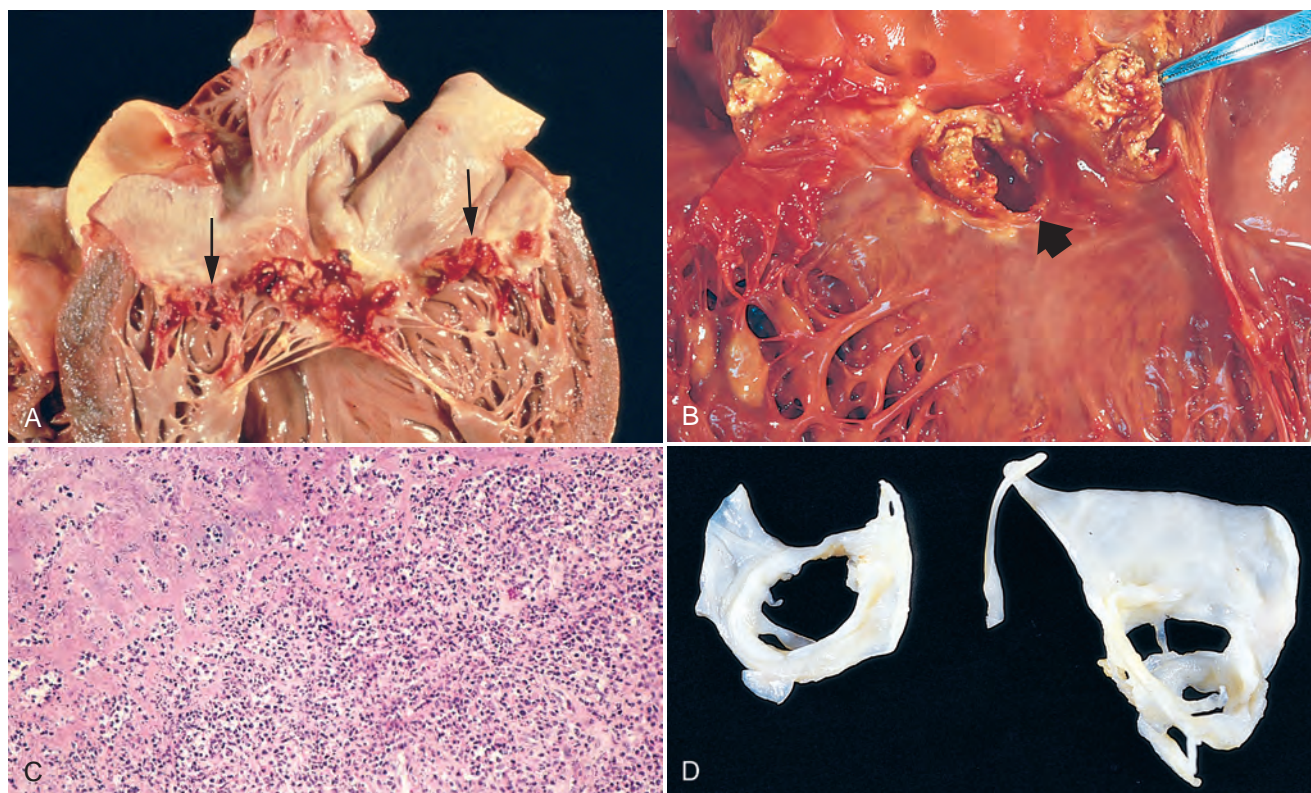


FIGURA 12-26 Endocarditis infecciosa (bacteriana). **A.** Endocarditis de la válvula mitral (subaguda, ocasionada por *Streptococcus viridans*). Las grandes vegetaciones friables están indicadas con flechas. **B.** Endocarditis aguda de una válvula aórtica bicúspide congénita (ocasionada por *Staphylococcus aureus*) con una amplia destrucción de las cúspides y absceso anular (flecha). **C.** Aspecto histológico de la vegetación de una endocarditis con abundantes células de la inflamación aguda y fibrina. Las bacterias se pusieron de manifiesto mediante la tinción tisular de Gram. **D.** Endocarditis curada, que presenta una destrucción de la válvula mitral pero sin vegetaciones activas. (C, reproducido a partir de Schoen FJ: Surgical pathology of removed natural and prosthetic heart valves. Hum Pathol 18:558, 1987.)

Características clínicas. La fiebre es el signo más constante de la EI. La endocarditis aguda debuta de una forma tempestuosa con la aparición repentina de fiebre, escalofríos, astenia y debilidad. Sin embargo, la fiebre puede ser baja o faltar, sobre todo en los ancianos, y las únicas manifestaciones serían cansancio, adelgazamiento y un síndrome pseudogripal. Por regla general, las complicaciones de la EI comienzan en las primeras semanas tras su inicio. Las hay de origen inmunitario, tal como queda ejemplificado por la glomerulonefritis ocasionada por el depósito de complejos antígeno-anticuerpo (v. capítulo 20). Los soplos están presentes en el 90% de los pacientes con una EI izquierda y se relacionan con un nuevo defecto valvular o representan una alteración preexistente. Los llamados criterios de Duke (tabla 12-8) aportan un medio de valoración estandarizado para las personas con una presunta EI que tiene en cuenta los factores predisponentes, los datos de la exploración física, los resultados del hemocultivo, las observaciones ecocardiográficas y la información de los análisis.⁸³ Su diagnóstico más rápido y su tratamiento eficaz casi han eliminado algunas de las manifestaciones clínicas de la EI de larga evolución antes frecuentes: por ejemplo, las microtromboembolias (evidentes como hemorragias subungueales lineales), las lesiones eritematosas o hemorrágicas insensibles de las palmas o las plantas (lesiones de Janeway), los nódulos subcutáneos en los pulpejos de los dedos (nódulos de Osler) y las hemorragias retinianas en los ojos (manchas de Roth).

VEGETACIONES NO INFECTADAS

Las vegetaciones no infectadas (asépticas) se originan por una endocarditis trombótica no bacteriana y por la endocarditis del lupus

eritematoso sistémico (LES), denominada endocarditis de Libman-Sacks (v. más adelante).

Endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB)

La ETNB se caracteriza por el depósito de pequeños trombos asépticos sobre las valvas de las válvulas cardíacas (v. fig. 12-27 y 12-25C). Las lesiones tienen un tamaño de 1 a 5 mm, y son únicas o múltiples siguiendo la línea de cierre de las valvas o las cúspides. Desde el punto de vista histológico están compuestas de trombos lisos fijados de forma laxa a la válvula subyacente. Las vegetaciones no son invasoras ni inducen ninguna reacción inflamatoria. Por tanto, su efecto local no suele tener importancia, aunque puede ser la fuente de émbolos sistémicos que produzcan infartos en el cerebro, el corazón o en otros puntos.

Es frecuente encontrar una ETNB en los pacientes debilitados, como los que tienen un cáncer o una sepsis y de ahí el término utilizado en el pasado de *endocarditis marasmática*. Muchas veces coexiste con trombosis venosas profundas, émbolos pulmonares u otros hallazgos indicativos de un estado subyacente de hipercoagulabilidad generalizada (v. capítulo 4). Es más, existe una sorprendente asociación con los adenocarcinomas mucinosos, que puede guardar una relación con los efectos procoagulantes del factor tisular o la mucina derivada del tumor, y la ETNB en ocasiones forma parte del síndrome de Trousseau de la tromboflebitis migratoria (v. capítulo 7). Los traumatismos endocárdicos, como en el caso de una sonda permanente, son otra circunstancia predisponente perfectamente identificada, y a menudo es posible rastrear el recorrido de los caté-

TABLA 12-8 Criterios diagnósticos para la endocarditis infecciosa***CRITERIOS ANATOMOPATOLÓGICOS**

Microorganismos en una vegetación, puestos de manifiesto mediante cultivo o examen histológico, émbolo procedente de una vegetación o absceso intracardíaco

Confirmación histológica de una endocarditis activa en una vegetación o un absceso intracardíaco

CRITERIOS CLÍNICOS**Principales**

Hemocultivo(s) positivo(s) para un microorganismo característico o constantemente positivo(s) para un microorganismo atípico

Identificación ecocardiográfica de una masa o un absceso en relación con una válvula o un implante, o separación parcial de una válvula artificial

Nuevo reflujo valvular

Secundarios

Lesión cardíaca predisponente o consumo intravenoso de drogas

Fiebre

Lesiones vasculares, como petequias arteriales, hemorragias subungueales lineales, émbolos, infartos sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, lesiones de Janeway[†]

Fenómenos inmunitarios, como glomerulonefritis, nódulos de Osler,[‡] manchas de Roth,[§] factor reumatoideo

Pruebas microbiológicas, como un cultivo positivo suelto para un microorganismo atípico

Observaciones ecocardiográficas indicativas pero no diagnósticas de endocarditis, como el agravamiento o la modificación de un soplo preexistente

*El diagnóstico según estas pautas, a menudo llamadas criterios de Duke, exige unos criterios anatomopatológicos o clínicos; si se emplean los segundos, hacen falta 2 principales, 1 principal + 3 secundarios o 5 secundarios para hacer el diagnóstico.

[†]Las lesiones de Janeway son pequeñas, eritematosas o hemorrágicas, maculares, insensibles, y están en las palmas y en las plantas, a raíz de fenómenos embólicos sépticos.

[‡]Los nódulos de Osler son pequeños, subcutáneos y sensibles, se forman en el pulpejo de los dedos o a veces en puntos más proximales de los dedos de las manos, y persisten durante horas o varios días.

[§]Las manchas de Roth son hemorragias retinianas ovaladas con un centro pálido.

Modificado de Durack DT et al: Am J Med, 96:200, 1994 and Karchmer AWW. In Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds): Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 1723.

teres de la arteria pulmonar de Swan-Ganz siguiendo la trayectoria de las lesiones trombóticas endocárdicas y valvulares derechas.

Endocarditis del lupus eritematoso sistémico (enfermedad de Libman-Sacks)

En el LES a veces se observa una valvulitis mitral y tricuspídea con vegetaciones asépticas de escaso tamaño, llamada *endocarditis de Libman-Sacks*. Las lesiones son pequeñas vegetaciones (1-4 mm de diámetro) únicas o múltiples, asépticas y de color rosa, cuyo aspecto suele ser verrugoso. Se distribuyen sobre la cara inferior de las válvulas auriculoventriculares en el endocardio valvular, en las cuerdas o en el endocardio parietal de las aurículas o los ventrículos. Desde el punto de vista histológico, las vegetaciones constan de una sustancia eosinófila fibrinosa con un granulado fino, entre cuyo contenido figuran cuerpos hematoxilínicos, restos homogéneos de núcleos dañados por anticuerpos dirigidos contra el antígeno nuclear (v. capítulo 6). Es posible la presencia de una intensa valvulitis, caracterizada por una necrosis fibrinoide del núcleo valvular que a menudo está contigua a la vegetación. Las vegetaciones activas de las valvas pueden ser difíciles de distinguir de las de una endocarditis

infecciosa (v. fig. 12-25); la fibrosis y las graves deformidades resultantes se parecen a la CR crónica y necesitan una intervención.

En el síndrome antifosfolípido (explicado en el capítulo 4) con frecuencia se dan lesiones valvulares trombóticas del corazón con vegetaciones asépticas o, casi nunca, con un engrosamiento fibroso, que como recordará, también conducen en ocasiones a un estado de hipercoagulabilidad.⁸⁴ La válvula mitral resulta afectada con mayor frecuencia que la aórtica; el reflujo es la alteración funcional habitual.

CARDIOPATÍA CARCINOIDE

La cardiopatía carcinoide es la manifestación cardíaca del síndrome sistémico ocasionado por los tumores carcinoides. Por regla general, afecta al endocardio y a las válvulas del lado derecho. Las lesiones del corazón están presentes en la mitad de los pacientes con el *síndrome carcinoide*, que se caracteriza por *rubor episódico de la piel*, *dolores cólicos abdominales*, *náuseas*, *vómitos* y *diarrea* (v. capítulo 17).

Morfología. Las lesiones cardiovasculares ligadas al síndrome carcinoide son inconfundibles y corresponden a unos engrosamientos fibrosos duros en el endocardio parecidos a placas sobre las caras internas de las cavidades cardíacas y las válvulas tricúspide y pulmonar; a veces afectan a los principales vasos sanguíneos del lado derecho, la vena cava inferior y la arteria pulmonar (fig. 12-28). Los engrosamientos similares a placas están compuestos sobre todo de células musculares lisas y escasas fibras de colágeno inmersas en una matriz de una sustancia con abundantes mucopolisacáridos ácidos. En las placas no hay fibras elásticas. Las estructuras subyacentes a ellas están intactas.

Aunque no se conocen los mecanismos de la fibrosis, parece que los síntomas y signos clínicos y anatomopatológicos guardan una relación con la elaboración por los tumores carcinoides de toda una serie de productos bioactivos, como serotonina (5-hidroxitriptamina), calcireína, bradicinina, histamina, prostaglandinas y taquicinas. Las concentraciones plasmáticas de serotonina y la excreción urinaria de su metabolito el ácido 5-hidroxiindolacético se correlacionan con la gravedad de las lesiones cardíacas en el lado derecho.

El hígado metaboliza sin problemas los mediadores bioactivos clave liberados hacia la circulación porta por los tumores carcinoides intestinales, y no llegan al corazón en una concentración elevada. Por tanto, los carcinoides digestivos (con drenaje venoso a través del sistema porta) no suelen provocar una cardiopatía carcinoide, a no ser que existan amplias metástasis hepáticas que liberen los mediadores pertinentes directamente hacia la vena cava inferior. La limitación de los cambios cardíacos al lado derecho del corazón se explica por la desactivación de la serotonina y la bradicinina durante su paso a través de los pulmones por la monoaminoxidasa presente en el endotelio de los vasos pulmonares. Por el contrario, los tumores carcinoides primarios situados en órganos ajenos al sistema porta de circulación venosa que viertan directamente hacia la vena cava inferior (p. ej., el ovario o el pulmón) pueden inducir el síndrome sin que haya metástasis hepáticas.

La manifestación cardíaca más frecuente es la insuficiencia tricuspídea, seguida de la insuficiencia valvular pulmonar, que suele asociarse a la enfermedad tricuspídea. También puede producirse una estenosis de las válvulas derechas, mientras que las valvulopatías izquierdas sólo se ven en circunstancias excepcionales, como cuando existe una persistencia del agujero oval con cortocircuito de derecha

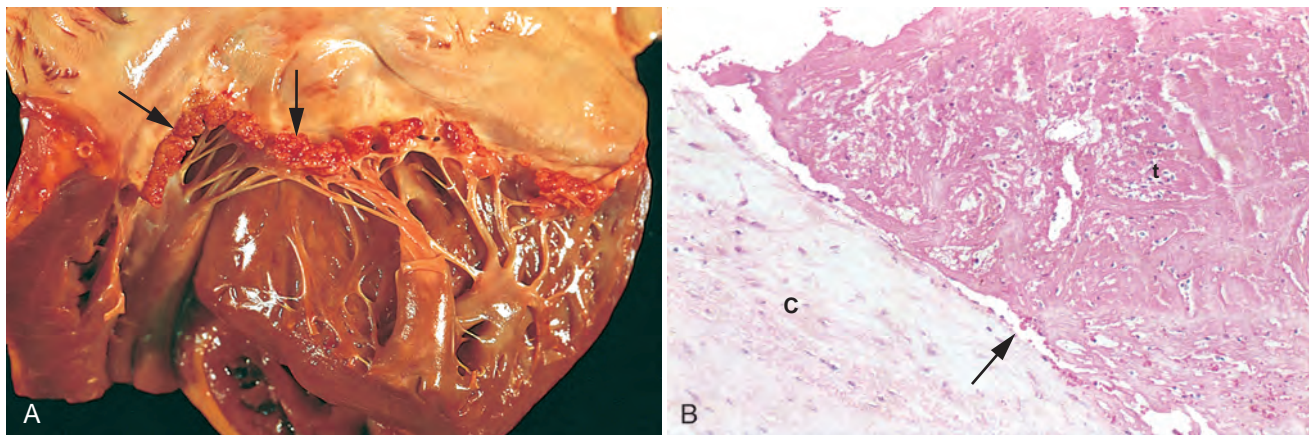


FIGURA 12-27 Endocarditis trombótica no bacteriana (ETNB). **A.** Hilera casi completa de vegetaciones trombóticas que sigue la línea de cierre de las valvas mitrales (flechas). **B.** Microfotografía de una ETNB, que muestra un trombo liso, prácticamente sin inflamación en la cúspide (c) ni en el depósito trombótico (t). El trombo sólo se encuentra fijado con holgura a la cúspide (flecha).

a izquierda o un tumor carcinoide primario o metastático en el pulmón. Se han descrito alteraciones de las válvulas izquierdas con rasgos anatomopatológicos semejantes a los observados en el síndrome carcinoide como complicaciones tras la administración de fármacos que posean actividad serotoninérgica. Entre ellos figuran la fenfluramina (parte de la combinación «fen-fen» en los anorexígenos), algunos antiparkinsonianos y la metisergida o ergotamina, utilizados para tratar las jaquecas.⁸⁵

COMPLICACIONES DE LAS VÁLVULAS ARTIFICIALES

La sustitución de las válvulas cardíacas alteradas por prótesis es una forma de tratamiento habitual y que a menudo sirve para salvar la vida del paciente.⁸⁶ Las válvulas artificiales son primordialmente de dos tipos: 1) *prótesis mecánicas*, que constan de diferentes clases de válvulas mecánicas rígidas, como las bolas en jaulas, los discos basculantes o los colgajos semicirculares articulados, que están compuestos de un material no natural, y 2) *válvulas tisulares*, en general *bioprótesis*, constituidas por un tejido animal sometido a un tratamiento químico, sobre todo tejido porcino de válvula aórtica, que

se ha mantenido en una solución de glutaraldehído diluido y a continuación se ha montado sobre un bastidor protésico.

Más o menos el 60% de los receptores de una válvula artificial sufren un problema importante ligado a la prótesis en el plazo de 10 años desde la operación. La *naturaleza* de estas complicaciones difiere según sus distintos tipos (tabla 12-9 y fig. 12-29).⁸⁷

- Las *complicaciones tromboembólicas*, por la obstrucción local de la prótesis debida a un trombo o por tromboembolias, representan el principal inconveniente de las válvulas mecánicas (v. fig. 12-29A). Su aparición exige la administración prolongada de anticoagulación en todas las personas portadoras de esta clase de válvulas, con sus riesgos concomitantes de ictus hemorrágico u otras formas graves de sangrado.
- La *endocarditis infecciosa* es una seria complicación en potencia de la valvuloplastia. Las vegetaciones de la endocarditis sobre una válvula protésica suelen situarse en la transición entre la prótesis y el tejido, y normalmente provocan la formación de un absceso anular, que con el tiempo puede dar lugar a un reflujo de sangre por filtración paravalvular si la conexión entre el tejido y la válvula protésica se disgrega. Además, las vegetaciones a veces afec-

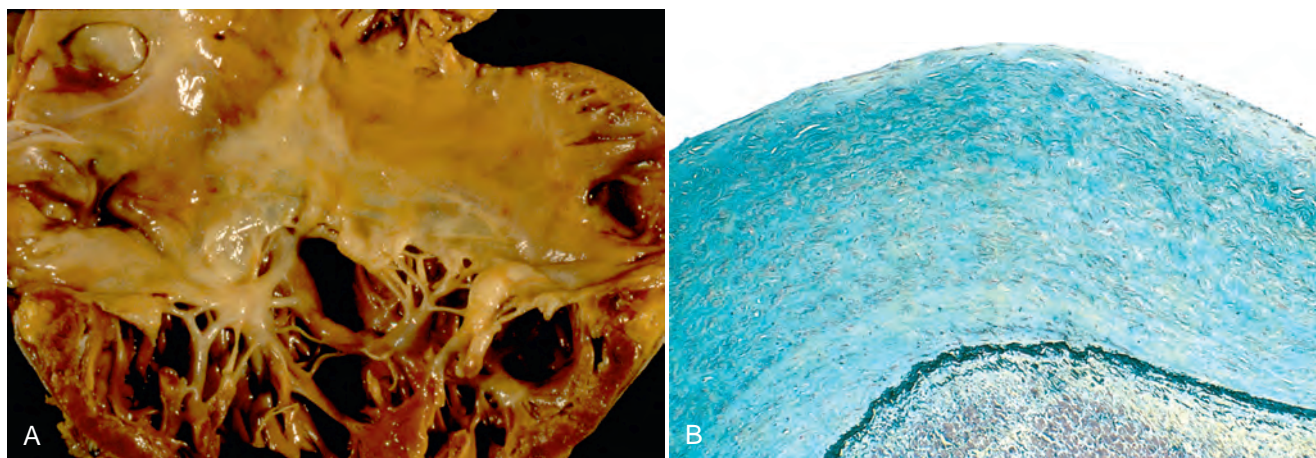


FIGURA 12-28 Cardiopatía carcinoide. **A.** Lesión fibrosa endocárdica característica que afecta al ventrículo derecho y a la válvula tricúspide. **B.** Aspecto microscópico de la cardiopatía carcinoide con un engrosamiento de la íntima. La tinción de Movat muestra el tejido elástico del miocardio (negro) bajo la lesión en la que se reconocen abundantes mucopolisacáridos ácidos (azul verdoso).

TABLA 12-9 Complicaciones de las prótesis valvulares cardíacas

Trombosis/tromboembolia
Hemorragia en relación con los anticoagulantes
Endocarditis sobre una válvula protésica
Deterioro estructural (intrínseco) Desgaste, fragmentación, fallo del vástago en las válvulas de bola, desgarró de las cúspides, calcificación
Otros tipos de disfunción Cicatrización insuficiente (fuga paravalvular), exuberante (obstrucción), desproporción, hemólisis, ruidos

tan directamente al tejido de las cúspides en una válvula bioprótesis. Los principales microorganismos que generan dichas infecciones son los contaminantes estafilocócicos de la piel (p. ej., *S. epidermidis*), *S. aureus*, estreptococos y hongos.

- El **deterioro estructural** en pocas ocasiones produce un fracaso de las válvulas mecánicas actuales. Sin embargo, las bioprótesis a menudo se vuelven insuficientes tarde o temprano, debido a su calcificación y/o desgarró (v. fig. 12-29B).⁸⁸
- Otras complicaciones son la hemólisis intravascular debida a la acción de grandes fuerzas de cizallamiento, las fugas paravalvulares originadas por una cicatrización insuficiente o la obstrucción motivada por la proliferación de tejido fibroso durante el proceso de curación.

Miocardiópatías

El término *miocardiópatía* (literalmente, enfermedad del músculo cardíaco) se emplea para describir la *enfermedad cardíaca resultante de una alteración en el miocardio*.^{89,90} Los procesos que afectan al miocardio suelen producir anomalías en el grosor de la pared cardíaca y en el tamaño de las cavidades, así como una disfunción mecánica y/o eléctrica, y van acompañados de una apreciable morbilidad y morta-

lidad. Aunque la disfunción miocárdica duradera secundaria a una isquemia, los trastornos valvulares o la hipertensión pueden provocar una disfunción ventricular (v. apartados anteriores de este capítulo), no se considera miocardiópatía a ninguna de estas entidades.

Las manifestaciones clínicas asociadas a las miocardiópatías quedan restringidas al corazón o pueden formar parte de un cuadro sistémico generalizado; en cualquiera de estas situaciones, la disfunción cardíaca constituye un problema clave. Las miocardiópatías *primarias* son enfermedades limitadas predominantemente al músculo cardíaco, mientras que en las *secundarias* la participación del miocardio es un componente de un padecimiento sistémico o multiorgánico. En la mayoría de los casos se conoce bien el mecanismo por el que un problema ajeno al corazón lo afecta. En otras ocasiones, como en la diabetes, la patogenia de la disfunción cardíaca resulta menos evidente.⁹¹ Un gran avance para entender las miocardiópatías deriva de la creciente percepción de que en muchas circunstancias tienen una causa genética subyacente,^{91,92} que comentaremos al examinar sus principales categorías.

Las miocardiópatías de distintos orígenes pueden mostrar una imagen morfológica similar, y un facultativo que tropiece con una persona enferma del miocardio normalmente ignora su causa subyacente. De ahí que el planteamiento clínico quede determinado en buena medida por cuál de los tres patrones clínico, funcional y anatomopatológico está presente (fig. 12-30 y tabla 12-10): 1) miocardiópatía dilatada (MCD); 2) miocardiópatía hipertrófica (MCH), o 3) miocardiópatía restrictiva. Otra forma infrecuente de miocardiópatía, la falta de compactación ventricular izquierda, se caracteriza por un aspecto «esponjoso» inconfundible en el miocardio del ventrículo izquierdo. Este trastorno congénito muchas veces está vinculado a una insuficiencia cardíaca o a arritmias más otros síntomas clínicos; su diagnóstico se realiza en los niños o en los adultos, como un hallazgo aislado o ligado a otras cardiopatías congénitas, como la cardiopatía congénita cianótica compleja.⁹³ Las mutaciones genéticas que perturban el funcionamiento de los canales iónicos en el miocardio también se han incluido en las clasificaciones recientes de las miocardiópatías primarias (este grupo de dolencias se ha tratado en el contexto de la muerte súbita cardíaca). Para los objetivos de esta exposición, la miocardiópatía ventricular derecha arrit-

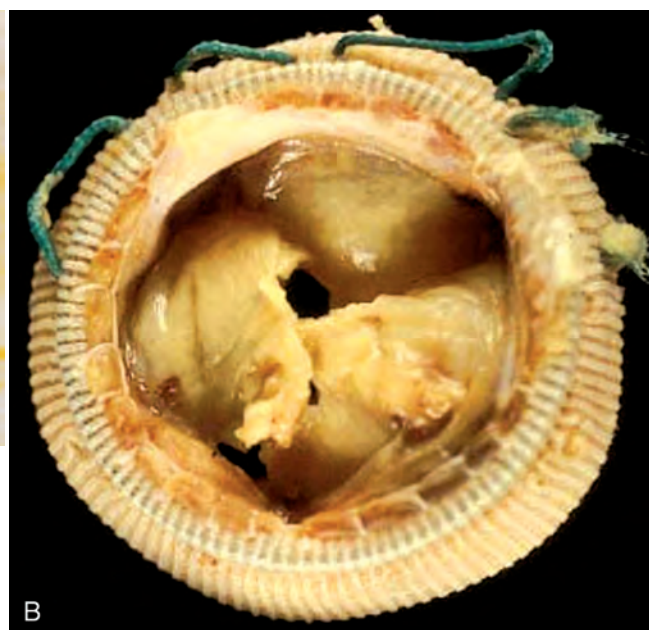


FIGURA 12-29 Complicaciones de las válvulas cardíacas artificiales. **A.** Trombosis de una válvula protésica mecánica. **B.** Calcificación con desgarró secundario de una válvula cardíaca bioprótesis de origen porcino, observada desde el lado de entrada.

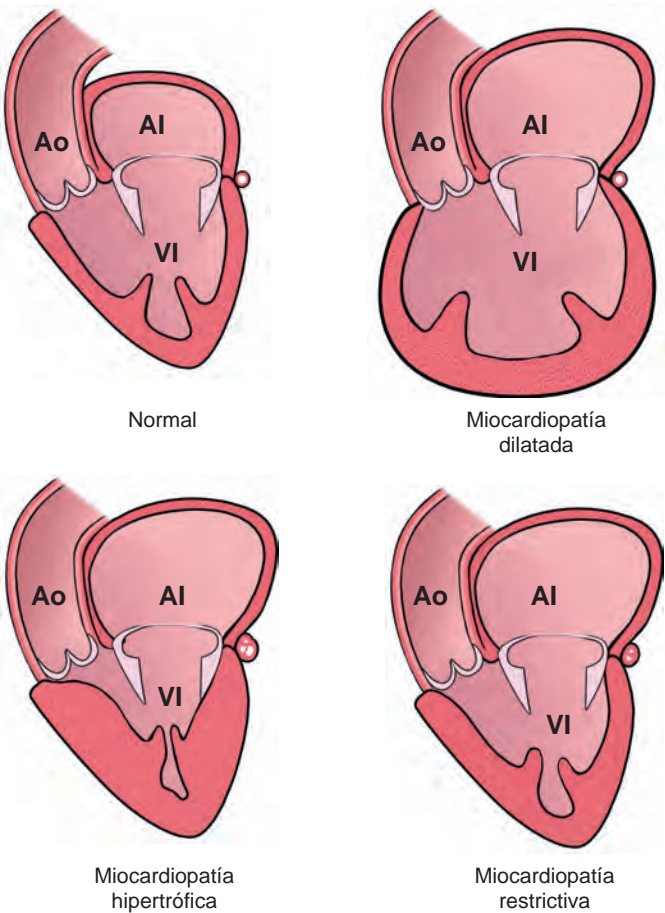


FIGURA 12-30 Representaciones de las tres formas características de enfermedad miocárdica. AI, aurícula izquierda; Ao, aorta; VI, ventrículo izquierdo.

mógena (displasia ventricular derecha arritmógena), expuesta más abajo, se considera una variante de la MCD.

Dentro de los patrones hemodinámicos de la disfunción miocárdica, hay todo un espectro de gravedad clínica, y a menudo se produce una coincidencia parcial entre el cuadro clínico de los distintos grupos. Más aún, cada uno de estos patrones puede ser idiopático o

deberse a alguna de las numerosas causas específicas identificables (tabla 12-11).

Las *biopsias endomiocárdicas* se emplean en el diagnóstico y el tratamiento de las personas con una enfermedad del miocardio y en los receptores de los trasplantes de corazón.^{94,95} Su realización implica la introducción de un dispositivo (llamado *bioptomo*) por vía transvenosa en el lado derecho del corazón y la utilización de sus pinzas para cortar un pequeño fragmento del miocardio septal, para su análisis posterior por un anatomopatólogo.

MIOCARDIOPATÍA DILATADA

El término *miocardiopatía dilatada* (MCD) se aplica a una forma de miocardiopatía caracterizada por una *dilatación progresiva del corazón* y una *disfunción contráctil (sistólica)*, en general con una hipertrofia simultánea. A veces se llama miocardiopatía congestiva.

Morfología. En la MCD el corazón suele estar agrandado, pesa más (a menudo el doble o el triple de lo normal) y tiene una consistencia blanda, debido a la dilatación de todas las cavidades (fig. 12-31). Los trombos parietales son frecuentes y son una fuente posible de tromboémbolos. No existen alteraciones valvulares primarias, y cuando hay una insuficiencia mitral (o tricuspídea), se relaciona con la dilatación sufrida por la cavidad ventricular izquierda (o derecha) (insuficiencia funcional). Las arterias coronarias no presentan estrecheces apreciables o las obstrucciones presentes no bastan para explicar el grado de disfunción cardíaca.

Las alteraciones histológicas de la MCD son inespecíficas y no suelen señalar hacia ningún agente causal concreto. Es más, la intensidad de los cambios morfológicos no tiene por qué reflejar el grado de disfunción ni el pronóstico del paciente. La mayor parte de los miocitos están hipertrofiados con núcleos de mayor tamaño, pero algunos se encuentran atenuados, estirados y son irregulares. La fibrosis intersticial y endocárdica adquiere una magnitud variable, y pequeñas cicatrices subendocárdicas pueden sustituir a células aisladas o a grupos celulares, tal vez como manifestación de la curación tras una necrosis isquémica previa de los miocitos ocasionada por el desequilibrio entre la perfusión y las necesidades, propiciado por la hipertrofia.

TABLA 12-10 Miocardiopatía y disfunción indirecta del miocardio: patrones funcionales y causas				
Patrón funcional	Fracción de eyección el ventrículo izquierdo*	Mecanismos de la insuficiencia cardíaca	Causas del fenotipo	Disfunción indirecta del miocardio (que imita una miocardiopatía)
Dilatada	<40%	Deterioro de la contractilidad (disfunción sistólica)	Genética; alcohol; parto; miocarditis; hemocromatosis; anemia crónica; doxorubicina; sarcoidosis; idiopática	Cardiopatía isquémica; cardiopatía valvular; cardiopatía hipertensiva; cardiopatía congénita
Hipertrófica	50-80%	Deterioro de la distensibilidad (disfunción diastólica)	Genética; ataxia de Friedreich; tesaurismosis; recién nacidos de madre diabética	Cardiopatía hipertensiva; estenosis valvular aórtica
Restrictiva	45-90%	Deterioro de la distensibilidad (disfunción diastólica)	Amiloidosis; fibrosis por radiación; idiopática	Constricción pericárdica

*Lo normal es alrededor del 50-65%.

TABLA 12-11 Situaciones asociadas a las enfermedades musculares del corazón**INFECCIONES CARDÍACAS**

Virus
Clamidas
Rickettsias
Bacterias
Hongos
Protozoos

TÓXICOS

Alcohol
Cobalto
Catecolaminas
Monóxido de carbono
Litio
Hidrocarburos
Arsénico
Ciclofosfamida
Doxorrubicina y daunorrubicina

PROCESOS METABÓLICOS

Hipertiroidismo
Hipotiroidismo
Hiperpotasemia
Hipopotasemia
Carencia nutritiva (proteínas, tiamina, otras avitaminosis)
Hemocromatosis

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Ataxia de Friedreich
Distrofia muscular
Atrofias congénitas

TESAURISMOSIS Y OTROS TRASTORNOS POR DEPÓSITO

Síndrome de Hunter-Hurler
Glucogenosis
Enfermedad de Fabry
Amiloidosis

TRASTORNOS INFILTRANTES

Leucemia
Carcinomatosis
Sarcoidosis
Fibrosis por radiación

ALTERACIONES INMUNITARIAS

Miocarditis (diversas formas)
Rechazo de un trasplante

Patogenia. Aunque muchas personas con MCD tienen una forma familiar (genética), también se pueden asociar a diversas agresiones adquiridas del miocardio o a la interacción entre la genética y el medio que en definitiva produce un patrón anatomoclínico semejante.⁹⁶ Entre ellas figuran las siguientes: 1) miocarditis (un trastorno inflamatorio que precede a la aparición de la miocardiopatía, al menos en algunos casos, y a veces está ocasionado por infecciones víricas); 2) toxicidad (que incluye los efectos secundarios de los antineoplásicos y el alcoholismo crónico, antecedente que se obtiene en el 10-20% de los pacientes), y 3) parto. Cada uno de estos grupos se resume en la figura 12-32 y se describe a continuación.

- **Influencias genéticas.** En el 20-50% de los casos, la MCD es familiar y está originada por alteraciones genéticas hereditarias.⁹⁷ En sus formas genéticas, la herencia autosómica dominante es el patrón predominante; la herencia ligada al cromosoma X, autosómica recesiva y mitocondrial es menos frecuente. Las anomalías genéticas identificadas como causas de MCD familiar en el hom-

bre afectan más a menudo a los genes que codifican proteínas del citoesqueleto expresadas por los miocitos (fig. 12-33).⁹⁸ En algunas familias hay deleciones en genes mitocondriales, lo que provoca problemas de la fosforilación oxidativa; en otras existen mutaciones en genes correspondientes a enzimas que participan en la β -oxidación de los ácidos grasos.⁹⁹ Los defectos mitocondriales es más habitual que provoquen MCD en los niños. La presentación típica de la MCD ligada al cromosoma X sucede en la época de la adolescencia o al comenzar la tercera década de la vida y suele progresar con rapidez. Esta miocardiopatía ligada al cromosoma X está asociada a mutaciones en el gen que codifica la distrofina, una proteína citoesquelética vinculada a la membrana celular que desempeña una función decisiva en la conexión entre el citoesqueleto interno y la matriz extracelular; recuerde que la distrofina sufre mutaciones en la mayoría de las miopatías estriadas más corrientes (es decir, las distrofias musculares de Duchenne y de Becker, v. capítulo 27). Algunos pacientes y familias con mutaciones en el gen de la distrofina tienen una MCD como cuadro clínico primordial. Otras formas de MCD guardan una relación con las mutaciones en los genes que codifican la actina α cardíaca (que enlaza el sarcómero con la distrofina), la desmina y las proteínas de la lámina nuclear, laminina A y C. Curiosamente, y tal vez como consecuencia del origen embrionario común entre los miocitos contráctiles y los elementos de conducción, las perturbaciones congénitas de la conducción también pueden acompañarse de una MCD.¹⁰⁰

- **Miocarditis.** Los estudios clínicos que recurren a las biopsias endomiocárdicas secuenciales han puesto de manifiesto la progresión desde una miocarditis a una MCD; en otros trabajos, se han detectado *ácidos nucleicos víricos* de los virus de Coxsackie y otros enterovirus en el miocardio de pacientes con MCD. Esto indica que, como mínimo en algunos casos, la MCD es una consecuencia de la miocarditis. La miocarditis se estudia con mayor detalle a continuación.
- **Alcohol y otros tóxicos.** El *consumo excesivo de alcohol* está profundamente ligado a la aparición de una MCD, lo que plantea la posibilidad de que la toxicidad por el etanol (v. capítulo 9) o un trastorno carencial secundario sean la causa de la lesión miocárdica.¹⁰¹ El alcohol o sus metabolitos (sobre todo el acetaldehído) ejercen un efecto tóxico directo sobre el miocardio; sin embargo, ningún rasgo morfológico sirve para distinguir la *miocardiopatía alcohólica* de una MCD por cualquier otra causa. Además, el alcoholismo crónico puede estar vinculado a una falta de tiamina que dé lugar a la cardiopatía del beriberi (también indistinguible de la MCD (v. capítulo 9). Aun en otros casos una *agresión tóxica* no alcohólica está en el origen de la insuficiencia miocárdica. Una importancia especial en este último grupo la tiene el daño miocárdico ocasionado por determinados antineoplásicos, como doxorrubicina, que se analiza más adelante. En el pasado, el cobalto también ha producido MCD.
- **Parto.** Una forma especial de MCD, llamada *miocardiopatía del parto*, puede producirse al final de la gestación o durante varias semanas o meses del puerperio. Su origen no se conoce bien, aunque probablemente sea multifactorial.¹⁰² Como causas se ha propuesto la hipertensión gravídica, la sobrecarga de volumen, las carencias nutritivas, otras perturbaciones metabólicas o una reacción inmunitaria todavía escasamente caracterizada. Las investigaciones recientes hacen pensar en una relación entre el incremento de las concentraciones de un producto de degradación antiangiogénico de la hormona prolactina (que aumenta en fases tardías del embarazo) y la miocardiopatía del parto.¹⁰³

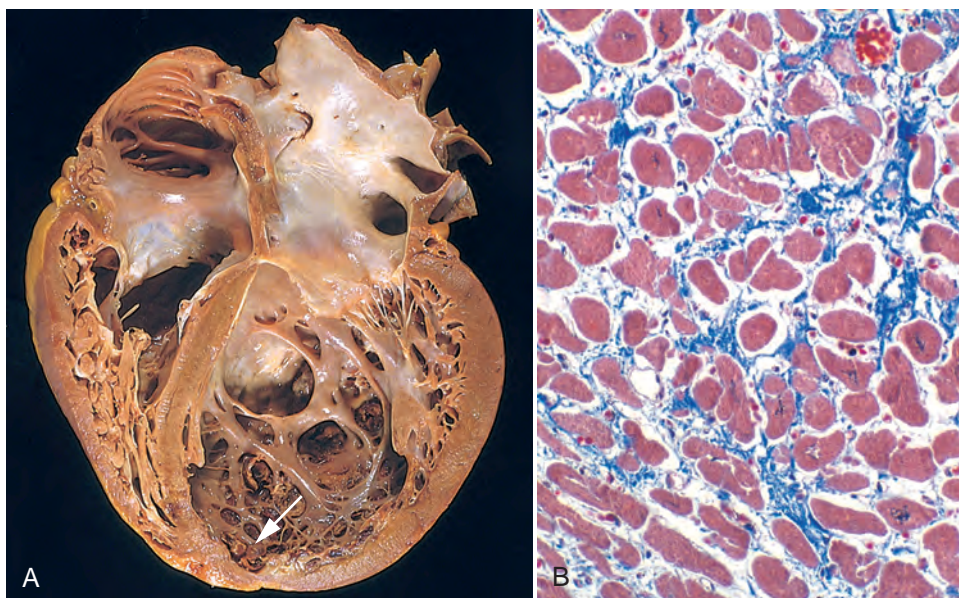


FIGURA 12-31 Miocardiopatía dilatada. **A.** La dilatación y la hipertrofia de las cuatro cavidades resultan evidentes. Existe un trombo parietal granuloso (flecha) en la punta del ventrículo izquierdo (a la derecha en esta imagen apical de las cuatro cavidades). Las arterias coronarias estaban permeables. **B.** Corte histológico que pone de manifiesto una hipertrofia variable de los miocitos y fibrosis intersticial (el colágeno queda realzado en azul mediante esta tinción de tricrómico de Masson).

El bloqueo de la secreción de prolactina mediante la bromocriptina en modelos con ratones evita la miocardiopatía del parto, lo que indica una posible estrategia terapéutica innovadora.

Características clínicas. La MCD puede darse a cualquier edad, incluso en la infancia, pero afecta más a menudo a las personas que

tienen entre 20 y 50 años. Aparece con los signos y síntomas de una ICC de lenta evolución, como la disnea, la facilidad para cansarse y la escasa capacidad para hacer ejercicio. En su etapa final, los pacientes muchas veces tienen una fracción de eyección inferior al 25% (lo normal es del 50 al 65%). El 50% fallecen en un plazo de 2 años,

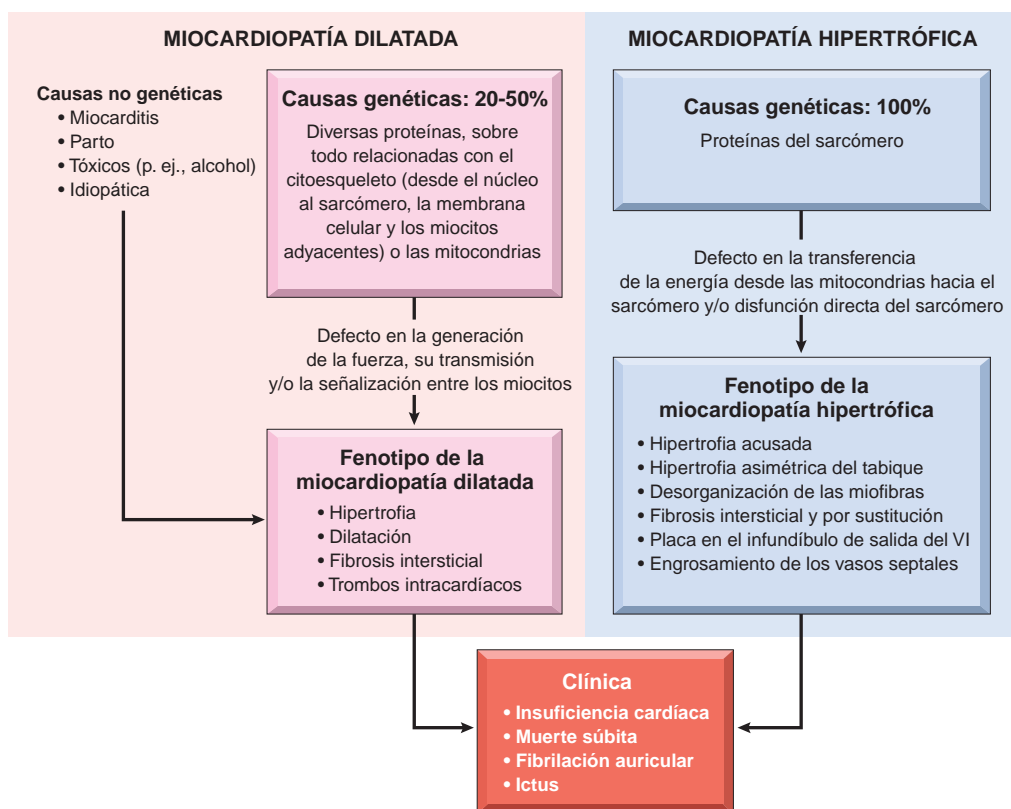


FIGURA 12-32 Causas y consecuencias de las miocardiopatías dilatada e hipertrófica. Algunas miocardiopatías dilatadas y prácticamente todas las hipertróficas son de origen genético. Las causas genéticas de la miocardiopatía dilatada consisten en mutaciones de cualquiera de una gran variedad de proteínas, con predominio de las citoesqueléticas, pero también del sarcómero, las mitocondrias y la membrana nuclear. Por el contrario, los genes mutados que provocan una miocardiopatía hipertrófica codifican proteínas del sarcómero. Aunque estas dos formas de miocardiopatía son muy diferentes en sus fundamentos subcelulares y sus fenotipos morfológicos, comparten todo un conjunto de complicaciones clínicas en común. VI, ventrículo izquierdo.

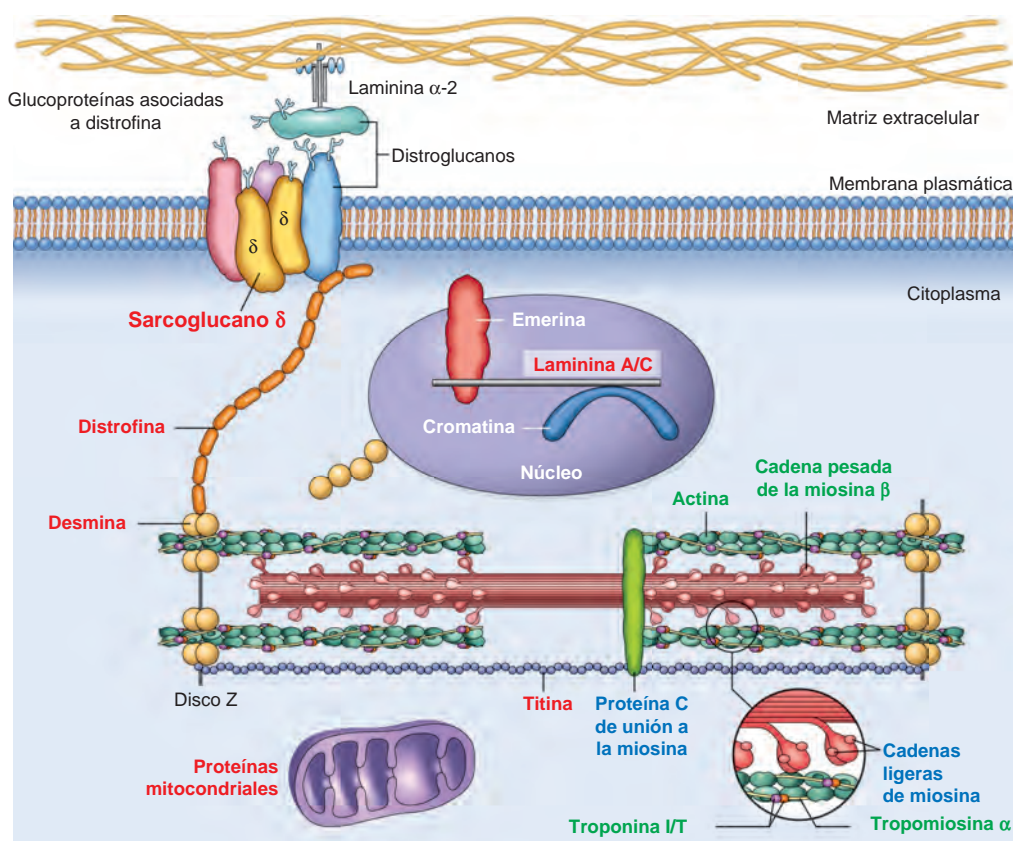


FIGURA 12-33 Esquema de un miocito, que muestra las proteínas clave con mutaciones en la miocardiopatía dilatada (rojo), en la hipertrófica (azul) o en ambas (verde).

y sólo el 25% sobreviven más de 5 años, pero algunos casos con una grave dolencia mejoran de manera inesperada con el tratamiento. Son frecuentes la insuficiencia mitral secundaria y los ritmos cardíacos anormales. La muerte suele achacarse a una insuficiencia cardíaca progresiva o a una arritmia, y puede ocurrir repentinamente. También es posible una embolia al liberarse un trombo intracardíaco. Es habitual recurrir al trasplante de corazón, y a algunos pacientes les resulta beneficioso recibir una ayuda ventricular prolongada. Curiosamente, en determinadas circunstancias la asistencia mecánica al corazón produce una regresión duradera de la disfunción cardíaca.¹⁰⁴

Miocardiopatía ventricular derecha arritmógena (displasia ventricular derecha arritmógena)

La *miocardiopatía ventricular derecha arritmógena (MVDA)*, o *displasia ventricular derecha arritmógena*, es una enfermedad hereditaria del músculo cardíaco que provoca una insuficiencia ventricular derecha y diversos trastornos del ritmo, sobre todo taquicardia o fibrilación ventricular capaz de provocar la muerte súbita, fundamentalmente entre los jóvenes.¹⁰⁵ También puede participar el lado izquierdo, con una insuficiencia ventricular izquierda. En el aspecto estructural, la pared del ventrículo derecho está muy adelgazada debido a la desaparición de los miocitos, con amplia infiltración adiposa y fibrosis (fig. 12-34). El proceso parece tener una herencia autosómica dominante con una penetrancia variable. Apparentemente, la enfermedad guarda una relación con un defecto en las proteínas de adhesión celular presentes en los desmosomas, que vinculan los miocitos cardíacos adyacentes. El *síndrome de Naxos* es una alteración caracterizada por una miocardiopatía ventricular derecha arritmógena con hiperqueratosis de las superficies cutáneas palmares

y plantares, ligada a las mutaciones del gen que codifica la placoglobina.¹⁰⁶

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) se caracteriza por una *hipertrofia del miocardio*, una escasa distensibilidad del miocardio en el ventrículo izquierdo que *provoca un llenado diastólico anormal*, y más o menos en un tercio de los casos, una *obstrucción intermitente al flujo de salida ventricular*. Esta es la causa primordial de hipertrofia en el ventrículo izquierdo sin explicación por otras entidades clínicas o anatomopatológicas.¹⁰⁷ Tal como se expone más abajo, la MCH está ocasionada por mutaciones en los genes que codifican las proteínas del sarcómero. Dado que la incidencia de la hipertrofia cardíaca idiopática está alrededor de 1 por 500 casos, la MCH puede ser el trastorno cardiovascular más frecuente originado por mutaciones de un solo gen. El corazón posee unas paredes gruesas, pesa más y presenta *hipercontractilidad*, en abierto contraste con el corazón blando y con *hipocontractilidad* de la MCD. La MCH genera básicamente una disfunción diastólica; la actividad sistólica suele permanecer conservada. Las dos enfermedades más corrientes que deben distinguirse de la MCH en la clínica son las enfermedades por depósito en el corazón (p. ej., la amiloidosis o la enfermedad de Fabry) y la cardiopatía hipertensiva combinada a una hipertrofia septal subaórtica relacionada con la edad (v. «Cardiopatía hipertensiva»). A veces, una estenosis aórtica subvalvular congénita o valvular también puede imitar una MCH.

Morfología. El rasgo fundamental de la MCH es una enorme hipertrofia del miocardio, normalmente sin dilatación

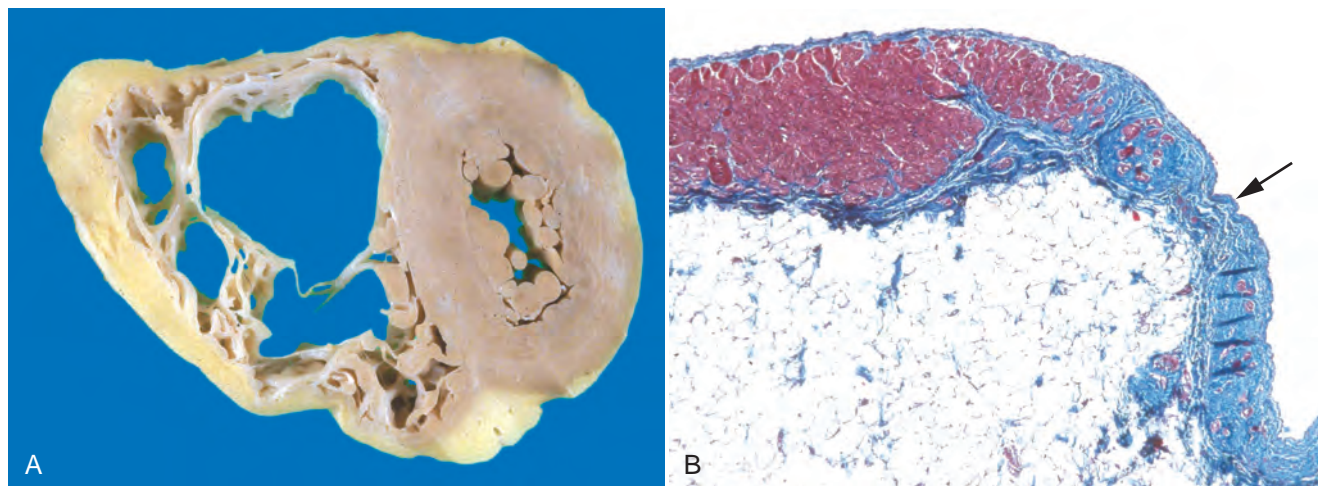


FIGURA 12-34 Miocardiopatía ventricular derecha arritmógena. **A.** Fotografía macroscópica que muestra la dilatación del ventrículo derecho y la sustitución casi transparietal de su pared libre por grasa y fibrosis. El ventrículo izquierdo tiene una configuración prácticamente normal. **B.** Corte histológico de la pared libre del ventrículo derecho, que pone de manifiesto la aparición de fibrosis (azul, *flecha*) y grasa en vez de miocardio (rojo) (tinción tricrómica de Masson).

ventricular (fig. 12-35). Su patrón clásico consiste en un engrosamiento desproporcionado del tabique interventricular en comparación con la pared libre del ventrículo izquierdo (en una proporción superior a 1:3), denominada a menudo hipertrofia septal asimétrica. Sin embargo, más o menos en el 10% de los casos la hipertrofia es simétrica por todo el corazón. Al corte transversal, la cavidad ventricular pierde su forma habitual redonda u ovoidea y puede quedar comprimida adoptando una configuración «de tipo plátano» porque el tabique interventricular está abombado hacia la luz (v. fig. 12-35A). Aunque todo el tabique esté afectado por una notable hipertrofia, en general es más destacada en la región subaórtica. Con frecuencia hay un engrosamiento del endocardio o la formación de una placa parietal en el infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo, y un espesamiento de la valva mitral anterior. Estos dos datos son el resultado del contacto entre la valva mitral anterior y el tabique durante la sístole ventricular, y guardan una correlación con la obstrucción funcional

mesosistólica del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo puesta de manifiesto mediante la ecocardiografía.

Los rasgos histológicos más importantes que presenta el miocardio en la MCH son los siguientes: 1) amplia hipertrofia de los miocitos hasta un grado desacostumbrado en otros procesos, con diámetros transversales muchas veces superiores a $40\ \mu\text{m}$ (los normales están en torno a $15\ \mu\text{m}$); 2) desorganización caprichosa de los haces de miocitos, de estas células y de los elementos contráctiles en los sarcómeros dentro de ellas (llamada **desorganización de las miofibrillas**), y 3) fibrosis intersticial y por sustitución (v. fig. 12-35B).

Patogenia. La MCH está originada por mutaciones en cualquiera de los diversos genes que codifican las proteínas del sarcómero.¹⁰⁸ En la mayoría de los casos, el patrón de transmisión es autosómico dominante con una penetrancia variable. Los demás casos parecen esporá-

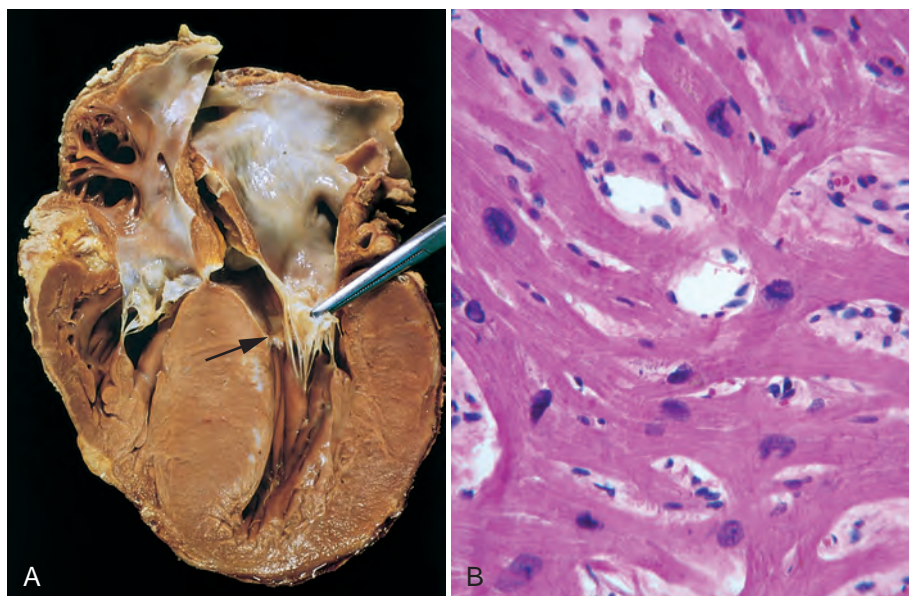


FIGURA 12-35 Miocardiopatía hipertrófica con hipertrofia asimétrica del tabique. **A.** El músculo septal se abomba hacia el infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo, y la aurícula izquierda crece de tamaño. La valva mitral anterior se ha separado del tabique para dejar ver una placa endocárdica fibrosa (*flecha*) (v. el texto). **B.** Aspecto histológico que pone de manifiesto desorganización, una hipertrofia extrema y ramificación de los miocitos, así como la característica fibrosis intersticial (el colágeno está azul en esta tinción tricrómica de Masson).

dicos. En la MCH se han descubierto más de 400 mutaciones diferentes en nueve genes distintos, la mayoría mutaciones de sentido erróneo. Las más habituales están en el gen correspondiente a la cadena pesada de la miosina β (HCM- β), seguido en orden de frecuencia por los de la TnT cardíaca, tropomiosina α y proteína C de unión a la miosina (MYBP-C). Las mutaciones de HCM- β , MYBP-C y TnT explican del 70 al 80% de todas las MCH. Dos familias aquejadas distintas pueden tener mutaciones diferentes que afecten a la misma proteína. Por ejemplo, se conocen alrededor de 50 mutaciones de la HCM- β que generan una MCH. El pronóstico de esta enfermedad varía mucho y guarda una estricta correlación con ciertas mutaciones específicas. Aunque está claro que estos defectos genéticos resultan decisivos en la etiología de la MCH, todavía se sabe poco sobre la secuencia de acontecimientos que llevan desde las mutaciones hasta la enfermedad. Para complicar aún más las cosas, los cambios de determinados genes, representados en la figura 12-33, pueden dar lugar a una MCH y una MCD.

Características clínicas. La anomalía fisiológica básica de la MCH es el descenso del volumen sistólico debido a una *perturbación del llenado diastólico, que deriva de la reducción en el tamaño de la cavidad y en la distensibilidad de un ventrículo izquierdo enormemente hipertrofiado*. Además, aproximadamente el 25% de los pacientes con MCH muestran una obstrucción dinámica en la salida del ventrículo izquierdo. La limitación del gasto cardíaco y el aumento secundario de la presión venosa pulmonar provocan una disnea de esfuerzo. La auscultación revela un *soplo sistólico de eyección áspero*, generado por la obstrucción del flujo de salida ventricular cuando la valva mitral anterior se acerca al tabique ventricular durante la sístole. Como consecuencia de la gran hipertrofia, las elevadas presiones de la cavidad ventricular izquierda y la alteración habitual de las arterias intraparietales, suele producirse una isquemia miocárdica focal, incluso aunque no haya una arteriopatía coronaria simultánea; así pues, el dolor anginoso es infrecuente. Los principales problemas clínicos de la MCH son la fibrilación auricular, la formación de trombos parietales que conduzcan a una embolia y un posible ictus, la insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento, las arritmias ventriculares y, no pocas veces, la muerte súbita, sobre todo en algunas familias afectadas. En concreto, la MCH es una de las causas más comunes de muerte súbita sin ninguna otra explicación en los deportistas jóvenes.¹⁰⁹

La evolución natural de la MCH es muy variable. A la mayoría de los pacientes les puede beneficiar un tratamiento con fármacos que disminuyan la frecuencia cardíaca y la contractilidad, como los β -bloqueantes. También puede sacarse algún provecho si se reduce la masa del tabique, lo que mitiga la obstrucción en el infundíbulo de salida. La manera de conseguirlo consiste en la resección quirúrgica de músculo o en la provocación de un infarto septal bajo un estricto control, que se logra mediante la infusión de alcohol a través de un catéter.

Tal como se expuso antes, la MCH es una enfermedad ocasionada por mutaciones en las proteínas del sarcómero, y la MCD en general está ligada a una alteración en las proteínas del citoesqueleto (v. fig. 12-33). La MCD parece una enfermedad dependiente de un problema en la generación de la fuerza, su transmisión o la señalización de los miocitos. Antigüamente, la MCH se ha tomado como un trastorno de los sarcómeros que perturba el funcionamiento del corazón y propicia una hipertrofia como respuesta compensadora. Sin embargo, los datos más recientes indican que puede proceder de un defecto en la transmisión de la energía desde su fuente de origen (las mitocondrias) hasta su punto de empleo (los sarcómeros), lo que deriva en una falta de energía a nivel subcelular. Pese a estas diferencias etiológicas, existen unos cuantos denominadores comunes mecánicos y anatomoclinicos entre la MCH y las formas genética y adquirida de la MCD, tal como se resume en la figura 12-32.

MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

La miocardiopatía restrictiva es un trastorno caracterizado por un *descenso básico de la distensibilidad ventricular, que deteriora el llenado ventricular durante la diástole*. Como la actividad contráctil (sistólica) del ventrículo izquierdo no suele estar afectada, la anomalía funcional puede confundirse con la de una pericarditis constrictiva o una MCH.¹¹⁰ La miocardiopatía restrictiva es idiopática o está asociada a distintas enfermedades o procesos relacionados con el miocardio, sobre todo la fibrosis por radiación, la amiloidosis, la sarcoidosis, los tumores metastásicos o el depósito de metabolitos acumulados por alguna enzimopatía congénita.

Morfología. Los ventrículos tienen un tamaño más o menos normal o están un poco aumentados, sus cavidades no están dilatadas y el miocardio mantiene una consistencia firme y no es distensible. A menudo se observa una dilatación biauricular. A nivel microscópico, puede no haber más que una fibrosis intersticial focal o difusa, de dimensiones mínimas o amplias. Sin embargo, la biopsia endomiocárdica revelará con frecuencia una causa específica. Uno de estos subgrupos importantes es la amiloidosis (descrita más adelante).

Otros cuadros de carácter restrictivo exigen una breve mención. La *fibrosis endomiocárdica* es básicamente una enfermedad de los niños y los jóvenes en África y otras regiones tropicales, caracterizada por una fibrosis del endocardio y el subendocardio ventricular que se extiende desde la punta hacia arriba, y muchas veces afecta a las válvulas tricúspide y mitral. El tejido fibroso reduce notablemente el volumen y la distensibilidad de las cavidades correspondientes, lo que produce un defecto funcional de tipo restrictivo. En ocasiones se forman trombos parietales ventriculares, y en última instancia hay indicios de que el tejido fibroso deriva de su organización. No se conocen las causas de su aparición.

La *endomiocarditis de Loeffler* también da lugar a una fibrosis endomiocárdica, con grandes trombos parietales como rasgo típico. Su aspecto morfológico es similar al de la enfermedad tropical, pero además de los cambios cardíacos, suele haber una eosinofilia periférica (es decir, una elevación de los eosinófilos en la sangre) más infiltrados eosinófilos en otros órganos. Se ha planteado que la emisión de productos tóxicos desde estas células, en especial la proteína básica mayor, estimula la necrosis endomiocárdica, seguida por una cicatrización de la zona necrótica, con la acumulación de capas de trombos en el endocardio y por último su organización. Hoy en día se admite que algunos pacientes con endomiocarditis de Loeffler tienen un síndrome mieloproliferativo vinculado a reordenamientos cromosómicos que afectan a los genes PDGFR α o PDGFR β (v. capítulo 13). Estos reordenamientos producen genes de fusión que codifican tirosina cinasas de PDGFR constitutivamente activas. El tratamiento de los pacientes con el inhibidor de tirosina cinasa imatinib ha conseguido remisiones hematológicas, asociadas a una reversión de la endomiocarditis, que de lo contrario suele ser mortal en poco tiempo.

La *fibroelastosis endocárdica* es una cardiopatía infrecuente de origen incierto, caracterizada por un engrosamiento fibroelástico focal o difuso que a menudo afecta al endocardio parietal del ventrículo izquierdo. Es más habitual durante los 2 primeros años de la vida, y más o menos en la tercera parte de los casos va acompañada por una obstrucción de la válvula aórtica u otras anomalías cardíacas congénitas. Su forma difusa puede ser la responsable de una descompensación cardíaca rápida y progresiva que lleve a la muerte.

MIOCARDITIS

Bajo la designación de miocarditis queda encuadrado un grupo dispar de entidades patológicas en las que los microorganismos infecciosos y/o un proceso inflamatorio causan una lesión en el miocardio.¹¹¹ Hay que distinguir estos trastornos de dolencias como la cardiopatía isquémica, en las que un daño ocasionado por otros mecanismos genera una inflamación de manera secundaria.

Etiología y patogenia. En EE. UU., las *infecciones víricas* son la causa más frecuente de miocarditis. La mayoría de los casos probablemente correspondan a los *virus Coxsackie A y B* y otros enterovirus. Entre sus agentes etiológicos menos habituales figuran el citomegalovirus, el VIH y una gran cantidad de otros gérmenes (enumerados en la tabla 12-12). A veces es posible identificar al virus en cuestión por medio de estudios serológicos o, en épocas recientes, por la detección de los ácidos nucleicos víricos (ADN o ARN) en las biopsias del miocardio. No está claro si los virus provocan la lesión miocárdica directamente o inducen una respuesta inmunitaria de carácter destructivo.

Aparte de los virus, hay otros agentes importantes que originan una miocarditis infecciosa, en especial el protozoo *Trypanosoma cruzi*, el causante de la enfermedad de Chagas.¹¹² La enfermedad de Chagas es endémica en algunas regiones de Sudamérica; en la mayoría de las personas infectadas el miocardio está alterado. Alrededor del 10% de los pacientes mueren durante una crisis intensa; otros desarrollan una miocarditis crónica por mecanismos inmunitarios que puede evolucionar hacia una insuficiencia cardíaca en un plazo de 10 a 20 años. La triquinosis es la helmintiasis más frecuente ligada a una miocarditis. Algunas parasitosis, como la toxoplasmosis, e infecciones bacterianas, como la enfermedad de Lyme y la difteria, también llegan a producir una miocarditis. En el caso de la miocarditis diftérica, las toxinas emitidas por *Corynebacterium diphtheriae* parecen ser las responsables del daño miocárdico. La miocarditis está presente aproximadamente en el 5% de los pacientes con enfermedad de Lyme, un proceso sistémico debido a una bacteria, la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* (v. capítulo 8). En estas circunstancias, se manifiesta fundamentalmente como un trastorno del sistema de conducción que remite de manera espontánea y suele necesitar un

marcapasos provisional. La miocarditis aparece en muchas personas con sida. Se han descrito dos tipos: 1) inflamación y afectación de los miocitos sin un agente causal claro, y 2) miocarditis ocasionada directamente por el VIH o por un patógeno oportunista.

También hay miocarditis de causas no infecciosas Entre ellas están las reacciones alérgicas (*miocarditis alérgica*), en general frente a fármacos como los antibióticos, diuréticos o antihipertensores. Otra posibilidad es que la miocarditis esté ligada a enfermedades generalizadas de origen inmunitario, como la fiebre reumática, el lupus eritematoso sistémico y la polimiositis. Asimismo, la sarcoidosis cardíaca y el rechazo de un trasplante de corazón (fig. 12-40) se consideran formas de miocarditis.

Morfología. Durante la fase activa de la miocarditis, el corazón va a adoptar un aspecto normal o dilatado; a veces existe cierta hipertrofia en función de la duración de la enfermedad. En las etapas avanzadas, el miocardio ventricular está blando y con frecuencia moteado por unos focos de tono pálido o unas lesiones hemorrágicas diminutas. En cualquier cavidad puede haber trombos parietales.

A lo largo de la actividad de la enfermedad, la miocarditis se caracteriza más a menudo por un infiltrado inflamatorio intersticial ligado a una necrosis focal de los miocitos (fig. 12-36). Es más habitual la presencia de un infiltrado mononuclear difuso de predominio linfocítico (v. fig. 12-36A). Aunque en algunos casos las biopsias endomiocárdicas dan el diagnóstico, existe el peligro de que sean falsamente negativas porque la afectación inflamatoria del miocardio tenga un carácter focal o segmentario. Si el paciente sobrevive a la fase aguda de la miocarditis, las alteraciones inflamatorias se resuelven, sin dejar cambios residuales, o cicatrizan mediante una fibrosis progresiva.

La **miocarditis alérgica** presenta unos infiltrados intersticiales, en especial perivascular, compuestos de linfocitos, macrófagos y una gran proporción de eosinófilos (v. fig. 12-36B). Un tipo de miocarditis de causa dudosa e inconfundible desde el punto de vista morfológico, llamada **miocarditis de células gigantes**, se caracteriza por un infiltrado celular inflamatorio generalizado que contiene células gigantes multinucleadas intercaladas con linfocitos, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos. También hay una necrosis focal o, con mayor frecuencia, extensa (v. fig. 12-36C). Esta variante entraña un peor pronóstico.

La miocarditis de la **enfermedad de Chagas** resulta peculiar por la parasitación de miofibrillas dispersas por tripanosomas acompañados de un infiltrado inflamatorio formado por neutrófilos, linfocitos, macrófagos y eosinófilos aislados (v. fig. 12-36D).

Características clínicas. El espectro clínico de la miocarditis es amplio. En uno de sus extremos, la enfermedad es totalmente asintomática, y los pacientes se recuperan por completo sin secuelas; en el otro, constituye el desencadenante inicial de una insuficiencia cardíaca o de arritmias, que a veces dan lugar a una muerte súbita. Entre estos dos polos, existen múltiples grados de afectación conectados a síntomas como el cansancio, la disnea, las palpitaciones, el malestar precordial y la fiebre. Los rasgos clínicos de la miocarditis pueden imitar a los del IM agudo. En ocasiones, los pacientes sufren una miocardiopatía dilatada como complicación tardía de la miocarditis.

TABLA 12-12 Principales causas de miocarditis	
INFECCIONES	
Virus (p. ej., Coxsackie, ECHO, de la gripe, VIH, citomegalovirus)	
Clamidas (p. ej., <i>C. psittaci</i>)	
Rickettsias (p. ej., <i>R. typhi</i> , tífus)	
Bacterias (p. ej., <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Borrelia</i> [enfermedad de Lyme])	
Hongos (p. ej., <i>Candida</i>)	
Protozoos (p. ej., <i>Trypanosoma cruzi</i> [enfermedad de Chagas], toxoplasmosis)	
Helmintos (p. ej., triquinosis)	
REACCIONES INMUNITARIAS	
Posvíricas	
Postestreptocócicas	
Lupus eritematoso sistémico	
Alergia a los fármacos (p. ej., metildopa, sulfamidas)	
Rechazo de un trasplante	
ORIGEN DESCONOCIDO	
Sarcoidosis	
Miocarditis de células gigantes	

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

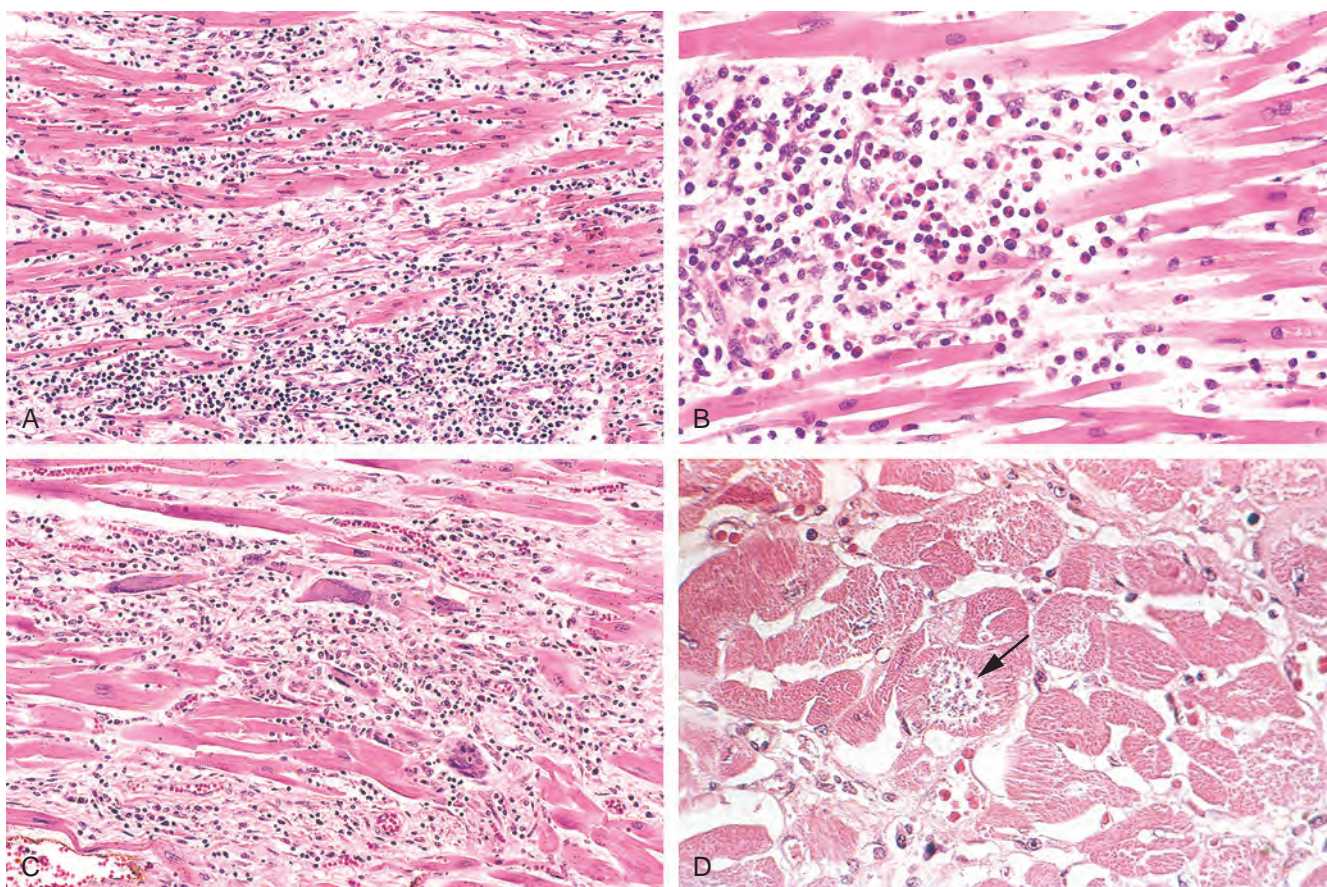


FIGURA 12-36 Miocarditis. **A.** Miocarditis linfocítica, vinculada a una lesión de los miocitos. **B.** Miocarditis alérgica, caracterizada por un infiltrado inflamatorio intersticial compuesto en gran parte por eosinófilos y células inflamatorias mononucleares, situadas sobre todo en los espacios perivascuales e intersticiales ensanchados. **C.** Miocarditis de células gigantes, con un infiltrado inflamatorio mononuclear que contiene linfocitos y macrófagos, la desaparición de una gran cantidad de músculo, y células gigantes multinucleadas. **D.** Miocarditis de la enfermedad de Chagas. Hay una miofibrilla dilatada con tripanosomas (flecha), además de la inflamación y la necrosis de miofibrillas sueltas.

OTRAS CAUSAS DE MIOCARDIOPATÍA

Fármacos cardiotóxicos. Las complicaciones cardíacas de los tratamientos oncológicos representan un problema clínico importante.¹¹³ La cardiotoxicidad puede ponerse en relación con antineoplásicos tradicionales, con sustancias dirigidas, como los inhibidores de la tirosina cinasa, y con determinadas formas de inmunoterapia.^{114,115} Las antraciclinas doxorubicina y daunorrubicina son los quimioterápicos ligados más a menudo a una lesión tóxica del miocardio, que suele dar lugar a una miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca. La toxicidad por las antraciclinas depende de la dosis (la cardiotoxicidad aumenta su frecuencia por encima de una cantidad total de 500 mg/m²) y se achaca básicamente a la peroxidación de los lípidos en las membranas de los miocitos.

Otros muchos productos farmacéuticos y compuestos, como el litio, las fenotiacinas, la cloroquina y la cocaína, se han visto implicados en la alteración del miocardio y a veces en la muerte súbita. Las observaciones más habituales en los corazones dañados por muchas de estas sustancias químicas y fármacos (contando la exotoxina diftérica y la doxorubicina) son la tumefacción de las miofibrillas, la vacuolización del citoplasma y una transformación adiposa. Con la retirada del tóxico, estos cambios pueden desaparecer del todo, sin dejar ninguna secuela patente. Sin embargo, en ocasiones una afectación más extensa da lugar a una necrosis de los miocitos, con el riesgo de que evolucione hasta una miocardiopatía dilatada.

Catecolaminas. En las personas con un feocromocitoma, un tumor que elabora catecolaminas, pueden aparecer focos de necrosis miocárdica con bandas de contracción, en general asociados a un infiltrado inflamatorio mononuclear escaso, constituido en su mayor parte por macrófagos (v. capítulo 24). Esto se considera una manifestación de un problema global, el «efecto catecolaminérgico», observado asimismo en relación con una intensa estimulación autónoma (secundaria a las lesiones intracraneales o al estrés) o con la administración exógena de vasopresores a grandes dosis, como dopamina.¹¹⁶ Un estrés emocional o una sobrecarga física brusca e intensas también son capaces de provocar una disfunción profunda y súbita del ventrículo izquierdo debida a un aturdimiento miocárdico, fenómeno denominado miocardiopatía del *tako-tsubo*.¹¹⁷ En este mismo sentido, la cocaína origina daños semejantes mediados por las catecolaminas. El mecanismo de la cardiotoxicidad catecolaminérgica es dudoso, pero parece ligado a una acción directa de las catecolaminas sobre los miocitos cardíacos a través de una sobrecarga de calcio o a la vasoconstricción focal en la macrocirculación y la microcirculación de las arterias coronarias en medio de un aumento de la frecuencia cardíaca. El infiltrado de células mononucleares probablemente sea una reacción secundaria frente a los focos de muerte celular de miocitos. En las personas que se han repuesto después de sufrir episodios hipotensivos o en quienes se ha reanimado tras un paro cardíaco cabe descubrir cambios similares; en tales circunstancias, la alteración es un resul-

tado de la isquemia-reperfusión (v. más arriba), con la inflamación correspondiente.

Amiloidosis. La amiloidosis es un trastorno prototípico del miocardio ocasionado por la acumulación de una sustancia anormal en el corazón. Este cuadro (v. capítulo 6) está causado por depósitos fibrilares extracelulares insolubles de fragmentos proteicos propensos a la formación de láminas con un plegamiento β .¹¹⁸ La amiloidosis cardíaca puede aparecer dentro de una amiloidosis sistémica o quedar limitada al corazón, en especial a unas edades avanzadas (*amiloidosis cardíaca senil*).¹¹⁹ En este último caso, por regla general los depósitos de amiloide se localizan en los ventrículos y en las aurículas. La amiloidosis cardíaca senil afecta a las personas mayores y se relaciona con la acumulación de transtiretina, una proteína sérica normal sintetizada en el hígado, que es responsable de transportar la tiroxina y la proteína fijadora de retinol. Su pronóstico es mucho mejor que el de la amiloidosis sistémica.¹²⁰ Las formas mutantes de transtiretina pueden acelerar la amiloidosis cardíaca (y la sistémica asociada). Por ejemplo, el riesgo de contraer una amiloidosis cardíaca aislada es cuatro veces mayor entre los estadounidenses de raza negra que en los blancos una vez cumplidos los 60 años porque el 4% de los primeros tiene una mutación de la transtiretina que produce la sustitución de valina por isoleucina en la posición 122. Este cambio origina una forma amiloidógena de transtiretina (responsable de la amiloidosis familiar autosómica dominante por transtiretina). Asimismo, existe la amiloidosis auricular aislada secundaria al depósito del péptido natriurético auricular, pero su interés clínico es dudoso.

Lo más frecuente es que la amiloidosis cardíaca genere una miocardiopatía restrictiva, pero también puede ser asintomática o manifestarse con una dilatación, arritmias o síntomas que remeden los de una enfermedad isquémica o valvular. Estos diversos tipos de presentación dependen de la ubicación predominante de los depósitos, que se sitúan en el intersticio, en el sistema de conducción, en los vasos o en las válvulas.

Morfología. El corazón varía desde una consistencia normal hasta dura o correosa. Habitualmente, las cavidades no cambian de tamaño, pero en algunos casos están dilatadas y sus paredes se encuentran engrosadas. En la superficie endocárdica

de las aurículas en ocasiones se observan numerosos nódulos pequeños semitranslúcidos parecidos a gotas de cera, sobre todo en la izquierda. Los depósitos eosinófilos de amiloide se distribuyen por el intersticio, el tejido de conducción, las válvulas, el endocardio, el pericardio y las pequeñas arterias coronarias intraparietales; para distinguirlos de otros depósitos hialinos sirven las tinciones especiales, como el rojo Congo, que ofrece una birrefringencia clásica de color verde manzana al observarlos con luz polarizada (fig. 12-37). Los depósitos de amiloide suelen formar anillos en torno a los miocitos cardíacos y los capilares. Las arterias intraparietales y las arteriolas pueden acumular suficiente amiloide en sus paredes como para comprimir y tapar su luz, lo que desemboca en una isquemia miocárdica («microangiopatía»).

Sobrecarga de hierro. La *sobrecarga de hierro* puede obedecer a una hemocromatosis hereditaria (v. capítulo 18) o a la recepción de múltiples transfusiones sanguíneas (hemosiderosis). Por regla general, en ambas el corazón está dilatado. El depósito de hierro es más importante en los ventrículos que en las aurículas y en el miocardio que en el tejido de conducción. Se cree que el hierro ocasiona una disfunción sistólica al interferir en los sistemas enzimáticos dependientes de este metal o al desencadenar una lesión por radicales libres del oxígeno.

Morfología. A nivel macroscópico, el miocardio de un corazón con una sobrecarga de hierro es de color pardo herrumbroso, pero cuando no se produce, puede llegar a ser indistinguible del que hay en una miocardiopatía dilatada idiopática. En el microscopio, existe una notable acumulación de hemosiderina en el interior de los miocitos cardíacos, concretamente en la región perinuclear, demostrable mediante una tinción con azul de Prusia. Esto va ligado a diversos grados de degeneración celular y fibrosis. Desde el punto de vista ultraestructural, los miocitos cardíacos contienen abundantes siderosomas perinucleares (lisosomas que contienen hierro).

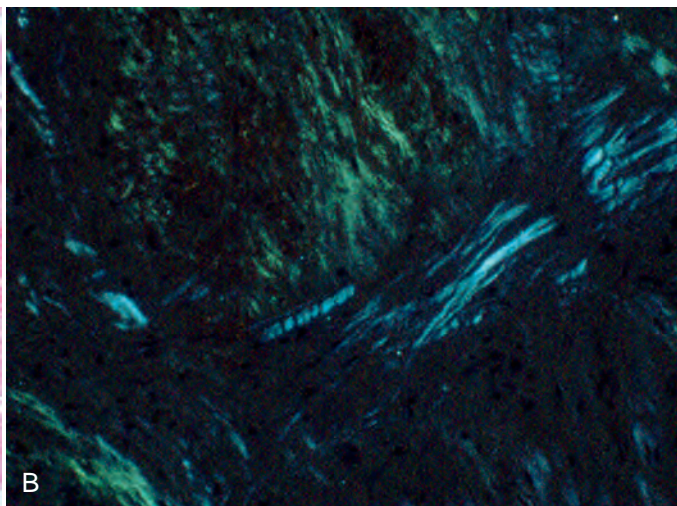
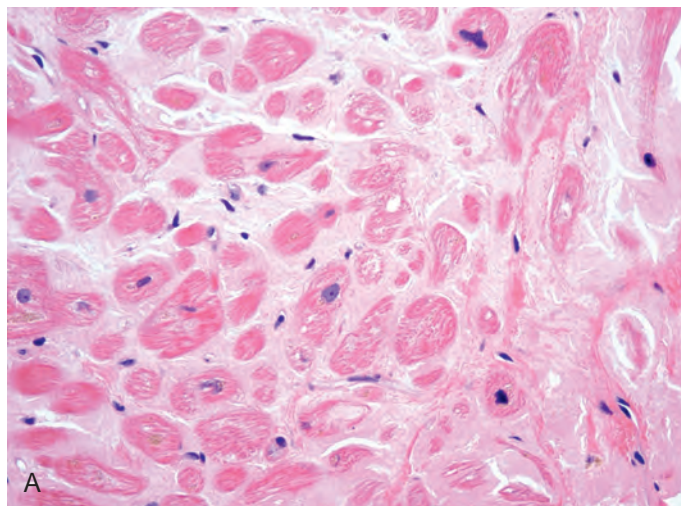


FIGURA 12-37 Amiloidosis cardíaca. **A.** Tinción con hematoxilina y eosina, que muestra el amiloide con el aspecto de una sustancia rosa amorfa alrededor de los miocitos. **B.** Tinción de rojo Congo vista con luz polarizada, en la que el amiloide ofrece una birrefringencia característica de color verde manzana (en comparación con el colágeno, que aparece blanco).

Hipertiroidismo e hipotiroidismo. Las manifestaciones cardíacas figuran entre los rasgos más precoces y constantes del hipertiroidismo y el hipotiroidismo, y reflejan los efectos directos e indirectos que ejercen las hormonas tiroideas sobre las células del corazón.¹²¹ En el *hipertiroidismo* (v. capítulo 24) son habituales la taquicardia, las palpitaciones y la cardiomegalia; a veces aparecen arritmias supraventriculares. La insuficiencia cardíaca es infrecuente; cuando surge en este contexto, suele darse superpuesta a otras cardiopatías. En el *hipotiroidismo* (v. capítulo 24) disminuye el gasto cardíaco, por la reducción del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca. El aumento de la resistencia vascular periférica y la disminución de la volemia se traducen en un pinzamiento de la presión diferencial, una prolongación del tiempo de circulación y una reducción del flujo hacia los tejidos periféricos.

Morfología. En el hipertiroidismo, los rasgos macroscópicos e histológicos son los de una hipertrofia inespecífica y también pueden incluir focos isquémicos. En el hipotiroidismo ya avanzado (mixedema) el corazón está blando, agrandado y dilatado. Sus características microscópicas consisten en una tumefacción de las miofibrillas con pérdida de la estriación y degeneración basófila, acompañada de una serosidad intersticial con abundantes mucopolisacáridos. En ocasiones se acumula un líquido similar dentro del saco pericárdico. El término **corazón mixedematoso** se ha aplicado a estos cambios.

Enfermedades pericárdicas

Los trastornos más importantes del pericardio provocan una acumulación de líquidos, una inflamación, una constricción fibrosa o alguna combinación de estos procesos, por regla general asociada a una enfermedad en otro punto del corazón o a una enfermedad sistémica; la alteración aislada del pericardio es insólita.¹²²

DERRAME PERICÁRDICO Y HEMOPERICARDIO

En condiciones normales, en el saco pericárdico hay unos 30-50 ml de un líquido fluido, transparente y de color pajizo. Bajo determinadas circunstancias, el pericardio parietal se distiende debido a un líquido seroso (*derrame pericárdico*), sangre (hemopericardio) o pus (pericarditis purulenta). Con la sobrecarga duradera de presión o de volumen, el pericardio se dilata. Esto permite que el derrame pericárdico de lenta acumulación alcance grandes dimensiones sin interferir con la actividad del corazón. Por tanto, en los derrames crónicos menores de 500 ml de volumen, el único interés clínico es un característico crecimiento globular de la silueta cardíaca en las radiografías de tórax. Por el contrario, la formación rápida de una cantidad de líquido apenas de 200 a 300 ml, como sucede por ejemplo en un hemopericardio originado por la rotura de un IM o por una disección aórtica, se puede producir una compresión de las finas paredes de las aurículas y de las venas cavas, o de los mismos ventrículos. Por esta razón, el llenado cardíaco queda limitado, lo que desencadena un *taponamiento cardíaco*, mortal en potencia.

PERICARDITIS

La inflamación del pericardio es un fenómeno secundario a toda una serie de cardiopatías, trastornos torácicos o sistémicos, metástasis de neoplasias procedentes de lugares lejanos o una intervención

TABLA 12-13 Causas de la pericarditis

AGENTES INFECCIOSOS

Virus
Bacterias piógenas
Tuberculosis
Hongos
Otros parásitos

SUPUESTOS MECANISMOS INMUNITARIOS

Fiebre reumática
Lupus eritematoso sistémico
Esclerodermia
Poscardiotomía
Síndrome posterior al infarto de miocardio (de Dressler)
Reacción alérgica a los fármacos

OTRAS

Infarto de miocardio
Síndrome hiperurémico
Cirugía cardíaca
Neoplasias
Traumatismos
Radiación

quirúrgica en el corazón. La pericarditis primaria es infrecuente y casi siempre tiene un origen vírico. Las principales causas de pericarditis están mencionadas en la tabla 12-13. La mayoría suscitan una pericarditis aguda, pero unas cuantas, como la tuberculosis y los hongos, dan lugar a respuestas crónicas.

Pericarditis aguda

Pericarditis serosa. Este tipo obedece de forma característica a una enfermedad inflamatoria no infecciosa, como la fiebre reumática, el LES y la esclerodermia, los tumores y el síndrome hiperurémico. Una infección de los tejidos contiguos al pericardio (p. ej., una pleuritis bacteriana) puede causar una irritación suficiente de la serosa del pericardio parietal para generar un derrame seroso estéril que puede evolucionar hasta una pericarditis serofibrinosa y a la larga hasta una franca reacción supurativa. En algunos casos, una virosis bien caracterizada en otro punto —una rinofaringitis, una neumonía o una parotiditis— precede a la pericarditis y actúa como el foco primario de infección. Pocas veces, por regla general entre los jóvenes, la pericarditis vírica es una infección primaria patente, acompañada en ocasiones de una miocarditis (*miopericarditis*). Desde el punto de vista histológico existe un ligero infiltrado inflamatorio en la grasa epipericárdica que consta sobre todo de linfocitos. Casi nunca se produce su organización en adherencias fibrosas.

Pericarditis fibrinosa y serofibrinosa. Estas dos formas anatómicas constituyen el *tipo más frecuente de pericarditis* y están compuestas de un líquido seroso mezclado con un exudado fibrinoso. Sus causas más habituales son el IM agudo (recuerde la fig. 12-19D), el síndrome posterior a un infarto (de Dressler) (tal vez un proceso autoinmunitario que aparece varias semanas después de un IM), el síndrome hiperurémico, la radiación del tórax, la fiebre reumática, el LES y los traumatismos. También se produce una reacción fibrinosa tras la cirugía cardíaca corriente.

Morfología. En la pericarditis fibrinosa, la superficie está seca, con una rugosidad de grano fino. En la pericarditis serofibrinosa un proceso inflamatorio más intenso lleva a la

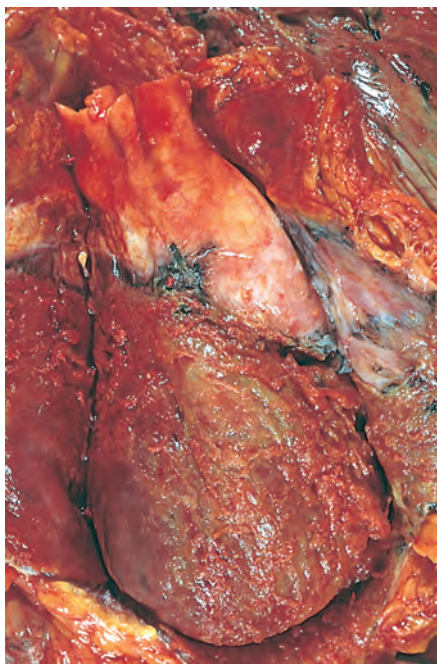


FIGURA 12-38 Pericarditis aguda supurativa surgida a partir de la extensión directa de una neumonía. Es evidente el abundante exudado purulento.

acumulación de grandes cantidades de líquido turbio de color amarillo o pardo, que se pone marrón y opaco por la presencia de leucocitos y glóbulos rojos (capaces de dotarlo de un aspecto visiblemente hemorrágico), y a menudo fibrina. Lo mismo que en todos los exudados inflamatorios, la fibrina puede disolverse, con su correspondiente resolución, u organizarse (v. capítulo 3).

Desde el punto de vista clínico, la aparición de un roce pericárdico intenso es la característica más llamativa de la pericarditis fibrinosa, además del dolor, las reacciones febriles generales y los signos indicativos de insuficiencia cardíaca. Sin embargo, el líquido seroso almacenado a veces sirve para impedir la fricción al separar las dos capas del pericardio.

Pericarditis purulenta o supurativa. Este tipo de pericarditis está ocasionada por una invasión del espacio pericárdico debida a los microbios, que pueden alcanzar la cavidad pericárdica siguiendo diversos caminos: 1) extensión directa desde infecciones vecinas, como un empiema de la cavidad pleural, una neumonía lobular, infecciones mediastínicas o la difusión de un absceso anular a través del miocardio o de la raíz de la aorta; 2) siembra desde la sangre; 3) diseminación linfática, o 4) introducción directa durante una cardiotoromía. La inmunodepresión predispone a contraer una infección por cualquiera de estas vías. El exudado varía desde un líquido fluido y opaco al pus patente que llega a 400 o 500 ml de volumen. Las superficies de las serosas están enrojecidas, granulosas y cubiertas por el exudado (fig. 12-38). A nivel microscópico, existe una reacción inflamatoria aguda, que en ocasiones se propaga hacia las estructuras de alrededor para provocar una *mediastinopericarditis*. La resolución completa es infrecuente, y el desenlace habitual es su organización mediante una cicatrización. La intensa respuesta inflamatoria más

la cicatriz posterior a menudo dan lugar a una *pericarditis constrictiva*, que es una consecuencia grave de este proceso (v. más adelante).

Los signos de la fase activa son básicamente los mismos que los correspondientes a la pericarditis fibrinosa, pero los de una infección sistémica suelen resultar destacados: por ejemplo, picos febriles, escalofríos y fiebre.

Pericarditis hemorrágica. En esta clase de pericarditis, el exudado está compuesto de sangre mezclada con un derrame fibrinoso o purulento; por regla general está originada por la diseminación de un tumor maligno hasta el espacio pericárdico. En tales casos, el análisis citológico del líquido extraído a través de una punción pericárdica muchas veces revela la presencia de células neoplásicas. Asimismo, también puede aparecer en las infecciones bacterianas, en personas con una diátesis hemorrágica subyacente y en la tuberculosis. La pericarditis hemorrágica surge con frecuencia tras una cirugía cardíaca y en ocasiones es la responsable de una pérdida cuantiosa de sangre o hasta de un taponamiento, que exige una «segunda intervención». Su trascendencia clínica es semejante a la que tiene la pericarditis fibrinosa o la supurativa.

Pericarditis caseosa. Esta forma atípica de pericarditis es de origen tuberculoso, mientras no se demuestre lo contrario; es raro que las micosis susciten una reacción similar. La afectación pericárdica ocurre por propagación directa desde focos tuberculosos situados en los ganglios traqueobronquiales. La pericarditis caseosa es un antecedente acostumbrado de la pericarditis constrictiva crónica fibrocalcificada incapacitante.

Pericarditis crónica o cicatrizada

En algunas circunstancias, la organización simplemente produce engrosamientos fibrosos de las serosas parecidos a placas («placa en coraza») o adherencias finas y delicadas de origen dudoso, que se observan con bastante asiduidad en una autopsia y casi nunca motivan una perturbación de la actividad cardíaca. En otras condiciones, la fibrosis bajo la forma de frágiles adherencias filamentosas borra del todo el saco pericárdico. En la mayoría de los casos, esta *pericarditis adhesiva* no ejerce ningún efecto sobre el funcionamiento cardíaco.

La *mediastinopericarditis adhesiva* es una posible consecuencia tras una pericarditis infecciosa, una intervención cardíaca anterior o una irradiación del mediastino. El saco pericárdico queda borrado y la adherencia de la capa parietal por su cara externa a las estructuras que la rodean genera una gran sobrecarga sobre el funcionamiento cardíaco. A cada contracción sistólica, el corazón tira no sólo del pericardio parietal, sino también de los elementos circundantes a los que está pegado. Puede observarse una retracción sistólica de la parrilla costal y el diafragma, un pulso paradójico y toda una diversidad de otros signos característicos. El aumento de su trabajo provoca una hipertrofia y una dilatación cardíacas, que llegan a ser apreciables en las situaciones graves.

En la *pericarditis constrictiva*, el corazón está encerrado en una cicatriz densa fibrosa o fibrocalcificada que limita su expansión diastólica y el gasto cardíaco, propiedades que imitan una miocardiopatía restrictiva. A veces hay antecedentes previos de pericarditis o no. La cicatriz, normalmente de 0,5 a 1 cm de espesor, borra el espacio pericárdico y en ocasiones se calcifica; en los casos extremos, guarda un parecido con un molde de escayola (*concretio cordis*). La densa cicatriz que lo encapsula impide la aparición de una hipertrofia y una dilatación. El gasto cardíaco puede estar reducido en reposo, pero lo más importante es que el corazón dispone de poca capacidad, o ninguna, para aumentarlo como respuesta a un

ascenso de las necesidades periféricas. Los tonos cardíacos suenan lógicamente lejanos o apagados. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica del caparazón de tejido fibroso constrictor (pericardiectomía).

CARDIOPATÍA ASOCIADA A LOS TRASTORNOS REUMÁTICOS

Paradójicamente, la prevalencia y la importancia de las manifestaciones cardiovasculares que surgen en las enfermedades reumáticas (como la artritis reumatoide, el LES, la esclerodermia, la espondiloartritis anquilosante y la artropatía psoriásica) ha aumentado como consecuencia de la prolongación de la esperanza de vida en las personas que padecen estos trastornos y de la mejor detección de las formas más leves.¹²³ Los mecanismos inflamatorios dan origen a cuadros vasculares, miocárdicos, valvulares y pericárdicos. Además, la cardiopatía isquémica parece acelerarse en los pacientes con alguna afección reumática inflamatoria.

La artritis reumatoide es básicamente una alteración de las articulaciones, pero se encuentra ligada a otros muchos rasgos extraarticulares (p. ej., nódulos reumatoideos subcutáneos, vasculitis aguda y síndrome de Felty; v. capítulo 26). Asimismo, el corazón participa en el 20-40% de los casos de artritis reumatoide prolongada y grave. El hallazgo más frecuente es una *pericarditis fibrinosa* que puede evolucionar hacia un engrosamiento fibroso del pericardio visceral y parietal con adherencias densas. También es posible identificar en el miocardio nódulos reumatoideos granulomatosos semejantes a los subcutáneos. Mucho menos a menudo afectan al endocardio, las válvulas cardíacas y la raíz de la aorta. La *valvulitis reumatoidea* puede originar un acusado engrosamiento fibroso de las cúspides aórticas y su calcificación secundaria, lo que desencadena cambios similares a los de una valvulopatía reumática crónica. Las lesiones valvulares vinculadas al LES se estudiaron antes dentro del apartado «Cardiopatía valvular».

Tumores del corazón

Los tumores primarios del corazón son raros; en cambio, las metástasis cancerosas al corazón se dan más o menos en el 5% de las personas que mueren de esta enfermedad. Los tumores cardíacos primarios más frecuentes, en orden descendente de frecuencia (global, contando adultos y niños) son los mixomas, los fibromas, los lipomas, los fibroelastomas papilares, los rabdomiomas, los angiosarcomas y otros sarcomas. Los cinco primeros son benignos y en conjunto representan del 80 al 90% de los tumores primarios del corazón.

TUMORES CARDÍACOS PRIMARIOS

Mixoma

Los *mixomas* son los tumores primarios del corazón más frecuentes en los adultos (fig. 12-39). Se trata de unas neoplasias benignas relacionadas habitualmente con anomalías clonales de los cromosomas 12 y 17, que se cree que nacen de células mesenquimatosas multipotenciales primitivas. Aunque puedan surgir en cualquiera de las cuatro cavidades o, casi nunca, en las válvulas cardíacas, alrededor del 90% están situados en las aurículas (*mixomas auriculares*), con una proporción entre el lado izquierdo y el derecho aproximadamente de 4:1.

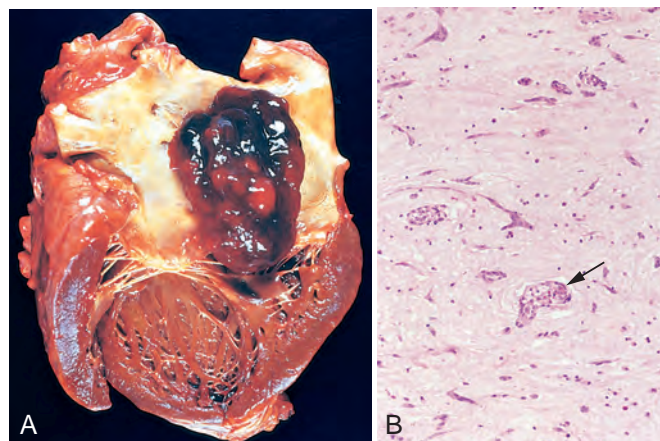


FIGURA 12-39 Mixoma de la aurícula izquierda. **A.** Fotografía macroscópica que muestra una gran lesión pediculada originada en la región de la fosa oval y que se extiende hacia el orificio de la válvula mitral. **B.** Aspecto microscópico, con una matriz extracelular amorfa abundante en la que existen grupos esparcidos de células mixomatosas en varios conglomerados, incluidas unas formaciones anormales de tipo vascular (flecha).

Morfología. Los tumores suelen ser únicos, pero pocas veces aparecen varios al mismo tiempo. La región de la fosa oval en el tabique interauricular es su lugar de origen predilecto. El tamaño de los mixomas oscila desde los más pequeños (menores de 1 cm) a los mayores (≥ 10 cm). Son sésiles o pediculados (v. fig. 12-39A), y varían desde masas duras globulares moteadas por las hemorragias hasta lesiones blandas translúcidas papilares o vellosas de aspecto gelatinoso. A menudo su forma pediculada es lo suficientemente móvil como para desplazarse hacia las válvulas AV o incluso atravesarlas durante la sístole, lo que causa una obstrucción intermitente que en ocasiones depende de la postura. Cabe la posibilidad de que estos tumores móviles ejerzan un efecto de «martillo neumático», dañando las valvas.

Desde el punto de vista histológico, los mixomas están compuestos por células mixomatosas estrelladas o globulares inmersas en una abundante sustancia fundamental constituida por mucopolisacáridos ácidos (v. fig. 12-39B). Resultan características unas estructuras peculiares de tipo vascular o glandular. Normalmente hay hemorragias e inflamación mononuclear.

Las principales manifestaciones clínicas se deben a la obstrucción valvular con un «mecanismo de bola», la embolización o un síndrome caracterizado por síntomas inespecíficos, como fiebre y malestar general. La fragmentación y la embolización sistémica pueden atraer la atención hacia este proceso. Los síntomas generales probablemente se deban a la elaboración en algunos mixomas de la citocina IL-6, un mediador fundamental en la respuesta de fase aguda. La ecocardiografía permite identificar estas masas de manera incruenta. Su extirpación quirúrgica habitualmente tiene carácter curativo; casi nunca recidiva la neoplasia meses o años más tarde.

En torno al 10% de las personas con un mixoma tienen un síndrome familiar (denominado *complejo de Carney*) caracterizado por su transmisión autosómica dominante, múltiples mixomas cardíacos y con frecuencia extracardíacos (p. ej., cutáneos), lesiones pigmen-

tadas de la piel e hiperactividad endocrina. Es importante realizar una anamnesis y una exploración física minuciosas de las personas con un mixoma del corazón para detectar los signos extracardíacos del complejo de Carney, ya que su diagnóstico acarrea consecuencias para los miembros de la familia del paciente. El gen *PRKAR1* del cromosoma 17 (que codifica una subunidad reguladora de la proteína cinasa A dependiente de monofosfato de adenosina cíclico, tal vez un gen oncosupresor) está mutado en la mayoría de los gemelos con este cuadro; otros presentan alteraciones en un locus del cromosoma 2p16.¹²⁴

Lipoma

Los lipomas son tumores benignos localizados y bien circunscritos, compuestos de adipocitos maduros, que se encuentran situados en el subendocardio, el subepicardio o el miocardio. Los hay asintomáticos y otros producen obstrucciones por un mecanismo de válvula de bola o arritmias. Son más habituales en el ventrículo izquierdo, en la aurícula derecha o en el tabique interauricular, y no tienen por qué ser de naturaleza neoplásica. En el tabique interauricular, a veces hay depósitos no neoplásicos de grasa que reciben el nombre de «hipertrofia lipomatosa».

Fibroelastoma papilar

Los *fibroelastomas papilares* son unas curiosas lesiones normalmente anecdóticas semejantes a una anémona marina, que se descubren más a menudo en la autopsia. Pueden embolizar y por eso cobran importancia clínica. Se han descrito anomalías citogénicas clonales, lo que indica que los fibroelastomas son neoplasias benignas atípicas. Guardan un parecido con las *excrecencias de Lambl* mucho más pequeñas y por regla general banales, que se observan con frecuencia en las válvulas aórticas de las personas mayores.

Morfología. Los fibroelastomas papilares suelen estar situados sobre las válvulas, especialmente en la cara ventricular de las valvas semilunares y en la auricular de las auriculo-ventriculares. Constan de un agregado inconfundible de prolongaciones filiformes que miden hasta 1 cm de longitud, y varios centímetros de diámetro. Desde el punto de vista histológico estas estructuras están compuestas por un núcleo de tejido conjuntivo mixoide que contiene una abundante matriz de mucopolisacáridos y fibras elásticas, cubierto por un endotelio superficial.

Rabdomioma

Los *rabdomiomas* son los tumores primarios del corazón más comunes entre los lactantes y los niños, y habitualmente se ponen de manifiesto durante los primeros años de la vida por obstrucción de un orificio valvular o de una cavidad del corazón. Los rabdomiomas cardíacos muchas veces están asociados a una esclerosis tuberosa (v. capítulo 28), ocasionada por defectos en los genes oncosupresores *TSC1* o *TSC2*. Las proteínas TSC1 y TSC2 operan de forma conjunta en un complejo que inhibe la actividad de la diana de la rapamicina en los mamíferos (mTOR), una cinasa encargada de estimular el crecimiento celular y regular el tamaño de las células. La expresión de TSC1 o TSC2 corrientemente desaparece del todo en los rabdo-

miosarcomas que surgen en el marco de una esclerosis tuberosa, lo que facilita un mecanismo para la proliferación de los miocitos. Dado que suelen remitir de modo espontáneo, algunos autores consideran a los rabdomiomas como hamartomas en vez de auténticas neoplasias.

Morfología. Los rabdomiomas normalmente son pequeñas masas miocárdicas de color blanco grisáceo que llegan a medir hasta varios centímetros de diámetro. Por regla general son múltiples en número y afectan sobre todo a los ventrículos, protruyendo a menudo hacia las cavidades. En el aspecto histológico están compuestos de unos miocitos extraños, notablemente aumentados de tamaño. En los cortes, su abundante citoplasma suele quedar reducido a unas tenues redes o filamentos que llegan hasta las membranas celulares, aspecto por el cual recibe el nombre de **célula aracniforme**.

Sarcoma

Los *angiosarcomas* cardíacos y otros sarcomas no pueden distinguirse desde el punto de vista clínico ni estructural de sus equivalentes en otros lugares (v. fig. 12-35 y capítulo 26) y por esta razón no necesitan nuevos comentarios en este momento.

EFFECTOS CARDÍACOS DE LAS NEOPLASIAS NO CARDÍACAS

Al mejorar la supervivencia del paciente debido a los avances diagnósticos y terapéuticos, en la actualidad se observa muchas veces que las neoplasias no cardíacas y su tratamiento ejercen unos efectos cardiovasculares pronunciados (tabla 12-14). Esta afección procede de la infiltración tumoral, de los mediadores circulantes y de las complicaciones derivadas del tratamiento.

Los tumores metastásicos que afectan al corazón más a menudo son los carcinomas de pulmón y mama, los melanomas, las leucemias y los linfomas. Las metástasis llegan al corazón y al pericardio por una diseminación linfática retrógrada (la mayoría de los carcinomas), por siembra hematógena (muchos tumores), por propagación contigua

TABLA 12-14 Efectos cardiovasculares de las neoplasias no cardíacas
CONSECUENCIAS DIRECTAS DEL TUMOR
Metástasis pericárdicas y miocárdicas
Obstrucción de los grandes vasos
Émbolos tumorales hacia el pulmón
CONSECUENCIAS INDIRECTAS DEL TUMOR (COMPLICACIONES DE LOS MEDIADORES CIRCULANTES)
Endocarditis trombótica no bacteriana
Cardiopatía carcinoide
Cardiopatía asociada al feocromocitoma
Amiloidosis asociada al mieloma
EFFECTOS DEL TRATAMIENTO ANTITUMORAL
Quimioterapia
Radioterapia

Modificado de Schoen FJ, et al: Cardiac effects of non-cardiac neoplasms. *Cardiol Clin* 2:657, 1984.

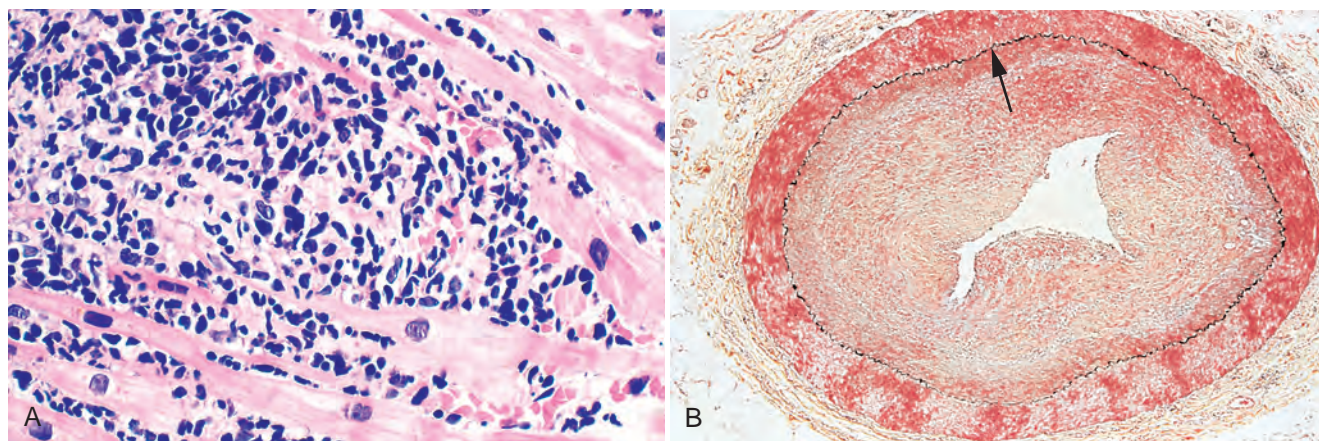


FIGURA 12-40 Complicaciones del trasplante de corazón. **A.** Rechazo del aloinjerto cardíaco tipificado por un infiltrado linfocítico, ligado a una alteración de los miocitos cardíacos. **B.** Arterioesclerosis coronaria del injerto, que presenta un engrosamiento concéntrico difuso e intenso de la íntima, hasta producir una estenosis crítica. La lámina elástica interna (*flecha*) y la media están intactas (tinción pentacrómica de Movat, elastina en negro). (**B.** reproducido con autorización de Salomon RN et al.: Human coronary transplantation-associated arteriosclerosis. Evidence for chronic immune reaction to activated graft endothelial cells. *Am J Pathol* 138:791, 1991.)

directa (los carcinomas primarios de pulmón, mama y esófago) o por difusión venosa (los tumores renales o hepáticos). Los síntomas clínicos están ligados con mayor frecuencia a su extensión hasta el pericardio, que es capaz de generar derrames pericárdicos sintomáticos o un efecto por su volumen que basta para limitar el llenado cardíaco. Las metástasis miocárdicas normalmente no provocan síntomas clínicos o presentan unos rasgos inespecíficos, como un defecto generalizado de la contractilidad o la distensibilidad ventricular. Los carcinomas broncogénicos o los linfomas malignos llegan a infiltrar ampliamente el mediastino, lo que provoca la encapsulación, compresión o invasión de la vena cava superior, con la obstrucción resultante de la sangre que viene de la cabeza y de las extremidades superiores (*síndrome de la vena cava superior*). El carcinoma de células renales suele invadir la vena renal, con la posibilidad de que crezca como una hoja de tejido a lo largo de la vena cava inferior y hasta la aurícula derecha, y bloquee el retorno venoso hacia el corazón.

Los tumores no cardíacos también pueden influir indirectamente sobre el funcionamiento del corazón, en ocasiones a través de sustancias circulantes derivadas de ellos (p. ej., la endocarditis trombótica no bacteriana, la cardiopatía carcinoide, el daño miocárdico asociado al feocromocitoma, la amiloidosis AL ligada al mieloma múltiple; todas se describen más arriba).

Las complicaciones de la quimioterapia ya se han expuesto en este capítulo. Las radiaciones empleadas para tratar las neoplasias de mama, pulmón o mediastino tienen el peligro de causar pericarditis, derrame pericárdico, fibrosis miocárdica y trastornos pericárdicos crónicos. Otros efectos cardíacos de la radioterapia consisten en la arteriopatía coronaria acelerada y una fibrosis endocárdica parietal y valvular.

Trasplante de corazón

El trasplante de aloinjertos cardíacos hoy en día se lleva a cabo con asiduidad (~3.000 anuales en todo el mundo) en los casos de insuficiencia cardíaca grave resistente al tratamiento, debida a diversas causas; las dos más habituales son la miocardiopatía dilatada y la cardiopatía isquémica. Tres factores fundamentales han contribuido a mejorar los resultados del trasplante cardíaco desde el primero que se realizó a un hombre en 1967: 1) un tratamiento inmunodepresor

más eficaz (que abarca el uso de ciclosporina A, glucocorticoides y otros agentes); 2) una selección escrupulosa de los candidatos, y 3) un diagnóstico histopatológico inmediato de los rechazos agudos al aloinjerto mediante biopsia endomiocárdica.¹²⁵

Entre las complicaciones principales, el rechazo del aloinjerto es el problema básico que exige vigilancia; la biopsia endomiocárdica programada representa el único medio fiable para diagnosticar un rechazo cardíaco agudo antes de que se produzca un daño miocárdico sustancial y en una etapa que sea reversible en la mayoría de los casos. El rechazo se caracteriza por una inflamación linfocítica intersticial que, en sus fases más tardías, afecta a los miocitos vecinos; su aspecto histológico es parecido al de la miocarditis (v. fig. 12-40A). Cuando la lesión miocárdica no es extensa, el «episodio de rechazo» suele remitir de manera espontánea o se revierte con éxito incrementando el tratamiento inmunodepresor. Un rechazo avanzado puede ser irreversible y mortal si no se trata con rapidez.

La gran limitación actual frente al éxito a largo plazo de un trasplante cardíaco es la estenosis difusa de las arterias coronarias por proliferación de la íntima, que es capaz de alterar ampliamente a los vasos intraparietales (*arteriopatía del injerto*) (v. fig. 12-40B). Como el corazón trasplantado a menudo está desnervado, los pacientes aquejados por este trastorno no tienen por qué sufrir un dolor torácico isquémico, y esta enojosa cuestión a veces da lugar a un IM asintomático; en una arteriopatía grave del injerto, el desenlace habitual es la ICC o la muerte súbita. La patogenia de estos procesos arteriales es dudosa. Las reacciones de rechazo crónico de bajo grado actúan sobre las células inflamatorias y las células de las paredes vasculares para que segreguen factores de crecimiento que favorezcan la recolección y la proliferación de los miocitos lisos de la íntima y la síntesis de matriz extracelular, lo que extiende la íntima (v. capítulo 6). Otras dificultades postoperatorias son las infecciones y los cánceres, en especial los linfomas de linfocitos B asociados al virus de Epstein-Barr que nacen en el contexto de una inmunodepresión de los linfocitos T. A pesar de estos inconvenientes, las perspectivas globales son buenas; la supervivencia al cabo de 1 año es del 70 al 80% y a los 5 años supera el 60%.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaziano TA: Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. *Circulation* 112:3547, 2005.

2. Beaglehole R et al: Poverty and human development. The global implications of cardiovascular disease. *Circulation* 116:1871, 2007.
3. Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee; Heart Disease and Stroke Statistics—2007 Update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 106:69, 2007.
4. Lee CY, Burnett JC Jr: Natriuretic peptides and therapeutic applications. *Heart Fail Rev* 12:131, 2007.
5. Saffitz JE: Adhesion molecules: why they are important to the electrophysiologist. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17:225, 2006.
6. Liu AC et al: The emerging role of valve interstitial cell phenotypes in regulating heart valve pathobiology. *Am J Pathol* 171:1407, 2007.
7. Aikawa E et al: Human semilunar cardiac valve remodeling by activated cells from fetus to adult: implications for postnatal adaptation, pathology, and tissue engineering. *Circulation* 113:1344, 2006.
8. Braunwald E et al (eds): *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, Philadelphia, WB Saunders, 2008.
9. Silver MD et al (eds): *Cardiovascular Pathology*. 3rd ed, New York, 2001, Churchill Livingstone, p 808.
10. Chien KR, Karsenty G: Longevity and lineages: toward the integrative biology of degenerative diseases in heart, muscle, and bone. *Cell* 120:533, 2005.
11. Opie LH et al: Controversies in ventricular remodeling. *Lancet* 367:356, 2006.
12. Chinnaiyan KM et al: Integrated diagnosis and management of diastolic heart failure. *Am Heart J* 153:189, 2007.
13. Oka T et al: Re-employment of developmental transcription factors in adult heart disease. *Semin Cell Develop Biol* 18:117, 2007.
14. Diwan A, Dorn GW: Decompensation of cardiac hypertrophy: cellular mechanisms and novel therapeutic targets. *Physiology* 22:56, 2007.
15. Neubauer S: The failing heart—an engine out of fuel. *N Engl J Med* 356:1140, 2007.
16. Ashrafian H et al: Metabolic mechanisms in heart failure. *Circulation* 116:434, 2007.
17. Thum T et al: MicroRNAs in the human heart. A clue to fetal gene reprogramming in heart failure. *Circulation* 116:258, 2007.
18. Van Rooij E: MicroRNAs: powerful new regulators of heart disease and provocative therapeutic targets. *J Clin Invest* 117:2369, 2007.
19. Rosanio S et al: Sudden death prophylaxis in heart failure. *Int J Cardiol* 119:291, 2007.
20. Lip GY, Tse HF: Management of atrial fibrillation. *Lancet* 370:604, 2007.
21. deGoma EM et al: Emerging therapies for the management of decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 48:2397, 2006.
22. Anversa P et al: Cardiac regeneration. *J Am Coll Cardiol* 47:1769, 2006.
23. Angelini P: Coronary artery anomalies. An entity in search of an identity. *Circulation* 115:1296, 2007.
24. Hoffman JIE, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 39:1890, 2002.
25. Williams RG et al: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Research in Adult Congenital Disease. *J Am Coll Cardiol* 47:701, 2006.
26. Warnes CA: The adult with congenital heart disease: born to be bad? *J Am Coll Cardiol* 46:1, 2005.
27. Schoen FJ, Edwards WD: Pathology of cardiovascular interventions, including endovascular therapies, revascularization, vascular replacement, cardiac assist/replacement, arrhythmia control and repaired congenital heart disease. In Silva MD et al (eds): *Cardiovascular Pathology*. 3rd ed, Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 678.
28. Drenthen W et al: Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol* 49:2303, 2007.
29. Srivastava D: Making or breaking the heart: from lineage determination to morphogenesis. *Cell* 126:1037, 2006.
30. Bruneau BG: The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature* 451:943, 2008.
31. Pierpont ME et al: Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge. A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 115:3015, 2007.
32. Marino B: Congenital heart disease in patients with Down's syndrome: anatomic and genetic aspects. *Biomed Pharmacother* 47:197, 1993.
33. Jenkins KJ et al: Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge. A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation* 115:2995, 2007.
34. Huhta JC, Hernandez-Robles JA: Homocysteine, folate, and congenital heart defects. *Fetal Pediatr Pathol* 24:71, 2005.
35. Webb G, Gatzoulis MA: Atrial septal defects in the adult. Recent progress and overview. *Circulation* 114:1645, 2006.
36. Hein R et al: Atrial and ventricular septal defects can safely be closed by percutaneous intervention. *J Interv Cardiol* 18:515, 2005.
37. Hara H et al: Patent foramen ovale: current pathology, pathophysiology, and clinical status. *J Am Coll Cardiol* 46:1768, 2005.
38. Homma S, Sacco RL: Patent foramen ovale and stroke. *Circulation* 112:1063, 2005.
39. Minette MS, Sahn DJ: Ventricular septal defects. *Circulation* 114:2190, 2006.
40. Schneider DJ, Moore JW: Patent ductus arteriosus. *Circulation* 114:1873, 2006.
41. Warnes CA: Transposition of the great arteries. *Circulation* 114:2699, 2006.
42. Aboulhossn J, Child JS: Left ventricular outflow obstruction. Subaortic stenosis, bicuspid aortic valve, supraaortic stenosis, and coarctation of the aorta. *Circulation* 114:2412, 2006.
43. Lashkari A et al: Williams-Beuren syndrome: an update and review for the primary physician. *Clin Pediatr* 38:189, 1999.
44. Topol EJ et al: Genetic susceptibility to myocardial infarction and coronary artery disease. *Hum Mol Gen* 15:R117, 2006.
45. Regieli JJ et al: Coronary collaterals—insights in molecular determinants and prognostic relevance. *Int J Cardiol* 116:139, 2007.
46. Fuster V et al: Atherothrombosis and high-risk plaque: Part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 46:937, 2005.
47. Falk E et al: Coronary plaque disruption. *Circulation* 92:657, 1995.
48. Cohn PF: Silent myocardial ischemia: recent developments. *Curr Atheroscler Rep* 7:155, 2005.
49. Mendelsohn ME, Karas RH: Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science* 308:1583, 2005.
50. Wenger NK: Menopausal hormone therapy: is there evidence for cardiac protection? *Int Urol Nephrol* 36:617, 2004.
51. Boden WE et al: Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 50:917, 2007.
52. Yellon DM, Hausenloy DJ: Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 357:1121, 2007.
53. Kloner RA, Jennings RB: Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: Part 1 and Part 2. *Circulation* 104:2981, 3158, 2001.
54. Heusch G et al: Myocardial hibernation: a delicate balance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H984, 2005.
55. Eisen A et al: Ischemic preconditioning: nearly two decades of research. A comprehensive review. *Atherosclerosis* 172:201, 2004.
56. Jaffe AS et al: Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol* 48:1, 2006.
57. Huikuri HV et al: Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 345:1473, 2001.
58. Farb A et al: Sudden cardiac death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation* 92:1701, 1995.
59. Liberson RR et al: Prehospital ventricular defibrillation. Prognosis and followup course. *N Engl J Med* 291:317, 1974.
60. Roberts R: Genomics and cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 47:9, 2006.
61. Sarkozy A, Brugada P: Sudden cardiac death and inherited arrhythmia syndromes. *J Cardiovasc Electrophysiol* 16:S8, 2005.
62. Lehnart SE et al: Inherited arrhythmias. A National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases Workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. *Circulation* 116:2325, 2007.
63. Passman R, Kadish A: Sudden death prevention with implantable devices. *Circulation* 16:561, 2007.
64. Voelkel NF et al: Right ventricular function and failure. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Cellular and Molecular Mechanisms of Right Heart Failure. *Circulation* 114:1883, 2006.
65. Weitzenblum E: Chronic cor pulmonale. *Heart* 89:225, 2003.
66. Levine RA, Schwammenthal E: Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution. From paradoxes to unifying concepts. *Circulation* 112:745, 2005.
67. Elkayam U, Bitar F: Valvular heart disease and pregnancy. Part I: Native valves. *J Am Coll Cardiol* 46:223, 2005.
68. Goldburg SH et al: Insights into degenerative aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 50:1205, 2007.
69. Freeman RV, Otto CM: Spectrum of calcific aortic disease. Pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 111:3316, 2005.
70. Schoen FJ: Cardiac valves and valvular pathology. Update on function, disease, repair, and replacement. *Cardiovasc Pathol* 14:189, 2005.

71. Braverman AC et al: The bicuspid aortic valve. *Curr Probl Cardiol* 30:470, 2005.
72. Roberts WC, Ko JM: Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 111:920, 2005.
73. Cripe L et al: Bicuspid aortic valve is heritable. *J Am Coll Cardiol* 44:138, 2004.
74. Hayek E et al: Mitral valve prolapse. *Lancet* 365:507, 2005.
75. Robinson PN et al: The molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genet* 43:769, 2006.
76. Ng CM et al: TGF- β -dependent pathogenesis of mitral valve prolapse in a mouse model of Marfan syndrome. *J Clin Invest* 114:1586, 2004.
77. Roberts R: Another chromosomal locus for mitral valve prolapse. Close but no cigar. *Circulation* 112:1924, 2005.
78. Guilherme L, Kalil J: Rheumatic fever: from innate to acquired immune response. *Ann NY Acad Sci* 1107:426, 2007.
79. Carapetis JR et al: Acute rheumatic fever. *Lancet* 366:155, 2005.
80. Ferrieri P: Proceedings of the Jones Criteria Workshop. *Circulation* 106:2521, 2002.
81. Beynon RP et al: Infective endocarditis. *BMJ* 333:334, 2006.
82. Mylonakis E, Calderwood SB: Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 345:1318, 2001.
83. Haldar SM, O'Gara PT: Infective endocarditis: diagnosis and management. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3:310, 2006.
84. Cervera R: Coronary and valvular syndromes and antiphospholipid antibodies. *Thromb Res* 114:501, 2004.
85. Roth BL: Drugs and valvular heart disease. *N Engl J Med* 356:6, 2007.
86. Lifton RP: Lasker Award to heart valve pioneers. *Cell* 130:971, 2007.
87. Schoen FJ: Pathology of heart valve substitution with mechanical and tissue bioprostheses. In Silver MD et al. (eds): *Cardiovascular Pathology*. 3rd ed, Philadelphia, WB Saunders, 2001, p 629.
88. Schoen FJ, Levy RJ: Calcification of tissue heart valve substitutes: progress toward understanding and prevention. *Ann Thorac Surg* 79:1072, 2005.
89. Richardson P et al: Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 93:841, 1996.
90. Maron BJ et al: Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. *Circulation* 113:1807, 2006.
91. Boudina S, Abel ED: Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 115:3213, 2007.
92. Ahmad F et al: The genetic basis for cardiac remodeling. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 6:185, 2005.
93. Burke A et al: Left ventricular noncompaction: a pathological study of 14 cases. *Hum Pathol* 36:403, 2005.
94. Cooper LT et al: The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease. *Circulation* 116:2216, 2007.
95. Stewart S et al: Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 24:1710, 2005.
96. Poller W et al: Genome-environment interactions in the molecular pathogenesis of dilated cardiomyopathy. *J Mol Med* 83:579, 2005.
97. Burkett EL, Hershberger RE: Clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 45:969, 2005.
98. Towbin JA, Bowles NE: Dilated cardiomyopathy: a tale of cytoskeletal proteins and beyond. *J Cardiovasc Electrophysiol* 17:919, 2006.
99. Gilbert-Arnesen E: Metabolic cardiomyopathy and conduction system defects in children. *Ann Clin Lab Sci* 34:15, 2004.
100. Benson DW: Genetics of atrioventricular conduction disease in humans. *Anat Rec* 280:934, 2004.
101. Klöner RA, Rezkalla SH: To drink or not to drink: that is the question. *Circulation* 116:1306, 2007.
102. Sliwa K et al: Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 368:687, 2006.
103. Hilfiker-Kleiner D et al: A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 128:589, 2007.
104. Birks EJ et al: Left ventricular assist device and drug therapy for reversal of heart failure. *N Engl J Med* 355:1873, 2006.
105. Frances RJ: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. A review and update. *Int J Cardiol* 110:279, 2006.
106. Corrado D, Thiene G: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. Clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation* 113:1634, 2006.
107. Ho CY, Seidman CE: A contemporary approach to hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 113:e858, 2006.
108. Seidman JG, Seidman C: The genetic basis for cardiomyopathy: from mutation identification to mechanistic paradigms. *Cell* 104:557, 2001.
109. Maron BJ: Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 349:1064, 2003.
110. Hancock EW: Differential diagnosis of restrictive cardiomyopathy and constrictive pericarditis. *Heart* 86:343, 2001.
111. Magnani JW, Dec GW: Myocarditis. Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 113:876, 2006.
112. Marin-Neto JA et al: Pathogenesis of chronic Chagas heart disease. *Circulation* 115:1109, 2007.
113. Yeh ETH et al: Cardiovascular complications of cancer therapy. Diagnosis, pathogenesis and management. *Circulation* 109:3122, 2004.
114. Floyd JD et al: Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 23:7685, 2005.
115. Force T et al: Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nature* 7:332, 2007.
116. Samuels MA: The brain-heart connection. *Circulation* 116:77, 2007.
117. Lyon AR et al: Stress (Takotsubo) cardiomyopathy—a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced myocardial stunning. *Nat Rev Clin Pract Cardiovasc Med* 5:2, 2008.
118. Merlini G, Bellotti V: Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 349:583, 2003.
119. Hassan W et al: Amyloid heart disease. New frontiers and insights in pathophysiology, diagnosis and management. *Tex Heart Inst J* 32:178, 2005.
120. Shah KB et al: Amyloidosis and the heart. *Arch Intern Med* 166:1805, 2006.
121. Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart. *Circulation* 116:1725, 2007.
122. Little WC, Freeman GL: Pericardial disease. *Circulation* 113:1622, 2006.
123. Roman MJ, Salmon JE: Cardiovascular manifestations of rheumatologic diseases. *Circulation* 116:2346, 2007.
124. Wilkes D et al: Inherited disposition to cardiac myxoma development. *Nat Rev Cancer* 6:157, 2006.
125. Tan CD et al: Update on cardiac transplantation pathology. *Arch Pathol Lab Med* 131:1169, 2007.

Enfermedades de los leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo

Desarrollo y mantenimiento de los tejidos hematopoyéticos

■ TRASTORNOS DE LOS LEUCOCITOS

Leucopenia

Neutropenia y agranulocitosis

Proliferaciones reactivas (inflamatorias) de los leucocitos y los ganglios linfáticos

Leucocitosis

Linfadenitis

Linfadenitis aguda inespecífica

Linfadenitis crónica inespecífica

Proliferaciones neoplásicas de los leucocitos

Factores etiológicos y patogenéticos en las neoplasias leucocitarias: perspectiva general

Neoplasias linfoides

Definiciones y clasificaciones

Neoplasias de precursores de los linfocitos B y T

Neoplasias de los linfocitos B periféricos

Neoplasias de los linfocitos T periféricos y los linfocitos citolíticos naturales

Linfoma de Hodgkin

Neoplasias mieloides

Leucemia mieloide aguda

Síndromes mielodisplásicos

Trastornos mieloproliferativos

Histiocitosis de células de Langerhans

■ BAZO

Esplenomegalia

Esplenitis aguda inespecífica

Esplenomegalia congestiva

Infartos esplénicos

Neoplasias

Anomalías congénitas

Rotura

■ TIMO

Trastornos del desarrollo

Hiperplasia tímica

Timomas

Tradicionalmente, los componentes del sistema hematopoyético se han dividido en *tejidos mieloides*, que comprenden la médula ósea y las células que de ella derivan (es decir, eritrocitos, plaquetas, granulocitos y monocitos), y *tejidos linfoides*, que son el timo, los ganglios linfáticos y el bazo. Sin embargo, sabemos que esta subdivisión es artificial con respecto tanto a la fisiología normal de las células hematopoyéticas como a las enfermedades que las afectan. Por ejemplo,

aunque la médula ósea contiene relativamente pocos linfocitos, es el origen de todos los progenitores linfoides. De igual modo, los trastornos neoplásicos de las células progenitoras mieloides (leucemias mieloides) se originan en la médula ósea, pero afectan secundariamente al bazo y (en menor grado) a los ganglios linfáticos. Algunos trastornos de los eritrocitos (como la anemia inmuno hemolítica, que se comenta en el capítulo 14) son consecuencia de la formación de

autoanticuerpos, lo que implicaría un trastorno primario de los linfocitos. Por lo tanto, no es posible trazar unas líneas claras entre enfermedades que afectan a los tejidos mieloides y linfoides. Reconociendo esta dificultad, dividimos, de una forma un tanto arbitraria, las enfermedades de los tejidos hematopoyéticos en dos capítulos. En este capítulo comentamos las enfermedades leucocitarias y los trastornos que afectan al bazo y al timo, mientras que en el capítulo 14 consideraremos las enfermedades de los eritrocitos y las que afectan a la hemostasia. Antes de profundizar en cada una de las enfermedades, comentaremos brevemente los orígenes de las células hematopoyéticas, ya que muchos trastornos de los leucocitos y los eritrocitos implican trastornos de su desarrollo y maduración normales.

Desarrollo y mantenimiento de los tejidos hematopoyéticos

Los progenitores de las células sanguíneas aparecen por primera vez durante la tercera semana del desarrollo embrionario en el saco vitelino, pero se cree que las *células germinativas hematopoyéticas* (CGH) definitivas surgen varias semanas más tarde en el mesodermo intraembrionario de la región aórtica-gonadal-mesonéfrica.¹ Durante el tercer mes de embriogénesis, las CGH migran hacia el hígado, que se convierte en el lugar principal de formación de las células sanguíneas hasta poco antes del parto. Hacia el cuarto mes de desarrollo, las CGH comienzan a cambiar de locación de nuevo, esta vez hacia la médula ósea. Por nacimiento, la médula de todo el esqueleto es hematopoyéticamente activa y la hematopoyesis hepática se reduce hasta un mero goteo que persiste sólo en focos dispersos, que quedarán inactivos poco después del nacimiento. Hasta la pubertad, la médula hematopoyéticamente activa se distribuye en todo el esqueleto, pero poco después se limita al esqueleto axial. Por lo tanto, en los adultos normales sólo la mitad del espacio medular es hematopoyéticamente activa.

Los elementos sanguíneos formados (eritrocitos, granulocitos, monocitos, plaquetas y linfocitos) tienen un origen común desde las CGH, células pluripotenciales que se sitúan en el vértice de la jerarquía de los progenitores de la médula ósea (fig. 13-1). La mayor parte de las evidencias que apoyan este esquema proceden de estudios en ratones, pero se cree que la hematopoyesis humana tiene lugar de una forma similar. Las CGH dan lugar a dos clases de células pluripotenciales, los progenitores linfoides comunes y mieloides comunes. Los progenitores linfoides comunes son el origen de los precursores de los linfocitos T, los linfocitos B y los linfocitos citolíticos naturales (células NK). Volveremos a hablar de los orígenes de las células linfoides cuando comentemos los tumores derivados de esas células. Desde los progenitores mieloides comunes surgen varios tipos de progenitores comprometidos estrictamente para diferenciarse en linajes concretos. Esas células se denominan unidades formadoras de colonias (UFC) (v. fig. 13-1), porque dan lugar a colonias compuestas por clases determinadas de células maduras cuando se cultivan. Desde los distintos progenitores comprometidos derivan los precursores reconocibles morfológicamente, como los mieloblastos, proeritroblastos y megacarioblastos, que, a su vez, dan lugar a granulocitos, eritrocitos y plaquetas maduros.

Las CGH tienen dos propiedades esenciales que se requieren para el mantenimiento de la hematopoyesis: la pluripotencialidad y la capacidad de autorrenovación. La pluripotencialidad se refiere a la capacidad de una sola CGH para generar todas las células hematopoyéticas maduras. Cuando una CGH se divide, al menos una de las células hijas debe autorrenovarse para evitar la depleción de células germinativas.

Las divisiones de la autorrenovación parecen producirse en el marco de un nicho medular especializado, en el que las células del estroma y los factores segregados nutren y mantienen de algún modo las CGH.² Como ya habrán deducido por su capacidad de migrar durante el desarrollo embrionario, las CGH no son fijas. En particular, en condiciones de un estrés importante, como una anemia intensa, las CGH se movilizan desde la médula ósea y aparecen en la sangre periférica. En tales circunstancias, se induce la aparición de nuevas CGH o se «descubren» en otros tejidos, como el bazo y el hígado, que entonces se pueden convertir en lugares de hematopoyesis extramedular.

La respuesta medular a las necesidades fisiológicas a corto plazo está regulada por los factores de crecimiento hematopoyéticos, que ejercen sus efectos en las células progenitoras comprometidas. Como los elementos sanguíneos maduros son células terminales diferenciadas con una vida finita, su número debe reponerse constantemente. Al menos en algunas divisiones de las CGH, una sola célula hija comienza a diferenciarse. Una vez cruzado este umbral, estas células recién comprometidas pierden la capacidad de autorrenovación y comienzan un viaje inexorable hacia la diferenciación terminal y la muerte. No obstante, a medida que esos progenitores se diferencian, también comienzan a expresar receptores para los factores de crecimiento específicos de ese linaje, que estimulan su crecimiento a corto plazo y su supervivencia. Algunos factores de crecimiento, como el factor de la célula germinativa (también denominado *ligando c-KIT*) y el *ligando FLT3*, actúan en unos progenitores comprometidos desde sus primeros momentos. Otros, como la eritropoyetina, el factor estimulante de las colonias de los granulocitos-macrófagos (GM-CSF), el factor estimulante de las colonias de los granulocitos (G-CSF) y la trombopoyetina, actúan en los progenitores comprometidos con mayores potenciales restringidos. Los ciclos de retroalimentación que están mediados por factores de crecimiento preparan la producción medular, permitiendo que se mantenga el número de elementos sanguíneos formados (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) en sus márgenes apropiados (que se indican en la tabla 13-1).

Muchas enfermedades alteran la producción de las células sanguíneas. La médula es el origen final de todas las células del sistema inmunitario congénito y adquirido, y responde a los estímulos infecciosos o inflamatorios aumentando su producción de granulocitos en la dirección marcada por los factores de crecimiento y citocinas específicos. Por el contrario, otros trastornos se asocian a defectos de la hematopoyesis, que conducen a deficiencias de uno o más tipos de célula sanguínea. Los tumores primarios de células hematopoyéticas se encuentran entre las enfermedades más importantes que interfieren con la función medular, pero hay muchas otras enfermedades genéticas o infecciosas, toxinas y deficiencias nutricionales, además de las inflamaciones crónicas de cualquier causa, que también disminuyen la producción de células sanguíneas en la médula.

Los tumores de origen hematopoyético se asocian a menudo a mutaciones que bloquean la maduración de la célula progenitora o que anulan su dependencia de los factores de crecimiento. El efecto neto de estas perturbaciones es una expansión clonal no regulada de los elementos hematopoyéticos, que remplazarán los progenitores medulares normales y se diseminarán hacia otros tejidos hematopoyéticos. En algunos casos, esos tumores se originan desde las CGH transformadas, que retienen la capacidad de diferenciarse siguiendo varios linajes, mientras que, en otros casos, el origen es un progenitor más diferenciado que ha adquirido una capacidad de autorrenovación alterada. En estos momentos se está investigando si esta última situación es sólo un reflejo del bloqueo de la diferenciación, o si, por el contrario, deriva de la reactivación de un programa de expresión génica que apoya la autorrenovación de las células germinativas normales.

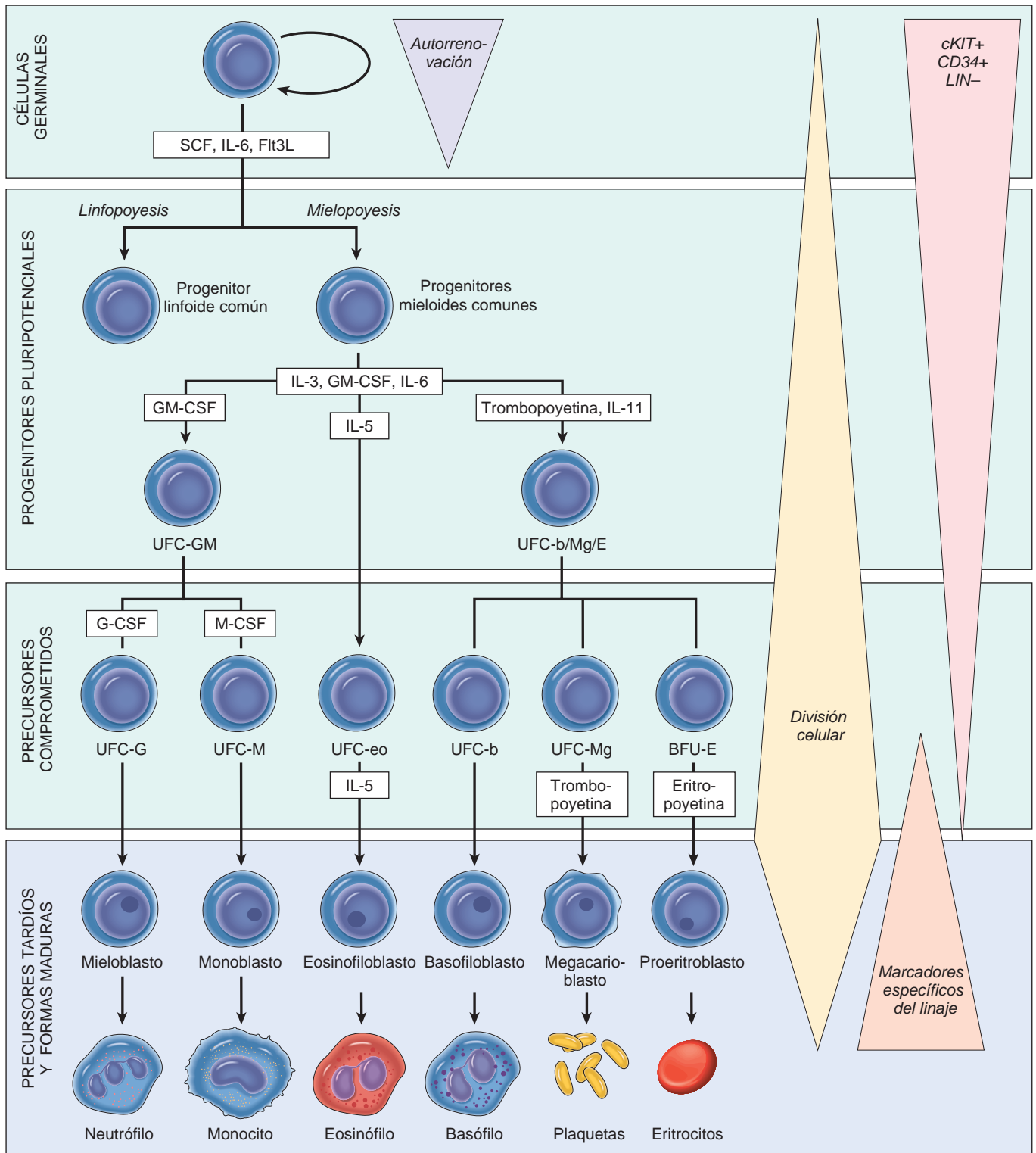


FIGURA 13-1 Diferenciación de células sanguíneas. Flt3L, ligando Flt3; G-CSF, factor estimulante de las colonias de los granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de las colonias de los granulocitos-macrófagos; LIN^- , negativo para marcadores específicos del linaje; M-CSF, factor estimulante de las colonias de los macrófagos; SCF, factor de la célula germinativa; UFC, unidad formadora de colonias.

TABLA 13-1 Intervalos de referencia para adultos de las células sanguíneas*

Tipo de células	
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	4,8-10,8
Granulocitos (%)	40-70
Neutrófilos α ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	1,4-6,5
Linfocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	1,2-3,4
Monocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0,1-0,6
Eosinófilos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0-0,5
Basófilos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0-0,2
Eritrocitos ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	4,3-5, varones; 3,5-5, mujeres
Plaquetas ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	150-450

*Los intervalos de referencia varían entre laboratorios. Deberán utilizarse siempre los intervalos de referencia del laboratorio que analice los resultados.

Morfología. La médula ósea es un microentorno único que soporta la proliferación, diferenciación y liberación ordenadas de las células sanguíneas. Está llena de una red de sinusoides de paredes finas recubiertas por una sola capa de células endoteliales, apoyadas a su vez en una membrana basal discontinua y células de la adventicia. En el interior del intersticio se encuentran cúmulos de células hematopoyéticas y adipocitos. Las células sanguíneas diferenciadas entran en la circulación mediante migración transcelular a través de las células endoteliales.

La médula normal se organiza de varias formas sutiles, pero importantes. Por ejemplo, los megacariocitos normales

se sitúan al lado de los sinusoides y extienden sus prolongaciones citoplasmáticas, que, a modo de gemaciones en el torrente sanguíneo, se desprenderán para producir las plaquetas, mientras que los precursores de los eritrocitos rodean a los macrófagos (que se denominan **células nodrizas**), que aportan parte del hierro necesario para la síntesis de hemoglobina. Las enfermedades que distorsionan la arquitectura medular, como los depósitos de enfermedad cancerosa metastásica o granulomatosa, alteran la liberación de los precursores inmaduros en sangre periférica, un efecto que se denomina **leucoeritroblastosis**.

Los frotis de aspirado medular permiten evaluar mejor la morfología de las células hematopoyéticas. Los precursores medulares más maduros de la médula se pueden identificar sólo por su morfología. Los precursores inmaduros (formas «blastos») de diferentes tipos son morfológicamente similares y se deben identificar de forma definitiva usando los anticuerpos y marcadores histoquímicos específicos del linaje (que se describen más adelante al hablar de las neoplasias de los leucocitos). Las biopsias son una buena forma de estimar la actividad medular. En los adultos normales, la relación entre los adipocitos y los elementos hematopoyéticos es de 1:1. En los estados hipoplásicos (p. ej., en la anemia aplásica), la proporción de adipocitos está muy aumentada; por el contrario, los adipocitos a menudo desaparecen cuando la médula está afectada por tumores hematopoyéticos y en enfermedades que se caracterizan por hiperplasia compensadora (p. ej., las anemias hemolíticas) y en proliferaciones neoplásicas, como las leucemias. Otros trastornos (como los cánceres metastásicos y las enfermedades granulomatosas) inducen fibrosis medular local. Esas lesiones no se pueden analizar con el aspirado y se ven mejor en las biopsias.

TRASTORNOS DE LOS LEUCOCITOS



Los trastornos de los leucocitos se clasifican en dos categorías generales: los *trastornos proliferativos*, en los que se produce una expansión de los leucocitos, y las *leucopenias*, que se definen como una deficiencia de leucocitos. Las proliferaciones de los leucocitos pueden ser *reactivas* o *neoplásicas*. Como la principal función de los leucocitos es la defensa del anfitrión, la proliferación reactiva en respuesta de una enfermedad primaria subyacente, a menudo microbiana, es bastante común. Aunque los trastornos neoplásicos son menos frecuentes, son clínicamente mucho más importantes. A continuación, describiremos primero los estados leucopénicos y resumiremos los trastornos reactivos más frecuentes, y después consideraremos con algún detalle las proliferaciones malignas de los leucocitos.

Leucopenia

El número de leucocitos circulantes puede reducirse de una forma muy notoria en varios trastornos. Normalmente, un recuento leucocitario anormalmente bajo (*leucopenia*) es consecuencia del

descenso del número de neutrófilos (*neutropenia*, *granulocitopenia*). La *linfopenia* es menos frecuente. Aparte de las enfermedades congénitas con inmunodeficiencia (v. capítulo 6), se debe principalmente a la infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), seguida por el tratamiento con glucocorticoides o fármacos citotóxicos, trastornos autoinmunitarios, malnutrición y determinadas infecciones víricas agudas. En este último caso, la linfopenia deriva en realidad de la activación de los linfocitos más que de un verdadero descenso del número de linfocitos en el cuerpo. Como recordará, las infecciones víricas agudas inducen la producción de interferones de tipo I que activan los linfocitos T y cambian la expresión de varias proteínas de superficie que regulan su migración. Esos cambios dan lugar al secuestro de los linfocitos T activados en los ganglios linfáticos y aumentan la adherencia a las células endoteliales, procesos ambos que contribuyen a la linfopenia. La granulocitopenia es más frecuente y, a menudo, se asocia a un descenso significativo de la función de los granulocitos, por lo que merece un comentario más extenso.

NEUTROPENIA Y AGRANULOCITOSIS

La *neutropenia*, o reducción del número de neutrófilos en sangre, se presenta en circunstancias muy variadas. La *agranulocitosis*, una reducción clínicamente significativa del número de neutrófilos, tiene como consecuencia más grave la susceptibilidad a infecciones bacterianas y micóticas.

Patogenia. La reducción del número de granulocitos circulantes tiene lugar si la granulopoyesis es inadecuada o ineficaz, o si se acelera la eliminación de los neutrófilos de la sangre. La *granulopoyesis inadecuada o ineficaz* se observa en caso de:

- *Supresión de células germinativas hematopoyéticas*, como sucede en la anemia aplásica (v. capítulo 14) y en varios trastornos medulares infiltrantes (tumores, enfermedad granulomatosa, etc.). En esas situaciones, la granulocitopenia se acompaña de anemia y trombocitopenia
- *Supresión de los precursores granulocíticos comprometidos* mediante la exposición a ciertos fármacos (como se comenta más adelante)
- *Enfermedades asociadas a hematopoyesis ineficaz*, como las anemias megaloblásticas (v. capítulo 14) y los síndromes mielodisplásicos, en los que los precursores defectuosos mueren en la médula
- *Afecciones congénitas raras* (como el síndrome de Kostmann), en las cuales los defectos hereditarios de genes específicos alteran la diferenciación granulocitaria

La *eliminación o destrucción acelerada de los neutrófilos* tiene lugar en:

- *Lesiones de mecanismo inmunitario* de los neutrófilos, que pueden ser idiopáticas, asociadas a un trastorno inmunitario bien definido (como el lupus eritematoso sistémico) o causadas por la exposición a fármacos
- *Esplenomegalia*, en la cual el secuestro esplénico de los neutrófilos conduce a la destrucción excesiva, normalmente también con aumento de la destrucción de los eritrocitos y plaquetas
- *Aumento de la utilización periférica*, que tiene lugar en infecciones bacterianas, micóticas o por rickettsias masivas

La *causa más frecuente de la agranulocitosis es la toxicidad medicamentosa*. Algunos fármacos, como los alquilantes y los antimetabolitos utilizados en el tratamiento del cáncer, producen agranulocitosis en un efecto predecible y relacionado con la dosis. Como estos fármacos provocan una supresión generalizada de la médula ósea, también se afecta la producción de eritrocitos y plaquetas. La agranulocitosis también se puede presentar como consecuencia de una reacción idiosincrásica a una amplia variedad de fármacos. La lista de fármacos implicados incluye aminopirina, cloranfenicol, sulfonamidas, clorpromacina, tiouracilo y fenilbutazona. La neutropenia inducida por la clorpromacina y otras fenotiacinas relacionadas es consecuencia de su efecto tóxico en los precursores granulocíticos de la médula ósea. Por el contrario, la agranulocitosis que se produce después de la administración de aminopirina, tiouracilo y algunas sulfonamidas parece ser consecuencia de la destrucción mediada por anticuerpos de los neutrófilos maduros a través de mecanismos similares a los implicados en las anemias hemolíticas medicamentosas de mecanismo inmunitario (v. capítulo 14).

En algunos pacientes con neutropenia idiopática adquirida se detectan autoanticuerpos dirigidos frente a los antígenos específicos de los neutrófilos. También puede verse una neutropenia intensa asociada a proliferaciones monoclonales de linfocitos granulares grandes (la denominada leucemia LGL).³ Se desconoce el mecanismo de producción

de esta neutropenia, pero se considera que el más probable es la supresión de los progenitores granulocíticos medulares por los productos de la célula neoplásica (normalmente, un linfocito T citotóxico CD8+).

Morfología. Las alteraciones de la médula ósea dependen de la causa. En caso de una destrucción excesiva de neutrófilos en la periferia, la médula es hipercelular, debido al incremento compensador de los precursores granulocíticos. La hipercelularidad también es la norma en las neutropenias causadas por la granulopoyesis ineficaz, como sucede en las anemias megaloblásticas y síndromes mielodisplásicos. La agranulocitosis causada por fármacos que suprimen o destruyen los precursores granulocíticos se asocia, comprensiblemente, a la hipocelularidad medular.

Las infecciones son una consecuencia frecuente de la agranulocitosis Las lesiones ulcerosas necrotizantes de las encías, suelo de la boca, mucosa bucal, faringe u otras localizaciones de la cavidad oral (angina agranulocítica) son características. Se trata de lesiones profundas, socavadas y cubiertas por membranas necróticas de color variado, entre gris y gris verdoso, en las cuales se pueden aislar numerosas bacterias u hongos. Con menor frecuencia, se producen lesiones ulcerosas similares en la piel, vagina, ano o tubo digestivo. Se pueden presentar infecciones bacterianas o micóticas invasivas graves y potencialmente mortales en pulmones, vías urinarias y riñones. El paciente neutropénico tiene un riesgo particularmente alto de sufrir infecciones micóticas profundas causadas por *Candida* y *Aspergillus*. Los lugares de infección muestran a menudo un crecimiento masivo de microorganismos con escasa respuesta leucocitaria. En los casos más graves, las bacterias crecen en colonias (botriomicosis) similares a las que se observan en las placas de agar.

Evolución clínica. Los síntomas y signos de neutropenia están relacionados con la infección y consisten en malestar, escalofríos y fiebre, a menudo seguidos por importante debilidad y fatigabilidad. En caso de agranulocitosis, las infecciones son a menudo masivas y pueden causar la muerte en horas o días.

Las infecciones graves son más probables cuando el recuento de neutrófilos desciende a menos de 500 por mm³. Las infecciones son a menudo fulminantes, por lo que es necesario administrar antibióticos de amplio espectro urgentemente ante cualquier signo o síntoma. En algunos casos, por ejemplo, después de una quimioterapia mielosupresora, la neutropenia se trata con G-CSF, un factor de crecimiento que estimula la producción de granulocitos desde los precursores medulares.

Proliferaciones reactivas (inflamatorias) de los leucocitos y los ganglios linfáticos

LEUCOCITOSIS

La *leucocitosis* se define como el incremento del número de leucocitos en sangre. Es una reacción habitual ante varios estados inflamatorios.

Patogenia. El recuento de leucocitos en sangre periférica depende de varios factores, como son:

TABLA 13-2 Mecanismos y causas de la leucocitosis	
AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN EN LA MÉDULA	
Infección o inflamación crónicas (dependiente del factor de crecimiento)	
Paraneoplásico (linfoma de Hodgkin; dependiente del factor de crecimiento)	
Trastornos mieloproliferativos (es decir, leucemia mieloide crónica; independiente del factor de crecimiento)	
AUMENTO DE LA LIBERACIÓN DESDE LAS RESERVAS MEDULARES	
Endotoxemia	
Infección	
Hipoxia	
DESCENSO DE LA MIGRACIÓN	
Ejercicio	
Catecolaminas	
DESCENSO DE LA EXTRAVASACIÓN HACIA LOS TEJIDOS	
Glucocorticoides	

- El tamaño de las reservas de precursores mieloides y linfoides y de sus depósitos celulares en la médula ósea, timo, circulación y tejidos periféricos
- La velocidad de liberación de las células desde sus depósitos de almacenamiento hacia la circulación
- La proporción de células que están adheridas a las paredes de los vasos sanguíneos en cualquier momento (la reserva marginal)
- La tasa de extravasación de células desde la sangre hacia los tejidos

Como comentamos en el capítulo 2, la homeostasis leucocitaria se mantiene por citocinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión a través de sus efectos en el compromiso, proliferación, diferenciación y extravasación de los leucocitos y sus progenitores. En la tabla 13-2 se resumen los principales mecanismos de la leucocitosis neutrofílica y sus causas, la más importante de las cuales es la infección. En la infección aguda se observa un incremento rápido de la salida de los granulocitos maduros desde la reserva de la médula ósea. Si la infección es prolongada, la liberación de interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral (TNF) y otras citocinas inflamatorias estimula las células del estroma y los linfocitos T de la médula ósea para producir mayores cantidades de factores de crecimiento hematopoyéticos, lo cual, a su vez, potenciará la proliferación y diferenciación de los pro-

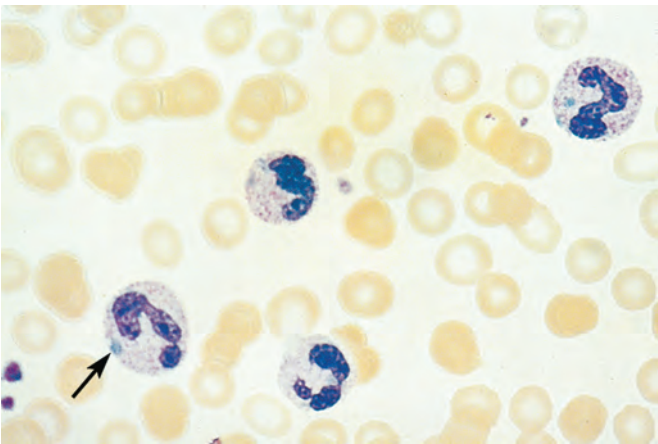


FIGURA 13-2 Cambios reactivos en los neutrófilos. En este frotis de sangre periférica procedente de un paciente con sepsis bacteriana se observan neutrófilos que contienen gránulos citoplasmáticos groseros de color púrpura (granulaciones tóxicas) y parches citoplasmáticos azules de retículo endoplásmico dilatado (cuerpos de Döhle, flecha).

genitores granulocíticos comprometidos y, a lo largo de varios días, causará un incremento mantenido de la producción de neutrófilos. Algunos de los factores de crecimiento estimularán preferentemente la producción de un solo tipo de leucocito. Por ejemplo, la IL-5 estimula principalmente la producción de eosinófilos, mientras que el G-CSF induce neutrofilia. Estos factores se producen de forma diferenciada en respuesta a varios estímulos patogénicos y, en consecuencia, el aumento de cada uno de los cinco tipos principales de leucocitosis (neutrofilia, eosinofilia, basofilia, monocitosis y linfocitosis) tiende a observarse en diferentes situaciones clínicas (que se resumen en la tabla 13-3). En caso de sepsis o trastornos inflamatorios graves (como la enfermedad de Kawasaki), la leucocitosis se acompaña de cambios morfológicos en los neutrófilos, como granulaciones tóxicas, cuerpos de Döhle y vacuolas citoplasmáticas (fig. 13-2). Los *gránulos tóxicos*, que son más gruesos y más oscuros que los gránulos normales de los neutrófilos, representan gránulos azurófilos (primarios) anormales. Los *cuerpos de Döhle* son parches de retículo endoplásmico dilatado que aparecen como «charcos» de citoplasma color azul cielo. En la mayoría de los casos no resulta difícil distinguir las leucocitosis reactivas y neoplásicas, pero en ambas situaciones pueden

TABLA 13-3 Causas de leucocitosis	
Tipo de leucocitosis	Causas
Leucocitosis neutrofílica	Infecciones bacterianas agudas, especialmente las causadas por microorganismos piógenos, inflamación estéril causada, por ejemplo, por necrosis tisular (infarto de miocardio, quemaduras)
Leucocitosis eosinófila (eosinofilia)	Trastornos alérgicos, como asma o fiebre del heno, determinadas enfermedades cutáneas (como pénfigo o dermatitis herpetiforme), infestaciones parasitarias, reacciones adversas medicamentosas, algunos procesos malignos (como el linfoma de Hodgkin y algunos linfomas no hodgkinianos), colagenosis y algunas vasculitis, o enfermedad aterotrombótica (transitoria)
Leucocitosis basófila (basofilia)	Rara, a menudo indica una enfermedad mieloproliferativa (como la leucemia mieloide crónica)
Monocitosis	Infecciones crónicas (p. ej., tuberculosis), endocarditis bacteriana, rickettsiosis y malaria, colagenosis (como el lupus eritematoso sistémico), enfermedad inflamatoria intestinal (como la colitis ulcerosa)
Linfocitosis	La monocitosis aparece en muchos trastornos que implican una estimulación inmunitaria crónica (como tuberculosis o brucelosis), infecciones víricas (como hepatitis A, citomegalovirus o virus de Epstein-Barr), infección por <i>Bordetella pertussis</i>

surgir dudas. Las infecciones víricas agudas, en particular en niños, causan la aparición de grandes números de linfocitos activados que se parecen a las células linfoides neoplásicas. En otras ocasiones, en particular en infecciones graves, aparecen muchos granulocitos inmaduros en sangre, simulando una leucemia mieloide (*reacción leucemoide*). Hay análisis específicos (que se comentan más adelante) útiles para distinguir las leucocitosis reactivas y neoplásicas.

LINFADENITIS

Después de su desarrollo inicial a partir de los precursores en la médula ósea (linfocitos B) y el timo (linfocitos T), los linfocitos circulantes atraviesan la sangre y, con la influencia de citocinas y quimiocinas específicas, se alojan en los ganglios linfáticos, bazo, amígdalas, adenoides y placas de Peyer, que forman los tejidos linfoides periféricos. Los ganglios linfáticos, el tejido linfoide más extendido y más fácilmente accesible, se revisan habitualmente con fines diagnósticos. Se trata de estructuras encapsuladas que contienen zonas bien delimitadas de linfocitos B y linfocitos T envueltas en abundantes fagocitos y células presentadoras del antígeno (v. fig. 6-6, capítulo 6).

La activación de las células inmunitarias residentes provoca cambios morfológicos en los ganglios linfáticos. Pocos días después de la estimulación antigénica, los folículos primarios aumentan de tamaño y se transforman en *centros germinativos* de color pálido, estructuras muy dinámicas en las que los linfocitos B adquieren la capacidad de elaborar anticuerpos de alta afinidad frente a antígenos específicos. Las zonas paracorticales con linfocitos T también pueden sufrir hiperplasia. El grado y patrón de esos cambios morfológicos dependen del estímulo provocador y de la intensidad de la respuesta. Las lesiones e infecciones banales inducen cambios sutiles, mientras que las infecciones más significativas producen inevitablemente el aumento de tamaño de los ganglios y, en ocasiones, dejan una cicatriz residual. Por este motivo, los ganglios linfáticos de los adultos casi nunca son «normales» ni están «en reposo», y es necesario distinguir los cambios morfológicos secundarios de experiencias pasadas de los relacionados con la enfermedad actual. Las infecciones y estímulos inflamatorios a menudo provocan reacciones inmunitarias regionales o sistémicas dentro de los ganglios linfáticos. Algunas de las causas que producen patrones morfológicos diferenciados se describen en otros capítulos. Sin embargo, en su mayoría se producen patrones estereotipados de reacción en el ganglio linfático, que se denominan linfadenitis aguda y crónica inespecífica.

Linfadenitis aguda inespecífica

La linfadenitis aguda de la región cervical se debe principalmente al drenaje microbiano de infecciones de los dientes o amígdalas, mientras que en las regiones axilares o inguinales se debe principalmente a infecciones en las extremidades. La linfadenitis aguda también se observa en los ganglios linfáticos mesentéricos que drenan el territorio de una apendicitis aguda. Por desgracia, hay otras infecciones autolimitadas que también causan adenitis mesentérica aguda e inducen síntomas que simulan una apendicitis aguda, un diagnóstico diferencial que atormenta al cirujano. Las infecciones víricas sistémicas (en particular, en los niños) y la bacteriemia producen una linfadenopatía aguda generalizada.

Morfología. Macroscópicamente, los ganglios se muestran tumefactos, de color gris o rojo e ingurgitados. Microscópicamente se observan grandes centros germinales reactivos

prominentes que contienen numerosas figuras mitóticas. Los macrófagos contienen restos de partículas procedentes de las bacterias muertas o de células necróticas. Cuando la causa se debe a microorganismos piógenos, los centros de los folículos presentan necrosis y a veces todo el ganglio se convierte en una bolsa de pus. Si la reacción no es tan intensa, se observan neutrófilos dispersos que infiltran a folículos y se acumulan en los senos linfoides. Las células endoteliales que recubren los senos sufren hiperplasia.

Los ganglios afectados por la linfadenitis aguda están aumentados de tamaño y dolorosos. Cuando la formación de abscesos es extensa, los ganglios son fluctuantes y la piel que los recubre está enrojecida. En ocasiones, las infecciones supurativas penetran en la cápsula del ganglio y llegan hasta la piel para permitir el drenaje de los senos. La curación de estas lesiones deja una cicatriz.

Linfadenitis crónica inespecífica

Los estímulos inmunitarios crónicos producen varios patrones diferentes de reacción en el ganglio linfático.

Morfología. La **hiperplasia folicular** se debe a estímulos que activan las respuestas inmunitarias humores. Se define por la presencia de grandes centros germinales alargados (folículos secundarios) rodeados por un collar de pequeños linfocitos B nativos resistentes (la zona del manto) (fig. 13-3). Los centros germinales están polarizados en dos regiones diferenciadas: 1) una zona oscura que contiene los linfocitos B proliferativos similares a blastos (centroblastos), y 2) una zona clara formada por linfocitos B con perfiles irregulares o hendidos del núcleo (centrocitos). Dispersa entre los centros germinales B se observa una red poco notoria de células dendríticas foliculares presentadoras del antígeno y macrófagos (que a menudo se denominan **macrófagos de cuerpo teñible**) que contienen los restos del núcleo de los linfocitos B, que sufren apoptosis si no pueden producir un anticuerpo con una elevada afinidad por el antígeno.

La hiperplasia folicular puede deberse a artritis reumatoide, toxoplasmosis y primeras etapas de la infección por el VIH. Esta forma de hiperplasia es morfológicamente similar al linfoma folicular (que se comenta más adelante). Las características que favorecen la hiperplasia reactiva (no neoplásica) son: 1) la conservación de la arquitectura del ganglio linfático, incluidas las zonas interfolicular de linfocitos T y los sinusoides; 2) una importante variación en la forma y tamaño de los folículos, y 3) la presencia frecuente de figuras mitóticas, macrófagos fagocíticos y zonas claras y oscuras reconocibles, características todas ellas que tienden a estar ausentes de los folículos neoplásicos.

La **hiperplasia paracortical** se debe a estímulos que desencadenan las respuestas inmunitarias mediadas por los linfocitos T, como las infecciones víricas agudas (como la mononucleosis infecciosa). Las regiones de los linfocitos T contienen típicamente inmunoblastos, linfocitos T activados con un tamaño tres o cuatro veces mayor que los linfocitos en reposo, que tienen núcleos redondeados, cromatina abierta, varios nucléolos prominentes y cantidades moderadas de un

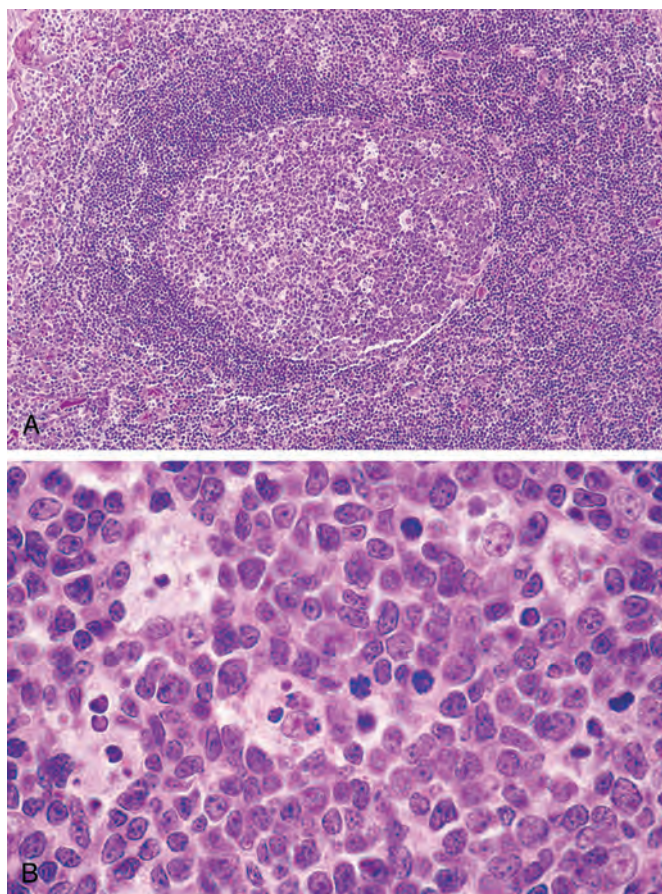


FIGURA 13-3 Hiperplasia folicular. **A.** Imagen de bajo aumento que muestra un folículo reactivo y la zona del manto circundante. La zona del manto que se tiñe de color oscuro es más prominente en la zona adyacente de la zona más clara del centro germinal en la mitad izquierda del folículo. La mitad derecha del folículo consiste en una zona oscura. **B.** Ampliación de gran aumento de la zona oscura, que muestra varias figuras mitóticas y numerosos macrófagos que contienen células apoptóticas fagocitadas (cuerpos teñibles).

citoplasma pálido. Las zonas expandidas de los linfocitos T invaden y, en particular en caso de reacciones exuberantes, borran los folículos de los linfocitos B. En estos casos, los inmunoblastos pueden ser tan numerosos que se necesitan estudios especiales para excluir una neoplasia linfóide. Además, a menudo se observa la hipertrofia de las células endoteliales sinusoidales y vasculares, acompañada en ocasiones por macrófagos y eosinófilos infiltrantes.

La **histiocitosis sinusal (también denominada hiperplasia reticular)** se refiere al incremento del número y tamaño de las células contenidas en los sinusoides linfáticos. Aunque es inespecífica, esta forma de hiperplasia puede ser particularmente prominente en los ganglios linfáticos que drenan cánceres como el carcinoma de mama. Las células endoteliales que recubren los linfáticos están claramente hipertrofiadas y el número de macrófagos está muy aumentado, dando lugar a la expansión y distensión de los senos.

Típicamente, los ganglios linfáticos de las reacciones crónicas no son dolorosos, porque el aumento de tamaño del ganglio se produce lentamente a lo largo del tiempo. La linfadenitis crónica es particu-

larmente frecuente en los ganglios inguinales y axilares, que drenan áreas relativamente grandes del cuerpo y que son estimulados con frecuencia.

Antes de abandonar los trastornos reactivos de los linfocitos, vale la pena señalar que las reacciones inmunitarias crónicas favorecen la aparición de colecciones organizadas de células inmunitarias en tejidos no linfoides. Un ejemplo clásico es la gastritis crónica causada por *Helicobacter pylori*, en la que se ven agregados de linfocitos en la mucosa que simulan el aspecto de las placas de Peyer. Un fenómeno similar se produce en la artritis reumatoide, en la que los folículos de los linfocitos B aparecen en la sinovial inflamada. La linfotóxina, una citocina necesaria para la formación de las placas de Peyer normales, probablemente participe en la aparición de estas colecciones «extraganglionares» de células linfoides inducidas por la inflamación.⁴

Proliferaciones neoplásicas de los leucocitos

Los procesos malignos son los trastornos clínicamente más importantes de los leucocitos. Esas enfermedades se pueden englobar en varias categorías generales:

- Las **neoplasias linfoides** comprenden un grupo variado de tumores originados en los linfocitos B, linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales. En muchos casos, el fenotipo de la célula neoplásica se parece al de un estadio particular de la diferenciación normal del linfocito, una característica que se utiliza para el diagnóstico y clasificación de esos trastornos.
- Las **neoplasias mieloides** surgen de progenitores hematopoyéticos en sus etapas iniciales. Se reconocen tres categorías de neoplasia mielóide: **leucemias mieloides agudas**, en las que las células progenitoras inmaduras se acumulan en la médula ósea, **síndromes mielodisplásicos**, que se asocian a la hematopoyesis ineficaz y a las citopenias resultantes en sangre periférica, y los **trastornos mieloproliferativos crónicos**, en los que el aumento de la producción de uno o más elementos mieloides que han llegado a su diferenciación terminal (es decir, granulocitos) provoca la elevación de sus recuentos en sangre periférica.
- Las **histiocitosis** son lesiones proliferativas infrecuentes de macrófagos y células dendríticas. Aunque el término «histiocito» (literalmente, «célula tisular») es un término morfológico arcaico, aún es muy utilizado. Un tipo especial de célula dendrítica inmadura, la célula de Langerhans, da lugar a una serie de trastornos neoplásicos denominados **histiocitosis de células de Langerhans**.

FACTORES ETIOLÓGICOS Y PATOGENÉTICOS EN LAS NEOPLASIAS LEUCOCITARIAS: PERSPECTIVA GENERAL

Como veremos en las secciones siguientes, los trastornos neoplásicos de los leucocitos son muy variados. Antes de profundizar en este campo tan complejo, merece la pena considerar algunos aspectos generales relevantes para su etiología y patogenia.

Translocaciones cromosómicas y otras mutaciones adquiridas. En la mayoría de las neoplasias leucocitarias se observan anomalías cromosómicas no aleatorias, principalmente translocaciones. Como se comentó brevemente en el capítulo 7, hay varios reordenamientos específicos asociados a neoplasias concretas, lo que indicaría un papel esencial en su origen.

- *Los genes que han mutado o que se han alterado de alguna otra forma tienen a menudo una función esencial para el desarrollo, crecimiento o supervivencia del homólogo normal de la célula maligna.* En algunos casos, el resultado de la aberración es producir una proteína «negativa dominante» que interfiere con la función normal (una pérdida de función). En otros, el resultado es el incremento inapropiado de alguna actividad normal (un aumento de función). En determinados tumores hay aberraciones diferentes que tienen la misma consecuencia funcional como resultado de su convergencia en una vía de señalización crítica o factor de transcripción. Un ejemplo serían los denominados «MALTomas» (v. también capítulo 17), linfomas de linfocitos B que se presentan en localizaciones mucosas extraganglionares y que con frecuencia se asocian a translocaciones relacionadas con los genes *MALT1* o *BCL10*. Las proteínas *MALT1* y *BCL10* se unen entre sí en un complejo proteico que regula el factor NF- κ B, un factor de transcripción con funciones importantes para la supervivencia de los linfocitos normales. El efecto neto de las translocaciones que afectan a los genes *MALT1* y *BCL10* es el mismo, una alteración de la regulación del complejo *MALT1/BCL10* que causa la activación constitutiva del factor NF- κ B,⁵ que (como veremos) participa en la patogenia de muchos procesos malignos linfoides.⁶
- *Las oncoproteínas creadas por las aberraciones genómicas bloquean a menudo la maduración normal.* Son muchas las oncoproteínas que detienen la diferenciación, a menudo en un estadio en el que las células están proliferando con rapidez. La importancia de este bloqueo de la maduración es más evidente en las leucemias agudas, en las que las mutaciones negativas dominantes afectan a los factores de transcripción que interfieren con los primeros estadios de diferenciación de la célula linfóide o mieloide, colaborando así a las mutaciones activadoras de las tirosina cinasas que, a su vez, aumentan la supervivencia y proliferación de la célula (fig. 13-4). No obstante, este mismo proceso se puede aplicar a los tumores linfoides más maduros. Por ejemplo, el gen *BCL6* codifica un factor de transcripción que se expresa en los linfocitos B del centro germinal. Sin el gen *BCL6* no se pueden formar los linfocitos B del centro germinal, pero este gen debe estar desactivado para que las células germinales de los linfocitos B maduren hacia linfocitos B memoria o células plasmáticas. Como comentaremos más adelante, las aberraciones que regulan positivamente la expresión *BCL6* y previenen su regulación negativa son muy frecuentes en

determinados tipos de linfomas derivados de los linfocitos B del centro germinal.⁷

- *Los protooncogenes están activados en las células linfoides por errores que se producen durante el reordenamiento y diversificación del gen del receptor del antígeno.* Entre las células linfoides se producen mutaciones potencialmente oncógenas, principalmente en los linfocitos B del centro germinal, cuando se intenta diversificar el anticuerpo. Después de la estimulación del antígeno, los linfocitos B entran en los centros germinales y regulan positivamente la expresión de la desaminasa citosina inducida por la activación (AID), una enzima especializada que modifica el ADN y es esencial para las modificaciones de dos tipos de genes de Ig: el cambio de clase, por un lado, un proceso de recombinación intragénica en el cual el segmento del gen constante de la cadena pesada de IgM se reemplaza por otros segmentos constantes diferentes (p. ej., IgG₃), permitiendo, por lo tanto, el cambio de isotipo en la clase de anticuerpo, y la hipermutación somática, por otro, en la cual se crean mutaciones puntuales dentro de los genes de Ig que pueden aumentar por casualidad la afinidad del anticuerpo por el antígeno (v. capítulo 6). Algunos protooncogenes, como el *c-MYC*, están activados en los linfomas de linfocitos B de los centros germinales mediante translocaciones cromosómicas que afectan a las regiones de cambio de clase. Es digno de mención que la expresión de la AID es suficiente para inducir translocaciones *c-MYC/Ig* en el linfocito B del centro germinal normal,^{8,9} aparentemente porque crea lesiones del ADN que provocan roturas cromosómicas. Entre paréntesis, se deduce que incluso la activación de un oncogén potente como el *c-MYC* no es suficiente para causar la transformación, lo que resaltaría la idea de que (al igual que otros cánceres) los linfomas surgen debido a una combinación de varias lesiones genéticas. Hay otros protooncogenes, como el *BCL6*, que se activan con mayor frecuencia en los linfomas de los linfocitos B de los centros germinales a través de mutaciones puntuales¹⁰ que también parecen derivar de un «direccionamiento erróneo» de la AID. Indudablemente, la ventaja selectiva que ofrece la diversificación del anticuerpo frente a la infección supera con mucho el precio que se paga, en términos de mutaciones potencialmente oncógenas. Sin embargo, esta ventaja no consuela a los sujetos que padecen estos tumores originados en los linfocitos B del centro germinal, entre los que se encuentran las neoplasias linfoides más frecuentes y clínicamente importantes. Otro tipo diferente de inestabilidad genómica regulada es exclusiva de los precursores de los linfocitos B y T, que expresan una recombinasa V(D)J que corta el ADN en lugares específicos dentro de los loci de receptores de inmunoglobulinas (Ig) y linfocitos T, respectivamente. Este proceso es esencial para el montaje de genes del receptor del antígeno ausente, pero que, en ocasiones, sale mal y lleva a la unión de porciones de otros genes en los elementos reguladores del gen del receptor del antígeno. En ocasiones, los protooncogenes han perdido la regulación correcta por su entorno como consecuencia de episodios de recombinación tan aberrantes, en particular en los tumores de precursores de los linfocitos T.

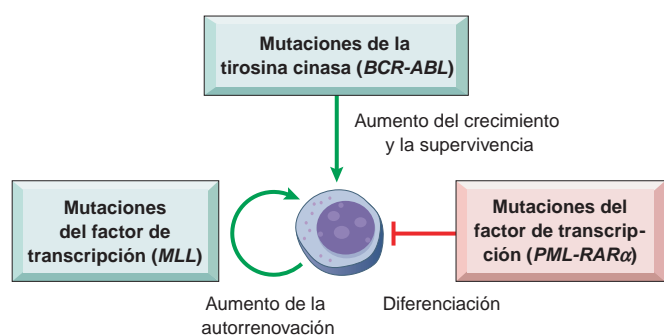


FIGURA 13-4 Patogenia molecular de leucemia aguda. Las leucemias agudas surgen de mutaciones complementarias que bloquean la diferenciación en etapas iniciales del desarrollo de los leucocitos, potencian la autorrenovación e incrementan el crecimiento y supervivencia de las células. Se mencionan algunos ejemplos importantes de cada tipo de mutación. BCR-ABL, gen de fusión de la región del punto de fragmentación cromosómica-cinasa Abelson; MLL, gen de la leucemia de linaje mixto; PML-RAR α , gen de fusión leucemia promielocítica-receptor α del ácido retinoico.

Factores genéticos hereditarios. Como se comentó en el capítulo 7, las enfermedades genéticas que favorecen la inestabilidad del genoma, como el síndrome de Bloom, la anemia de Fanconi y la ataxia telangiectasia, tienen un mayor riesgo de presentar una leucemia aguda. Además, tanto el síndrome de Down (trisomía 21) como la neurofibromatosis tipo I se asocian a una mayor incidencia de leucemia en la infancia.

Virus. Hay tres virus linfotropos [virus 1 de la leucemia de linfocitos T humana (HTLV-1), virus de Epstein-Barr (VEB) y herpesvirus

del sarcoma de Kaposi/herpesvirus humano 8 (KSHV/HHV-8)] que se han visto implicados como agentes causantes de tipos particulares de linfomas. Los posibles mecanismos de transformación por virus se comentaron en el capítulo 7. El HTLV-1 se asocia a una leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto. El VEB se encuentra en una subpoblación del linfoma de Burkitt, en el 30-40% de los linfomas de Hodgkin (LH), en muchos linfomas de linfocitos B que surgen en el entorno de la inmunodeficiencia de linfocitos T y en los raros linfomas de los linfocitos citolíticos naturales. Además del sarcoma de Kaposi, el KSHV se asocia de forma exclusiva a un linfoma infrecuente de linfocitos B que se presenta como derrame maligno, a menudo en la cavidad pleural.

Estimulación inmunitaria crónica. Varios de los agentes ambientales que causan la estimulación inmunitaria crónica localizada predisponen a la neoplasia linfóide, que casi siempre surge dentro del tejido inflamado. Ejemplos son las asociaciones entre la infección por *H. pylori* y linfomas gástricos de linfocitos B (v. capítulo 17) y entre enteropatía sensible al gluten y los linfomas intestinales de linfocitos T. La situación es comparable con la que se observa en la infección por el VIH, que se asocia a un aumento de riesgo de linfomas de linfocitos B que pueden surgir dentro de cualquier órgano, prácticamente. Al comienzo de su evolución, las alteraciones de la regulación de los linfocitos T por la infección por el VIH causan la hiperplasia sistémica de los linfocitos B del centro germinal, que se asocia a una mayor incidencia de linfomas de linfocitos B de los centros germinales. En la infección avanzada (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), la inmunodeficiencia grave de los linfocitos T eleva aún más el riesgo de linfomas de linfocitos B, en particular de los asociados al VEB y KSHV/HHV-8.

Factores yatrógenos. Irónicamente, la radioterapia y algunas formas de quimioterapia que se utilizan para tratar el cáncer aumentan el riesgo de neoplasias mieloides y linfoides en el futuro. Esta asociación se debe a los efectos mutágenos de la radiación ionizante y de los fármacos usados en la quimioterapia sobre las células linfoides progenitoras.

Tabaquismo. La incidencia de la leucemia mieloide aguda aumenta entre 1,3 y 2 veces en los fumadores, presumiblemente por la exposición a los carcinógenos, como el benceno, que contiene el humo del tabaco.

NEOPLASIAS LINFÓIDES

Definiciones y clasificaciones

Un aspecto confuso de las neoplasias linfoides se refiere al uso de los términos *leucemia linfocítica* y *linfoma*. El término *leucemia* se usa para las neoplasias que se presentan con afectación extensa de la médula ósea y (normalmente, pero no siempre) de la sangre periférica. El término *linfoma* se usa para las proliferaciones que surgen como masas tisulares delimitadas. Originalmente, esos términos estaban unidos a lo que se consideraban entidades distintas, pero, con el tiempo y con nuestros mayores conocimientos, ambas divisiones se han difuminado. Muchas de las entidades denominadas «linfoma» contienen en ocasiones presentaciones leucémicas y su evolución a una «leucemia» no es infrecuente durante la progresión de los «linfomas» incurables. Y, al contrario, en ocasiones surgen tumores idénticos a las «leucemias» en forma de masas de partes blandas que no se acompañan por enfermedad en la médula ósea. En consecuencia, los términos *leucemia* y *linfoma* se limitan a reflejar la distribución tisular habitual de cada enfermedad cuando se aplican a cada neoplasia en particular en el momento de su presentación.

Dentro del extenso grupo de los linfomas, el *linfoma de Hodgkin* se separa de todas las demás variantes, que constituyen el grupo de

linfomas no hodgkinianos (LNH). Como veremos, el linfoma de Hodgkin presenta unas características patológicas distintivas y se trata de una forma única. El otro grupo importante de tumores linfoides es el de las *neoplasias de células plasmáticas*. Surgen de la médula ósea y sólo en raras ocasiones afectan a los ganglios linfáticos o la sangre periférica. En conjunto, las diversas neoplasias linfoides constituyen un grupo complejo y clínicamente importante de cánceres, con 100.000 casos nuevos diagnosticados cada año en EE. UU.

La presentación clínica de las distintas neoplasias linfoides depende principalmente de la distribución anatómica. Dos tercios de los LNH y prácticamente todos los linfomas de Hodgkin se presentan como un aumento no doloroso de los ganglios linfáticos (a menudo > 2 cm). El tercio restante de los LNH se presenta con síntomas relacionados con la afectación de lugares extraganglionares (piel, estómago o cerebro). Las leucemias linfocíticas llegan a la consulta por los signos y síntomas relacionados con la supresión de la hematopoyesis normal por las células tumorales de la médula ósea. Por último, la neoplasia de células plasmáticas más frecuente, el mieloma múltiple, causa la destrucción ósea del esqueleto y, a menudo, se presenta con dolor debido a las fracturas patológicas. No obstante, también habría que tener en cuenta que *algunos tumores linfoides causan síntomas por la*

TABLA 13-4 Clasificación de la OMS de neoplasias linfoides

I. NEOPLASIAS DE PRECURSORES DE LINFOCITOS B

Leucemia/linfoma linfoblástico agudo de linfocitos B (LLA-B)

II. NEOPLASIAS DE LINFOCITOS B PERIFÉRICOS

Leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño
Leucemia prolinfocítica de linfocitos B
Linfoma linfoplasmocitario
Linfomas esplénicos y ganglionares de la zona marginal
Linfoma extraganglionar de la zona marginal
Linfoma de las células del manto
Linfoma folicular
Linfoma de la zona marginal
Tricoleucemia
Plasmacitoma/mieloma de células plasmáticas
Linfoma difuso de linfocitos B grandes
Linfoma de Burkitt

III. NEOPLASIAS DE PRECURSORES DE LINFOCITOS T

Leucemia/linfoma linfoblástico agudo de linfocitos T (LLA-T)

IV. NEOPLASIAS DE LINFOCITOS T Y LINFOCITOS CITOLÍTICOS NATURALES PERIFÉRICOS

Leucemia prolinfocítica de linfocitos T
Leucemia linfocítica de gránulos grandes
Micosis fungoide/síndrome de Sézary
Linfoma de linfocitos T periféricos, sin especificar
Linfoma anaplásico de células grandes
Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T
Linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía
Linfoma de linfocitos T similar a paniculitis
Linfoma de linfocitos T $\gamma\delta$ hepatoesplénico
Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto
Linfoma de linfocitos citolíticos naturales/T extraganglionar
Leucemia de linfocitos citolíticos naturales

V. LINFOMA DE HODGKIN

Subtipos clásicos
Esclerosis nodular
Celularidad mixta
Rico en linfocitos
Con depleción linfocítica
De predominio linfocítico

secreción de factores circulantes. Algunos ejemplos son los tumores de células plasmáticas, en los cuales gran parte de la fisiopatología está relacionada con la secreción de anticuerpos completos o fragmentos de Ig, y el linfoma de Hodgkin, que se asocia a menudo a fiebre relacionada con la liberación de las citocinas inflamatorias.

Históricamente, pocas áreas de la patología han despertado tanta controversia como la clasificación de las neoplasias linfoides, pero la situación ha mejorado mucho debido a los avances en el uso de herramientas diagnósticas moleculares objetivas. En la clasificación actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (tabla 13-4) se utilizan las características morfológicas, inmunofenotípicas, genotípicas y clínicas de las neoplasias linfoides para obtener cinco categorías generales¹¹ dependiendo de la célula de origen:

1. Neoplasias de precursores de linfocitos B (neoplasias de linfocitos B inmaduros)
2. Neoplasias de linfocitos B periféricos (neoplasias de linfocitos B maduros)
3. Neoplasias de precursores de linfocitos T (neoplasias de linfocitos T inmaduros)
4. Neoplasias de linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales periféricos (neoplasias de linfocitos T y NK maduros)

5. Linfoma de Hodgkin (neoplasias de células de Reed-Sternberg y sus variantes)

Antes de que comentemos cada entidad de la clasificación de la OMS, hay que revisar algunos principios importantes relevantes para las neoplasias linfoides.

- La neoplasia linfóide se puede sospechar a partir del cuadro clínico, pero *para el diagnóstico es necesario el estudio histológico de los ganglios linfáticos u otros tejidos afectados.*
- En la mayoría de las neoplasias linfoides, el reordenamiento del gen del receptor del antígeno precede a la transformación, por tanto, todas las células hijas derivadas del progenitor maligno comparten las mismas configuración y secuencia del gen del receptor del antígeno y sintetizan proteínas idénticas del receptor del antígeno (Ig o receptores de linfocitos T). Por el contrario, las respuestas inmunitarias normales afectan a poblaciones policlonales de linfocitos que expresan muchos receptores diferentes del antígeno. Por lo tanto, se puede usar el análisis de los genes de los receptores de los antígenos y sus productos proteicos para distinguir las proliferaciones linfoides reactivas (policlonales) y malignas (monoclonales). Además, cada reordenamiento del gen del receptor

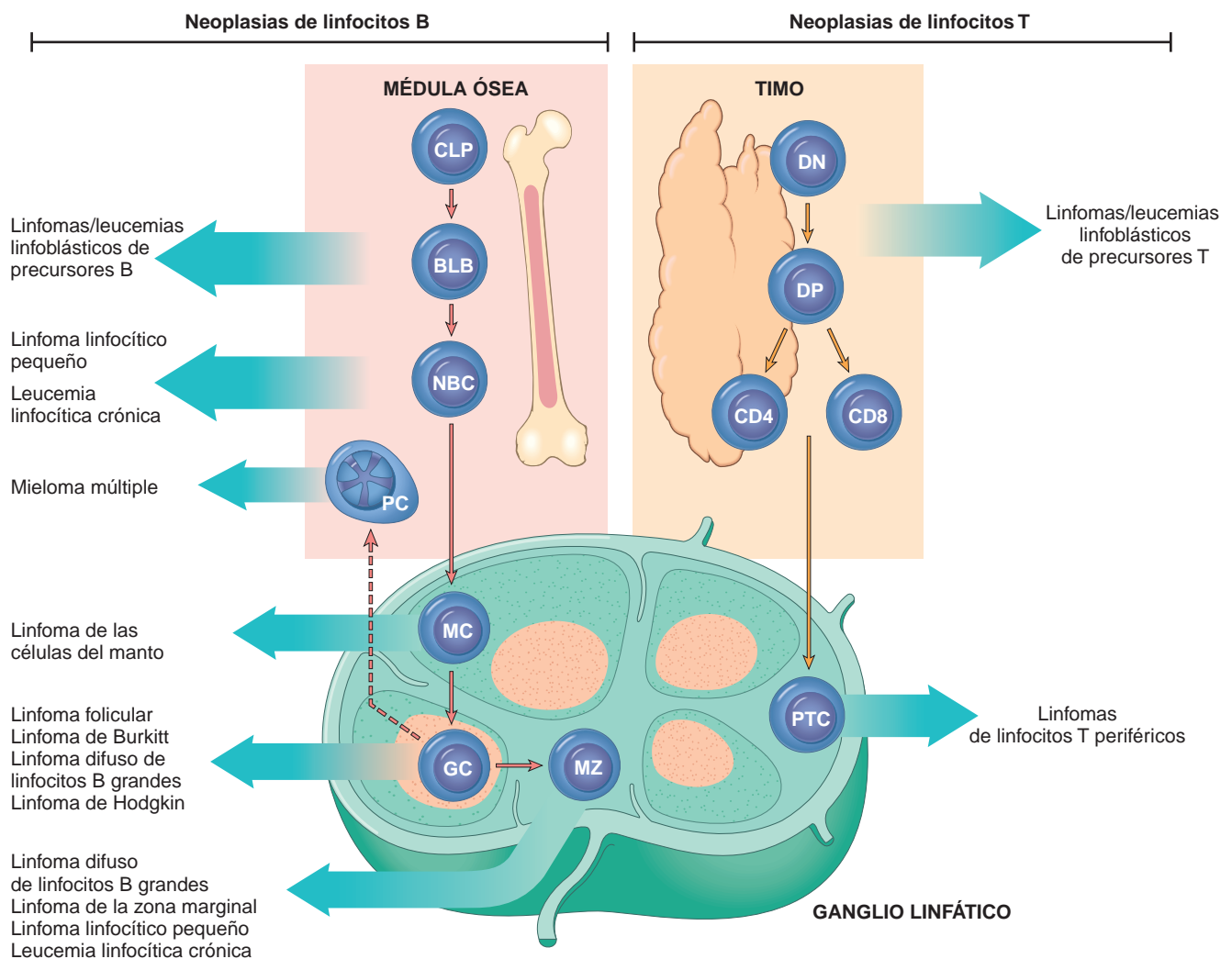


FIGURA 13-5 Origen de las neoplasias linfoides. Estadios de diferenciación de los linfocitos B y T a partir de los cuales surge cada tipo específico de tumores linfoides. BLB, linfoblasto pre-B; CLP, precursor linfóide común; DN, CD4/CD8 prolinfocito T doble negativo; DP, CD4/CD8 prelinfocito T doble positivo; GC, linfocito B del centro germinal; MC, linfocito B del manto; MZ, linfocito B de la zona marginal; NBC, linfocito B nativo; PTC, linfocito T periférico.

TABLA 13-5 Algunos antígenos detectados mediante anticuerpos monoclonales en las células inmunitarias	
Nombre del antígeno	Distribución celular normal
ASOCIADOS PRINCIPALMENTE AL LINFOCITO T	
CD1	Timocitos y células de Langerhans
CD3	Timocitos, linfocitos T maduros
CD4	Linfocitos T cooperadores, subpoblación de timocitos
CD5	Linfocitos T y una pequeña subpoblación de linfocitos B
CD8	Linfocitos T citotóxicos, subpoblación de timocitos y algunos linfocitos citolíticos naturales
ASOCIADOS PRINCIPALMENTE AL LINFOCITO B	
CD10	Prelinfocitos B y linfocitos B del centro germinal; también denominados CALLA
CD19	Prelinfocitos B y linfocitos B maduros, pero no células plasmáticas
CD20	Prelinfocitos B después de CD19 y linfocitos B maduros, pero no células plasmáticas
CD21	Receptor del VEB; linfocitos B maduros y células dendríticas foliculares
CD23	Linfocitos B maduros activados
CD79a	Prelinfocitos B y linfocitos B maduros medulares
ASOCIADOS PRINCIPALMENTE A MONOCITOS O MACRÓFAGOS	
CD11c	Granulocitos, monocitos y macrófagos; también expresado en las tricoleucemias
CD13	Monocitos y granulocitos inmaduros y maduros
CD14	Monocitos
CD15	Granulocitos; células de Reed-Sternberg y variantes
CD33	Progenitores mieloides y monocitos
CD64	Células mieloides maduras
ASOCIADOS PRINCIPALMENTE AL LINFOCITO CITOLÍTICO NATURAL	
CD16	Linfocitos citolíticos naturales y granulocitos
CD56	Linfocitos citolíticos naturales y una subpoblación de linfocitos T
ASOCIADOS PRINCIPALMENTE A LA CÉLULA GERMINATIVA Y A LA CÉLULA PROGENITORA	
CD34	Células pluripotenciales germinativas hematopoyéticas y células progenitoras de muchos linajes
MARCADORES DE ACTIVACIÓN	
CD30	Linfocitos B, linfocitos T y monocitos activados; células de Reed-Sternberg y variantes
PRESENTES EN TODOS LOS LEUCOCITOS	
CD45	Todos los leucocitos; también conocido como antígeno leucocitario común (LCA)

CALLA, antígeno común de la leucemia linfoblástica aguda; CD, *cluster designation*; VEB, virus de Epstein-Barr.

- del antígeno produce una secuencia única de ADN que constituye un marcador clonal altamente específico que puede usarse para detectar cantidades pequeñas de células malignas linfoides residuales después del tratamiento.^{12,13}
- *La inmensa mayoría (85-90%) de las neoplasias linfoides se originan en los linfocitos B, y la mayor parte de las restantes corresponde a tumores de linfocitos T. Sólo en raras ocasiones se encuentran tumores originarios de linfocitos citolíticos naturales.* La mayoría de las neoplasias linfoides se parece a alguna de las etapas reconocibles de diferenciación de los linfocitos B o T (fig. 13-5), una característica que se usa para su clasificación. Los marcadores reconocidos por los anticuerpos que son útiles para identificar linfomas y leucemias se mencionan en la tabla 13-5.
 - *Es frecuente que las neoplasias linfoides se asocien a anomalías inmunitarias.* Puede verse tanto la pérdida de la inmunidad protectora (susceptibilidad a la infección) como la degradación de la tolerancia (autoinmunidad), en ocasiones en el mismo paciente. En un giro irónico más, los sujetos que padecen una inmunodeficiencia hereditaria o adquirida tienen un riesgo alto de desarrollar algunas neoplasias linfoides, en particular las causadas por virus oncogénicos (como el virus de Epstein-Barr [VEB]).
 - *Las neoplasias de los linfocitos B y T tienden a reproducir el comportamiento de sus homólogos normales.* Al igual que los linfocitos normales, los linfocitos neoplásicos B y T se alojan en determinados

- lugares, dando lugar a patrones característicos de afectación. Por ejemplo, los linfomas foliculares se alojan en los centros germinales de los ganglios linfáticos, mientras que los linfomas cutáneos de linfocitos T se alojan en la piel. Y, al igual que sus homólogos normales, unas moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas concretos gobiernan el alojamiento de las células linfoides neoplásicas. Un número variable de linfocitos neoplásicos B y T también recircula a través de los linfáticos y sangre periférica hacia localizaciones a distancia. En consecuencia, la mayoría de los tumores linfoides está muy diseminado en el momento del diagnóstico. Excepciones notables a esta regla son los linfomas de Hodgkin, que a veces están limitados a un grupo de ganglios linfáticos, y los linfomas de linfocitos B de la zona marginal, que están limitados a zonas de inflamación crónica.
- *El linfoma de Hodgkin se disemina de forma ordenada.* Por el contrario, la mayoría de los LNH se disemina ampliamente al inicio de su evolución, en un patrón menos predecible. Por tanto, aunque la estadificación del linfoma aporta una información pronóstica útil en general, su mayor interés radica en la orientación del tratamiento en el linfoma de Hodgkin.
- Ahora revisaremos las entidades concretas de la clasificación de la OMS. Comenzaremos con las neoplasias de células linfoides inmaduras y después pasaremos a revisar las neoplasias de los

TABLA 13-6 Resumen de los principales tipos de leucemias linfoides y linfomas no hodgkinianos

Diagnóstico	Célula de origen	Genotipo	Características clínicas principales
NEOPLASIAS DE LINFOCITOS B Y T INMADUROS			
Leucemia/linfoma linfoblástico agudo de linfocitos B	Precursor del linfocito B de médula ósea	Diversas translocaciones cromosómicas; t(12;21) relacionada con <i>CBFα</i> y <i>ETV6</i> presente en el 25%	Predominantemente en niños; síntomas relacionados con la sustitución medular y la pancitopenia; agresiva
Leucemia/linfoma linfoblástico agudo de linfocitos T	Precursor del linfocito T (a menudo de origen tímico)	Diversas translocaciones cromosómicas, mutaciones <i>NOTCH1</i> (50-70%)	Predominantemente en varones adolescentes; masas tímicas y afectación variable de la médula ósea; agresiva
NEOPLASIAS DE LINFOCITOS B MADUROS			
Linfoma de Burkitt	Linfocito B del centro germinal	Translocaciones que afectan a los <i>loci</i> c-MYC e Ig, normalmente t(8;14); asociado a una subpoblación de VEB	Adolescentes o adultos jóvenes con masas extraganglionares; infrecuentemente, se presenta como «leucemia»; agresivo
Linfoma difuso de linfocitos B grandes	Linfocito B del centro germinal o del poscentro germinal	Diversos reordenamientos cromosómicos, más a menudo <i>BCL6</i> (30%), <i>BCL2</i> (10%) o c-MYC (5%)	Todas las edades, pero más frecuente en adultos; a menudo aparece como masa de crecimiento rápido; un 30% extraganglionar; agresivo
Linfoma extraganglionar de la zona marginal	Linfocito B memoria	t(11;18), t(1;14) y t(14;18) que crean genes de fusión <i>MALT1-IAP2</i> , <i>BCL10-IgH</i> y <i>MALT1-IgH</i> , respectivamente	Surge en localizaciones extraganglionares en adultos con enfermedades inflamatorias crónicas; puede mantenerse localizado; indolente
Linfoma folicular	Linfocito B del centro germinal	t(14;18), crea el gen de fusión <i>BCL2-IgH</i>	Adultos mayores con linfadenopatías generalizadas y afectación medular; indolente
Tricoleucemia	Linfocito B memoria	Sin anomalía cromosómica específica	Varones mayores con pancitopenia y esplenomegalia; indolente
Linfoma de las células del manto	Linfocito B nativo	t(11;14), crea el gen de fusión <i>ciclina D1-IgH</i>	Varones mayores con enfermedad diseminada; moderadamente agresivo
Mieloma múltiple/plasmacitoma solitario	Célula plasmática poscentro germinal en la médula ósea	Diversos reordenamientos que afectan al <i>IgH</i> ; deleciones 13q	Mieloma: adultos mayores con lesiones óseas líticas, fracturas patológicas, hipercalcemia e insuficiencia renal; moderadamente agresivo Plasmacitoma: masas aisladas de células plasmáticas en hueso o partes blandas; indolente
Linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica	Linfocito B nativo o linfocito B memoria	Trisomía 12, deleciones 11q, 13q y 17p	Adultos mayores con enfermedad en médula ósea, ganglio linfático, bazo e hígado; hemólisis autoinmune y trombocitopenia en una minoría; indolente
NEOPLASIAS DE LINFOCITOS T O CITOLÍTICOS NATURALES MADUROS			
Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto	Linfocito T cooperador	Provirus HTLV-1 presente en las células tumorales	Adultos con lesiones cutáneas, afectación medular e hipercalcemia; principalmente en Japón, África occidental y Caribe; agresiva
Linfoma de linfocitos T periféricos, sin especificar	Linfocito T cooperador o citotóxico	Sin anomalía cromosómica específica	Principalmente, adultos mayores; normalmente se presenta con linfadenopatía; agresivo
Linfoma anaplásico de células grandes	Linfocito T citotóxico	Reordenamientos de <i>ALK</i>	Niños y adultos jóvenes, normalmente con enfermedad en ganglios linfáticos y partes blandas; agresivo
Linfoma de linfocitos T/citolíticos naturales extraganglionar	Linfocitos citolíticos naturales (frecuente) o linfocito T citotóxico (raro)	Asociado al VEB; sin anomalía cromosómica específica	Adultos con masas extraganglionares destructivas, principalmente senos nasales; agresivo
Micosis fungoides/síndrome de Sézary	Linfocito T cooperador	Sin anomalía cromosómica específica	Adultos con parches, placas o nódulos cutáneos o eritema generalizado; indolente
Leucemia linfocítica de gránulos grandes	Dos tipos: linfocito T citotóxico y linfocitos citolíticos naturales	Sin anomalía cromosómica específica	Adultos con esplenomegalia, neutropenia y anemia, acompañado en ocasiones por enfermedad autoinmunitaria

VEB, virus de Epstein-Barr; Ig, inmunoglobulina; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

linfocitos B, células plasmáticas, linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales. Algunas de las características moleculares y clínicas de este grupo de neoplasias, que incluye las leucemias linfoides, los linfomas no hodgkinianos y los tumores de células plasmáticas,

se resumen en la tabla 13-6. Por último, acabaremos con un comentario sobre el linfoma de Hodgkin. En el texto se destacarán las afecciones más frecuentes (y, por lo tanto, las más importantes).

Neoplasias de precursores de los linfocitos B y T

Leucemia/linfoma linfoblástico agudos

Las leucemias/linfomas linfoblásticos agudos (LLA) son neoplasias compuestas por células inmaduras B (pre-B) o T (pre-T), que se consideran linfoblastos. En torno al 85% son LLA-B, que se manifiestan normalmente como «leucemias» agudas de la infancia. Las LLA-T menos frecuentes tienden a presentarse en varones adolescentes como «linfomas» del timo, es decir, existe una superposición considerable en el comportamiento clínico de las LLA-B y T. Por ejemplo, las LLA-B no se presentan con frecuencia como una masa en piel o hueso, y muchas LLA-T se presentan o evolucionan a un cuadro leucémico. Debido a sus similitudes morfológicas y clínicas, las distintas formas de LLA se revisarán en conjunto.

La LLA es el cáncer más frecuente en niños. Se diagnostican aproximadamente 2.500 casos nuevos cada año en EE. UU., la mayoría en pacientes menores de 15 años de edad. La LLA es casi tres veces más frecuente en sujetos de raza blanca que en sujetos de raza negra, y algo más frecuente en los niños que en las niñas. Los hispanos tienen una incidencia mayor que cualquier otro grupo étnico. La LLA-B alcanza su máxima incidencia a los 3 años de edad, quizás porque el número de pre-linfocitos B normales de la médula ósea (la célula de origen) es mayor en los primeros años de la vida. De igual modo, la incidencia máxima de de LLA-T se alcanza en la adolescencia, edad en que el timo alcanza su máximo tamaño. Las LLA-B y T también son menos frecuentes en adultos de todas las edades.

Morfología. En las presentaciones leucémicas, la médula es hiper celular y está llena de linfoblastos, que remplazan los elementos medulares normales. Las masas tímicas del mediastino se presentan en el 50-70% de las LLA-T, que también se asocian a linfadenopatías y esplenomegalia. Tanto en las LLA-B como en las T, las células tumorales tienen un citoplasma basófilo escaso y núcleos algo mayores que los de los linfocitos pequeños (fig. 13-6A). La cromatina nuclear está delicada y finamente punteada, y los nucléolos están ausentes y son poco notorios. En muchos casos, la membrana nuclear está subdividida con hendiduras profundas, lo que le confiere un aspecto convoluto. De acuerdo con el comportamiento clínico agresivo, la tasa mitótica es alta. Al igual que sucede con otros tumores linfoides de crecimiento rápido, los macrófagos dispersos que ingieren las células tumorales apoptóticas confieren un aspecto de «cielo estrellado» (que se muestra en la fig. 13-15).

Debido a las diferentes respuestas a la quimioterapia, la LLA se debe distinguir de la leucemia mieloide aguda (LMA), una neoplasia de células mieloides inmaduras que cursa con signos y síntomas idénticos. Comparado con los mieloblastos, los linfoblastos tienen una cromatina más condensada, unos nucléolos menos llamativos y una cantidad menor de citoplasma, que normalmente carece de gránulos. No obstante, esas distinciones morfológicas no son absolutas y el diagnóstico definitivo se basa en las tinciones realizadas con anticuerpos específicos de los antígenos frente a linfocitos B y T antígenos (fig. 13-6B y C). Las tinciones histoquímicas también son útiles, porque (al contrario que los mieloblastos) los linfoblastos son mieloperoxidasa negativos y, a menudo, contienen material citoplasmático con tinción positiva con el ácido periódico y colorante de Schiff.

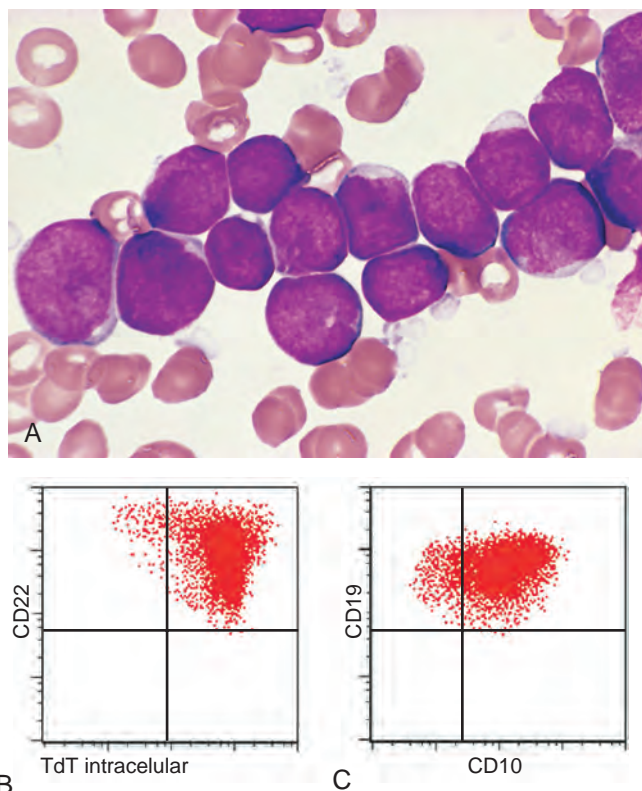


FIGURA 13-6 A. Leucemia/linfoma linfoblástico agudo. Linfoblastos con cromatina nuclear condensada, pequeños nucléolos y citoplasma agranular escaso. B y C representan el fenotipo de la LLA que se muestra en A, analizado mediante citometría de flujo. B. Obsérvese que los linfoblastos representados por los puntos rojos expresan la desoxinucleotidil-transferasa terminal (TdT) y el marcador de linfocitos B CD22. C. Las mismas células son positivas para otros dos marcadores, CD10 y CD19, expresados normalmente en los linfoblastos pre-B. Por lo tanto, se trata de una LLA-B. (A, por cortesía del Dr. Robert W. McKenna; Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX; B y C, por cortesía del Dr. Louis Picker, Oregon Health Science Center, Portland, OR.)

Inmunofenotipo. La inmunotinción de la desoxinucleotidil-transferasa terminal (TdT), una ADN polimerasa especializada que se expresa únicamente en los linfoblastos pre-B y pre-T, es positiva en más del 95% de los casos (v. fig. 13-6B). Las LLA-B y T se distinguen con tinciones para los marcadores específicos para linfocitos B y T (que se resumen a continuación).

Las LLA-B se detienen en varias etapas de desarrollo de la célula pre-B. Los linfoblastos expresan normalmente el panmarcador CD19 de linfocitos B y el factor de transcripción PAX5, así como el CD10. En las LLA-B muy inmaduras, el CD10 es negativo. Las LLA «pre-B tardías» más maduras expresan CD10, CD19, CD20 y cadenas pesadas de IgM en el citoplasma (cadenas μ).

De igual modo, las LLA-T se detienen en varios estadios del desarrollo de los prelinfocitos T. En la mayoría de los casos, las células son positivas para CD1, CD2, CD5 y CD7. Los tumores más inmaduros son normalmente negativos para los marcadores de superficie CD3, CD4 y CD8, mientras que los tumores «tardíos» de prelinfocitos T son positivos para estos marcadores.

Patogenia molecular. Aproximadamente el 90% de todas las LLA tienen cambios numéricos o estructurales en sus cromosomas. La más frecuente es la hiperploidía (> 50 cromosomas), pero también se detectan hipoploidías y varias translocaciones cromosómicas equilibradas. Esas alteraciones se correlacionan con el inmunofenotipo

y a veces con el pronóstico. Por ejemplo, la hiperdiploidía y la hipodiploidía se ven únicamente en la LLA-B. Además, las LLA-B y T se asocian a juegos completamente diferentes de translocaciones, lo que indicaría que son patogenéticamente distintas. Mediante el perfil del ARN con «chips génicos» también se ha demostrado que algunas translocaciones cromosómicas se correlacionan con patrones únicos de expresión génica.

Muchas de las aberraciones cromosómicas que se ven en la LLA alteran la expresión y la función de los factores de transcripción que son necesarios para el desarrollo normal de los linfocitos B y T. Hasta el 70% de las LLA-T presenta mutaciones con aumento de funciones en el gen *NOTCH1*, un gen que es esencial para el desarrollo de los linfocitos T.¹⁴ Por otro lado, una fracción elevada de las LLA-B tienen mutaciones con pérdida de función en genes que son necesarios para el desarrollo de los linfocitos B, como *PAX5*, *E2A* y *EBF*,¹⁵ o una *t(12;21)* equilibrada que implica a los genes *TEL* y *AML1*, dos genes necesarios para los precursores hematopoyéticos en fases muy iniciales. Todas esas mutaciones parecen alterar la diferenciación de los precursores linfoides y promover la parada de la maduración. Como veremos, hay un trasfondo similar en la génesis de la LMA.

De acuerdo con el origen escalonado del cáncer (v. capítulo 7), las mutaciones aisladas no son suficientes para producir una LLA. Esta conclusión deriva, en parte, de estudios de gemelos idénticos con LLA-B concordante.¹⁶ En esos casos raros, las LLA de ambos gemelos comparten la aberración cromosómica común y derivan de un único clon transmitido desde un gemelo al otro mediante la transfusión intraútero. A pesar de la presencia de la aberración leucemógena al nacimiento, la LLA hace su aparición clínica entre los entre 4 y los 12 años de edad en la mayoría de estos pacientes. Este pródromo tan prolongado es más compatible con la existencia de un clon «preleucémico», que debe adquirir mutaciones adicionales antes de que se pueda desarrollar la LLA. La identidad de esas mutaciones complementarias es incompleta, pero es frecuente ver aberraciones que aumenten el crecimiento y la supervivencia, como las mutaciones activadoras en las tirosina cinasas.

Características clínicas. Cabría resaltar que, si bien la LLA y la LMA son genética e inmunofenotípicamente diferentes, en la clínica son muy similares. En ambas, la acumulación de los «blastos» neoplásicos en la médula ósea suprime la hematopoyesis normal mediante la superpoblación física, la competencia por los factores de crecimiento y otros mecanismos no bien conocidos. Las características comunes y las que son más típicas de la LLA son las siguientes:

- *Inicio brusco tormentoso* en días o semanas tras los primeros síntomas
- *Síntomas relacionados con la depresión de la función medular*, como cansancio por la anemia, fiebre que refleja las infecciones secundarias a la neutropenia y hemorragia por la trombocitopenia
- *Efectos de masa causados por el infiltrado neoplásico* (que es más frecuente en la LLA), incluido el dolor óseo como consecuencia de la expansión medular e infiltración del subperiostio, linfadenopatías generalizadas, esplenomegalia y hepatomegalia, aumento de tamaño de los testículos y, en la LLA-T, complicaciones relacionadas con la compresión de grandes vasos y vías respiratorias en el mediastino
- *Manifestaciones en el sistema nervioso central*, como cefalea, vómitos y parálisis nerviosas, como consecuencia de la diseminación meníngea. Todos ellos son también más frecuentes en la LLA

Pronóstico. La LLA en población pediátrica es uno de los grandes éxitos en la historia de la oncología. Con una quimioterapia agresiva,

el 95% de los niños con LLA consigue la remisión completa y el 75-85% se cura. A pesar de esos logros, la LLA sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en los niños y sólo el 35-40% de los adultos alcanza la curación. Hay varios factores asociados sistemáticamente a un peor pronóstico: 1) *edad menor de 2 años*, principalmente por la importante asociación de la LLA infantil con las translocaciones que afectan al gen *MLL*; 2) *presentación en la adolescencia o edad adulta*; 3) *recuento de blastos en sangre periférica mayor de 100.000*, que reflejaría una mayor carga tumoral, y 4) *presencia de aberraciones citogenéticas particulares, como la translocación *t(9;22)* (el cromosoma Philadelphia)*.¹⁷ La translocación *t(9;22)* se presenta sólo en el 3% de las LLA en población infantil, pero hasta en el 25% de los casos adultos, lo cual explicaría parte del mal resultado en los adultos. Los marcadores de un pronóstico favorable son: 1) una edad de 2-10 años; 2) un recuento bajo de leucocitos; 3) hiperdiploidía; 4) trisomía de los cromosomas 4, 7 y 10, y 5) presencia de una translocación *t(12;21)*.¹⁷ Es importante que la detección molecular de la enfermedad residual después del tratamiento es un factor predictivo de la peor evolución en las LLA-B y T y se usa para dirigir nuevos estudios clínicos.¹²

Aunque la mayoría de las aberraciones cromosómicas de la LLA alteren la función de los factores de transcripción, la translocación *t(9;22)* crea, por el contrario, un gen de fusión que codifica una tirosina cinasa BCR-ABL constitutivamente activa (que se describe con mayor detalle al comentar la leucemia mieloide). En la LLA-B, la proteína BCR-ABL mide normalmente 190 kDa y tiene una actividad tirosina cinasa más fuerte que la forma de la BCR-ABL que se encuentra en la leucemia mieloide crónica, en la cual se ve normalmente una proteína BCR-ABL de 210 kDa de tamaño. El tratamiento de las LLA con translocación *t(9;22)* con inhibidores de la cinasa BCR-ABL consigue respuestas clínicas, pero los pacientes recidivan con rapidez por las mutaciones adquiridas en la proteína BCR-ABL, que hacen que las células tumorales se vuelvan resistentes al fármaco.¹⁸ Las LLA-B con BCR-ABL positiva generan mutaciones con mayor frecuencia, un fenómeno que se denomina inestabilidad genómica, que contribuye a la progresión clínica y resistencia terapéutica de muchos tumores malignos agresivos.

Neoplasias de los linfocitos B periféricos

Leucemia linfocítica crónica (LLC)/linfoma linfocítico pequeño (LLP)

Estos dos trastornos difieren sólo en el grado de linfocitosis en sangre periférica. Los pacientes más afectados tienen linfocitosis suficiente para cumplir el requisito diagnóstico de la LLC (recuento absoluto de linfocitos >4.000 por mm^3). La LLC es la leucemia más frecuente en adultos en el mundo occidental. Se presentan en torno a 15.000 casos nuevos de LLC cada año en EE. UU. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años, con un predominio 2:1 en varones. Por el contrario, la LLP supone sólo el 4% de los LNH. La LLC/LLP es mucho menos frecuente en Japón y otros países asiáticos que en el mundo occidental.

Morfología Los ganglios linfáticos están borrosos difusamente por un infiltrado de linfocitos predominantemente pequeños, de 6-12 μm de diámetro con núcleos redondeados o ligeramente irregulares, cromatina condensada y citoplasma escaso (fig. 13-7). Entremezclados, se ve un número variable de linfocitos activados más grandes, que a menudo

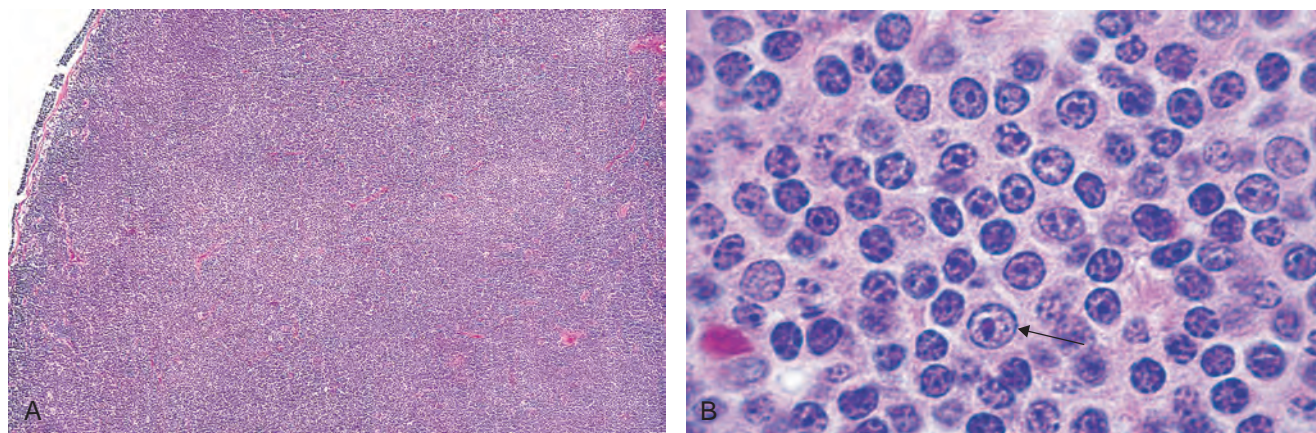


FIGURA 13-7 Linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica (ganglio linfático). **A.** Imagen de bajo aumento que muestra el borramiento difuso de la arquitectura ganglionar. **B.** Con mayor aumento se ve que la mayoría de las células tumorales son linfocitos pequeños redondeados. En este campo también se ve un «prolinfocito», una célula más grande con un nucléolo en posición central (*flecha*). (**A**, por cortesía del Dr. Jose Hernandez, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

se reúnen en agregados laxos denominados **centros de proliferación**, que contienen células mitóticamente activas. Cuando están presentes, esos **centros de proliferación son patognomónicos de la LLC/LLP**. La sangre contiene un número mayor de linfocitos redondeados pequeños con citoplasma escaso (fig. 13-8). Algunas de esas células sufren alteraciones en el proceso de la obtención de los frotis, dando lugar a lo que se denomina **células de frotis**. La médula ósea casi siempre está afectada por infiltrados intersticiales o agregados de células tumorales. Los infiltrados también se ven prácticamente siempre en la pulpa esplénica blanca y roja y en los tractos portaes hepáticos (fig. 13-9).

Inmunofenotipo. La LLC/LLP tiene un inmunofenotipo diferenciado. Las células tumorales expresan los panmarcadores de células B CD19 y CD20, así como CD23 y CD5, encontrándose este

último marcador sólo en un pequeño subgrupo de linfocitos B normales. También es típico encontrar una expresión de bajo nivel de las Ig de superficie (normalmente, IgM o IgM e IgD).

Patogenia molecular. A diferencia de la mayoría de los demás procesos malignos linfoides, las translocaciones cromosómicas son raras en la LLC/LLP. Los hallazgos más frecuentes son las deleciones 13q14.3, 11q y 17p, y la trisomía 12q. La identificación molecular de la región delecionada en el cromosoma 13 ha implicado dos micro-ARN, miR-15a y miR-16-1, como posibles genes supresores tumorales.¹⁹ El secuenciado de ADN ha demostrado que los genes de Ig de algunas LLC/LLP han sufrido hipermutaciones somáticas, mientras que no los de otras, lo que indica que la célula de origen puede ser un linfocito B memoria o un linfocito B nativo procedente de un punto posterior al centro germinal. Por razones que se desconocen, los tumores con segmentos de Ig no mutados (los que podrían tener un origen en los linfocitos B nativos) siguen una evolución más agresiva.²⁰

El crecimiento de las células LLC/LLP está limitado principalmente a los centros de proliferación, donde las células tumorales deben recibir las claves críticas del microentorno. Las células del

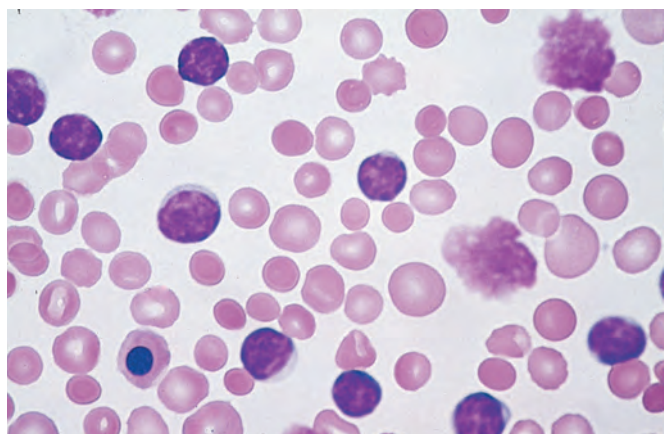


FIGURA 13-8 Leucemia linfocítica crónica. Este frotis de sangre periférica está plagado de pequeños linfocitos con cromatina condensada y citoplasma escaso. Un signo característico es la presencia de células tumorales rotas (células de frotis). La anemia hemolítica autoinmune (v. capítulo 14) coexistente explica la presencia de esferocitos (eritrocitos hiper cromáticos redondos). En la esquina inferior izquierda del campo se ve una célula eritroide nucleada. En este caso, los eritrocitos nucleados circulantes podrían proceder de la liberación prematura de progenitores como consecuencia de la anemia intensa, del infiltrado medular tumoral (leucoeritroblastosis) o de ambos.

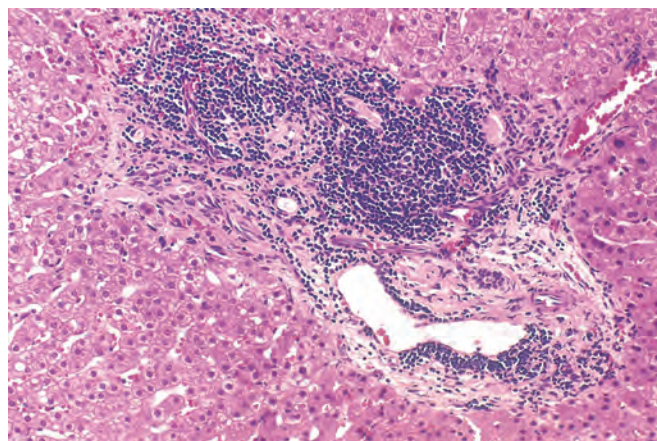


FIGURA 13-9 Linfoma linfocítico pequeño/leucemia linfocítica crónica que afecta al hígado. Imagen de bajo aumento de un infiltrado linfocítico periportal típico. (Por cortesía del Dr. Mark Fleming, Department of Pathology, Children's Hospital, Boston, MA.)

estroma de los centros de proliferación parecen expresar varios factores que estimulan la actividad del factor de transcripción NF- κ B,²¹ que promueve el crecimiento y la supervivencia de la célula.

Características clínicas. Los pacientes suelen estar asintomáticos en el momento del diagnóstico. Cuando aparecen los síntomas, son inespecíficos e incluyen cansancio fácil, pérdida de peso y anorexia. Se encuentran linfadenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia en el 50-60% de los pacientes sintomáticos. El recuento de leucocitos es muy variable, puede verse leucopenia en sujetos con LLP y afectación medular; a veces con recuentos mayores de 200.000 por mm³ en los pacientes con LLC con cargas tumorales muy importantes. En el otro extremo del espectro encontramos pacientes asintomáticos que tienen en su sangre periférica linfocitos B monoclonales CD5+ en un número demasiado bajo para recibir el diagnóstico de LLC. Esos linfocitos B anormales tienen a menudo algunas de las mismas aberraciones cromosómicas que se ven en la LLC, como las deleciones 13q y la trisomía 12, si bien sólo el 1% de estos pacientes evolucionan a LLC sintomática cada año, presumiblemente por la adquisición de nuevas lesiones genéticas que aún tienen que ser identificadas. En algunos pacientes puede verse en sangre un pequeño «pico» de Ig monoclonal.

La LLC/LLP altera la función inmunitaria normal por mecanismos inciertos. La hipogammaglobulinemia es frecuente y contribuye al aumento de la sensibilidad a las infecciones, en particular las causadas por bacteria. Por el contrario, el 10-15% de los pacientes desarrolla anemia hemolítica o trombocitopenia, debido a los autoanticuerpos elaborados por los linfocitos B no neoplásicos.

La evolución y pronóstico son muy variables y dependen principalmente de la fase clínica. La mediana de supervivencia global es de 4-6 años, pero mayor de 10 años en sujetos con cargas tumorales mínimas en el momento del diagnóstico. Otras variables que se correlacionan con una peor evolución son: 1) la presencia de deleciones 11q y 17p; 2) la ausencia de hipermutación somática, y 3) la expresión de ZAP-70, una proteína que aumenta las señales producidas por el receptor de Ig.¹⁹ Los pacientes reciben tratamiento con una quimioterapia «suave» para controlar los síntomas. Cada vez se utiliza más la inmunoterapia con anticuerpos contra las proteínas de la superficie de las células LLC/LLP, como CD20 y CD52.²² El trasplante de médula ósea se ofrece a pacientes relativamente jóvenes.

Otro factor relacionado con la supervivencia del paciente es la tendencia de la LLC/LLP a transformar tumores más agresivos. Con mayor frecuencia, adopta la forma de una transformación prolinfocítica (15-30% de los pacientes) o una transformación a un linfoma difuso de linfocitos B grandes, el denominado *síndrome de Richter* (~5-10% de los pacientes). La transformación prolinfocítica está marcada por el empeoramiento de las citopenias, aumentando la esplenomegalia y apareciendo cantidades mayores de «prolinfocitos» (células grandes con un solo nucléolo prominente en posición central) en sangre periférica. La transformación a linfoma difuso de linfocitos B grandes se anuncia por el desarrollo de una masa que aumenta de tamaño con rapidez en un ganglio linfático o el bazo. Esas transformaciones parecen derivar de la adquisición de mutaciones adicionales, aún desconocidas, que aumentarían el crecimiento. Las transformaciones prolinfocíticas y de células grandes son signos de mal pronóstico, y la mayoría de los pacientes sobrevive menos de 1 año.²³

Linfoma folicular

El linfoma folicular es la forma más frecuente de LNH indolente en EE. UU., afectando a 15.000-20.000 sujetos cada año. Se presenta en

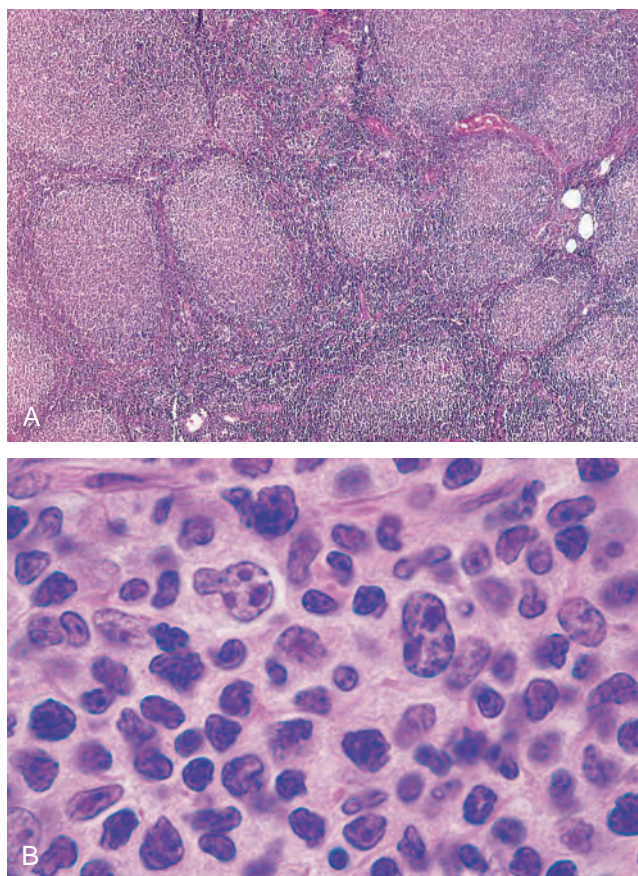


FIGURA 13-10 Linfoma folicular (ganglio linfático). **A.** Agregados nodulares de las células del linfoma en todo el ganglio linfático. **B.** Con mayor aumento se ven células linfoides pequeñas con cromatina condensada y perfiles nucleares irregulares o hendidos (centrocitos) mezclados con una población de células más grandes con nucléolos (centroblastos). (**A**, por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

varones y mujeres de mediana edad por igual. Es menos frecuente en Europa y raro en poblaciones asiáticas. *Es probable que el tumor surja de linfocitos B del centro germinal, y se asocia especialmente a translocaciones cromosómicas que afectan al gen BCL2.*

Morfología. En la mayoría de los casos, con un bajo aumento se observa un patrón de crecimiento predominantemente nodular o nodular y difuso en los ganglios linfáticos afectados (fig. 13-10A). **Hay dos tipos de células principales, en proporciones variables:** 1) células pequeñas con perfiles nucleares irregulares o hendidos y citoplasma escaso, denominados **centrocitos** (células hendidas pequeñas), y 2) células mayores con cromatina nuclear abierta, varios nucléolos y cantidades modestas de citoplasma, denominados **centroblastos** (fig. 13-10B). En la mayoría de los linfomas foliculares, las células hendidas pequeñas son la mayoría. Se ve afectación en sangre periférica suficiente para producir linfocitosis (normalmente, menos de 20.000 células por mm³) en el 10% de los casos. La afectación de la médula ósea se observa en el 85% de los casos y adopta típicamente la forma de agregados linfoides paratrabeculares. También es frecuente

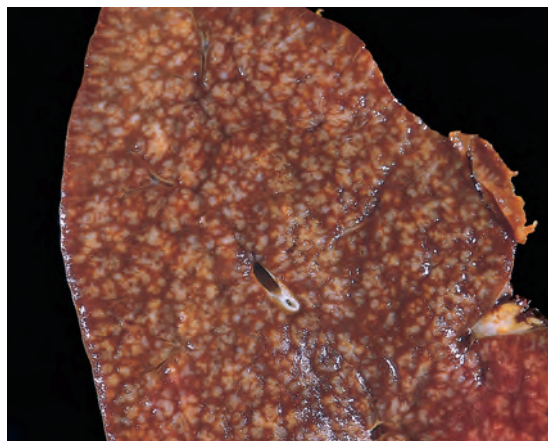


FIGURA 13-11 Linfoma folicular (bazo). Los nódulos prominentes representan folículos de pulpa blanca expandidos por las células del linfoma folicular. Otros linfomas de linfocitos B indolentes (linfoma linfocítico pequeño, linfoma de las células del manto, linfoma de la zona marginal) pueden producir un patrón de afectación idéntico. (Por cortesía del Dr. Jeffrey Jorgenson, Department of Hematopathology, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX.)

ver afectación de la pulpa blanca del bazo (fig. 13-11) y de las tríadas portales hepáticas.

Inmunofenotipo. Las células neoplásicas se parecen mucho a los linfocitos B del centro germinal normales, expresando CD19, CD20, CD10, Ig de superficie y BCL6. A diferencia de la LLC/LLP y del linfoma de las células del manto, no se expresa CD5. El BCL2 se expresa en más del 90% de los casos, a diferencia de los linfocitos B del centro folicular normales, que son BCL2 negativos (fig. 13-12).

Patogenia molecular. La característica distintiva del linfoma folicular es una translocación (14;18) en la que se juxtapone el locus IgH en el cromosoma 14 y el locus BCL2 en el cromosoma 18. La translocación t(14;18) se ve hasta en el 90% de los linfomas foliculares y conduce a la sobreexpresión del BCL2 (v. fig. 13-12). El BCL2 antagoniza la apoptosis (v. capítulo 7) y favorece la supervivencia de las células del linfoma folicular. Es importante que, mientras que los centros germinales normales contienen numerosos linfocitos B que sufren apoptosis, en el linfoma folicular las células apoptóticas están típicamente ausentes.

Particularmente al inicio de la enfermedad, las células del linfoma folicular que crecen en los ganglios linfáticos se encuentran dentro de una red de células dendríticas foliculares reactivas mezcladas con macrófagos y linfocitos T. Los estudios de determinación del perfil de expresión demuestran que las diferencias en los genes expresados por esas células reactivas predicen la evolución, lo que implica que la respuesta de las células del linfoma folicular al tratamiento depende, de algún modo, del entorno circundante.^{24,25}

Características clínicas. El linfoma folicular tiende a presentarse con linfadenopatías indoloras generalizadas. La afectación de los lugares extraganglionares, como el tubo digestivo, el sistema nervioso central o los testículos, es relativamente infrecuente. Aunque es incurable, normalmente sigue una evolución con recrudescimientos y mejorías. La supervivencia (mediana, 7-9 años) no mejora con el tratamiento agresivo, por lo que el tratamiento habitual es paliativo con quimioterapia de dosis bajas o inmunoterapia (como anticuerpos anti-CD20) cuando se presentan síntomas.

La transformación histológica se produce en el 30-50% de los linfomas foliculares, principalmente a linfoma difuso de linfocitos B grandes. Con menor frecuencia, aparecen tumores que se parecen al linfoma de Burkitt, que se asocian a translocaciones cromosómicas relacionadas con el *c-MYC*. Al igual que los linfocitos B normales del centro germinal, los linfomas foliculares presentan hipermutación somática continuada, que promueve la transformación, causando mutaciones puntuales o aberraciones cromosómicas. La mediana de la supervivencia es menor de 1 año después de la transformación.

Linfoma difuso de linfocitos B grandes

El linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) es la forma más frecuente del LNH. Cada año, en EE. UU. se presentan 25.000 casos nuevos, con un ligero predominio en los varones. La mediana de la edad de los pacientes es de 60 años, pero el LDLBG también se presenta en adultos jóvenes y niños.

Morfología. Las características más frecuentes son una célula relativamente grande (normalmente, con un diámetro cuatro o cinco veces mayor que el de un linfocito pequeño) y un patrón de crecimiento difuso (fig. 13-13). En otros aspectos, se ve una variación morfológica sustancial. Con mayor frecuencia, las células tumorales tienen un núcleo redondeado u ovalado de aspecto vesicular debido a la marginación de la cromatina hacia la membrana nuclear, pero con núcleos grandes multilobulares o hendidos prominentes en algunos casos. Los nucléolos pueden ser dos o tres y se sitúan adyacentes a la membrana nuclear, o son únicos y situados centralmente. El citoplasma es moderadamente abundante y puede ser pálido o basófilo. Los tumores más anaplásicos pueden contener incluso células multinucleadas con grandes nucléolos similares a cuerpos de inclusión que se parecen a las células de Reed-Sternberg (la célula maligna del linfoma de Hodgkin).

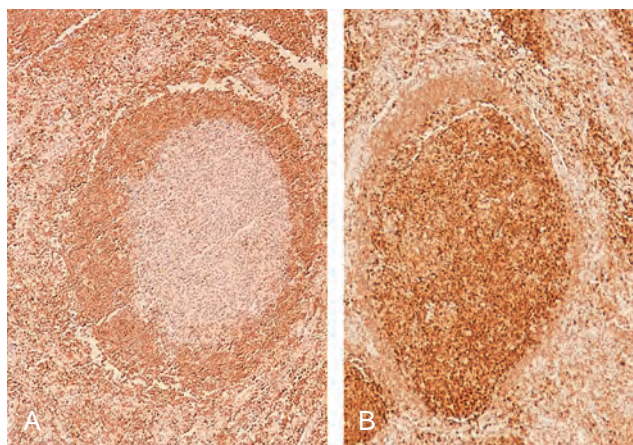


FIGURA 13-12 Expresión BCL2 en folículos reactivos y neoplásicos. La proteína BCL2 se detectó usando una técnica inmunohistoquímica que produce una tinción marrón. En los folículos reactivos (A) se observa la BCL2 en las células de la zona del manto, pero no en los linfocitos B centrofoliculares, mientras que las células del linfoma folicular (B) muestran una intensa tinción BCL2. (Por cortesía del Dr. Jeffrey Jorgenson, Department of Hematopathology, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX.)

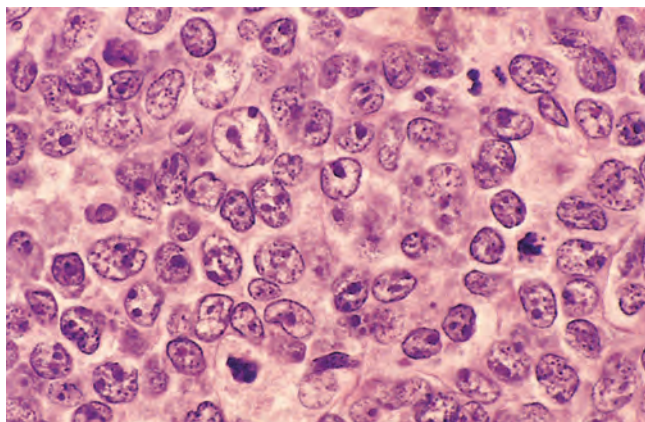


FIGURA 13-13 Linfoma difuso de linfocitos B grandes. Las células tumorales tienen grandes núcleos, cromatina abierta y nucléolos prominentes. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

Inmunofenotipo. Estos tumores de linfocitos B expresan CD19 y CD20 y muestran una expresión variable de marcadores de los linfocitos B del centro germinal, como CD10 y BCL6. La mayoría de ellos tienen Ig de superficie.

Patogenia molecular. El establecimiento del perfil citogenético y de la expresión génica y los estudios inmunohistoquímicos indican que el DLBGB es una entidad heterogénea.^{26,27} Un episodio patogénico frecuente es la alteración de la regulación del gen *BCL6*, un gen represor transcripcional de dedo de cinc de unión al ADN necesario para la formación de los centros germinales normales. Alrededor del 30% de los DLBGB contienen varias translocaciones que tienen en común un punto de fragmentación en el gen *BCL6* del cromosoma 3q27. También son más frecuentes las mutaciones adquiridas en las secuencias del gen promotor *BCL6* que anulan la autorregulación del gen *BCL6* (un importante mecanismo regulador negativo). Se ha propuesto que ambos tipos de lesiones son subproductos inadvertidos de la hipermutación somática que dan lugar a la sobreexpresión del gen *BCL6*, lo que tendría varias consecuencias importantes. La proteína *BCL6* reprime la expresión de factores que favorecen la diferenciación y crecimiento de los linfocitos B del centro germinal y, por tanto, mantiene las células en un estado proliferativo relativamente indiferenciado.^{28,29} La proteína *BCL6* también puede silenciar la expresión p53, el «guardián del genoma» (v. capítulo 7).³⁰ Esta actividad «anti-p53» previene la activación de los mecanismos de reparación del ADN en los linfocitos B del centro germinal que sufren la hipermutación somática y la recombinación de cambio de clase. Cada una de esas actividades parece contribuir al desarrollo del DLBGB. También se observan mutaciones similares a las del gen *BCL6* en muchos otros oncogenes, incluido el *c-MYC*,¹⁰ lo que indicaría que la hipermutación somática de las células DLBGB se «dirige erróneamente» hacia una amplia variedad de loci.

Otro 10-20% de los tumores se asocia a la translocación *t*(14;18), que (como se comenta al hablar del linfoma folicular) conduce a la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica *BCL2*. Los tumores con reordenamientos *BCL2* casi siempre carecen de reordenamientos *BCL6*, lo que indica que esos reordenamientos definen dos clases moleculares distintas de DLBGB. Algunos tumores con reordenamientos *BCL2* surgen a partir de linfomas foliculares subyacentes no reconocidos, que (como ya hemos comentado) se transforman con frecuencia en DLBGB.

Subtipos especiales asociados con herpesvirus oncogénos. Hay otros subtipos de DLBGB suficientemente diferenciados para merecer un breve comentario.

- *El linfoma de linfocitos B grandes asociado a inmunodeficiencia* se presenta en el marco de la inmunodeficiencia grave de linfocitos T (es decir, infección avanzada por el VIH y trasplante alogénico de la médula ósea). Los linfocitos B neoplásicos se infectan por el VEB, que tiene una función patogénica crítica. La restauración de la inmunidad de los linfocitos T puede provocar la regresión de esas proliferaciones.
- *El linfoma primario con derrame* se presenta como un derrame maligno pleural o ascítico, principalmente en pacientes con infección avanzada por el VIH o ancianos. Las células tumorales tienen un aspecto anaplásico y normalmente no expresan los marcadores de superficie de los linfocitos B o T, pero con reordenamientos clonales del gen IgH. En todos los casos, las células tumorales están infectadas con el virus KSHV/HHV-8, que parece tener un papel causante.

Características clínicas. El DLBGB se presenta como una masa que aumenta de tamaño con rapidez en una localización ganglionar o extraganglionar. Puede surgir prácticamente en cualquier lugar del cuerpo, frecuentemente en el anillo de Waldeyer, el tejido linfático orofaríngeo que comprende las amígdalas y las adenoides. La afectación primaria o secundaria del hígado y el bazo pueden adoptar la forma de grandes masas destructivas (fig. 13-14). Las zonas extraganglionares comprenden el tubo digestivo, piel, hueso, cerebro y otros tejidos. La afectación de la médula ósea es relativamente infrecuente y aparece en etapas tardías de evolución. Más raramente aparece un cuadro leucémico.

Los DLBGB son tumores agresivos rápidamente mortales sin tratamiento. Con una quimioterapia combinada intensiva, el 60-80% de los pacientes alcanza la remisión completa y el 40-50% se cura. La inmunoterapia con anticuerpos anti-CD20 parece mejorar tanto la respuesta inicial como el resultado global, en particular en los ancianos. Los sujetos con enfermedad limitada evolucionan mejor que los que tienen enfermedad diseminada o grandes masas tumorales. Mediante el estudio del perfil de expresión se han identificado varios subtipos moleculares diferentes con resultados clínicos diferentes y se han diseñado nuevos abordajes terapéuticos dirigidos a los componentes de las vías de señalización de receptores NF- κ B y de linfocitos B.^{26,27}



FIGURA 13-14 Linfoma difuso de linfocitos B grandes que afecta al bazo. La masa grande aislada es típica. Por el contrario, los linfomas de linfocitos B indolentes normalmente producen la expansión multifocal de la pulpa blanca (v. fig. 13-11). (Por cortesía del Dr. Mark Fleming, Department of Pathology, Children's Hospital, Boston, MA.)

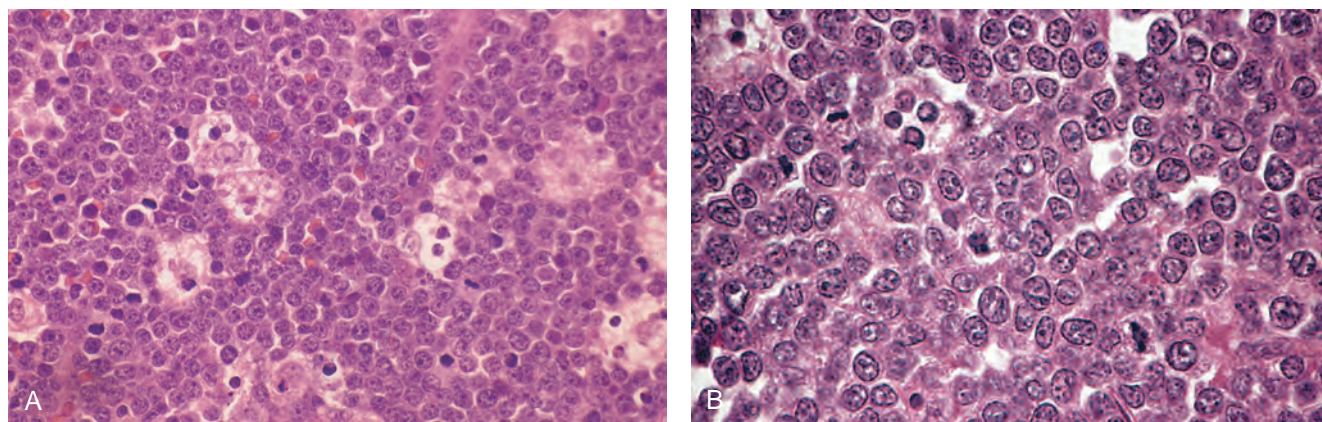


FIGURA 13-15 Linfoma de Burkitt. **A.** Con bajo aumento, son evidentes numerosos cuerpos pálidos teñibles de macrófagos, produciendo un aspecto en «cielo estrellado». **B.** Con mayor aumento, las células tumorales muestran múltiples nucléolos pequeños y un índice mitótico alto. La ausencia de variaciones significativas de la forma y tamaño del núcleo confiere un aspecto monótono. (**B.** Por cortesía del Dr. Jose Hernandez, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

Linfoma de Burkitt

Dentro de esta categoría se engloban: 1) el linfoma de Burkitt africano (endémico); 2) el linfoma de Burkitt esporádico (no endémico), y 3) un subgrupo de linfomas agresivos que se presentan en sujetos infectados por el VIH. Los linfomas de Burkitt que se presentan en cada una de esas situaciones son histológicamente idénticos, pero difieren en algunas características clínicas, genotípicas y virológicas.

Morfología. Los tejidos afectados se desvanecen bajo un infiltrado difuso de células linfoides de tamaño intermedio, de 10-25 μm de diámetro con núcleos redondeados u ovalados, cromatina grosera, varios nucléolos elevados y una cantidad moderada de citoplasma (v. fig. 13-15). **El tumor muestra un elevado índice mitótico y contiene numerosas células apoptóticas**, cuyos restos nucleares son fagocitados por los macrófagos benignos diseminados. Los fagocitos tienen abundante citoplasma claro que crea el **patrón en «cielo estrellado»** característico. Cuando se afecta la médula ósea, los aspirados revelan células tumorales con una ligera acumulación de la cromatina nuclear, entre dos y cinco nucléolos diferenciados y un citoplasma azul marino que contiene vacuolas citoplasmáticas claras.

Inmunofenotipo. Se trata de tumores de linfocitos B maduros que expresan IgM, CD19, CD20, CD10 y BCL6 en su superficie, un fenotipo compatible con el origen de los linfocitos B del centro germinal. A diferencia de otros tumores originados en el centro germinal, el linfoma de Burkitt casi nunca expresa la proteína antiapoptótica BCL2.

Patogenia molecular. Todas las formas de linfoma de Burkitt se asocian a translocaciones del gen *c-MYC* en el cromosoma 8. La pareja de la translocación normalmente es el locus IgH [t(8;14)], pero también puede ser un locus de las cadenas ligeras de Ig κ [t(2;8)] o λ [t(8;22)]. Los puntos de fragmentación en el locus de IgH en el linfoma de Burkitt esporádico aparecen normalmente en las regiones de cambio de clase, mientras que los puntos de fragmentación en el linfoma de Burkitt endémico tienden a encontrarse dentro de se-

cuencias V(D)J más cercanas al extremo 5'. Se desconoce la base para esta distinción molecular sutil, pero ambos tipos de translocaciones se pueden inducir en los linfocitos B del centro germinal por la AID,^{8,9} que, como bien se recordará, es una enzima modificadora del ADN especializada necesaria para el cambio de clase de Ig y para la hipermutación somática. El efecto neto de esas translocaciones es similar; la secuencia de codificación *c-MYC* se reposiciona adyacente a elementos importantes promotores y potenciadores de las Ig, que dirigen el aumento de la expresión *c-MYC*. Además, el alelo *c-MYC* translocado a menudo alberga mutaciones puntuales para aumentar aún más su actividad.³¹ Los linfomas de Burkitt también tienen mutaciones que inactivan la actividad p53, con lo cual aumenta la frecuencia de las translocaciones *c-MYC* en los linfocitos B del centro germinal.⁹ En consecuencia, es posible que los defectos preexistentes de la actividad p53 permitan establecer las condiciones para adquirir las translocaciones *c-MYC*.

Esencialmente, todos los tumores endémicos están infectados latentemente con el VEB, que también está presente en el 25% de los tumores asociados al VIH, y en el 15-20% de los casos esporádicos. La configuración del ADN del VEB es idéntica en todas las células tumorales dentro de cada caso individual, lo que indicaría que la infección precede a la transformación. Aunque esta secuencia sitúa al VEB en «la escena del crimen», no se conoce con detalle su función en la génesis del linfoma de Burkitt.

El 5% aproximadamente de los LDLBG tiene translocaciones *c-MYC* y, en ese caso, los LDLBG son difíciles de distinguir de un linfoma de Burkitt con los estudios diagnósticos convencionales. Esta distinción puede ser importante, porque el LDLBG y el linfoma de Burkitt reciben quimioterapias diferentes. El perfil de su expresión génica aporta un método más exacto del perfil para distinguir entre esos dos tumores en casos difíciles.³²

Características clínicas. Los linfomas de Burkitt tanto endémicos como esporádicos se encuentran en niños o adultos jóvenes. En conjunto, son responsables de más del 30% de los LNH en la infancia en EE. UU. La mayoría de los tumores se manifiesta en las localizaciones extraganglionares. El linfoma de Burkitt endémico se presenta como una masa que afecta a la mandíbula y muestra una predilección inusual por la afectación de vísceras abdominales, en particular de los riñones, ovarios y glándulas suprarrenales. Por el contrario, el linfoma de Burkitt esporádico aparece principalmente como una masa que afecta a la zona ileocecal y al peritoneo. La afectación de la médula ósea y la sangre

periférica es infrecuente, en especial en los casos endémicos. El linfoma de Burkitt es muy agresivo, pero responde bien a la quimioterapia intensiva. La mayoría de los niños y adultos jóvenes llega a curarse. El resultado es más reservado que en los adultos mayores.

Neoplasias de células plasmáticas y trastornos relacionados

Esas proliferaciones de linfocitos B contienen células plasmáticas neoplásicas que prácticamente siempre segregan una Ig monoclonal o un fragmento. Colectivamente, las neoplasias de células plasmáticas (que a menudo se denominan discrasias) son responsables del 15% de todas las muertes causadas por neoplasias linfoides. La más frecuente y mortal de esas neoplasias es el mieloma múltiple, del cual se presentan 15.000 casos nuevos cada año en EE. UU.

La Ig monoclonal identificada en sangre se denomina componente M, en referencia al mieloma. Como los componentes M completos tienen unos pesos moleculares de 160.000 o mayores, se encuentran confinados en el plasma y el líquido extracelular, y quedan excluidos de la orina en ausencia de daño glomerular. No obstante, y a diferencia de las células plasmáticas normales, en las cuales la producción y acoplamiento de las cadenas pesadas y ligeras están estrictamente equilibrados, las células plasmáticas neoplásicas sintetizan una cantidad excesiva de cadenas ligeras o pesadas junto a las Ig completas. En ocasiones, sólo se producen cadenas ligeras o cadenas pesadas. Las cadenas ligeras libres son suficientemente pequeñas para ser excretadas en orina, en cuyo caso reciben el nombre de *proteínas de Bence-Jones*. Se pueden detectar y medir cadenas ligeras libres en orina o en sangre, estas últimas con pruebas nuevas y muy sensibles que se encuentran en período de evaluación.

Los términos usados para describir las Ig anormales son gammapatía monoclonal, disproteinemia y paraproteinemia. Las siguientes entidades clínico-patológicas se asocian a gammapatías monoclonales:

- El mieloma múltiple (mieloma de células plasmáticas), la gammapatía monoclonal más importante, se presenta como masas tumorales dispersas por todo esqueleto. El mieloma solitario (plasmacitoma) es una variante infrecuente que se presenta como una masa aislada en el hueso o partes blandas. El mieloma quiescente se refiere a otra variante infrecuente que se define por la ausencia de síntomas y un componente M elevado en plasma.
- La macroglobulinemia de Waldenström es un síndrome en el que los niveles altos de IgM provocan síntomas relacionados con la hiperviscosidad de la sangre. Se presenta en adultos mayores, principalmente asociado a un linfoma linfoplasmocitario.
- La enfermedad de cadenas pesadas es una gammapatía monoclonal rara que se ve asociada a diversos trastornos, como el linfoma linfoplasmocitario y un linfoma poco frecuente de la zona marginal del intestino delgado que se presenta en poblaciones malnutridas (el denominado linfoma mediterráneo). La característica más frecuente es la síntesis y secreción de los fragmentos libres de cadenas pesadas.
- La amiloidosis primaria o relacionada con células inmunitarias es consecuencia de una proliferación monoclonal de células plasmáticas que segregan cadenas ligeras (normalmente del isotipo λ) que se depositan como amiloide. Algunos pacientes tienen un mieloma múltiple evidente, pero otros tienen sólo una población clonal menor de células plasmáticas en la médula.
- El término gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI) se aplica a los pacientes sin signos o síntomas que tienen

componentes M pequeños o moderadamente grandes en su sangre. La GMSI es muy frecuente en la tercera edad y presenta una tasa baja, pero constante, de transformaciones a gammapatías monoclonales sintomáticas, principalmente a mieloma múltiple.

Con estos antecedentes, comentaremos a continuación algunas entidades clínico-patológicas. La amiloidosis primaria se comentó, junto con otros trastornos del sistema inmunitario, en el capítulo 6.

Mieloma múltiple. El mieloma múltiple es una neoplasia de células plasmáticas que se caracteriza por la afectación multifocal del esqueleto. Aunque predomina la enfermedad ósea, se puede diseminar en etapas finales de su evolución hacia ganglios linfáticos y lugares extraganglionares, como la piel. El mieloma múltiple causa el 1% de todas las muertes por cáncer en países occidentales. Su incidencia es mayor en varones y en personas de ascendencia africana. Principalmente, se trata de una enfermedad de la tercera edad, con una incidencia máxima a los 65-70 años.

Patogenia molecular. Los genes de Ig en las células del mieloma siempre muestran signos de hipermutación somática. A partir de aquí, se considera que el origen de la célula es un linfocito B poscentro germinal que se aloja en la médula ósea y se ha diferenciado a célula plasmática. Es interesante que en algunos estudios se indicara que el tumor se origina y mantiene a partir de células similares a las células germinativas, que se parecen a los linfocitos B pequeños que responden a señales generadas por la vía *hedgehog* para la autorrenovación.^{33,34}

La proliferación y supervivencia de las células del mieloma dependen de varias citocinas, principalmente IL-6. La IL-6 es un importante factor de crecimiento para las células plasmáticas que producen las propias células tumorales y las células del estroma residentes en la médula. Se encuentran concentraciones séricas altas de IL-6 en pacientes con enfermedad activa, y su presencia se asocia a un mal pronóstico. El crecimiento y la supervivencia de las células del mieloma también aumentan gracias a las interacciones físicas directas con las células del estroma de la médula ósea, que se han convertido en el objetivo de nuevos abordajes terapéuticos.³⁵

Los factores producidos por las células plasmáticas neoplásicas median en la destrucción ósea, la principal característica patológica del mieloma múltiple. Particularmente importante es que la proteína MIP1 α derivada del mieloma estimula la expresión del activador del receptor del ligando NF- κ B (RANKL) por las células del estroma de la médula ósea, lo cual, a su vez, activa los osteoclastos.³⁶ Otros factores liberados desde las células tumorales, como los moduladores de la vía Wnt, son inhibidores potentes de la función de los osteoblastos. El efecto neto es un importante descenso de la reabsorción ósea, lo que provoca hipercalcemia y fracturas patológicas.³⁷

Muchos mielomas presentan reordenamientos que afectan al gen de las cadenas pesadas de Ig en el cromosoma 14q32.^{38,39} Las parejas de translocación habituales son FGFR3 (receptor 3 del factor de crecimiento de los fibroblastos) en el cromosoma 4p16, un gen que codifica un receptor tirosina cinasa implicado en el control de la proliferación celular, los genes ciclina D1 reguladores del ciclo celular en el cromosoma 11q13 y ciclina D3 en el cromosoma 6p21, el gen para el factor de transcripción *c-MAF* en el cromosoma 16q23, y el gen que codifica el factor de transcripción *MUM1/IRF4* en el cromosoma 6p25. Como puede ser la suma de la afectación de dos genes diferentes de la ciclina D, las alteraciones de la regulación de las ciclinas D son una característica frecuente.³⁸ Otras anomalías más frecuentes en el cariotipo son las deleciones 13q. De acuerdo con la diversidad de las aberraciones cromosómicas, los estudios sobre el perfil de la expresión génica sugieren que el mieloma es una entidad molecularmente bastante heterogénea.⁴⁰



FIGURA 13-16 Mieloma múltiple del cráneo (radiografía, proyección lateral). Las lesiones óseas en sacabocados bien delimitadas son más evidentes en la bóveda craneal.

Morfología. El mieloma múltiple normalmente se presenta como tumores destructivos de células plasmáticas (plasmacitomas) que afectan al esqueleto axial. Los huesos más afectados (en orden descendente de frecuencia) son la columna vertebral, costillas, cráneo, pelvis, fémur, clavícula y escápula. Las lesiones comienzan en la cavidad medular, erosionan el hueso esponjoso y destruyen progresivamente la corteza ósea, causando fracturas patológicas, que son más frecuentes en la columna vertebral, pero que pueden afectar a cualquier hueso. **En el estudio radiológico, las lesiones óseas aparecen como defectos en sacabocados, normalmente de 1-4 cm de diámetro** (fig. 13-16), y macroscópicamente consisten en masas tumorales blandas, de aspecto gelatinoso y color rojo. Con menor frecuencia, la diseminación de la enfermedad ósea mielomatosa produce desmineralización difusa (osteopenia) en lugar de defectos focales.

La médula contiene un número elevado de células plasmáticas, incluso lejos de las masas tumorales evidentes, que normalmente constituyen más del 30% de la celularidad. Las células plasmáticas pueden infiltrar el intersticio o se presentan en sábanas que reemplazan por completo los elementos normales. Al igual que sus homólogos benignos, las células plasmáticas malignas tienen una zona clara perinuclear debido al aparato de Golgi prominente y un núcleo en posición excéntrica (fig. 13-17). Pueden predominar las células plasmáticas de aspecto relativamente normal, **plasmablastos** con cromatina nuclear vesicular y un nucléolo único prominente, o las **células multinucleadas de aspecto extraño**. Otras variantes citológicas derivan de las alteraciones de la síntesis y secreción de Ig, que a menudo provocan la acumulación intracelular de proteínas intactas o parcialmente degradadas. Estas variantes son las **células flámeas** con

citoplasma rojo brillante, **las células de Mott** con múltiples gotículas citoplasmáticas en racimo de uvas y células que contienen otras inclusiones, como **fibrillas y bastones y glóbulos cristalinos**. Las inclusiones globulares se denominan **cuerpos de Russell** (si son citoplasmáticas) o **cuerpos de Dutcher** (si son nucleares). En la enfermedad avanzada pueden verse infiltrados de células plasmáticas en el bazo, hígado, riñones, pulmones, ganglios linfáticos y otras partes blandas.

Normalmente, las concentraciones altas de proteínas M hacen que los eritrocitos en frotis de sangre periférica se peguen entre sí en series lineales, un signo que se denomina **formación de pilas de monedas**. Se trata de un signo característico, pero no específico, ya que puede verse en otras afecciones en las cuales también están elevadas las Ig, como el lupus eritematoso y las primeras etapas de la infección por el VIH. Más raramente, las células tumorales inundan la sangre periférica, dando lugar a la **leucemia de células plasmáticas**.

Las proteínas de Bence Jones se excretan por el riñón y contribuyen a la afección renal conocida como **riñón del mieloma**. Se trata de una complicación importante que se comenta con detalle en el capítulo 20.

Características clínicas. Las características clínicas del mieloma múltiple se deben a: 1) los efectos del crecimiento de células plasmáticas en los tejidos, en particular los huesos; 2) la producción de una cantidad excesiva de Ig, que a menudo tiene propiedades físico-químicas anormales, y 3) la supresión de la inmunidad humoral normal.

La reabsorción del hueso provoca fracturas patológicas y dolor crónico. La hipercalcemia consecuente da lugar a manifestaciones neurológicas, como confusión, debilidad, letargo, estreñimiento y poliuria, y contribuye a la disfunción renal. El descenso de la producción de las Ig normales sienta las bases para las *infecciones bacterianas recurrentes*. La afectación de la inmunidad celular no es muy intensa. *La insuficiencia renal tiene un gran significado, que es la segunda causa de muerte después de las infecciones*. La patogenia de la

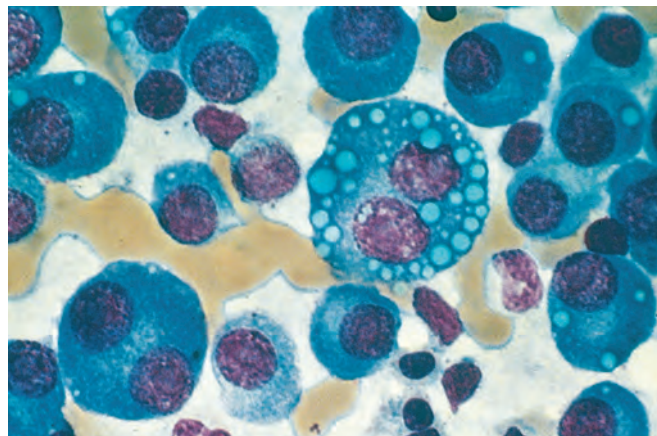


FIGURA 13-17 Mieloma múltiple (aspirado de la médula ósea). Las células medulares están reemplazadas principalmente por las células plasmáticas, incluidas las formas con múltiples núcleos, nucléolos prominentes y gotículas citoplasmáticas que contienen Ig.

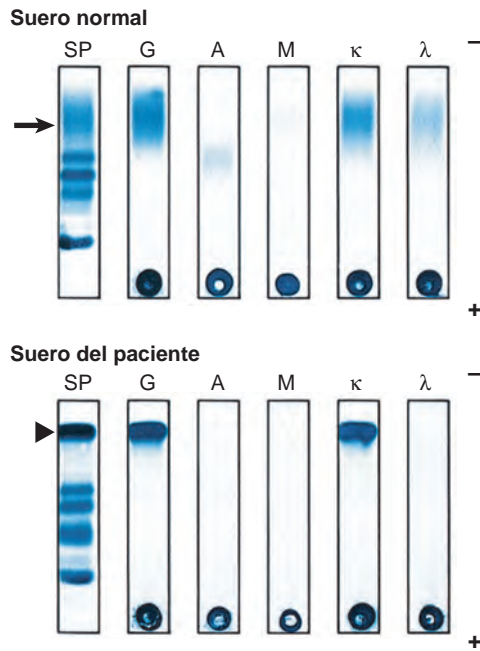


FIGURA 13-18 Detección de la proteína M en el mieloma múltiple. Se utiliza la electroforesis de las proteínas en suero (SP) para el despistaje de la inmunoglobulina monoclonal (proteína M). La IgG policlonal en el suero normal (indicada por la flecha) aparece como una banda ancha; por el contrario, el suero de un paciente con mieloma múltiple contiene una única banda bien delimitada de proteínas (indicada por la punta de flecha) en esta región del electroferograma. La sospecha de Ig monoclonal se confirma e identifica mediante inmunofijación. En este procedimiento, las proteínas separadas por electroforesis dentro del gel reaccionan con un antisuero específico. Después de un lavado extenso, las proteínas que reaccionan con el antisuero quedan fijadas y se detectan mediante la tinción para proteínas. Obsérvese que la banda ancha en el suero del paciente reacciona con antisueros específicos para la cadena pesada de IgG (G) y la cadena ligera kappa (κ), lo que indica la presencia de proteína M IgG κ . Las concentraciones de IgG, IgA (A) y cadena ligera lambda (λ) policlonales también están disminuidas en el suero del paciente en relación con el suero normal, un resultado típico del mieloma múltiple. (Por cortesía del Dr. David Sacks, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

insuficiencia renal (que se comenta en el capítulo 20), que se presenta hasta en el 50% de los pacientes, es multifactorial. No obstante, el factor aislado más importante parece ser la *proteinuria de Bence Jones*, ya que las cadenas ligeras excretadas son tóxicas para las células epiteliales de los túbulos renales. Algunas cadenas ligeras (en particular, las de las familias $\lambda 6$ y $\lambda 3$) tienen tendencia a causar *amiloidosis* del tipo AL (v. capítulo 6), que a su vez exacerban la disfunción renal y se depositan también en otros tejidos.

En el 99% de los casos, la analítica revela valores elevados de Ig en sangre o cadenas ligeras (proteínas de Bence Jones) en orina. Las Ig monoclonales se detectan primero como «picos» de proteínas anormales en la electroforesis de suero u orina, y después se identifican más concretamente mediante fijación inmune (fig. 13-18). La mayoría de los mielomas se asocian a más de 3 g/dl de Ig en suero o más de 6 g/dl de proteínas de Bence Jones en orina. La Ig monoclonal más frecuente («proteína M») es IgG (~55% de los pacientes), seguida por IgA (~25% de los casos). También hay mielomas que expresan IgM, IgD o IgE, pero son raros. El exceso de producción y agregación de proteínas M, normalmente del subtipo IgA y o IgG κ , provoca síntomas relacionados con la hiperviscosidad (que se describe al hablar del linfoma linfoplasmocitario) en el 7% de los casos. Tanto las cadenas ligeras libres como la proteína M sérica se observan si-

multáneamente en el 60-70% de los casos. No obstante, aproximadamente en el 20% de los pacientes sólo hay cadenas ligeras libres. En torno al 1% de los mielomas son no secretores, por tanto, la ausencia de proteínas M detectables no excluye completamente el diagnóstico.

El diagnóstico clínico-patológico de mieloma múltiple se basa en los resultados radiológicos y analíticos. Se sospecha en presencia de cambios radiológicos distintivos, pero el diagnóstico definitivo requiere el estudio de la médula ósea. La afectación medular da lugar a una anemia normocítica normocrómica, acompañada a veces por leucopenia y trombocitopenia moderadas.

El pronóstico es variable, pero es malo en general. La mediana de la supervivencia es de 4-6 años, y aún no se han conseguido curaciones. Los pacientes con múltiples lesiones óseas raramente sobreviven sin tratamiento durante más de 6-12 meses, mientras que los pacientes con «mieloma quiescente» pueden estar asintomáticos durante años. Las translocaciones que afectan a la ciclina D1 se asocian a una buena evolución, mientras que las deleciones 13q y 17p y la translocación t(4;14) comportan una evolución más agresiva.⁴¹

Los fármacos citotóxicos inducen la remisión en el 50-70% de los casos, y los nuevos abordajes terapéuticos aumentan la esperanza. Las células del mieloma son sensibles a los inhibidores del proteasoma,⁴² un orgánulo celular que degrada las proteínas no deseadas y mal plegadas. Recordará del capítulo 1 que las proteínas mal plegadas activan las vías apoptóticas. Las células del mieloma tienden a acumular las cadenas de Ig mal plegadas y desparejadas. Los inhibidores inducen la muerte celular al exacerbar esta tendencia inherente y también parecen retrasar la reabsorción ósea mediante sus efectos en las células del estroma.⁴³ La talidomida y compuestos relacionados también son activos frente al mieloma, aparentemente alterando las interacciones entre las células del mieloma y las células del estroma de la médula ósea, e inhibiendo la angiogénesis.³⁵ Los bisfosfonatos, unos fármacos que inhiben la reabsorción ósea, reducen las fracturas patológicas y limitan la hipercalcemia. El trasplante de médula ósea prolonga la vida, pero no ha demostrado efectos curativos.

Mieloma solitario (plasmacitoma). Aproximadamente el 3-5% de las neoplasias de células plasmáticas se presentan como una lesión solitaria en hueso o partes blandas. Las lesiones óseas tienden a presentarse en las mismas localizaciones que el mieloma múltiple. Las lesiones extraóseas se localizan en pulmones, orofaringe o senos nasales. En algunos casos se ven elevaciones modestas de las proteínas M en sangre u orina. El plasmacitoma óseo solitario evoluciona casi inevitablemente a mieloma múltiple, pero puede tardar 10-20 años o más. Por el contrario, los plasmacitomas extraóseos, en particular los que afectan a las vías respiratorias superiores, se curan mediante la resección local.

Mieloma quiescente. Esta entidad define una tierra de nadie entre el mieloma múltiple y la gammapatía monoclonal de significado incierto. Las células plasmáticas ocupan el 10-30% de la celularidad medular y la concentración sérica de la proteína M es mayor de 3 g/dl, pero los pacientes están asintomáticos. Aproximadamente el 75% de los casos evolucionan a mieloma múltiple en un período de 15 años.⁴⁴

Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI). La *GMSI* es la *discrasia de células plasmáticas más frecuentes*,⁴⁵ aparece más o menos en el 3% de las personas mayores de 50 años de edad y aproximadamente en el 5% de los sujetos mayores de 70 años de edad. Por definición, los pacientes son asintomáticos y la concentración sérica de proteína M es menor de 3 g/dl. Alrededor del 1% de

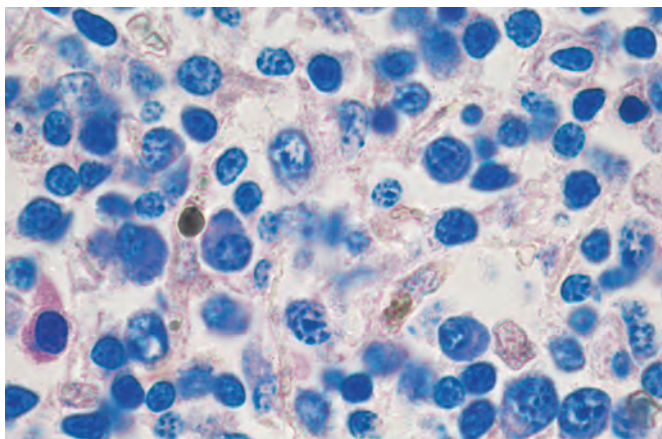


FIGURA 13-19 Linfoma linfoplasmocitario. La biopsia de médula ósea muestra una mezcla característica de células linfoides pequeñas que muestran grados variables de diferenciación de las células plasmáticas. Además, se aprecia un mastocito con gránulos citoplasmáticos rojo púrpura en la parte izquierda del campo.

los pacientes con GMSI desarrollan una neoplasia sintomática de células plasmáticas, normalmente el mieloma múltiple, cada año,⁴⁶ una tasa de conversión que se mantiene apenas constante a lo largo del tiempo. Desde el punto de vista de la patogenia, es interesante que las células plasmáticas clonales de la GMSI contengan las mismas translocaciones y deleciones cromosómicas que se encuentran en un mieloma múltiple florido,⁴⁷ lo que significaría que la GMSI es una etapa inicial del desarrollo del mieloma. Al igual que en pacientes con mieloma quiescente, la progresión a mieloma múltiple es impredecible. Por tanto, está justificado evaluar periódicamente las concentraciones séricas del componente M y la proteinuria de Bence Jones.

Linfoma linfoplasmocitario. El linfoma linfoplasmocitario es una neoplasia de linfocitos B en adultos mayores que normalmente se presenta en la sexta o séptima décadas de la vida. Aunque es portador de una similitud superficial con la LLC/LLP, difiere de ella en que una fracción sustancial de las células tumorales sufre la diferenciación terminal a células plasmáticas. Con mayor frecuencia, el componente de células plasmáticas segrega IgM monoclonal, a menudo en cantidades suficientes para causar un síndrome de hiperviscosidad conocido como macroglobulinemia de Waldenström. A diferencia del mieloma múltiple, la síntesis de cadenas pesadas y ligeras está normalmente equilibrada, y las complicaciones derivadas de la secreción de las cadenas ligeras libres (como la insuficiencia renal o la amiloidosis) son raras. Otra distinción importante es que en esta enfermedad no se observa destrucción ósea.

Morfología. Normalmente, la médula contiene un infiltrado difuso, escaso o intenso, de linfocitos, células plasmáticas y linfocitos plasmacitoides en proporciones variables, acompañado a menudo por hiperplasia de los mastocitos (fig. 13-19). Algunos tumores también contienen una población de células linfoides de mayor tamaño con más cromatina nuclear vesicular y nucléolos prominentes. Utilizando la tinción positiva con el ácido periódico y colorante de Schiff, es frecuente ver inclusiones que contienen Ig en el citoplasma (**cuerpos de Russell**) o en el núcleo (**cuerpos de Dutcher**) en algunas células plasmáticas. En el momento del diagnós-

tico, el tumor se ha diseminado hasta los ganglios linfáticos, bazo e hígado. Cuando progresa la enfermedad, también puede producirse la infiltración de las raíces nerviosas, meninges y, más raramente, el cerebro.

Inmunofenotipo y patogenia molecular. El componente linfoide expresa marcadores de linfocitos B, como CD20 e Ig de superficie, mientras que el componente de células plasmáticas segrega la misma Ig que se expresa en la superficie de las células linfoides. Normalmente, se trata de una IgM, pero también puede ser una IgG o una IgA. Esos tumores carecen de translocaciones cromosómicas. La anomalía citogenética más frecuente es la deleción que afecta al cromosoma 6q.

Características clínicas. Las molestias de presentación dominantes son inespecíficas e incluyen debilidad, cansancio y pérdida de peso. Aproximadamente la mitad de los pacientes tienen *linfadenopatías, hepatomegalia y esplenomegalia*. La anemia causada por el infiltrado medular es frecuente. El 10% de los casos presenta *hemólisis autoinmune* causada por *aglutininas frías*, anticuerpos IgM que se unen a los eritrocitos a temperaturas menores de 37°C (que se describen en el capítulo 14).

Los pacientes con tumores secretadores de IgM presentan otros problemas derivados de las propiedades fisicoquímicas de las IgM. Debido a su gran tamaño, las concentraciones altas de IgM aumentan mucho la viscosidad sanguínea, dando lugar a un *síndrome de hiperviscosidad* que se caracteriza por:

- **Deterioro visual** asociado a congestión venosa, que se refleja en la tortuosidad y distensión llamativas de las venas de la retina. Las hemorragias y exudados de la retina también contribuyen a los problemas visuales
- **Problemas neurológicos**, como cefaleas, mareos, sordera y estupor, todos ellos derivados del flujo sanguíneo lento y el estasis venoso
- **Hemorragias** relacionadas con la formación de complejos entre las macroglobulinas y los factores de coagulación, así como por la interferencia con las funciones plaquetarias
- **Crioglobulinemia**, consecuencia de la precipitación de macroglobulinas a temperaturas bajas, que produce síntomas como el fenómeno de Raynaud y urticaria a *frigor*

El linfoma linfoplasmocitario es una enfermedad progresiva e incurable. Como la mayoría de la IgM se encuentra en el compartimento intravascular, los síntomas causados por las concentraciones altas de IgM (como la hiperviscosidad y la hemólisis) se alivian por la plasmaféresis. El crecimiento del tumor se puede controlar durante un tiempo con dosis bajas de fármacos quimioterápicos e inmunoterapia con anticuerpos anti-CD20. La transformación a linfoma de células grandes es posible, pero infrecuente. La mediana de la supervivencia es de unos 4 años.

Linfoma de las células del manto

El linfoma de las células del manto es una neoplasia linfoide poco frecuente que supone el 2,5% de los LNH en EE. UU. y el 7-9% en Europa. Normalmente se presenta en la quinta o sexta décadas de la vida, con predominio en los varones. Como su nombre indica, *las células tumorales se parecen mucho a los linfocitos B normales de la zona del manto que rodean los centros germinales*.

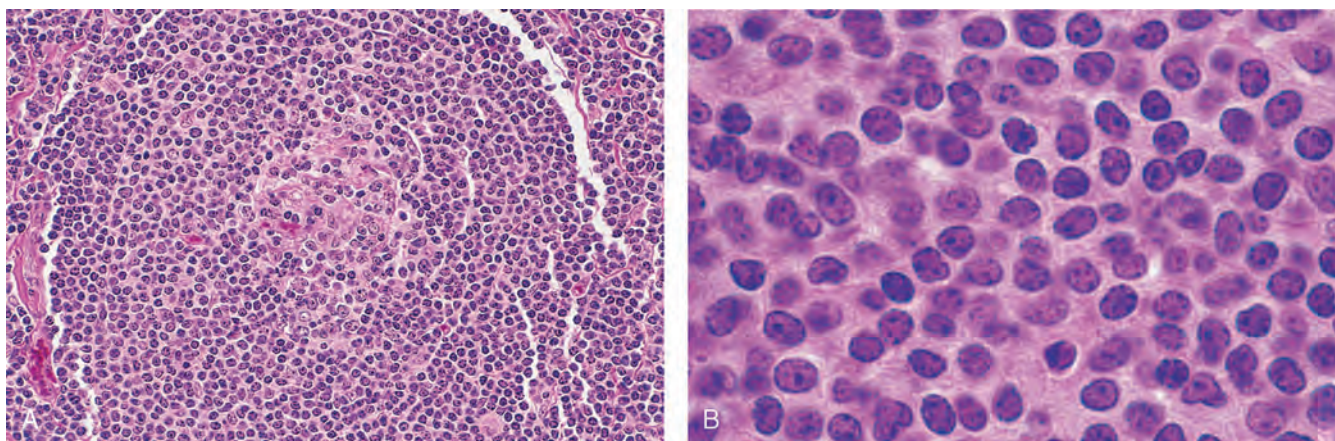


FIGURA 13-20 Linfoma de las células del manto. **A.** Con bajo aumento, las células linfoides neoplásicas rodean un pequeño centro germinal atrófico, produciendo un patrón de crecimiento en la zona del manto. **B.** La imagen de gran aumento muestra una población homogénea de pequeñas células linfoides con perfiles nucleares altos irregulares, cromatina condensada y citoplasma escaso. Las células grandes parecidas a prolinfocitos (que se ven en la leucemia linfocítica crónica) y los centroblastos (que se ven en el linfoma folicular) están ausentes.

Morfología. Las células tumorales ganglionares pueden rodear los centros germinales reactivos, lo que confiere un aspecto nodular con bajo aumento o el borramiento difuso de la estructura del ganglio. **Normalmente, la proliferación consiste en una población homogénea de linfocitos pequeños con perfiles nucleares irregulares, a veces con hendiduras profundas (núcleos hendidos)** (fig. 13-20). Las células grandes que parecen centroblastos y los centros de proliferación están ausentes, lo que distingue al linfoma de las células del manto del linfoma folicular y la LLC/LLP, respectivamente. En la mayoría de los casos, la cromatina nuclear se ha condensado, los nucléolos son poco notorios y el citoplasma es escaso. En ocasiones, los tumores están formados por células de tamaño intermedio con más cromatina abierta y se observa una tasa mitótica enérgica. Es necesario el inmunofenotipado para distinguir esas variantes «blastoides» del linfoma de las células del manto de la LLA.

En el momento del diagnóstico, la mayoría de los pacientes tienen linfadenopatías generalizadas y el 20-40% tienen afectación en sangre periférica. Los lugares más frecuentes de afectación extraganglionar son la médula ósea, bazo, hígado e intestino. En ocasiones, la afectación mucosa del intestino delgado o el colon produce lesiones de tipo polipoide (poliposis linfomatoide). De todas las formas de LNH, el linfoma de las células del manto es el que más se dispersará de este modo.

Inmunofenotipo. Los linfomas de las células del manto expresan niveles altos de ciclina D1. La mayoría de los tumores también expresan CD19, CD20 y cantidades moderadamente altas de Ig de superficie (normalmente, IgM e IgD con cadenas ligeras κ o λ). Normalmente son CD5+ y CD23-, lo que facilita su distinción de la LLC/LLP. Los genes IgH carecen de hipermutación somática, lo que apoya el origen en un linfocito B nativo.

Patogenia molecular. La sobreexpresión de la ciclina D1 se debe a una translocación (11;14) que afecta al locus IgH en el cromosoma 14 y al locus de la ciclina D1 en el cromosoma 11. Esta translocación se detecta en el 70% de los casos mediante el cariotipado estándar y prácticamente en todos los tumores mediante hibridación *in situ* con fluorescencia. La regulación positiva resultante de la ciclina D1

favorece la progresión de la fase G1 a la fase S durante el ciclo celular, como se describía en el capítulo 7.

Características clínicas. La presentación más frecuente es la linfadenopatía indolora. También son frecuentes los síntomas relacionados con la afectación del bazo (presente en el 50% de los casos aproximadamente) y del intestino. El pronóstico es malo, la mediana de supervivencia es sólo de 3-4 años. Este linfoma no se puede curar con la quimioterapia convencional y la mayoría de los casos sucumbe finalmente a la disfunción orgánica causada por el infiltrado tumoral. Los perfiles de variante blastoide y expresión «proliferativa» se asocian a supervivencias incluso más cortas.²⁶ El trasplante de médula ósea y los inhibidores del proteasoma son nuevos abordajes terapéuticos que parecen ser prometedores.

Linfomas de la zona marginal

La categoría de linfoma de la zona marginal comprende un grupo heterogéneo de tumores de los linfocitos B que surge dentro de los ganglios linfáticos, el bazo o los tejidos extraganglionares. Los tumores extraganglionares se reconocieron inicialmente en localizaciones mucosas y, a menudo, se denominan tumores linfoides asociados a la mucosa (o «maltomas»). En la mayoría de los casos, las células tumorales muestran indicios de hipermutación somática y se consideran originadas en linfocitos B memoria.

Aunque todos los linfomas de la zona marginal comparten ciertas características, las que se originan en zonas extraganglionares se merecen una atención especial por su patogenia inusual y por tres características excepcionales:

- Surgen en tejidos afectados por trastornos inflamatorios crónicos de etiología autoinmune o infecciosa, por ejemplo, la glándula salival en la enfermedad de Sjögren, el tiroides en la tiroiditis de Hashimoto y el estómago en la gastritis por *Helicobacter*.
- Se mantienen localizados durante períodos prolongados, diseminándose sistémicamente sólo en etapas avanzadas de su evolución.
- Pueden regresar si se erradica el agente causante (p. ej., *Helicobacter pylori*).

Esas características indican que los linfomas extraganglionares de la zona marginal que surgen en tejidos que han sufrido una inflamación

crónica se encuentran en un continuo entre la hiperplasia linfoide reactiva y el linfoma florido. La enfermedad comienza como una reacción inmune policlonal. Con la adquisición de mutaciones iniciadoras, aún desconocidas, surge un clon de linfocitos B que aún depende de los linfocitos T cooperadores estimulados por antígenos para obtener las señales que dirigen su crecimiento y su supervivencia. En este estadio, la retirada del antígeno causante provoca la involución tumoral. Un ejemplo clínicamente relevante es el «maltoma» gástrico, en el que el tratamiento antibiótico dirigido frente al *H. pylori* consigue la regresión tumoral (v. capítulo 17). No obstante, con el tiempo los tumores adquieren nuevas mutaciones que hacen que su crecimiento y supervivencia sean independientes del antígeno, como las translocaciones cromosómicas (11;18), (14;18) o (1;14), que son relativamente específicas de los linfomas de la zona marginal extraganglionares. Todas esas translocaciones estimulan la expresión y la función BCL10 o MALT1, componentes proteicos de un complejo de señalización que activa el factor NF- κ B y promueve el crecimiento y la supervivencia de los linfocitos B.⁵ Al continuar la evolución clonal, se puede producir la diseminación hasta zonas a distancia y se puede transformar en un linfoma difuso de linfocitos B grandes. Este tema de la transición monoclonal durante la linfomagenia también es aplicable a la patogenia del linfoma inducido por el VEB y se comenta con mayor detalle en el capítulo 7.

Tricoleucemia

Se trata de una neoplasia de linfocitos B rara, pero distintiva, que constituye alrededor del 2% de todas las leucemias. Se trata predominantemente de una enfermedad de varones blancos de mediana edad, con una mediana de edad de 55 años y una relación hombres-mujeres de 5:1.

Morfología. La tricoleucemia debe su pintoresco nombre al aspecto de las células leucémicas, que tienen proyecciones finas a modo de pelos que se reconocen mejor con el microscopio con contraste de fases (fig. 13-21). En los frotis de sangre periférica habituales, los tricoleucocitos tienen núcleos redondos, alargados o reniformes, y cantidades moderadas de citoplasma azul claro con extensiones a modo de hebras o ampollas. El número de células circulantes es muy variable.

La médula está afectada por un infiltrado intersticial difuso de células con núcleos alargados o reniformes, cromatina condensada y citoplasma pálido. Esas células están embebidas en una matriz extracelular formada por fibrillas de reticulina, por lo que normalmente no se pueden aspirar (una dificultad clínica que se conoce como «**aspirado seco**») y sólo se ven en las biopsias medulares. La pulpa roja esplénica está intensamente infiltrada, lo que provoca la obliteración de la pulpa blanca y confiere un aspecto macroscópico rojo carnososo. Las tríadas hepáticas portales también están afectadas.

Inmunofenotipo y patogenia molecular. Las tricoleucemias expresan típicamente panmarcadores de linfocitos B CD19 y CD20, Ig de superficie (normalmente, IgG) y ciertos marcadores relativamente distintivos, como CD11c, CD25 y CD103. El análisis de las secuencias génicas de las Ig ha revelado una elevada incidencia de hipermutación somática, lo que indicaría su origen en linfocitos B memoria poscentro germinal.

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas son consecuencia principalmente de la infiltración de la médula ósea, hígado y bazo. La *esplenomegalia*, a menudo masiva, es el signo más frecuente, y a veces la única anomalía de la exploración física. La *hepatomegalia* es menos frecuente y no es intensa; la linfadenopatía es rara. La *pancitopenia*, consecuencia de la afectación medular y del secuestro esplénico, se ve en más de la mitad de los casos. Un tercio de las personas afectadas se presentan con *infecciones*. Existe una mayor incidencia de infecciones micobacterianas atípicas, posiblemente con una monocitopenia frecuente no explicada.

La tricoleucemia sigue un curso indolente. Por razones desconocidas, este tumor es excepcionalmente sensible a regímenes terapéuticos «suaves», que producen remisiones de larga duración. Los tumores recidivan después de 5 años o más, aunque responden bien en general cuando se repite la quimioterapia. El pronóstico global es excelente.

Neoplasias de los linfocitos T periféricos y los linfocitos citolíticos naturales

Esas categorías comprenden un grupo heterogéneo de neoplasias que tienen fenotipos que se parecen a los linfocitos T o linfocitos

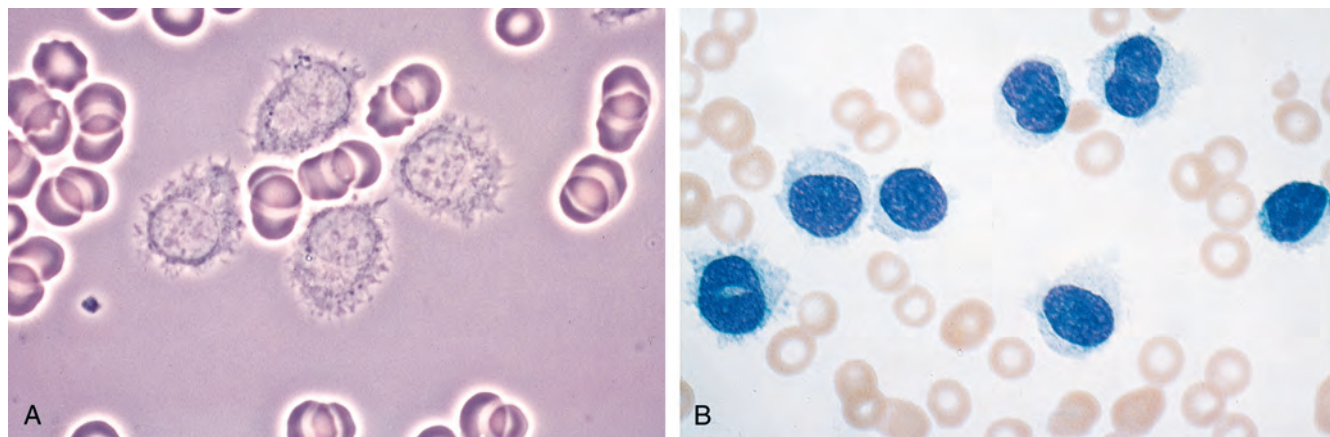


FIGURA 13-21 Tricoleucemia (frotis de sangre periférica). **A.** El microscopio con contraste de fase muestra células tumorales con finas proyecciones citoplasmáticas a modo de pelos. **B.** En los frotis teñidos, esas células tienen núcleos redondos o plegados y cantidades modestas de citoplasma agranular azul claro.

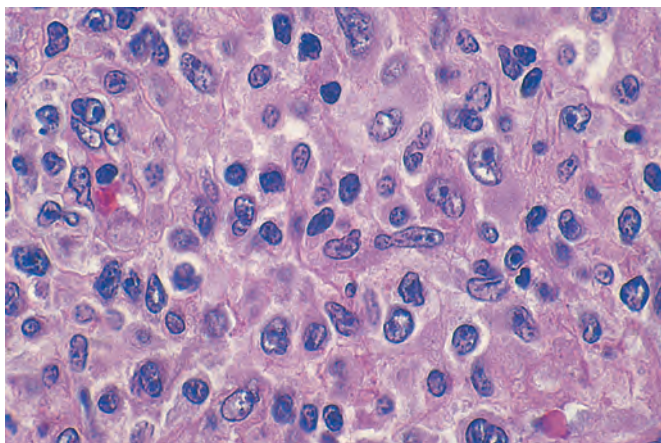


FIGURA 13-22 Linfoma de linfocitos T periféricos, sin especificar (ganglio linfático). Se aprecia el espectro de células linfoides pequeñas, intermedias y grandes, muchas de ellas con perfiles nucleares irregulares.

citolíticos naturales maduros. Los tumores de linfocitos T periféricos suponen el 5-10% de los LNH en EE. UU. y Europa, pero son más frecuentes en Asia. Los tumores de los linfocitos citolíticos naturales son raros en Occidente, pero también son más frecuentes en el Lejano Oriente. Sólo comentaremos los diagnósticos más frecuentes y los que tienen un interés patogénico particular.

Linfoma de linfocitos T periféricos, sin especificar

Aunque la clasificación de la OMS incluye varias neoplasias periféricas distintas de linfocitos T, muchos de esos linfomas no se clasifican fácilmente y se agrupan en un diagnóstico «cajón de sastre», *linfoma de linfocitos T periféricos, sin especificar*. Como sería de esperar, ninguna característica morfológica es patognomónica, pero algunos signos sí son típicos. Esos tumores borran difusamente los ganglios linfáticos y están formados por una mezcla pleomórfica de linfocitos T malignos de tamaño variable (fig. 13-22). A menudo se aprecia un infiltrado prominente de células reactivas, como eosinófilos y macrófagos, atraídos

probablemente por citocinas derivadas del tumor. También puede verse una neoangiogenia muy activa.

El diagnóstico requiere el inmunofenotipado. Por definición, todos los linfomas de linfocitos T periféricos muestran un fenotipo de linfocitos T maduros. Normalmente expresan CD2, CD3, CD5 y receptores $\alpha\beta$ o $\gamma\delta$ para los linfocitos T. Algunos también expresan CD4 o CD8. Se acepta que estos tumores se originan en los linfocitos T cooperadores o citotóxicos, respectivamente. No obstante, muchos tumores tienen fenotipos que no se parecen a ningún linfocito T normal conocido. En los casos difíciles, en los que el diagnóstico diferencial se encuentra entre el linfoma y un proceso reactivo florido, puede usarse el análisis del ADN para confirmar la presencia de reordenamientos del receptor de los linfocitos T clonales.

La mayoría de los pacientes acude con linfadenopatías generalizadas, a veces acompañadas por eosinofilia, prurito, fiebre y pérdida de peso. Si bien se han descrito casos de curaciones de linfomas de linfocitos T periféricos, esos tumores tienen un pronóstico significativamente peor que las neoplasias de linfocitos B maduros de una agresividad comparable (es decir, linfoma difuso de linfocitos B grandes).

Linfoma anaplásico de células grandes (ALK positivo)

Esta entidad poco frecuente se define por la presencia de reordenamientos del gen *ALK* en el cromosoma 2p23. Esos reordenamientos fragmentan el locus *ALK* y provocan la formación de genes quiméricos que codifican las proteínas de fusión ALK, tirosina cinasas activas constitutivamente que activan varias vías de señalización, incluida la vía JAK/STAT.⁴⁸

Como su nombre indica, este tumor está compuesto típicamente por células anaplásicas grandes, algunas de ellas con núcleos en herradura y citoplasma voluminoso (las denominadas células «distintivas») (fig. 13-23A). Las células tumorales se agrupan sobre las vénulas e infiltran los senos linfoides, simulando el aspecto del carcinoma metastásico. La ALK no se expresa en los linfocitos normales ni otros linfomas, por lo tanto, la detección de la proteína ALK en las células tumorales (fig. 13-23B) es un indicador fiable del reordenamiento del gen *ALK*.

Los linfomas de linfocitos T con reordenamientos del *ALK* tienden a presentarse en niños o adultos jóvenes, afectando también a partes

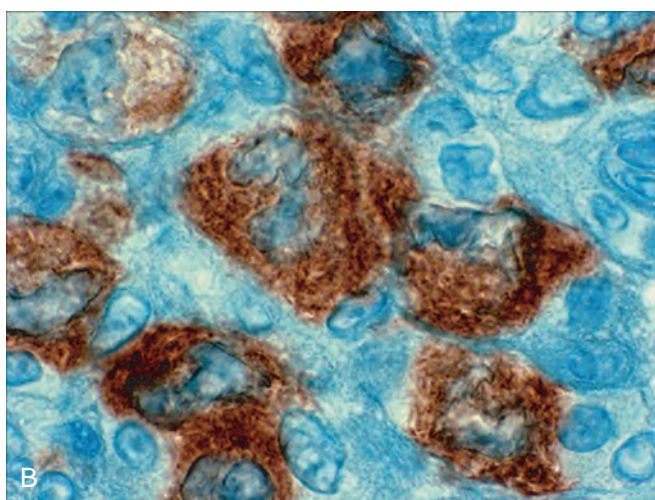
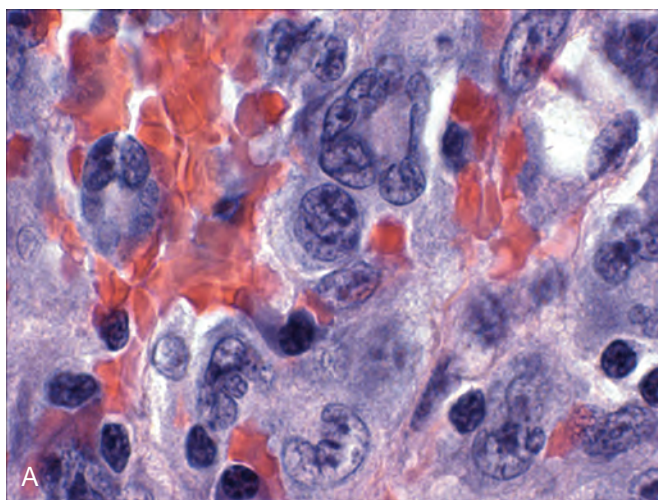


FIGURA 13-23 Linfoma anaplásico de células grandes. **A.** Se aprecian varias células «distintivas» con núcleos en herradura o «embriones» y abundante citoplasma, cerca del centro del campo. **B.** La tinción inmunohistoquímica demuestra la presencia de la proteína de fusión ALK. (Por cortesía del Dr. Jeffrey Kutok, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

blandas y con un pronóstico muy bueno (a diferencia de otras neoplasias periféricas agresivas de los linfocitos T). La tasa de curación con quimioterapia es del 75-80%. Los inhibidores de la ALK se encuentran en fase de desarrollo y ofrecen una oportunidad excelente para el desarrollo de un tratamiento selectivo dirigido. En adultos mayores se presentan tumores morfológicamente similares, pero que carecen de *reordenamientos del ALK* y que tienen un mal pronóstico, similar al del linfoma de linfocitos T periféricos, sin especificar.

Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto

Esta neoplasia de linfocitos T CD4+ sólo se observa en adultos infectados por el retrovirus tipo 1 de la leucemia de linfocitos T humana (HTLV-1), que ya se comentó en el capítulo 7. Se presenta principalmente en regiones en las que el HTLV-1 es endémico, por ejemplo, sudeste de Japón, África occidental y la cuenca caribeña. Los signos más frecuentes consisten en lesiones cutáneas, linfadenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, linfocitosis en sangre periférica e hipercalcemia. La aparición de las células tumorales varía, pero es frecuente observar células con núcleos multilobulados (en «hoja de trébol» o en «flor»). *Las células tumorales contienen provirus clonales HTLV-1, que parecen desempeñar una función patógena fundamental.* Es interesante que el HTLV-1 codifique una proteína denominada Tax, que es un potente activador del NF- κ B,⁴⁹ lo cual (como ya hemos comentado) potencia el crecimiento y la supervivencia de los linfocitos.

La mayoría de los pacientes acude con una enfermedad rápidamente progresiva que es mortal en un plazo de meses a 1 año, a pesar de una quimioterapia agresiva. Con menor frecuencia, el tumor afecta sólo a la piel y sigue un curso mucho más indolente, como el de la micosis fungoide (que se describe a continuación). Obsérvese que, además de la leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, la infección por HTLV-1 a veces da lugar a una enfermedad desmielinizante progresiva del sistema nervioso central y la médula espinal (v. capítulo 28).

Micosis fungoide/síndrome de Sézary

La micosis fungoide y el síndrome de Sézary son manifestaciones diferentes de un tumor de linfocitos T CD4+ cooperadores que se alojan en la piel. Clínicamente, las lesiones cutáneas de la micosis fungoide típicamente evolucionan siguiendo tres etapas ligeramente diferenciadas, una *fase premicótica inflamatoria*, una *fase de placas* y una *fase tumoral* (todas ellas se comentan con más detalle en el capítulo 25). Histológicamente, la epidermis y la parte superior de la dermis están infiltradas por linfocitos T neoplásicos, que a menudo tienen un aspecto cerebriforme, debido al importante plegamiento de la membrana hacia el interior. La progresión tardía de la enfermedad se caracteriza por la diseminación extracutánea, principalmente hacia los ganglios linfáticos y la médula ósea.

El síndrome de Sézary es una variante en la cual la afectación cutánea se manifiesta como una eritrodermia exfoliativa generalizada. Al contrario de lo que sucede con la micosis fungoide, las lesiones cutáneas raramente evolucionan a tumefacción, y *se observa una leucemia de células de «Sézary» asociada con núcleos cerebriformes característicos.*

Las células tumorales expresan típicamente la molécula de adhesión CLA y los receptores de quimiocina CCR4 y CCR10, todos los cuales contribuyen al alojamiento de los linfocitos T CD4+ normales hacia la piel. Aunque la enfermedad cutánea domina en el cuadro clínico, el análisis molecular sensible ha demostrado que las células tumorales circulan por la sangre, médula y ganglios linfáticos incluso al comienzo de la evolución. No obstante, se trata de tumores indolentes con una mediana de supervivencia de 8-9 años. La transfor-

mación a linfoma de linfocitos T agresivo tiene lugar ocasionalmente como episodio terminal.

Leucemia linfocítica de gránulos grandes

Se conocen las variantes de linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales de esta rara neoplasia. Ambas se presentan principalmente en adultos. Los pacientes con enfermedad de los linfocitos T acuden con linfocitosis leve o moderada y esplenomegalia. Las linfadenopatías y la hepatomegalia están normalmente ausentes. La enfermedad de los linfocitos citolíticos naturales se presenta con un patrón más sutil, con poca o ninguna linfocitosis ni esplenomegalia.

Las células tumorales son linfocitos grandes con abundante citoplasma azul y algunos gránulos groseros azurófilos, que se ven mejor en el frotis de sangre periférica. La médula contiene normalmente escasos infiltrados linfocíticos intersticiales, que pueden ser difíciles de apreciar sin tinciones inmunohistoquímicas. Los infiltrados también están presentes en bazo e hígado. Como sería de esperar las variantes de los linfocitos T son CD3+, mientras que las leucemias linfocíticas de gránulos grandes de linfocitos citolíticos naturales son CD3- y CD56+.

A pesar de la escasez relativa de la infiltración medular, la neutropenia y la anemia dominan el cuadro clínico. La neutropenia se acompaña a menudo por un descenso llamativo de las formas mieloides tardías en la médula. Más raramente, se ve una aplasia pura de eritrocitos. *Asimismo, se observa una mayor incidencia de trastornos reumatológicos.* Algunos pacientes con síndrome de Felty, una tríada de artritis reumatoide, esplenomegalia y neutropenia, tienen este trastorno como causa subyacente. La base de estas alteraciones clínicas tan variadas es desconocida, pero parece probable la autoinmunidad, provocada de alguna forma por el tumor.

La evolución es variable, dependiendo principalmente de la intensidad de las citopenias y de su respuesta a la quimioterapia en dosis bajas o esteroides. En general, los tumores originados en los linfocitos T siguen un curso indolente, mientras que los de los linfocitos citolíticos naturales se comportan más agresivamente.

Linfoma NK/linfocitos T extraganglionar

Esta neoplasia es rara en EE. UU. y Europa, pero supone hasta el 3% de los LNH en Asia. Se presenta con mayor frecuencia como una masa nasofaríngea destructiva. Las localizaciones menos frecuentes de presentación son los testículos y la piel. *El infiltrado de células tumorales rodea e invade los pequeños vasos, provocando una necrosis isquémica extensa.* El tamaño de la célula tumoral es variable, pero normalmente contiene un componente de gran tamaño. En las improntas se ven *gránulos azurófilos grandes* en el citoplasma de las células tumorales, que se parecen a los encontrados en los linfocitos citolíticos naturales normales.

Esta forma de linfoma se asocia principalmente al VEB. En cada paciente, todas las células tumorales contienen episomas idénticos del VEB, lo que indica que el tumor se origina de una única célula infectada por el VEB. Se desconoce la forma en que el VEB logra entrar en la célula, ya que las células tumorales no pueden expresar CD21, una proteína de superficie que actúa como receptor para el VEB de los linfocitos B. La mayoría de los tumores son CD3- y carecen de los reordenamientos del receptor en los linfocitos T, y expresan marcadores para linfocitos citolíticos naturales, incluido un conjunto restringido de receptores similares a Ig de los linfocitos citolíticos naturales, lo que apoyaría su origen en los linfocitos citolíticos naturales (células NK). No se ha descrito una aberración

TABLA 13-7 Diferencias entre el linfoma de Hodgkin y los linfomas no hodgkinianos

Linfoma de Hodgkin	Linfoma no hodgkiniano
Localizado en un solo grupo ganglionar axial (cervical, mediastínico, paraaórtico)	Afectación más frecuente de múltiples ganglios periféricos
Dispersión ordenada por contigüidad	Se disemina, pero no por contigüidad
Ganglios mesentéricos y anillo de Waldeyer raramente afectados	Afectación frecuente del anillo de Waldeyer y ganglios mesentéricos
Presentación extraganglionar infrecuente	Presentación extraganglionar habitual

cromosómica coherente y sabemos relativamente poco sobre la patogenia molecular más allá de la afectación del VEB.

La mayoría de los linfomas NK/linfocitos T extraganglionares son neoplasias muy agresivas que responden bien a la radioterapia, pero que son resistentes a la quimioterapia. Por lo tanto, el pronóstico es malo en pacientes con enfermedad avanzada.

Aquí termina el comentario sobre leucemias linfocíticas y LNH. A continuación pasamos a comentar la segunda categoría más importante de neoplasias linfoides, el linfoma de Hodgkin.

Linfoma de Hodgkin

El linfoma de Hodgkin (LH) comprende un grupo de neoplasias linfoides que difieren del LNH en varios aspectos (tabla 13-7). Si bien el LNH es frecuente en localizaciones extraganglionares y se disemina siguiendo un patrón impredecible, *el LH surge en un único ganglio o cadena ganglionar y se disemina primero hacia los tejidos linfoides contiguos anatómicamente*. Por este motivo, la estadificación del LH es mucho más importante para orientar el tratamiento que en el caso del LNH. El LH también tiene unas características morfológicas distintivas. Se caracteriza por la presencia de unas células gigantes neoplásicas denominadas *células de Reed-Sternberg*. Esas células liberan factores que inducen la acumulación de linfocitos, macrófagos y granulocitos reactivos que suponen más del 90% de la celularidad tumoral. En la inmensa mayoría de los LH, las células neoplásicas de Reed-Sternberg derivan linfocitos B del centro germinal o poscentro germinal.

El linfoma de Hodgkin es responsable del 0,7% de todos los cánceres nuevos en EE. UU., con 8.000 casos nuevos cada año. La edad media en el momento del diagnóstico es de 32 años. Es uno de los cánceres más frecuentes de los adultos jóvenes y adolescentes, pero también aparece en ancianos. Fue el primer cáncer en el hombre que fue tratado con éxito con radioterapia y quimioterapia, y es curable en la mayoría de los casos.

Clasificación. En la clasificación de la OMS se reconocen cinco subtipos de LH:

1. Esclerosis nodular
2. Celularidad mixta
3. Rico en linfocitos
4. Con depleción linfocítica
5. De predominio linfocítico

En los primeros cuatro subtipos, esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y con depleción linfocítica, las células de Reed-Sternberg tienen un inmunofenotipo similar. Esos subtipos se

agrupan como formas *clásicas* de LH. En el subtipo restante, de predominio linfocítico, las células de Reed-Sternberg tienen un inmunofenotipo diferenciado de linfocitos B que difiere del encontrado en los tipos «clásicos».

Morfología. La identificación de células de Reed-Sternberg y sus variantes es esencial para el diagnóstico. **Las células diagnósticas de Reed-Sternberg son células grandes (≥ 45 mm de diámetro) con múltiples núcleos o un solo núcleo con múltiples lóbulos nucleares, cada uno con un gran nucléolo a modo de inclusión con el tamaño aproximado de un linfocito pequeño (5-7 mm de diámetro)** (fig. 13-24A). El citoplasma es abundante. Asimismo, se reconocen algunas variantes de las células de Reed-Sternberg. Las variantes mononucleares contienen un único núcleo con un gran nucléolo a modo de inclusión (fig. 13-24B). Las células lacunares (que se ven en el subtipo de esclerosis nodular) tienen núcleos más delicados, plegados o multilobulares y un citoplasma pálido abundante que se ve a menudo alterado durante el corte de los cortes, dejando el núcleo asentado en un agujero vacío (una laguna) (fig. 13-24C). En las formas clásicas de LH, las células de Reed-Sternberg sufren una forma peculiar de muerte célula en la cual las células pierden volumen y se tornan picnóticas, un proceso que se describe como la «momificación». Las variantes linfocíticas (células L-H) con núcleos polipoides, nucléolos poco notorios y un citoplasma moderadamente abundante son características del subtipo de predominio linfocítico (fig. 13-24D).

El LH debe distinguirse de otras afecciones en las que se pueden ver células parecidas a las células de Reed-Sternberg, como la mononucleosis infecciosa, cánceres de tejidos sólidos y el LNH de células grandes. El diagnóstico de LH depende de la identificación de las células de Reed-Sternberg en un fondo típico prominente de células inflamatorias no neoplásicas. Las células de Reed-Sternberg del LH también tienen un perfil inmunohistoquímico característico.

Con estas bases, pasamos a comentar las subclases del LH, señalando algunas de las características morfológicas e inmunofenotípicas más sobresalientes de cada una de ellas (que se resumen en la tabla 13-8). Las manifestaciones clínicas comunes se presentarán más adelante.

Tipo de esclerosis nodular. Es la forma más frecuente de LH, que supone el 65-70% de los casos. Se caracteriza por la presencia de células de Reed-Sternberg de la **variante lacunar** y por el **depósito de colágeno en bandas que dividen los ganglios linfáticos afectados en nódulos circunscritos** (fig. 13-25). La fibrosis puede ser escasa o abundante. Las células de Reed-Sternberg se encuentran sobre un fondo polimorfo de linfocitos T, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos. Es frecuente encontrar células diagnósticas de Reed-Sternberg. Las células de Reed-Sternberg en este y otros subtipos «clásicos» del LH poseen un inmunofenotipo característico. Son positivas para los factores PAX5 (un factor de transcripción de los linfocitos B), CD15 y CD30, y negativas para otros marcadores de los linfocitos B y de los linfocitos T y CD45 (antígeno leucocitario común). Al igual que en otras formas de LH, la afectación del bazo, hígado, médula ósea y otros órganos y tejidos puede aparecer a su debido tiempo en forma de nódulos tumorales irregulares que se parecen

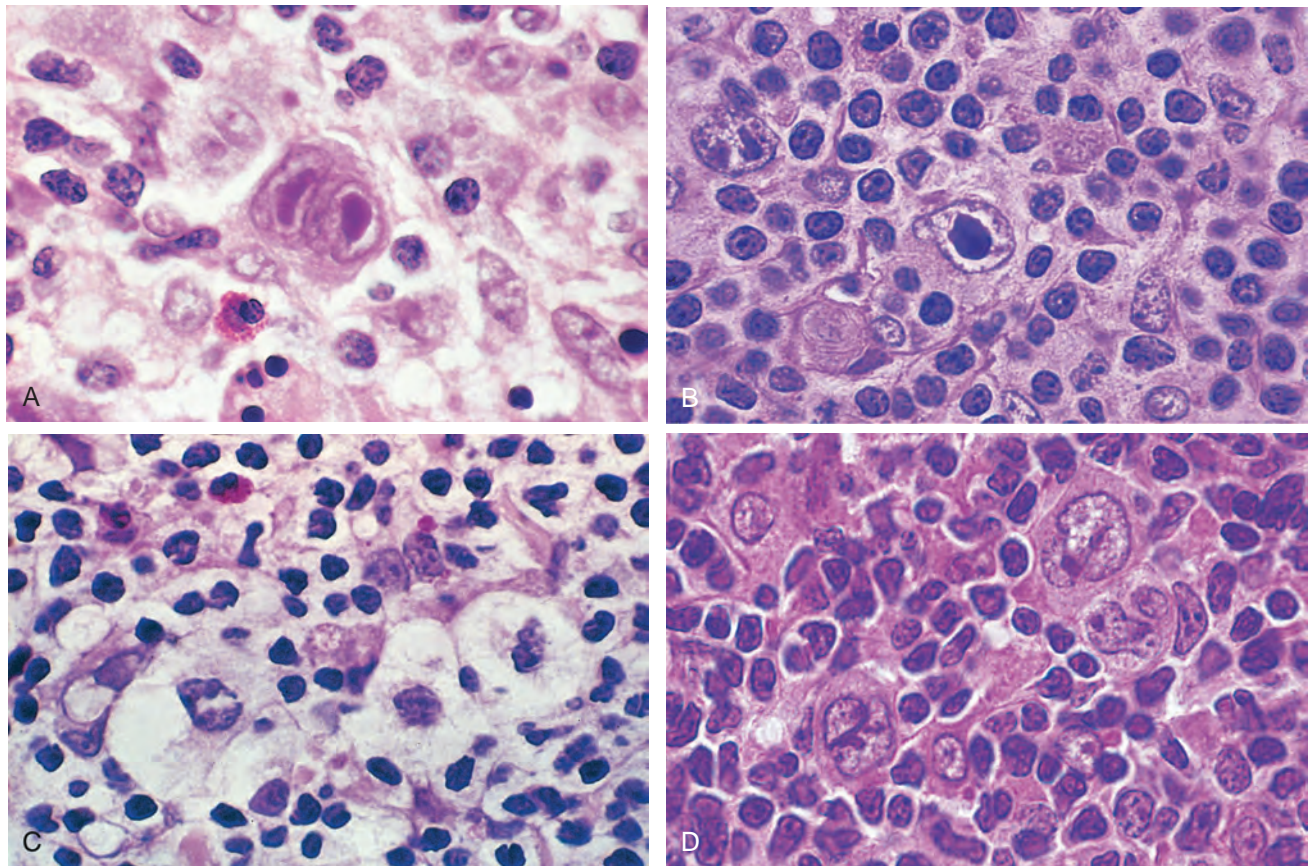


FIGURA 13-24 Células de Reed-Sternberg y sus variantes. **A.** Célula de Reed-Sternberg diagnóstica con dos lóbulos nucleares, grandes nucléolos a modo de inclusiones y abundante citoplasma, que se rodea de linfocitos, macrófagos y un eosinófilo. **B.** Célula de Reed-Sternberg, variante mononuclear. **C.** Célula de Reed-Sternberg, variante lacunar. En esta variante la célula tiene un núcleo plegado o multilobulado y se localiza dentro de un espacio abierto, que corresponde a un artefacto generado por la rotura del citoplasma al cortar el tejido. **D.** Célula de Reed-Sternberg, variante linfohistiocítica. Se reconocen varias células de este tipo con membranas nucleares muy plegadas, pequeños nucléolos, cromatina fina y un citoplasma pálido abundante. (**A.** Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

TABLA 13-8 Subtipos de linfoma de Hodgkin		
Subtipo	Morfología e inmunofenotipo	Características clínicas típicas
Esclerosis nodular	Células lacunares frecuentes y células RS ocasionales, diagnósticas; el infiltrado de fondo está compuesto por linfocitos T, eosinófilos, macrófagos y células plasmáticas; bandas fibrosas dividen las áreas celulares en nódulos. Células RS CD15+, CD30+; normalmente VEB–	Subtipo más frecuente; normalmente enfermedad en estadio I o II; afectación mediastínica frecuente; presentación por igual en ambos sexos (H = M), la mayoría de los casos son adultos jóvenes
Celularidad mixta	Células mononucleares y células RS diagnósticas frecuentes; infiltrado de fondo rico en linfocitos T, eosinófilos, macrófagos, células plasmáticas; células RS CD15+, CD30+; 70% VEB+	Más del 50% se presenta como enfermedad en estadio III o IV; V más que M; incidencia bifásica, picos en adultos jóvenes y de nuevo en adultos mayores de 55
Rico en linfocitos	Células mononucleares y células RS diagnósticas frecuentes; infiltrado de fondo rico en linfocitos T; células RS CD15+, CD30+; 40% VEB+	Infrecuente; V más que M; tiende a verse en adultos más mayores
Con depleción linfocítica	Variante reticular: células RS diagnósticas y variantes frecuentes y escasez de células de fondo reactivas; células RS CD15+, CD30+; la mayoría de ellas son VEB+	Infrecuente; más frecuente en varones mayores, sujetos infectados por el VIH y en países en desarrollo; a menudo se presenta con enfermedad avanzada
De predominio linfocítico	Variantes L-H (células en palomitas de maíz) frecuentes en un fondo de células dendríticas foliculares y linfocitos B reactivos; células RS CD20+, CD15–, C30–; VEB–	Infrecuente; varones jóvenes con linfadenopatía cervical o axilar; mediastínico

Células RS, célula de Reed-Sternberg; VEB, virus de Epstein-Barr; L-H, célula linfohistiocítica.

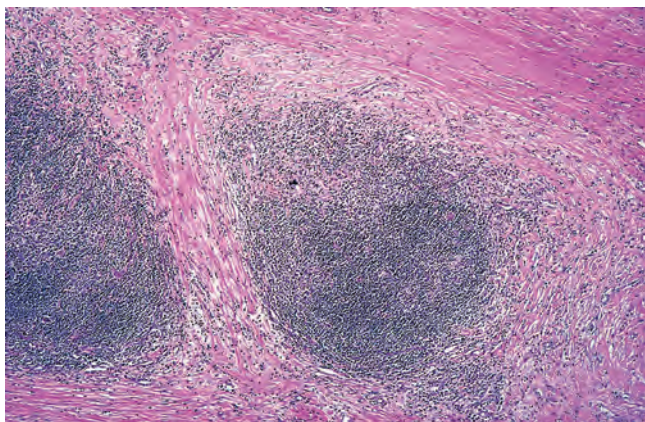


FIGURA 13-25 Linfoma de Hodgkin, tipo escleritis nodular. La imagen de bajo aumento muestra bandas bien definidas de colágeno acelular rosa que subdividen el tumor en nódulos. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

a los que se ven en los ganglios linfáticos. Este subtipo se asocia en raras ocasiones al VEB.

El tipo de escleritis nodular se presenta con igual frecuencia en hombres y mujeres, con una cierta tendencia a afectar los ganglios linfáticos cervicales bajos, supraclaviculares y mediastínicos de adolescentes o adultos jóvenes. El pronóstico es excelente.

Tipo de celularidad mixta. Esta forma de LH constituye el 20-25% de los casos. Los ganglios linfáticos afectados se ven borrados difusamente por un infiltrado celular heterogéneo que contiene linfocitos T, eosinófilos, células plasmáticas y macrófagos benignos, mezclados con células de Reed-Sternberg (fig. 13-26). **Las células diagnósticas de Reed-Sternberg y las variantes mononucleares son abundantes. Las células de Reed-Sternberg están infectadas por el VEB en el 70% de los casos.** El inmunofenotipo es idéntico al observado en el tipo de escleritis nodular.

El LH de celularidad mixta es más frecuente en los varones. Comparado con los subtipos de predominio linfocítico

y escleritis nodular, es más probable que se asocie a una mayor edad, a síntomas sistémicos, como sudoración nocturna y pérdida de peso, y a un estadio tumoral avanzado. No obstante, el pronóstico global es muy bueno.

Tipo rico en linfocitos. Se trata de una forma infrecuente del LH clásico en el que los linfocitos reactivos suponen la inmensa mayoría del infiltrado celular. En la mayor parte de los casos, los ganglios linfáticos afectados están borrados difusamente, pero con una nodularidad vaga, porque a veces pueden verse folículos residuales de linfocitos B. Esta entidad se distingue del tipo de predominio linfocítico por la presencia de variantes mononucleares frecuentes y de células diagnósticas de Reed-Sternberg con un perfil inmunofenotípico «clásico». Se asocia al VEB en el 40% de los casos, y su pronóstico es muy bueno o excelente.

Tipo con depleción linfocítica. Se trata del tipo menos frecuente de LH, suponiendo menos del 5% de los casos. Se caracteriza por la escasez de linfocitos y la abundancia relativa de células de Reed-Sternberg o de sus variantes pleomorfas. El inmunofenotipo de las células de Reed-Sternberg es idéntico al observado en otros tipos clásicos de LH. El inmunofenotipado es esencial, ya que la mayoría de los tumores sospechosos de pertenecer al tipo de depleción linfocítica demuestra ser en realidad un LNH de células grandes. Las células de Reed-Sternberg están infectadas por el VEB en más del 90% de los casos.

El LH con depleción linfocítica se presenta predominantemente en los ancianos, en sujetos VIH+ de cualquier edad y en países no industrializados. Es frecuente encontrar casos en estadio avanzado y con síntomas sistémicos, y la evolución general es algo menos favorable que en los demás subtipos.

Tipo de predominio linfocítico. Esta variante «no clásica» frecuente de LH es responsable del 5% de los casos. Los ganglios afectados están difuminados por un infiltrado nodular de linfocitos pequeños mezclados con un número variable de macrófagos (fig. 13-27). Las células de Reed-Sternberg «clásicas» son normalmente difíciles de encontrar, por

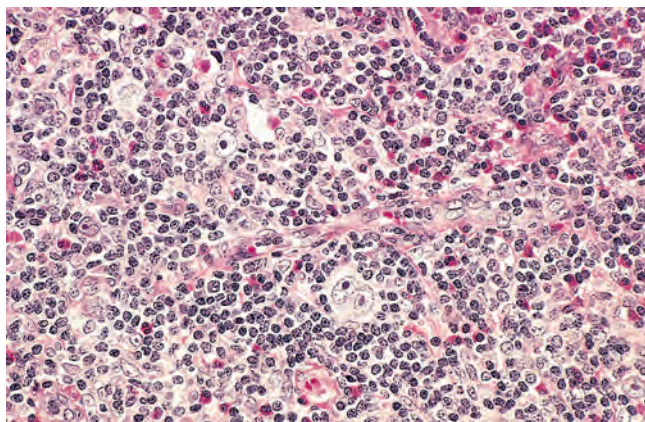


FIGURA 13-26 Linfoma de Hodgkin, tipo celularidad mixta. Se ve una célula de Reed-Sternberg binucleada diagnóstica, rodeada por células reactivas que incluyen eosinófilos (citoplasma rojo brillante), linfocitos e histiocitos. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

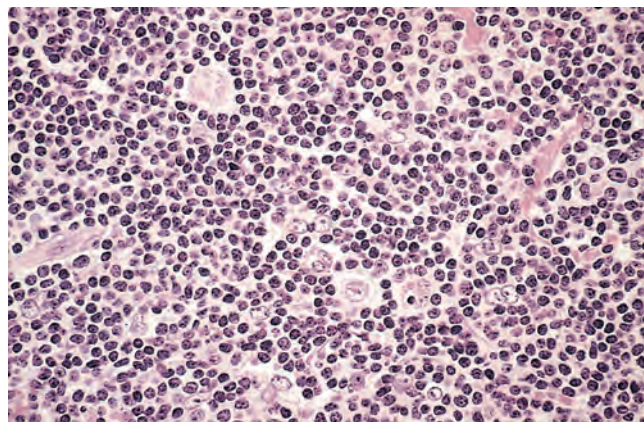


FIGURA 13-27 Linfoma de Hodgkin, tipo de predominio linfocítico. Se ven numerosos linfocitos de aspecto maduro que rodean variantes linfocíticas dispersas, grandes, de tinción más clara (células en «palomitas de maíz»). (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

el contrario, este tumor contiene las variantes denominadas L-H (linfocítica e histiocítica), que tienen un núcleo multilobulado que se parece a una palomita de maíz («célula en palomita de maíz»). Los eosinófilos y células plasmáticas son normalmente escasos o ausentes.

Al contrario que las células de Reed-Sternberg que se encuentran en las formas clásicas del LH, **las variantes L-H expresan marcadores típicos de los linfocitos B del centro germinal**, como CD20 y BCL6, y son normalmente negativas para CD15 y CD30. El patrón nodular de crecimiento se debe a la presencia de folículos expandidos de linfocitos B, que están llenos de variantes L-H, y numerosos linfocitos B y células dendríticas foliculares reactivas. Los genes IgH de las variantes L-H muestran indicios de hipermutación somática continuada, una modificación que se presenta sólo en los linfocitos B del centro germinal. En el 3-5% de los casos, este tipo se transforma en un tumor que se parece al linfoma difuso de linfocitos B grandes. El VEB no se asocia a este subtipo.

La mayoría de los pacientes son varones, normalmente menores de 35 años de edad, que acuden típicamente con linfadenopatías cervicales o axilares. La afectación del mediastino y la médula ósea es rara. En algunas series, las probabilidades de recurrencia de esta forma de LH son mayores que las de los subtipos clásicos, pero el pronóstico es excelente.

Patogenia molecular. El origen de las células neoplásicas de Reed-Sternberg del LH clásico se han explicado mediante elegantes estudios que se basan en el análisis molecular de las células de Reed-Sternberg y variantes aisladas. En la inmensa mayoría de los casos, *los genes Ig de las células de Reed-Sternberg han sufrido tanto la recombinación V(D)J como la hipermutación somática que establecen su origen desde un linfocito B del centro germinal o poscentro germinal*.⁵⁰ A pesar de tener el mapa genético de un linfocito B, las células Reed-Sternberg del LH clásico no expresan la mayoría de los genes específicos del linfocito B, incluidos los genes de Ig. Se desconoce la causa de esta reprogramación masiva de la expresión génica.⁵¹

La activación del factor de transcripción NF-κB es un episodio habitual en el LH clásico. El NF-κB se activa por la infección por el VEB o por algún otro mecanismo, y activa genes que favorecen la supervivencia y proliferación del linfocito. Las células tumorales VEB+ expresan la proteína 1 latente de membrana (LMP-1), una proteína codificada por el genoma del VEB que transmite señales que estimulan el NF-κB. A su vez, la activación del NF-κB también tiene lugar en tumores VEB+, en algunos casos como consecuencia del resultado de mutaciones adquiridas en el IκB,⁵² un regulador negativo del NF-κB. Se ha propuesto que la activación del NF-κB por el VEB u otros mecanismos permite el rescate de los linfocitos B del centro germinal «tullidos» que no pueden expresar las Ig por apoptosis, creando el escenario para la adquisición de otras mutaciones desconocidas que colaboran para producir las células de Reed-Sternberg. Sabemos poco sobre las bases de la morfología de las células de Reed-Sternberg y sus variantes, pero es interesante encontrar linfocitos B infectados por el VEB parecidos a las células de Reed-Sternberg en los ganglios linfáticos de sujetos con mononucleosis infecciosa, lo que indicaría que las proteínas codificadas por el VEB participan en la excepcional metamorfosis de los linfocitos B en células de Reed-Sternberg.

La acumulación florida de las células reactivas en los tejidos afectados por el LH clásico se produce en respuesta a una amplia variedad de *citocinas* (como IL-5, IL-10, IL-13 y TGF-β) y *quimiocinas* (como TARC, MDC, IP10 y CCL28) segregadas por las células de Reed-Sternberg.⁵³ Una vez atraídas, las células reactivas producen factores que apoyan el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales y modifican aún más la respuesta de la célula reactiva. Por ejemplo, los eosinófilos y linfocitos T expresan ligandos que activan los receptores CD30 y CD40 de las células de Reed-Sternberg, produciendo señales que estimulan el NF-κB. En la figura 13-28 pueden verse otros ejemplos de «interacción» entre las células de Reed-Sternberg y las células reactivas circundantes.

Las células de Reed-Sternberg son aneuploides y poseen diversas aberraciones cromosómicas clonales. Es particularmente frecuente encontrar un mayor número de copias acumuladas en el protooncogén *c-REL* en el cromosoma 2p, lo que podría contribuir al aumento de la actividad NF-κB.⁵⁴

Características clínicas. El LH se presenta con mayor frecuencia como una linfadenopatía indolora. Los pacientes con los tipos de esclerosis nodular o predominio linfocítico se presentan con enfermedad en estadio I-II, normalmente sin manifestaciones sistémicas. Los pacientes con enfermedad diseminada (estadios III-IV) o con los subtipos de celularidad mixta o depleción linfocítica se presentan más a menudo con síntomas constitucionales, como fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. En la mayoría de los casos puede encontrarse anergia cutánea como consecuencia de la depresión de la inmunidad celular. La mezcla de factores liberados de las células de Reed-Sternberg (v. fig. 13-28) suprime la respuesta inmunitaria T_H1 y contribuye a la alteración inmunitaria.

La diseminación del LH sigue un estereotipo notable: primero la enfermedad ganglionar, luego la enfermedad esplénica, la enfermedad hepática y, por último, la afectación de la médula y otros tejidos. Debido a su comportamiento, la radioterapia puede ser curativa en los estadios iniciales, por lo cual la estadificación del LH (tabla 13-9) no sólo determina el pronóstico, sino que también dirige el tratamiento. La estadificación consiste en exploración física, estudio radiológico del abdomen, pelvis y tórax, y biopsia de médula ósea. Siempre que la estadificación sea dudosa, se prefiere el tratamiento sistémico.

Con los protocolos actuales de tratamiento, la variable pronóstica más importante es el estadio tumoral más que el tipo histológico. La tasa de curación en los estadios I y IIA se acerca al 90%. Incluso en la enfermedad avanzada (estadios IVA y IVB), la supervivencia sin enfermedad a 5 años es del 60-70%.

Los avances introducidos en el tratamiento del LH han dado paso a nuevos problemas. Los supervivientes a largo plazo de la quimioterapia y la radioterapia tienen un mayor riesgo de desarrollar segundos cánceres. Los síndromes mielodisplásicos, la LMA y el cáncer de pulmón encabezan la lista, pero también se producen LNH, cáncer de mama, cáncer gástrico, sarcomas y melanomas. La mayor parte del riesgo de los tumores sólidos se atribuye a la radioterapia, que también se ha relacionado con la fibrosis pulmonar y con la aceleración de la aterosclerosis. El riesgo de cáncer de mama es particularmente alto en las mujeres tratadas con radioterapia en el tórax durante la adolescencia. Los fármacos alquilantes parecen ser responsables del aumento de riesgo de LMA y mielodisplasia. Por fortuna, las combinaciones más modernas de fármacos quimioterápicos y el empleo más prudente de la radioterapia parecen evitar gran parte de esas complicaciones, y son igualmente curativas.

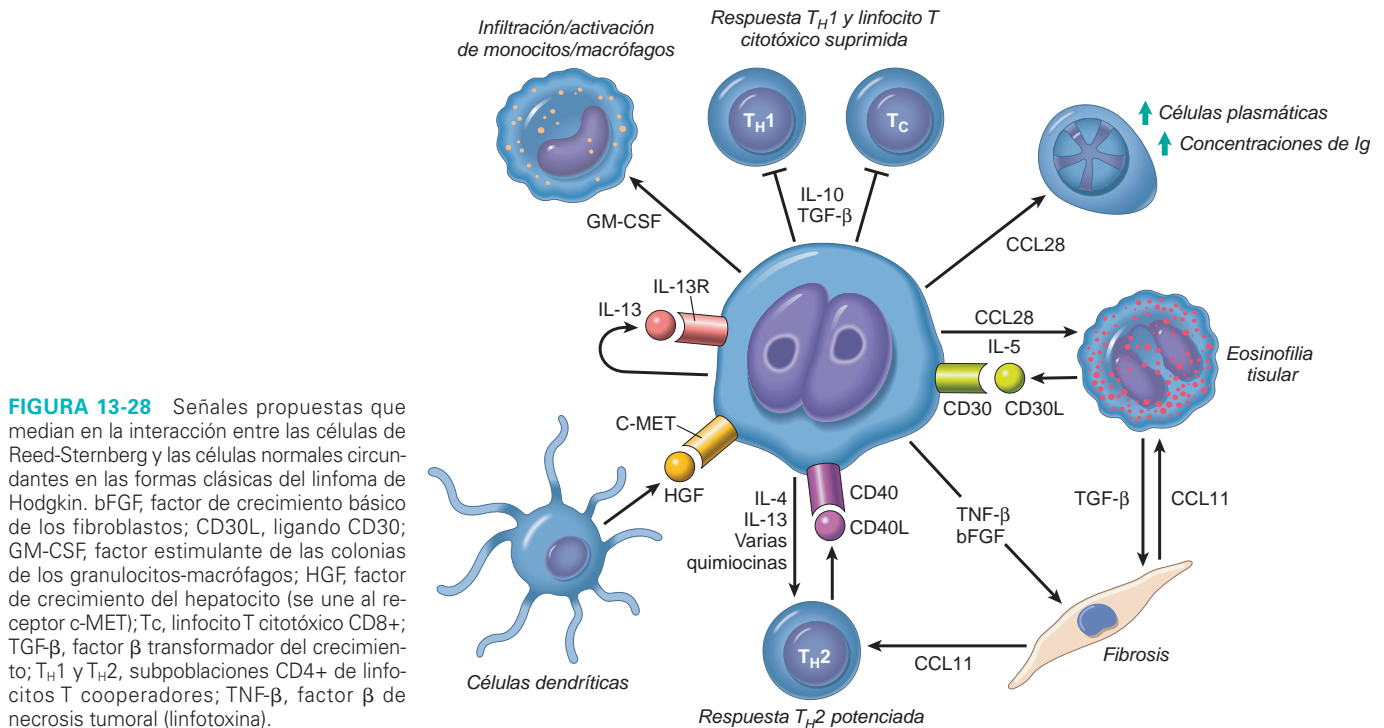


FIGURA 13-28 Señales propuestas que median en la interacción entre las células de Reed-Sternberg y las células normales circundantes en las formas clásicas del linfoma de Hodgkin. bFGF, factor de crecimiento básico de los fibroblastos; CD30L, ligando CD30; GM-CSF, factor estimulante de las colonias de los granulocitos-macrófagos; HGF, factor de crecimiento del hepatocito (se une al receptor c-MET); Tc, linfocito T citotóxico CD8+; TGF-β, factor β transformador del crecimiento; TH1 y TH2, subpoblaciones CD4+ de linfocitos T cooperadores; TNF-β, factor β de necrosis tumoral (linfotóxina).

NEOPLASIAS MIELOIDES

La característica común a este grupo heterogéneo de neoplasias es el origen en las células progenitoras hematopoyéticas. Estas enfermedades afectan principalmente a la médula y, en menor grado, a los órganos hematopoyéticos secundarios (bazo, hígado y ganglios linfáticos), y normalmente se presentan con síntomas relacionados con la alteración de la hematopoyesis. Existen tres categorías generales de neoplasias mieloides:

- **Leucemias mieloides agudas**, en las cuales la acumulación de las formas mieloides inmaduras (blastos) en la médula ósea suprime la hematopoyesis normal

TABLA 13-9 Estadificación clínica del linfoma de Hodgkin y linfomas no hodgkinianos (Clasificación Ann Arbor)

Estadio	Distribución de la enfermedad
I	Afectación de una única región de ganglios linfáticos (I) o un único órgano o región extralinfática (IE)
II	Afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos al mismo lado del diafragma, solamente (II), o afectación localizada de un órgano o región extralinfática (IIE)
III	Afectación de regiones del ganglio linfático a ambos lados del diafragma sin (III) o con (IIIE) afectación localizada de un órgano o región extralinfática
IV	Afectación difusa de uno o más órganos o regiones extralinfáticas con o sin afectación linfática
A su vez, todos los estadios se dividen según la ausencia (A) o presencia (B) de los siguientes síntomas: fiebre no explicada, sudores nocturnos profusos o pérdida de peso no explicada mayor del 10% del peso normal del cuerpo.	

Tomado de Carbone PT et al.: Symposium (Ann Arbor): Staging in Hodgkin's disease. Cancer Res 31:1707, 1971.

- **Síndromes mielodisplásicos**, en los cuales la hematopoyesis ineficaz provoca citopenias
- **Trastornos mieloproliferativos**, en los cuales aumenta la producción de uno o más tipos de células sanguíneas

La patogenia de las neoplasias mieloides se entiende mejor en el contexto de la hematopoyesis normal, que (como recordará de la fig. 13-1) implica una jerarquía de células germinativas hematopoyéticas, progenitores comprometidos y otros elementos más diferenciados. La hematopoyesis normal se sincroniza exactamente por mecanismos homeostáticos de retroalimentación relacionados con citocinas y factores de crecimiento que modulan la producción de eritrocitos, leucocitos y plaquetas en la médula. Esos mecanismos sufren alteraciones por la afectación medular en las neoplasias mieloides, que se «escapan» de los controles homeostáticos normales del crecimiento y la supervivencia, y suprimen la función de las células germinativas residuales normales. Las manifestaciones particulares de las diferentes neoplasias mieloides dependen de:

- **La posición de la célula transformada en la jerarquía de los progenitores** (p. ej., una célula germinativa hematopoyética pluripotente frente a un progenitor más comprometido)
- **El efecto de los episodios transformadores en la diferenciación**, que pueden inhibirse, desviarse o alterarse como consecuencia de mutaciones oncogénicas particulares

Volveremos sobre estos aspectos al comentar cada tipo de neoplasia mieloide.

Dado que todas las neoplasias mieloides se originan en progenitores hematopoyéticos transformados, no resulta sorprendente que las divisiones entre esas neoplasias sean borrosas en ocasiones. Las neoplasias mieloides, como otros procesos malignos, tienden a evolucionar en el tiempo hasta formas más agresivas de enfermedad. En particular, los síndromes mielodisplásicos y los trastornos mieloproliferativos se «transforman» en LMA. En uno de los trastornos

mieloproliferativos más importantes, la leucemia mieloide crónica, también se observa la transformación a leucemia linfoblástica aguda, lo que indicaría que se origina en una célula germinativa hematopoyética pluripotencial transformada.

Leucemia mieloide aguda

La leucemia mieloide aguda (LMA) es un tumor de progenitores hematopoyéticos causado por mutaciones oncogénicas adquiridas que impiden la diferenciación y provocan la acumulación de blastos mieloides inmaduros en la médula. La parada del desarrollo mieloide conduce al fracaso medular y da paso a las complicaciones relacionadas con la anemia, trombocitopenia y neutropenia. La LMA se presenta en todas las edades, pero la incidencia aumenta a lo largo de la vida, alcanzando su máximo a partir de los 60 años de edad. Cada año se presentan 13.000 casos nuevos en EE. UU.

Clasificación. La LMA es una entidad heterogénea, lo que reflejaría la complejidad de la diferenciación de la célula mieloide. En la

nueva clasificación propuesta por la OMS, la LMA se subdivide en cuatro categorías (tabla 13-10).¹¹ En la primera se incluyen las formas de LMA que se asocian a aberraciones genéticas concretas y que tienen su importancia, porque se correlacionan con el pronóstico y orientan el tratamiento. También se incluyen las categorías de la LMA que surgen después de un trastorno mielodisplásico (SMD) o con características similares, y la LMA relacionada con el tratamiento. Las LMA de esas dos categorías presentan características genéticas diferentes y responden mal al tratamiento. En una cuarta categoría «cajón de sastre» se incluyen las LMA que carecen de cualquiera de esas características. Siguen la clasificación FAB antigua (francesa, americana y británica), según la cual la LMA se divide en subtipos basados en el grado de diferenciación y en el linaje de los blastos leucémicos. Aunque tiene una utilidad limitada, la clasificación FAB aún es utilizada en la práctica, motivo por el cual en la tabla 13-10 se establece una correlación (en la medida de lo posible) entre las clasificaciones FAB y OMS. Dado el papel cada vez mayor de las características citogenéticas y moleculares dirigiendo el tra-

TABLA 13-10 Principales subtipos de LMA según la clasificación de la OMS

Clase	Pronóstico	Subtipo FAB	Morfología/comentarios
I. LMA CON ABERRACIONES GENÉTICAS			
LMA con t(8;21)(q22;q22); gen de fusión <i>CBFα/ETO</i>	Favorable	M2	Todo el intervalo de maduración mielocítica; los cuerpos de Auer se ven con facilidad; gránulos citoplasmáticos anormales
LMA con inv(16)(p13;q22); gen de fusión <i>CBFβ/MYH11</i>	Favorable	M4eo	Diferenciación mielocítica y monocítica; precursores eosinófilos anormales con gránulos basófilos anormales
LMA con t(15;17)(q22;q11-12); gen de fusión <i>RARα/PML</i>	Intermedio	M3, M3v	Numerosos cuerpos de Auer, a menudo en haces dentro de los progranulocitos aislados; gránulos primarios normalmente muy prominentes (subtipo M3), pero poco notorios en la variante microgranular (M3v); alta incidencia de CID
LMA con t(11q23;q); diversos genes de fusión <i>MLL</i>	Malo	M4, M5	Normalmente, cierto grado de diferenciación monocítica
LMA con citogenética normal y <i>NPM</i> mutado	Favorable	Variable	Detectado por tinción inmunohistoquímica para NPM
II. LMA CON CARACTERÍSTICAS TIPO SMD			
Con SMD PREVIO	Malo	Variable	Diagnóstico basado en la historia clínica
LMA con displasia multilineal	Malo	Variable	Células en maduración con características displásicas típicas de SMD
LMA con aberraciones citogenéticas tipo SMD	Malo	Variable	Se asocia a aberraciones 5q-, 7q-, 20q-
III. LMA, RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO	Muy malo	Variable	Si después del tratamiento alquilante o radioterapia, período de latencia de 2-8 años, aberraciones citogenéticas tipo SMD (es decir, 5q-, 7q-); si después de un inhibidor de la topoisomerasa II (como etopósido), latencia de 1-3 años, translocaciones que afectan al <i>MLL</i> (11q23)
IV. LMA, SIN OTRA ESPECIFICACIÓN			
LMA, mínimamente diferenciada	Intermedio	M0	Negativo para mieloperoxidasa; antígenos mieloides detectados en los blastos mediante citometría de flujo
LMA sin maduración	Intermedio	M1	>3% de blastos positivos para mieloperoxidasa
LMA con maduración mielocítica	Intermedio	M2	Intervalo completo de maduración mielocítica
LMA con maduración mielomonocítica	Intermedio	M4	Diferenciación mielocítica y monocítica
LMA con maduración monocítica	Intermedio	M5a, M5b	En el subtipo M5a, monoblastos y promonocitos inespecíficos esterase positivos predominan en médula y sangre; en el subtipo M5b, los monocitos maduros predominan en sangre
LMA con maduración eritroide	Intermedio	M6a, M6b	Subtipo eritroide/mieloide (M6a) definido por >50% precursores eritroides displásicos en maduración y >20% mieloblastos; subtipo eritroide puro (M6b) definido por >80% precursores eritroides sin mieloblastos
LMA con maduración megacariocítica	Intermedio	M7	Predominio de blastos de linaje megacariocítico; detectados con anticuerpos frente a marcadores específicos de megacariocitos (GPIIb/IIIa o vWF); a menudo se asocia a fibrosis medular; LMA más frecuente en el síndrome de Down

CID, coagulación intravascular diseminada; LMA, leucemia mieloide aguda; NPM, nucleofosmina; SMD, mielodisplasia; vWF, factor von Willebrand.

tamiento, un nuevo cambio hacia la clasificación genética de la LMA es tanto inevitable como deseable.

Morfología. El diagnóstico de LMA se basa en la presencia de al menos un 20% de blastos mieloides en la médula ósea.

Se reconocen varios tipos de blastos mieloides y en algunos tumores pueden detectarse más de un tipo de blastos, o blastos con características híbridas. Los **mieloblastos** tienen una cromatina nuclear delicada, entre dos y cuatro nucléolos y un citoplasma más voluminoso que los linfoblastos (fig. 13-29A). El citoplasma contiene gránulos azurófilos finos peroxidasa positivos. Los **cuerpos de Auer**, gránulos azurófilos aciculares distintivos, están presentes en muchos casos y son particularmente numerosos en la LMA con t(15;17) (leucemia promielocítica aguda) (fig. 13-30A). Los **monoblastos** (fig. 13-30B) tienen núcleos plegados o lobulados, carecen de cuerpos de Auer y su reacción esterasa positiva es inespecífica. En algunas LMA, los blastos muestran diferenciación megacariocítica, que se acompaña a menudo por fibrosis medular causada por la liberación de citocinas fibrogénicas. Más raramente, los blastos de la LMA muestran diferenciación eritroide.

El número de células leucémicas en sangre es muy variable. Los blastos pueden ser mayores de 100.000 por mm³, pero son menores de 10.000 por mm³ en el 50% de los casos. **En ocasiones, los blastos están totalmente ausentes de la sangre** (leucemia aleucémica), motivo por el cual el estudio de la médula ósea es esencial para excluir la leucemia aguda en pacientes pancitopénicos.

Inmunofenotipo. Puede ser difícil distinguir morfológicamente los mieloblastos y los linfoblastos, por lo que le diagnóstico de LMA se confirma realizando tinciones específicas para los antígenos mieloides correspondientes (fig. 13-29B,C).

Citogenética. El análisis citogenético tiene un papel central en la clasificación de las LMA. Se detectan aberraciones cariotípicas en el 50-70% de los casos con las técnicas estándar, y en el 90% utilizando bandas especiales de alta resolución. En concreto, algunas anomalías cromosómicas se correlacionan con un cuadro clínico determinado. Las LMA que surgen *de novo* en adultos más jóvenes se asocian a translocaciones cromosómicas equilibradas, en particular t(8;21), inv(16) y t(15;17). Por el contrario, las que aparecen después de un SMD o de la exposición a agentes que dañan el ADN (como la quimioterapia o la radioterapia) presentan deleciones o monosomías que afectan a los cromosomas 5 y 7, y normalmente carecen de translocaciones cromosómicas. La excepción a esta regla es la LMA que aparece después del tratamiento inhibidores de la topoisomerasa II, que se asocia sobre todo a translocaciones que implican el gen *MLL* en el cromosoma 11q23. La LMA de la tercera edad también se asocia más a aberraciones «malas», como deleciones de los cromosomas 5q y 7q.

Patogenia molecular. Muchas de las aberraciones genéticas recurrentes que se ven en la LMA alteran genes que codifican los factores de transcripción necesarios para la diferenciación mieloide normal. Por ejemplo, los dos reordenamientos cromosómicos más frecuentes, t(8;21) e inv(16), alteran los genes *CBF1α* y *CBF1β*, respectivamente. Los dos genes codifican polipéptidos que se unen entre sí para formar un factor de transcripción *CBF1α/β* necesario para la hema-

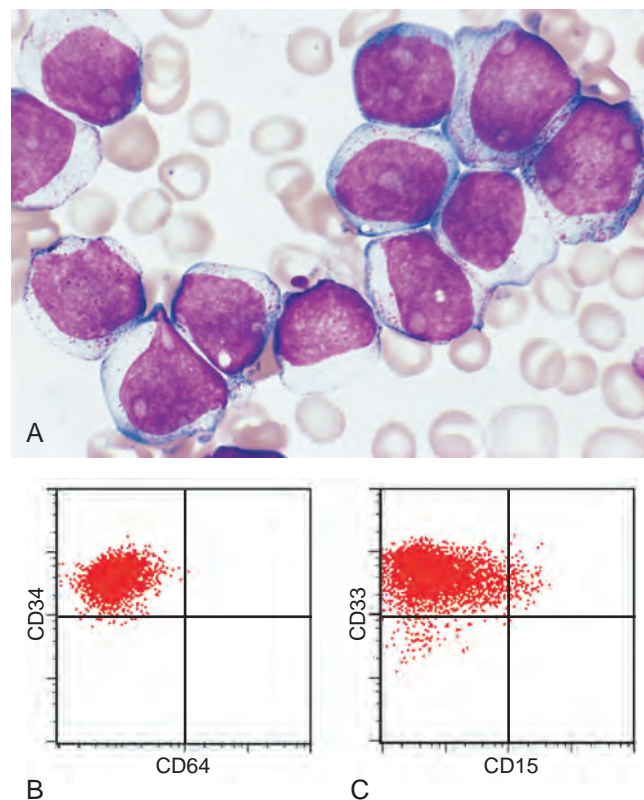


FIGURA 13-29 A. Leucemia mieloide aguda sin maduración (subtipo FAB M1). Los mieloblastos tienen una cromatina nuclear delicada, nucléolos prominentes y gránulos azurófilos finos en el citoplasma. B. En la citometría de flujo que se muestra, los blastos mieloides, representados por los puntos rojos, expresan CD34, un marcador de células pluripotenciales germinativas, pero no expresan CD64, un marcador de células mieloides maduras. C. Los mismos blastos mieloides expresan CD33, un marcador de células mieloides inmaduras, y una subpoblación expresa CD15, un marcador de células mieloides más maduras. Por lo tanto, esos blastos son células mieloides que muestran una maduración limitada. (A, por cortesía del Dr. Robert W. McKenna Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX; B y C, por cortesía del Dr. Louis Picker, Oregon Health Science Center, Portland, OR.)

topoyesis normal.⁵⁵ Los cambios t(8;21) e inv(16) crean genes quiméricos que codifican proteínas de fusión que interfieren con la función del *CBF1α/β* y bloquean la maduración de las células mieloides. Sin embargo, es necesario comentar que los ratones que carecen de estas mutaciones *CBF1α* o *CBF1β* y los que no expresan las proteínas de fusión *CBF1α* o *CBF1β* sucumben al fracaso hematopoyético, no a la leucemia. Por lo tanto, las lesiones genéticas que se limitan a bloquear la maduración de los progenitores mieloides no son suficientes por sí mismas para causar la LMA.

De acuerdo con esta idea, cada vez hay más evidencias de que las *tirosina cinasas mutadas colaboran con las aberraciones del factor de transcripción para producir la LMA*. Un ejemplo sería la LMA con t(15;17), la leucemia promielocítica aguda. La t(15;17) crea otro gen de fusión más que codifica una parte del receptor α del ácido retinoico (*RARα*) fusionado con una porción de una proteína denominada *PML* (coincidiendo con las siglas del tumor en inglés). En presencia de cantidades fisiológicas de ácido retinoico, el receptor *RARα* interacciona con otros factores de transcripción para activar genes que son necesarios para la diferenciación granulocitaria. No obstante, la proteína de fusión *PML-RARα* interacciona con

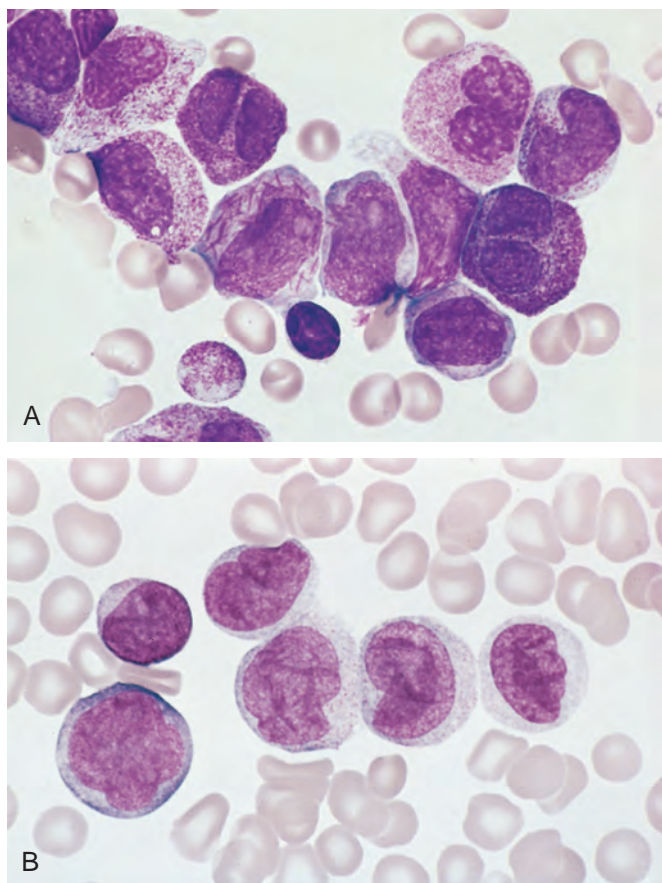


FIGURA 13-30 Subtipos de leucemia mieloide aguda. **A.** Leucemia promielocítica aguda con t(15;17) (subtipo FAB M3). El aspirado de médula ósea muestra promielocitos neoplásicos con gránulos azurófilos anormalmente gruesos y numerosos. Otros signos característicos son la presencia de varias células con núcleos bilobulados y una célula en el centro del campo que contiene múltiples cuerpos de Auer aciculares. **B.** Leucemia mieloide aguda con diferenciación monocítica (subtipo FAB M5b). En el frotis periférico se ve un monoblasto y cinco promonocitos con membranas nucleares plegadas. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

represores transcripcionales, lo que inhibe la maduración de los granulocitos.⁵⁶ Las LMA con la t(15;17) también tienen mutaciones activadoras frecuentes en FLT3, un receptor tirosina cinasa que transmite señales que incrementan la proliferación y la supervivencia celular. La combinación de PML-RAR α y FLT3 activado es un inductor potente de la LMA en ratones,⁵⁷ mientras que ninguno de los genes por sí solos es suficiente. Asimismo, se encuentran mutaciones FLT3 idénticas en otras formas de LMA, en particular las asociadas a mutaciones NPM (nucleofosmina),⁵⁸ y mutaciones activadoras en otro receptor tirosina cinasa, c-KIT, en alrededor del 25% de las LMA asociadas a inv(16) o t(8;21).⁵⁹ Por lo tanto, la activación de una tirosina cinasa aberrante es una característica común (y, posiblemente, universal) de la LMA.

La t(15;17) no sólo tiene un significado patológico, sino que también dirige el tratamiento, porque los tumores que presentan esta translocación responden a dosis farmacológicas del ácido all-trans retinoico (ATRA). El ATRA se une a la proteína de fusión PML-RAR α y antagoniza su efecto inhibidor en la transcripción de los genes diana. Es muy interesante que la activación resultante de la transcripción supera el bloqueo de la diferenciación, y en 1-2 días

los promielocitos neoplásicos comienzan a diferenciarse a neutrófilos, que fallecen con rapidez. La respuesta al ATRA demuestra que el principal efecto de PML-RAR α consiste en bloquear la diferenciación y es uno de los usos más satisfactorios del tratamiento dirigido en un cáncer humano.

Características clínicas. La mayoría de los pacientes acude en semanas o pocos meses tras el inicio de los síntomas con molestias relacionadas con la anemia, la neutropenia y la trombocitopenia, principalmente cansancio, fiebre y hemorragias mucosas y cutáneas espontáneas. Recordará que esos resultados son muy similares a los producidos por la LLA. La trombocitopenia da lugar a una diátesis hemorrágica, que a menudo es prominente. Las petequias y equimosis cutáneas, las hemorragias serosas en los recubrimientos de las cavidades corporales y las hemorragias viscerales y mucosas en las encías y aparato urinario. Los factores procoagulantes y fibrinolíticos liberados por las células leucémicas, en especial en la LMA con t(15;17), exacerban la tendencia hemorrágica. Las infecciones son frecuentes, en particular en la cavidad oral, piel, pulmones, riñones, vejiga de la orina y colon, y se deben a menudo a gérmenes oportunistas, como hongos, *Pseudomonas* y comensales.

Los signos y síntomas relacionados con la afectación de tejidos ajenos a la médula son menos llamativos en la LMA que en la LLA, pero los tumores con diferenciación monocítica infiltran la piel (piel leucémica) y las encías, lo que parece reflejar la tendencia normal de los monocitos a extravasar los tejidos. La diseminación en el sistema nervioso central es menos frecuente que en la LLA. La LMA se presenta en ocasiones como una masa localizada en partes blandas que ha recibido nombres como mieloblastoma, sarcoma granulocítico o cloroma. Sin el tratamiento sistémico, esos tumores progresarán inevitablemente a una LMA florida.

Pronóstico. La LMA es una enfermedad difícil de tratar. El 60% de los pacientes consigue la remisión completa con quimioterapia, pero sólo el 15-30% queda libre de enfermedad durante 5 años. Las LMA con t(8;21) o inv(16) tienen un pronóstico relativamente bueno con la quimioterapia convencional, en particular en ausencia de mutaciones c-KIT.⁵⁹ Por el contrario, el pronóstico es pesimista para las LMA que aparecen después del SMD o del tratamiento genotóxico o que se presentan en ancianos, posiblemente porque en esos contextos la enfermedad surge sobre la base del daño o depleción de la célula germinativa hematopoyética. Esas formas de «alto riesgo» de LMA (así como la LMA recidivada de todos los tipos) se tratan con un trasplante de médula ósea cuando sea posible.

Se espera que los nuevos abordajes basados en el mejor conocimiento de la patogenia molecular mejoren esta situación. El mejor ejemplo actual es la LMA con t(15;17), que (como ya hemos comentado) se trata con dosis farmacológicas de ATRA combinado con quimioterapia convencional, o, más recientemente, con sales de arsénico que parecen degradar la PML-RAR α . Se están evaluando tratamientos nuevos que se dirigen a otras lesiones moleculares de la LMA (como las tirosina cinasas FLT3 y c-KIT activadas).

Síndromes mielodisplásicos

El término «síndrome mielodisplásico» (SMD) se refiere a un grupo de trastornos de la célula germinativa clonal que se caracteriza por defectos de la maduración que se asocian a hematopoyesis ineficaz y a un riesgo alto de transformación a LMA. En el SMD, la médula ósea se reemplaza total o parcialmente por la progenie clonal de una célula pluripotencial germinativa neoplásica que retiene la capacidad de

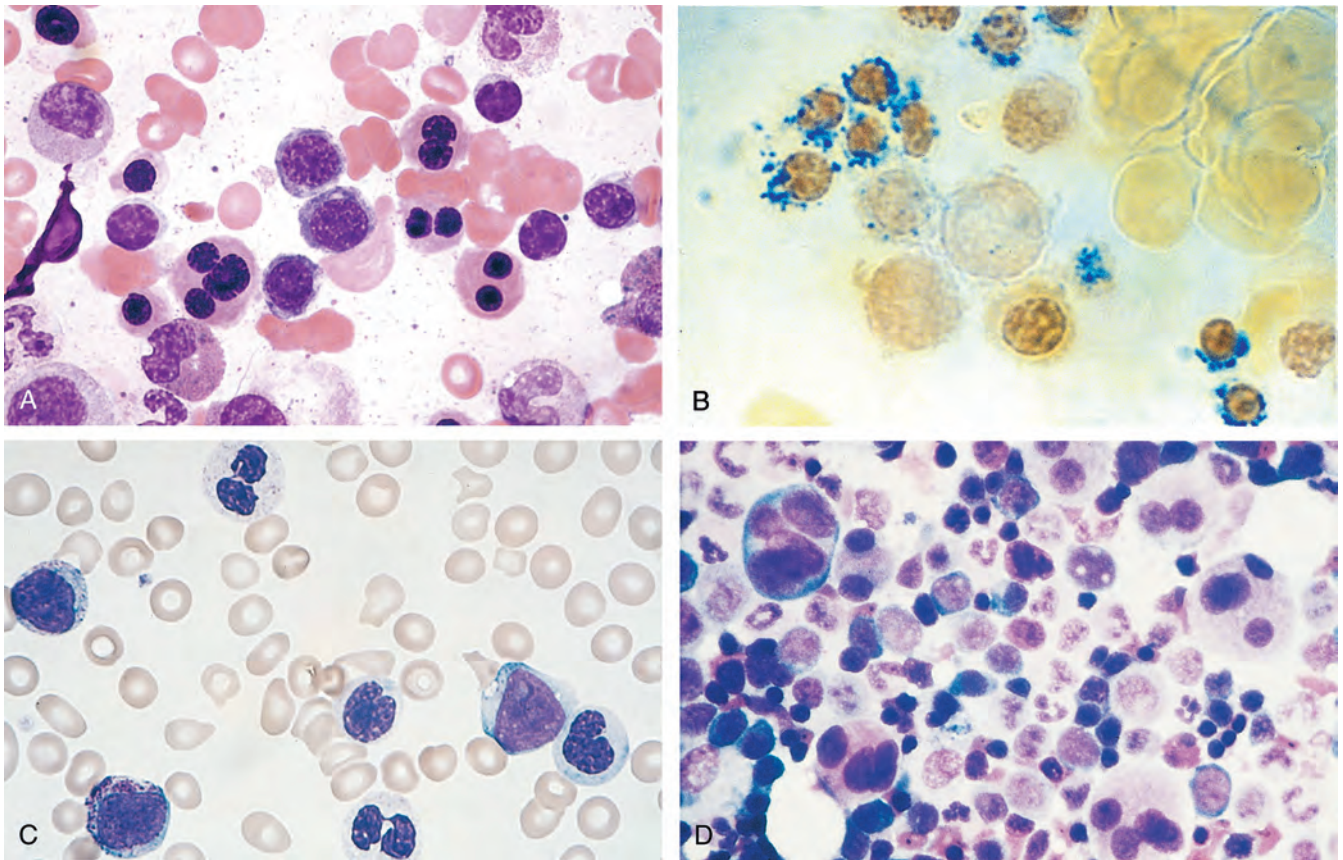


FIGURA 13-31 Mielodisplasia. Se muestran las formas características de la displasia. **A.** Progenitores eritrocitarios nucleados, con núcleos multilobulados o múltiples. **B.** Sideroblastos en anillo, progenitores eritroides con mitocondrias cargadas de hierro que se ven como gránulos perinucleares azules (tinción con azul de Prusia). **C.** En la parte superior e inferior de este campo se observan pseudocélulas Pelger-Hüet, neutrófilos con sólo dos lóbulos nucleares en lugar de los tres o cuatro normales. **D.** Megacariocitos con múltiples núcleos en lugar del núcleo único multilobulado normal. (**A, B y D**, aspirados medulares; **C**, frotis de sangre periférica.)

diferenciarse, pero en una célula ineficaz y alterada. Esas células anormales quedan dentro de la médula ósea y, por tanto, los pacientes tienen citopenias en sangre periférica.

Los SMD pueden ser primarios (idiopáticos) o secundarios a un fármaco genotóxico o radioterapia (SMD-t) previos. Los SMD-t aparecen entre 2 y 8 años después de la exposición genotóxica. Todas las formas de SMD pueden transformar la LMA, pero la transformación se produce con una mayor frecuencia y más rápidamente en el SMD-t. Aunque se ven cambios morfológicos característicos en la médula y sangre periférica, el diagnóstico requiere establecer la correlación con otras pruebas de laboratorio. El análisis citogenético es particularmente útil, ya que a menudo se observan algunas aberraciones cromosómicas (como se comenta más adelante).

Patogenia molecular. La patogenia es desconocida.⁶⁰ En el SMD, los progenitores de la médula ósea sufren la muerte apoptótica en una mayor proporción, la característica definitoria de la hematopoyesis ineficaz. Ante este daño, es difícil entender cómo los progenitores del SMD consiguen una ventaja selectiva respecto a cualquier otro progenitor normal que quede en la médula, lo que indicaría que el tumor puede surgir fuera del trasfondo del daño o depleción de la célula germinativa. Tanto el SMD primario como el SMD-t se asocian a anomalías cromosómicas clonales similares, como las monosomías 5 y 7, las deleciones 5q, 7q y 20q, y la trisomía 8.

Morfología. Aunque la médula es hipercelular en el momento del diagnóstico, a veces es normocelular o, más raramente, hipocelular. El signo más característico es la alteración (displásica) de la diferenciación de los linajes eritroides, granulocíticos, monocíticos y megacariocíticos en grados variables (fig. 13-31). En la serie eritroide, las anomalías más frecuentes son los **sideroblastos en anillo**, eritroblastos con mitocondrias cargadas de hierro visible, como gránulos perinucleares con la tinción con azul de Prusia de los aspirados o biopsias, **maduración megaloblastoide**, que se parece a la que se observa en la deficiencia de vitamina B₁₂ y folatos (v. capítulo 14), y **anomalías de la gemación nuclear**, que se reconoce como núcleos de perfiles anormales, a menudo poliploides. Los neutrófilos contienen un menor número de gránulos secundarios, granulaciones tóxicas o cuerpos de Döhle. Asimismo, es frecuente observar **seudocélulas Pelger-Hüet**, neutrófilos que tienen solamente dos lóbulos nucleares, y en ocasiones se ven neutrófilos que carecen completamente de la segmentación nuclear. Los megacariocitos con lóbulos nucleares simples o núcleos múltiples independientes (**megacariocitos «paw ball»**) también son característicos. Los **blastos mieloides** pueden estar elevados, pero suponen menos del 20% de la celularidad medular global. La sangre

contiene pseudocélulas Pelger-Huet, plaquetas gigantes, macrocitos y poiquilocitos, acompañados por una monocitosis relativa o absoluta. Los blastos mieloides suponen menos del 10% de los leucocitos en sangre.

Evolución clínica. El SMD primario es predominantemente una enfermedad de la tercera edad. La edad media de inicio es de 70 años. Hasta en la mitad de los casos se descubre accidentalmente en un análisis de sangre rutinario. Cuando es sintomático, se presenta con debilidad, infecciones y hemorragias, todas ellas debidas a pancitopenia.

El SMD primario se divide en cinco categorías morfológicas en la clasificación de la OMS,¹¹ cuyos detalles quedan fuera del ámbito de nuestra revisión.¹¹ Los subtipos definidos con la mayor proporción de blastos se asocian a citopenias más graves, mayor riesgo de progresión a LMA y peor pronóstico. La presencia de múltiples anomalías cromosómicas clonales y la intensidad de las citopenias en sangre periférica son factores de riesgo independientes que también comportan una peor evolución.

La mediana de supervivencia de la SMD primaria varía de 9 a 29 meses, pero algunos sujetos del grupo de buen pronóstico pueden vivir 5 años o más. En conjunto, la progresión a LMA se produce en el 10-40% de los sujetos y normalmente se acompaña de la aparición de otras anomalías citogenéticas. Los pacientes sucumben a las complicaciones de la trombocitopenia (hemorragia) y la neutropenia (infección). El desenlace es aún más sombrío en el SMD-t, que tiene una mediana de supervivencia de sólo 4-8 meses. En el SMD-t, las citopenias tienden a ser más intensas y la progresión a LMA es rápida.

Las opciones de tratamiento son bastante escasas. En los pacientes más jóvenes, el trasplante alogénico de médula ósea ofrece la esperanza de la reconstitución de la hematopoyesis eficaz y la supervivencia a largo plazo. Los pacientes mayores con SMD reciben tratamiento de soporte con antibióticos y transfusiones de productos sanguíneos. Los fármacos como la talidomida (que parecen alterar la interacción de los progenitores del SMD con las células del estroma de la médula ósea) y los inhibidores de la ADN metilasa mejoran la efectividad de la hematopoyesis y los recuentos en sangre periférica en una subpoblación de pacientes.⁶⁰

Trastornos mieloproliferativos

La característica patogénica común de los trastornos mieloproliferativos es la presencia de *tirosina cinasas mutadas constitutivamente activadas*.^{61,62} Los factores de crecimiento hematopoyéticos actúan como progenitores normales, uniéndose a los receptores de superficie y activando las tirosina cinasas que activan las vías que favorecen el crecimiento y la supervivencia. Las *tirosina cinasas mutadas que se encuentran en los trastornos mieloproliferativos evitan los controles normales y conducen a la proliferación y supervivencia de los progenitores medulares con independencia de los factores de crecimiento*. Como las mutaciones de la tirosina cinasa que subyacen en varios trastornos mieloproliferativos no deterioran la diferenciación, la consecuencia más frecuente es el incremento de la producción de uno o más elementos sanguíneos maduros. La mayoría de los trastornos mieloproliferativos se origina en progenitores mieloides multipotentes, mientras que otros surgen de células pluripotenciales germinativas que dan lugar a células linfoides y mieloides.

Existe un grado considerable de superposición clínica y morfológica entre los trastornos mieloproliferativos. Las características comunes son:

- Aumento del estímulo proliferativo en la médula ósea
- Alojamiento de las células neoplásicas germinativas en los órganos hematopoyéticos secundarios, produciendo *hematopoyesis extramedular*
- Transformación variable a la fase de gasto, caracterizada por fibrosis medular y *citopenias* en sangre periférica
- Transformación variable a *leucemia aguda*

Algunos trastornos mieloproliferativos se asocian especialmente a *mutaciones activadoras de tirosina cinasas específicas*. Este dato y la disponibilidad de inhibidores de cinasa han aumentado la importancia de los estudios moleculares de las mutaciones tirosina cinasa, tanto para fines del diagnóstico como para la selección del tratamiento. Nuestro comentario se limitará a los trastornos mieloproliferativos más frecuentes, que se clasifican según criterios clínicos, analíticos y moleculares. La mastocitosis sistémica, un trastorno mieloproliferativo bien conocido que se asocia a mutaciones de la tirosina cinasa c-KIT, se comenta al hablar de los trastornos de la piel (v. capítulo 25). La asociación de varios trastornos mieloproliferativos con mutaciones tirosina cinasa específicas (incluidas algunas demasiado raras para merecer un comentario) se resume en la tabla 13-11.

Leucemia mieloide crónica

La *leucemia mieloide crónica (LMC)* se distingue de otros trastornos mieloproliferativos por la presencia de un gen quimérico BCR-ABL derivado de porciones del gen BCR en el cromosoma 22 y el gen ABL en el cromosoma 9. El gen BCR-ABL dirige la síntesis de una tirosina cinasa BCR-ABL constitutivamente activa (fig. 13-32),⁶³ que en la LMC tiene un tamaño de 210 kDa. En más del 90% de los casos, el gen BCR-ABL se crea por una translocación recíproca (9;22) (q34;q11) (lo que se conoce como cromosoma Philadelphia [Ph]). En los casos restantes, el gen de fusión BCR-ABL se forma por reordenamientos citogenéticamente complejos o crípticos y debe detectarse por otros métodos, como hibridación *in situ* con fluorescencia o PCR. La célula de origen es una célula germinativa hematopoyética pluripotente.

Patogenia molecular. Las tirosina cinasas se regulan normalmente por dimerización y autofosforilación mediadas por ligandos, dando lugar a una cinasa activa capaz de fosforilar otros sustratos proteicos (que se comentan en los capítulos 3 y 7). El componente BCR de la proteína BCR-ABL contiene un dominio de dimerización que se asocia consigo mismo, activando la estructura ABL de la tirosina cinasa. La cinasa ABL fosforila a su vez las proteínas que inducen la señalización a través de las mismas vías que favorecen el crecimiento y la supervivencia que activan los factores de crecimiento hematopoyéticos, incluidas las vías RAS, JAK/STAT y AKT. Por motivos que se desconocen, el complejo BCR-ABL dirige preferentemente la proliferación de progenitores granulocíticos y megacariocíticos, y también causa la liberación anormal de formas granulocíticas inmaduras procedentes de la médula en la sangre.

Morfología La médula es intensamente **hipercelular**, debido al incremento masivo de precursores granulocíticos en fase de maduración, entre los que se incluye una elevada proporción

TABLA 13-11 Mutaciones de la tirosina cinasa en los trastornos mieloproliferativos

Trastorno	Mutación	Frecuencia [¶]	Consecuencias [*]
Leucemia mieloide crónica	Gen de fusión <i>BCR-ABL</i>	100%	Activación de la cinasa constitutiva <i>ABL</i> [†]
Policitemia vera	Mutaciones puntuales <i>JAK2</i>	>95%	Activación de la cinasa constitutiva <i>JAK2</i>
Trombocitemia esencial	Mutaciones puntuales <i>JAK2</i> Mutaciones puntuales <i>MPL</i>	50-60% 5-10%	Activación de la cinasa constitutiva <i>JAK2</i> Activación de la cinasa constitutiva <i>MPL</i>
Mielofibrosis primaria	Mutaciones puntuales <i>JAK2</i> Mutaciones puntuales <i>MPL</i>	50-60% 5-10%	Activación de la cinasa constitutiva <i>JAK2</i> Activación de la cinasa constitutiva <i>MPL</i>
Mastocitosis sistémica	Mutaciones puntuales <i>c-KIT</i>	>90%	Activación de la cinasa constitutiva <i>c-KIT</i>
Leucemia eosinófila crónica	Gen de fusión <i>FIP1L1-PDGFRα</i> Gen de fusión <i>PDE4DIP-PDGFRβ</i>	Frecuente Raro	Activación de la cinasa constitutiva <i>PDGFRα</i> Activación de la cinasa constitutiva <i>PDGFRβ</i> [‡]
Leucemia de células germinativas [§]	Varios genes de fusión <i>FGFR1</i>	100%	Activación de la cinasa constitutiva <i>FGFR1</i> [§]

^{*}Todos estimulan señales de procrecimiento y supervivencia independientes del ligando.

[†]Responde al tratamiento con imatinib.

[‡]Raro trastorno que se origina en células pluripotenciales germinativas hematopoyéticas, se presenta con un trastorno mieloproliferativo concomitante y leucemia/linfoma linfoblástico.

[§]Responde al tratamiento con PKC412.

[¶]Se refiere a la frecuencia dentro de una categoría diagnóstica.

^{||}Se asocia a endocarditis de Loeffler (v. capítulo 12).

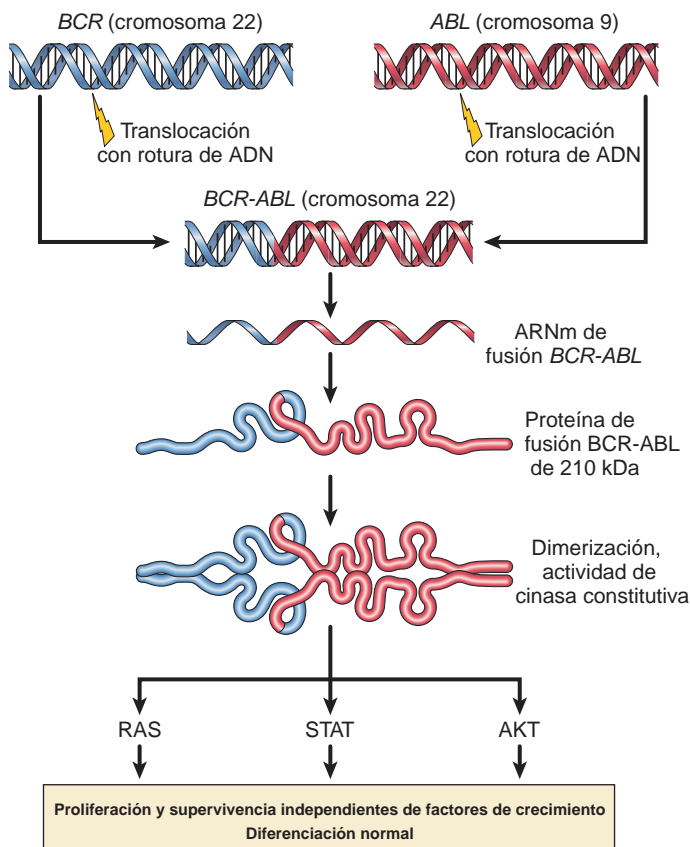


FIGURA 13-32 Patogénesis molecular de la leucemia mieloide crónica. La rotura y unión de *BCR* y *ABL* crea un gen de fusión *BCR-ABL* quimérico que codifica una tirosina cinasa *BCR-ABL* constitutivamente activa, que activa múltiples vías descendentes que dirigen la proliferación y supervivencia de los progenitores de la médula ósea independientemente de los factores de crecimiento. Como la proteína *BCR-ABL* no interfiere con la diferenciación, el resultado neto es un incremento de los elementos maduros en sangre periférica, en particular, granulocitos y plaquetas.

de eosinófilos y basófilos. Los megacariocitos también están aumentados e incluyen pequeñas formas displásicas. Los progenitores eritroides están presentes en cifras normales o levemente disminuidas. Un resultado característico es la presencia de macrófagos dispersos con abundante citoplasma verde o azul con volumen reducido, que se conocen como histiocitos mar azul. Es típico encontrar un depósito aumentado de reticulina, pero la fibrosis medular franca es rara al comienzo de la evolución. En sangre se demuestra **leucocitosis, a menudo mayor de 100.000 células/mm³** (fig. 13-33), predominantemente a base de neutrófilos, caya-dos, metamielocitos, mielocitos, eosinófilos y basófilos. Los blastos suponen menos del 10% de las células circulantes. Las plaquetas también están aumentadas, mucho en ocasiones. El bazo está muy aumentado de tamaño como consecuencia

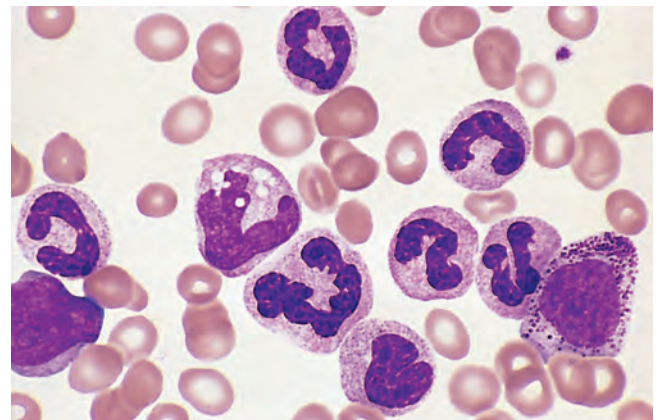


FIGURA 13-33 Leucemia mieloide crónica. Frotis de sangre periférica que muestra numerosos neutrófilos maduros, algunos metamielocitos y un mielocito. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)



FIGURA 13-34 Leucemia mieloide crónica (bazo). Bazo aumentado de tamaño (2.630 g; normal: 150-200 g) con una pulpa roja muy extendida como consecuencia de una hematopoyesis neoplásica. (Por cortesía del Dr. Daniel Jones, Department of Pathology, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX.)

de la extensa hematopoyesis extramedular (fig. 13-34) y a menudo contiene infartos en distintas etapas de evolución. La hematopoyesis extramedular también produce hepatomegalia leve y linfadenopatías.

Características clínicas. La LMC es una enfermedad principalmente de adultos, pero también se presenta en niños y adolescentes. La incidencia máxima se presenta en la quinta o sexta décadas de la vida. Se presentan 4.500 casos nuevos cada año en EE. UU.

El inicio es insidioso. La anemia leve o moderada y el hipermetabolismo debido al aumento del metabolismo celular provocan fatigabilidad, debilidad, pérdida de peso y anorexia. En ocasiones, el primer síntoma es una sensación de estorbo en el abdomen causada por la esplenomegalia o el inicio de un dolor agudo en el cuadrante superior izquierdo debido a un infarto esplénico. La LMC se distingue mejor de otros trastornos mieloproliferativos por la detección del gen de fusión *BCR-ABL* mediante el análisis cromosómico o PCR.

La historia natural es la progresión lenta. Incluso sin tratamiento, la mediana de supervivencia es de 3 años. Después de un período variable de 3 años como media, el 50% de los pacientes entran en una «fase acelerada» marcada por el aumento de la anemia y la trombocitopenia, acompañado por el aumento del número de basófilos en sangre. A menudo aparecen anomalías citogenéticas clonales, como trisomía 8, isocromosoma 17q o duplicación del cromosoma Ph. En un plazo de 6-12 meses, la fase acelerada termina en un cuadro que se parece a la leucemia aguda (*crisis blástica*). En el otro 50% de los pacientes, las crisis blásticas aparecen bruscamente, sin una fase acelerada. En el 70% de las crisis, los blastos son de origen mieloide (crisis blástica mieloide), mientras que en la mayoría de los casos restantes los blastos son de origen prelinfocito B (crisis blástica linfocitoide). Esta diferencia se toma como indicio de que la LMC se origina en la célula germinativa pluripotente con potencial tanto mieloide como linfocitoide. Recientemente se ha observado que en más del 85% de los casos la LMC se asocia a la aparición de mutaciones que interfieren con la actividad de Ikaros, un factor de transcripción que regula la diferenciación de progenitores hematopoyéticos.⁶⁴ Los mismos tipos de mutaciones de Ikaros también se ven en la LLA BCR-ABL positiva, lo que indica que esas dos variedades de leucemia agresiva tienen una base patógena similar.

El conocimiento de la patogenia molecular de la LMC ha permitido utilizar fármacos que se dirigen al gen *BCR-ABL*. El tratamiento con un inhibidor del BCR-ABL, imatinib, consigue remisiones hemato-

lógicas mantenidas en más del 90% de los casos, con menos efectos secundarios.⁶⁵ Imatinib disminuyó en gran medida el número de células BCR-ABL positivas en la médula y otros lugares, pero no extingue la «célula germinativa» de la LMC, una célula primitiva que se parece a una célula germinativa hematopoyética normal. En consecuencia, no está claro si imatinib llega alguna vez a curar el proceso. Sin embargo, el tratamiento con este fármaco controla los recuentos sanguíneos y disminuye sustancialmente el riesgo de transformación a la fase acelerada y las crisis blásticas, que suponen la máxima amenaza para el paciente. Se cree que imatinib disminuye la velocidad con la que esas células adquieren las mutaciones que conducen a la progresión de la enfermedad,⁶⁶ al reducir el estímulo proliferativo de los progenitores BCR-ABL positivos. En los pacientes relativamente jóvenes, el trasplante alogénico de médula ósea realizado en la fase estable consigue la curación en el 75% de los casos y sigue siendo el tratamiento de elección. Las perspectivas son mucho más sombrías cuando se presenta la fase acelerada o la crisis blástica. El trasplante ya no es eficaz y (al igual que en la LLA con BCR-ABL positivo) la enfermedad se vuelve rápidamente resistente a los inhibidores BCR-ABL.

Policitemia vera

La policitemia vera (PCV) se caracteriza por el incremento de la producción medular de eritrocitos, granulocitos y plaquetas (panmielosis), pero el incremento de los eritrocitos (policitemia) es el responsable de la mayoría de los síntomas clínicos. La PCV debe distinguirse de la policitemia relativa en que es consecuencia de la hemoconcentración y de otras causas de policitemia absoluta (que se comentan en el capítulo 14). La PCV se asocia a mutaciones puntuales activadoras de la tirosina cinasa *JAK2*.^{61,62} La proteína *JAK2* participa en la vía *JAK/STAT*, que se encuentra después de varios receptores de factores de crecimiento hematopoyético, incluido el receptor de eritropoyetina.

Patogenia molecular. En la PCV, las células progenitoras han disminuido mucho los requisitos de eritropoyetina y de otros factores de crecimiento hematopoyéticos debido a la señalización constitutiva *JAK2*. En consecuencia, las concentraciones séricas de eritropoyetina de la PCV son muy bajas, mientras que las formas secundarias de policitemia absoluta tienen concentraciones altas de eritropoyetina. La elevación del hematócrito aumenta la viscosidad y aglutinación de la sangre. Esos factores hemodinámicos, junto con la trombocitosis y la función plaquetaria anormal, hacen que los pacientes con PCV sean propensos a presentar trombosis y hemorragias.

Más del 97% de los casos se asocian a una mutación del gen *JAK2* que da lugar a la sustitución de fenilalanina por valina en el residuo 617. En los demás casos (quizás en todos) se encuentran otras mutaciones *JAK2*. Las formas mutadas de *JAK2* que se encuentran en la PCV hacen que las líneas celulares hematopoyéticas sean independientes del factor de crecimiento y, cuando se expresan en los progenitores de la médula ósea en roedores, causan un síndrome similar a la PCV que se asocia a fibrosis medular.^{61,62} En el 25-30% de los casos, las células tumorales contienen dos copias mutadas de *JAK2*, un genotipo homocigótico que se asocia a un mayor recuento de leucocitos, una esplenomegalia más significativa, prurito sintomático y una mayor tasa de progresión hacia la fase de gasto.⁶⁷

El estímulo para la proliferación en la PCV (y otros trastornos mieloproliferativos asociados a mutaciones *JAK2*) es menor que en la LMC, que se asocia a una hiperplasia medular, leucocitosis y esplenomegalia más pronunciadas. Presumiblemente, las señales



FIGURA 13-35 Policitemia vera, fase de gasto. Esplenomegalia masiva (3.020 g; normal: 150-200 g) debida, principalmente, a la hematopoyesis extramedular que se produce en el entorno de una mielofibrosis medular avanzada. (Por cortesía del Dr. Mark Fleming, Department of Pathology, Children's Hospital, Boston, MA.)

JAK2 son cuantitativamente más débiles o cualitativamente diferentes de las producidas por BCR-ABL (v. fig. 13-32).

Morfología. La médula es hiper celular, pero normalmente con algo de grasa residual. El incremento de los progenitores eritrocitarios es sutil y se acompaña por el incremento de precursores granulocíticos y megacariocitos. En el diagnóstico se ve un incremento moderado o importante de las fibras de reticulina en el 10% de las médulas. La organomegalia leve es frecuente, apareciendo al comienzo de la evolución principalmente por la congestión; en esta etapa, la hematopoyesis extramedular es mínima. La sangre periférica contiene a menudo un aumento del número de basófilos y plaquetas anormalmente grandes.

Más adelante, la PCV a menudo evoluciona a una fase de gasto, que se caracteriza por la fibrosis medular extensa que desplaza las células hematopoyéticas y se acompaña por el aumento de la hematopoyesis extramedular en el bazo e hígado, a menudo con organomegalia prominente (fig. 13-35). La transformación a LMA, con sus características típicas, se presenta en el 1% de los pacientes.

Características clínicas. La PCV es poco frecuente, con una incidencia de 1-3 casos por 100.000 habitantes y año. Su inicio es insidioso, normalmente en adultos hacia el final de su edad media. La mayoría de los síntomas están relacionados con el incremento de la masa de los eritrocitos y del hematócrito. Normalmente, también se observa el aumento del volumen sanguíneo total. En conjunto, eso factores causan anomalías del flujo sanguíneo, en particular en el lado venoso de baja presión de la circulación, muy distendido. Los pacientes muestran plétora y cianosis por el estancamiento y desoxigenación de la sangre en los vasos periféricos. Es frecuente encontrar cefalea, mareos, hipertensión y síntomas gastrointestinales. Puede haber prurito intenso y úlcera péptica, ambos posiblemente como consecuencia de la liberación de histamina de los basófilos. El elevado ciclo celular da lugar a hiperuricemia, con gota sintomática en el 5-10% de los casos.

Las alteraciones del flujo sanguíneo y la función plaquetaria aumentan el riesgo de hemorragias mayores y episodios trombóticos, de peor pronóstico. El 25% de los casos acude a la consulta por una trombosis venosa profunda, un infarto de miocardio o un ictus. También se producen trombosis en las venas hepáticas (dando lugar al síndrome de Budd-Chiari) y en las venas porta y mesentéricas (con infarto intestinal). Hay que recordar que las complicaciones trombóticas preceden en ocasiones a la aparición de los signos hematológicos típicos.⁶⁸ Las hemorragias leves (epistaxis, encías sangrantes) son frecuentes. Se presentan hemorragias que ponen en peligro la vida del sujeto en el 5-10% de los casos.

La concentración de hemoglobina varía entre 14 y 28 g/dl, y el hematócrito es del 60% o mayor. En ocasiones, las hemorragias crónicas provocan deficiencia de hierro, que puede suprimir la eritropoyesis suficientemente para reducir el hematócrito hasta el intervalo normal, un ejemplo de dos defectos que se contrarrestan entre sí para «corregir» la alteración analítica. El recuento de leucocitos varía de 12.000 a 50.000 células/mm³ y el recuento de plaquetas es a menudo mayor de 500.000 plaquetas/mm³. Las plaquetas muestran normalmente anomalías morfológicas, como formas gigantes, y a menudo muestran defectos en los estudios de agregación funcional.

Sin tratamiento, la muerte por hemorragias o trombosis se produce en meses tras el diagnóstico, pero basta con mantener la masa eritrocitaria en niveles casi normales mediante flebotomías para prolongar la mediana de supervivencia hasta los 10 años. Los inhibidores JAK2 se encuentran en fase de desarrollo preclínico y ofrecen una vía prometedora de tratamiento dirigido.

La prolongación de la supervivencia con tratamiento ha puesto de manifiesto que la PCV tiende a evolucionar a una «fase de gasto» durante la cual se desarrollan características clínicas y anatómicas de mielofibrosis primaria. La enfermedad sufre esta transición en el 15-20% de los casos después de una media de 10 años. Está marcada por la aparición de fibrosis obliterativa de la médula ósea (mielofibrosis) y por una hematopoyesis extramedular extensa, principalmente en el bazo, que aumenta mucho de tamaño. Se desconocen los mecanismos que explican la progresión a la fase de gasto.

En el 2% de los casos, la PCV se transforma en LMA. Resulta sorprendente que el clon de LMA carece de mutaciones JAK2,⁶⁹ lo que indica que esas mutaciones JAK2 son un fenómeno secundario en lugar de iniciadores precoces de la PCV. A diferencia de la LMC, la transformación a LLA es rara, lo que concuerda con el origen en un progenitor comprometido a la diferenciación mieloide.

Trombocitosis esencial

La trombocitosis esencial (TE) se asocia con frecuencia a mutaciones puntuales activadoras JAK2 (50% de los casos) o MPL (5-10% de los casos), un receptor tirosina cinasa que normalmente se activa por la trombopoyetina.⁶¹ Se manifiesta clínicamente por la elevación del recuento de plaquetas y se diferencia de la PCV y la mielofibrosis primaria por la ausencia de policitemia y fibrosis medular, respectivamente. Antes de establecer el diagnóstico, en los casos sin mutaciones tirosina cinasa deben descartarse otras causas de trombocitosis reactiva, como los trastornos inflamatorios y la deficiencia de hierro.

La señalización constitutiva JAK2 o MPL hace que los progenitores sean independientes de la trombopoyetina y provoca la hiperproliferación celular. La mutación JAK2 es la misma que la que se encuentra en casi todos los casos de PCV. Se desconoce por qué algunos pacientes con mutaciones JAK2 se presentan con PCV y

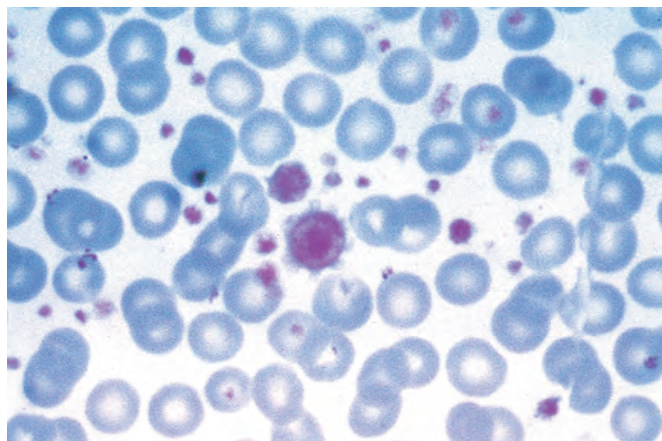


FIGURA 13-36 Trombocitosis esencial. Frotis de sangre periférica que muestra una trombocitosis importante, con plaquetas gigantes que tienen aproximadamente el tamaño de los eritrocitos circundantes.

otros con TE. De hecho, algunos casos de «TE» pueden distinguirse de la PCV por la deficiencia de hierro (que es más frecuente en los casos diagnosticados de TE), una situación que, probablemente, sólo sea cierta en una pequeña fracción de pacientes. Se están buscando mutaciones en otras tirosina cinasas cuando los genes *JAK2* y *MPL* son aparentemente normales.

La celularidad de la médula ósea sólo muestra un incremento leve, pero el número de los megacariocitos puede estar muy elevado y pueden verse formas anormalmente grandes. Es frecuente ver delicadas fibrillas de reticulina, pero la fibrosis evidente de la mielofibrosis primaria (véase más adelante) está ausente. *Los frotis periféricos demuestran plaquetas anormalmente grandes* (fig. 13-36) acompañadas por una definida leucocitosis. También pueden detectarse grados leves de hematopoyesis extramedular, produciendo organomegalia leve en el 50% de los casos. Con muy poca frecuencia se acaba desarrollando una fase de gasto con fibrosis medular o transformación a LMA.

La incidencia de TE es de 1-3 casos por 100.000 habitantes y año. Se presenta después de los 60 años de edad, pero también puede verse en adultos jóvenes. *Las disfunciones de las plaquetas derivadas del clon neoplásico provocan trombosis y hemorragia*, las principales manifestaciones clínicas. Las plaquetas no sólo están aumentadas en número, también muestran anomalías cualitativas en las pruebas funcionales. Los tipos de episodios trombóticos recuerdan a los observados en la PCV, con trombosis venosa profunda y de venas porta y hepática e infarto de miocardio. Un síntoma característico es la *eritromelalgia*, una sensación pulsátil y quemante en manos y pies causada por la oclusión de pequeñas arteriolas por los agregados plaquetarios, que también puede verse en la PCV.

La TE es un trastorno indolente con períodos asintomáticos prolongados salpicados por crisis trombóticas o hemorrágicas ocasionales. La mediana de supervivencia es de 12-15 años. Las complicaciones trombóticas son más probables en pacientes con recuentos de plaquetas muy altos y mutaciones *JAK2* homocigóticas.⁶⁷ El tratamiento consiste en fármacos quimioterápicos «suaves» que supriman la trombopoyesis.

Mielofibrosis primaria

La característica distintiva de la mielofibrosis primaria es el desarrollo de fibrosis medular obliterate. La sustitución de la médula por la

fibrosis anula la hematopoyesis medular, provocando citopenias y hematopoyesis neoplásica extramedular extensa. Histológicamente, el aspecto es idéntico al de una fase de gasto que se presente al final de la evolución de otros trastornos mieloproliferativos. Esta similitud también se extiende hacia la patogenia molecular subyacente.

Patogenia molecular. *Las mutaciones JAK2 activadoras se presentan en el 50-60% de los casos y las mutaciones MPL activadoras se ven en otro 1-5% de los casos.*⁶¹ La principal característica patológica es el extenso depósito de colágeno en la médula de fibroblastos no neoplásicos. La fibrosis desplaza inexorablemente los elementos hematopoyéticos, incluidas las células germinativas, desde la médula y finalmente conduce al fracaso medular. Probablemente, se debe a la liberación inapropiada de factores fibrogénicos procedentes de los megacariocitos neoplásicos. Se ha implicado la participación de dos factores sintetizados por los megacariocitos: el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el TGF- β . Como recordará, el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el TGF- β son mitógenos de los fibroblastos. Además, el TGF- β favorece el depósito de colágeno y causa angiogenia, factores ambos que se observan en la mielofibrosis. A medida que avanza la fibrosis medular, las células circulantes germinativas hematopoyéticas van fijando su residencia en nichos de órganos hematopoyéticos secundarios, como bazo, hígado y ganglios linfáticos, con la aparición de hematopoyesis extramedular. Por razones que no se comprenden, la producción de la célula sanguínea en los lugares extramedulares está alterada. Este factor y la supresión concomitante de la función medular dan lugar a citopenias moderadas o graves. Se desconoce si la mielofibrosis primaria (en particular, cuando se asocia a mutaciones *JAK2* o *MPL*) es realmente distinta de la PCV y la ET o si, simplemente, refleja una progresión anormalmente rápida de esos trastornos mielodisplásicos hacia la fase de gasto.⁶¹

Morfología. Al inicio de su evolución, la médula es hiper celular por el incremento de las células que maduran en todos los linajes, una característica que recuerda a la PCV. Morfológicamente, los precursores eritroides y granulocíticos parecen normales, pero los megacariocitos son grandes, displásicos y agrupados anormalmente. En este estadio, la fibrosis es mínima y pueden verse leucocitosis y trombocitosis en sangre. Al progresar, la médula es más hipocelular y con fibrosis difusa. Se ven cúmulos de megacariocitos atípicos, y dentro de los sinusoides dilatados se aprecian con frecuencia elementos hematopoyéticos, que son una manifestación de la importante distorsión arquitectónica que causa la fibrosis. En fases muy avanzadas de la evolución, el espacio medular fibrótico puede convertirse en hueso, un cambio que se denomina «osteoesclerosis». Esas características son idénticas a las observadas en la fase de gasto de otros trastornos mieloproliferativos.

La obliteración fibrótica del espacio medular provoca una extensa hematopoyesis extramedular, principalmente en el bazo, que normalmente está muy aumentado de tamaño, en ocasiones hasta los 4.000 g. Macroscópicamente, estos bazo son firmes y de un color rojo o gris difuso. Al igual que en la LMC, los infartos subcapsulares son frecuentes (fig. 13-40). Inicialmente, la hematopoyesis extramedular está confinada a los sinusoides, pero más tarde se expande hacia los cordones. El tamaño del **hígado** puede aumentar moderadamente como consecuencia de los focos sinusoidales de

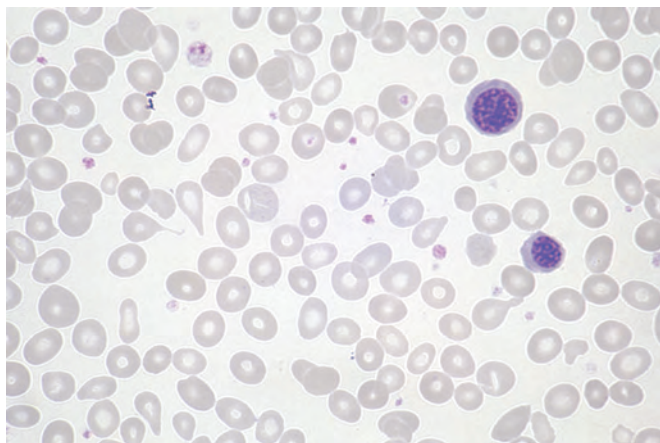


FIGURA 13-37 Mielofibrosis primaria (frotis de sangre periférica). Son evidentes dos precursores eritroides nucleados y varios eritrocitos en gota (dacriocitos). En otros campos se ven células mieloides inmaduras. Puede verse un cuadro idéntico en otras enfermedades que produce distorsión medular y fibrosis.

hematopoyesis extramedular. La hematopoyesis también se produce en los ganglios linfáticos, pero las linfadenopatías significativas son infrecuentes.

La fibrosis medular se refleja en varias características en el análisis sanguíneo (fig. 13-37). La distorsión medular provoca la liberación prematura de eritroides nucleados y progenitores de granulocitos en sus primeras fases (**leucoeritroblastosis**), además de que las células inmaduras entran en la circulación desde los lugares de hematopoyesis extramedular. Asimismo, son frecuente los **eritrocitos en lágrimas** (dacriocitos), células que sufrieron daños durante su proceso de nacimiento en la médula fibrótica. Aunque es característica de la mielofibrosis primaria, la leucoeritroblastosis y los eritrocitos en lágrimas aparecen en muchos trastornos infiltrantes de la médula, incluidas las enfermedades granulomatosas y los tumores metastásicos. Otros signos hematológicos frecuentes, aunque inespecíficos, son plaquetas anormalmente grandes y basofilia.

Características clínicas. La mielofibrosis primaria es menos frecuente que la PCV y la TE, y normalmente se presenta en sujetos mayores de 60 años de edad. Excepto cuando precede a otro trastorno mieloproliferativo, llama la atención por la anemia progresiva y la esplenomegalia, que produce una sensación de plenitud en el cuadrante superior izquierdo. Los síntomas inespecíficos, como cansancio, pérdida de peso y sudores nocturnos, son consecuencia del aumento del metabolismo asociado a la expansión de la masa de células hematopoyéticas. La hiperuricemia y la gota secundaria debidas a la elevada tasa del metabolismo celular complican el cuadro.

Los estudios analíticos muestran anemia normocrómica y normocítica moderada o intensa acompañada por leucoeritroblastosis. El recuento de leucocitos es normal o reducido, pero puede ser muy elevado (80.000-100.000 células/mm³) al comienzo de la evolución. El recuento de plaquetas es normal o elevado en el momento del diagnóstico, pero la trombocitopenia aparece a medida que avanza la enfermedad. Esta analítica es inespecífica, y la biopsia de la médula ósea es esencial para el diagnóstico.

La mielofibrosis primaria es una enfermedad mucho más difícil de tratar que la PCV o la TE. La evolución es variable, pero la mediana de supervivencia se sitúa en el intervalo de 3-5 años. Los efectos que suponen amenazas para la vida consisten en infecciones intercurrentes, episodios de trombosis, hemorragias relacionadas con las anomalías plaquetarias y transformación a LMA, que se produce en el 5-20% de los casos. Cuando la mielofibrosis es extensa, la LMA surge a veces en localizaciones extramedulares, incluidos los ganglios linfáticos y las partes blandas. El trasplante de médula ósea se está utilizando en algunos pacientes más jóvenes, y los inhibidores de la cinasa representan una esperanza para el futuro del tratamiento dirigido.

HISTIOCITOSIS DE CÉLULAS DE LANGERHANS

El término *histiocitosis* es un «cajón de sastre» que engloba varios trastornos proliferativos de las células dendríticas o macrófagos. Algunos casos, como los linfomas «histiocíticos» raros, son claramente malignos, mientras que otros, como las proliferaciones reactivas de macrófagos en los ganglios linfáticos, son claramente benignos. Entre esos dos extremos se encuentran las histiocitosis de células de Langerhans, un espectro de proliferaciones de un tipo especial de célula dendrítica inmadura denominada célula de Langerhans (v. capítulo 6). En la mayoría de los casos, esas proliferaciones son monoclonales y, por tanto, es probable que tengan un origen neoplásico.

Con independencia del cuadro clínico, las células de Langerhans tienen un citoplasma abundante, a menudo con vacuolas y núcleos vesiculares que contienen surcos o pliegues lineales (fig. 13-38A). *La presencia de gránulos de Birbeck en el citoplasma es característica.* Los gránulos de Birbeck son túbulos pentalaminares, a menudo con un extremo terminal dilatado que le confiere el aspecto en raqueta de tenis (fig. 13-38B), que contiene la proteína langerina. Además, las células tumorales también expresan típicamente HLA-DR, S-100 y CD1a.

La histiocitosis de células de Langerhans se presenta adoptando varias entidades clínico-patológicas:

- *La histiocitosis de Langerhans multifocal multisistémica (enfermedad de Letterer-Siwe)* es más frecuente antes de los 2 años de edad, pero en ocasiones afecta a los adultos. Una característica clínica dominante es el desarrollo de lesiones cutáneas que simulan una erupción seborreica, que se debe a infiltrados de células de Langerhans sobre las caras anterior y posterior del tronco y en el cuero cabelludo. En la mayoría de los casos se asocia a hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, lesiones pulmonares y (con el tiempo) lesiones óseas osteolíticas destructivas. El infiltrado extenso de la médula a menudo provoca anemia, trombocitopenia y predisposición a infecciones recurrentes, como otitis media y mastoiditis. En algunos casos, las células tumorales son de aspecto anaplásico. En ese caso, los tumores se denominan sarcomas de células de Langerhans. La evolución de la enfermedad no tratada es rápidamente mortal. Con quimioterapia intensiva, el 50% de los casos sobrevive 5 años.
- *La histiocitosis de Langerhans unifocal y multifocal unisistémica (granuloma eosinófilo)* se caracteriza por proliferaciones de células de Langerhans mezcladas con números variables de eosinófilos, linfocitos, células plasmáticas y neutrófilos. Los eosinófilos son normalmente, pero no siempre, un componente prominente del infiltrado. Normalmente, surge dentro de

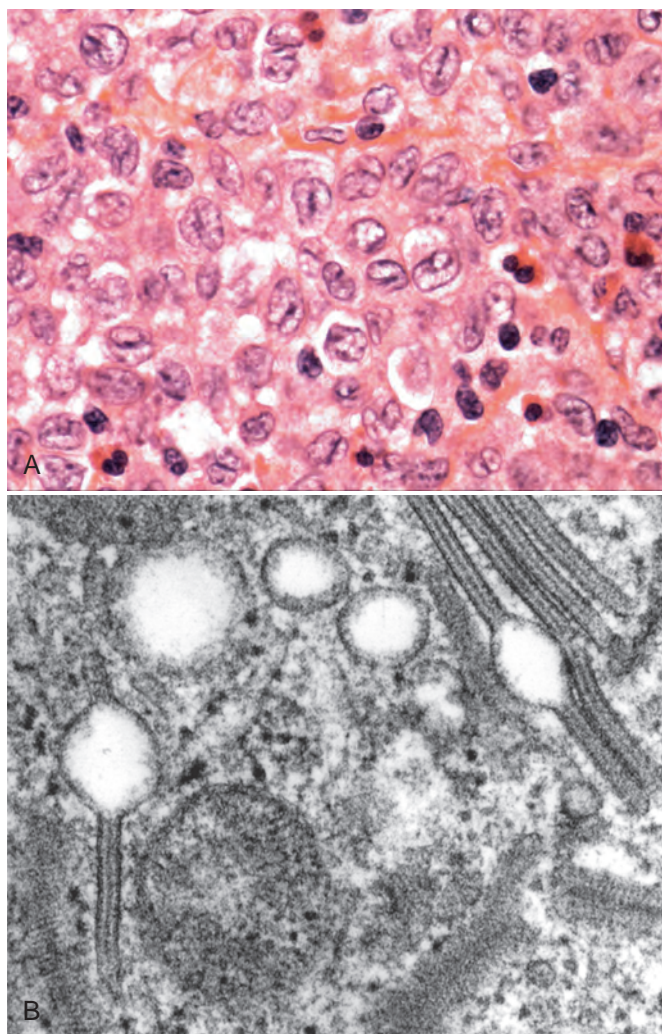


FIGURA 13-38 Histiocitosis de células de Langerhans. **A.** Células de Langerhans con núcleos plegados o con surcos y citoplasma moderadamente abundante y pálido, mezcladas con algunos eosinófilos. **B.** Micrografía de electrones que muestra gránulos de Birbeck a modo de bastones con periodicidad característica y extremo terminal dilatado. (**B.** por cortesía del Dr. George Murphy, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

las cavidades medulares del hueso, principalmente en la bóveda craneal, costillas y fémur. Con menor frecuencia surgen lesiones unisistémicas con una histología idéntica en la piel, pulmones o estómago. Las *lesiones unifocales* afectan al sistema óseo en niños mayores o adultos. Las lesiones óseas pueden ser asintomáticas o causar dolor, sensibilidad al tacto y, en algunos casos, fracturas patológicas. La enfermedad unifocal es indolente y puede curar espontáneamente o mediante la escisión local o irradiación. La *enfermedad multifocal unisistémica* afecta a niños pequeños, que acuden con múltiples masas óseas erosivas que, en ocasiones, se expanden hacia las partes blandas adyacentes. La afectación del tallo de la hipófisis posterior hacia el hipotálamo provoca diabetes insípida en el 50% de los casos. La combinación de defectos en la bóveda craneal, diabetes insípida y exoftalmos se conoce como tríada de *Hand-Schuller-Christian*. En muchos casos se observa la regresión espontánea; otros pueden recibir un tratamiento satisfactorio con quimioterapia.

- La *histiocitosis pulmonar de las células de Langerhans* representa una categoría especial de enfermedad. Se encuentra con mayor frecuencia en fumadores adultos y puede regresar espontáneamente al dejar de fumar. Afecta a una población policlonal de células de Langerhans, lo que indica que es una hiperplasia reactiva más que una verdadera neoplasia.

Un factor que contribuye al alojamiento de las células de Langerhans neoplásicas es la expresión aberrante de receptores de quimiocina.^{70,71} Por ejemplo, aunque las células epidérmicas de Langerhans normales expresan CCR6, sus homólogos neoplásicos expresan CCR6 y CCR7, lo que permite a las células neoplásicas migrar hacia tejidos que expresan las quimiocinas relevantes: CCL20 (un ligando de CCR6) en la piel y el hueso, y CCL19 y 21 (ligandos para CCR7) en órganos linfoides.

BAZO



El bazo es un filtro de diseño muy ingenioso para la sangre y un lugar de respuesta inmunitaria ante los antígenos hematógenos. En el adulto, pesa en torno 150 g y está encerrado en una cápsula de tejido conjuntivo fina y brillante de color gris pizarra. Al corte, su superficie muestra una pulpa roja extensa con punteado grisáceo que representa los folículos de pulpa blanca, formados por una arteria con un collarín excéntrico de linfocitos T, lo que se conoce como vaina linfática periarteriolar. A intervalos, esta vaina se expande para formar los nódulos linfoides, compuestos principalmente por linfocitos B que son capaces de evolucionar a centros germinales idénticos a los observados en los ganglios linfáticos en respuesta a la estimulación antigénica (fig. 13-39).

La pulpa roja del bazo está atravesada por numerosos sinusoides vasculares de pared fina, separados por cordones esplénicos o «cordones de Billroth». El recubrimiento endotelial del sinusoide es discontinuo, lo que permite el paso de las células sanguíneas entre los sinusoides y los cordones. Los cordones contienen un laberinto de macrófagos laxamente conectados entre sí mediante pro-

citocitos B que son capaces de evolucionar a centros germinales idénticos a los observados en los ganglios linfáticos en respuesta a la estimulación antigénica (fig. 13-39).

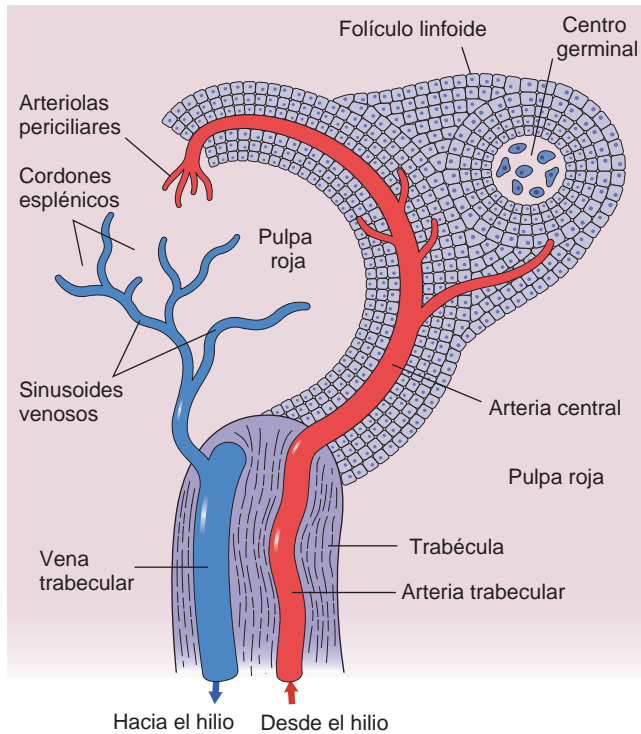


FIGURA 13-39 Arquitectura normal del bazo. (Modificado de Faller DV: Diseases of the spleen. In Wyngaarden JB, Smith LH (eds): Cecil Textbook of Medicine, 18th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, p. 1036.)

longaciones dendríticas para crear un filtro tanto físico como funcional. Cuando atraviesa la pulpa roja, el bazo toma dos caminos para llegar a las venas esplénicas. Algunas fluyen a través de los capilares hacia los cordones, desde los cuales las células sanguíneas se exprimen atravesando los huecos de la membrana basal discontinua del recubrimiento endotelial, para alcanzar los sinusoides, formando la llamada circulación abierta o compartimento lento. En el otro «circuit cerrado», la sangre pasa con rapidez y directamente desde los capilares hacia las venas esplénicas. Si bien sólo una pequeña fracción de la sangre utiliza la vía «abierta», a lo largo del día toda la volemia atraviesa los cordones, donde es estrictamente revisada por los macrófagos.

El bazo tiene cuatro funciones que afectan a los estados patológicos:

1. **Fagocitosis de células sanguíneas y macropartículas.** Como se comentará al hablar de las anemias hemolíticas (v. capítulo 14), los eritrocitos sufren una deformación extrema durante su paso por los cordones hacia los sinusoides. En condiciones en las que la elasticidad del eritrocito esté disminuida, quedará atrapado en los cordones y será fagocitado con mayor facilidad por los macrófagos. Los macrófagos esplénicos también son responsables del «punteado» de los eritrocitos, proceso por el cual se escinden inclusiones como los cuerpos de Heinz y los cuerpos de Howell-Jolly, y se extraen partículas como bacterias de la sangre.
2. **Producción de anticuerpos.** Las células dendríticas de la vaina linfática periarterial atrapan los antígenos y los presentan a los linfocitos T. Los linfocitos T y B interactúan en los bordes de los folículos de pulpa blanca, dando lugar a la aparición de células

plasmáticas que segregan anticuerpos, que se encuentran principalmente en los senos de la pulpa roja. El bazo parece ser una fuente importante de anticuerpos dirigidos contra las plaquetas y eritrocitos en la púrpura trombocitopénica y la anemia inmunohemolítica de mecanismo inmunitario, que se comentan en el capítulo 14.

3. **Hematopoyesis.** La hematopoyesis esplénica se detiene normalmente antes del parto, pero puede reactivarse en caso de anemia grave. Como hemos visto, el bazo también es un lugar prominente de hematopoyesis extramedular en los trastornos mieloproliferativos, como la leucemia mieloide crónica.
4. **Secuestro de elementos sanguíneos formes.** El bazo normal contiene sólo 30-40 ml de eritrocitos, pero este volumen aumenta enormemente en caso de esplenomegalia. El bazo normal también alberga un 30-40% de la masa total de plaquetas del cuerpo. *En caso de esplenomegalia, hasta el 80-90% del total de plaquetas puede quedar secuestrado en los intersticios de pulpa roja, produciendo trombocitopenia.* De igual modo, el aumento de tamaño del bazo puede atrapar a los leucocitos y, por tanto, induce leucopenia.

Como la unidad de mayor tamaño del sistema mononuclear fagocítico, el bazo se afecta en todas las inflamaciones sistémicas, trastornos hematopoyéticos generalizados y muchos trastornos metabólicos. En cada caso, el bazo aumenta de tamaño (*esplenomegalia*), que es la principal manifestación de los trastornos de este órgano. Raramente es la localización primaria de la enfermedad. *La insuficiencia esplénica por esplenectomía o autoinfartos (como en la enfermedad falciforme) tiene una manifestación clínica principal: el aumento de la susceptibilidad a sepsis por bacterias encapsuladas, como neumococos, meningococos y Haemophilus influenzae.* La pérdida de las funciones de filtración y producción de anticuerpos contribuye al aumento de riesgo de sepsis, que puede ser mortal. Todos los sujetos asplénicos deben vacunarse contra esos microorganismos para reducir el riesgo de esta trágica complicación.

Esplenomegalia

Cuando el aumento de tamaño es suficiente, se percibe una sensación de estorbo en el cuadrante superior izquierdo y, al presionar el estómago, produce molestias después de comer. Además, el aumento de tamaño causa un síndrome conocido como *hiperesplenismo*, que se caracteriza por anemia, leucopenia y trombocitopenia, solas o en combinación. La causa más probable de las citopenias es el aumento del secuestro de los elementos formes y el consecuente aumento de la fagocitosis por los macrófagos esplénicos.

En la tabla 13-12 se incluye una relación de los principales trastornos asociados a la esplenomegalia. Prácticamente todas las afecciones mencionadas con esplenomegalia se han comentado en otros apartados. Quedan sólo algunas, que se consideran a continuación.

ESPLENITIS AGUDA INESPECÍFICA

El aumento de tamaño del bazo se produce con cualquier infección hematógena. La reacción esplénica inespecífica en esas infecciones se debe a los propios agentes microbiológicos y a las citocinas que se liberan dentro de la respuesta inmunitaria.

TABLA 13-12 Trastornos asociados a esplenomegalia

I. INFECCIONES

Esplenitis inespecífica de varias infecciones hematógenas
(en particular, endocarditis infecciosa)
Mononucleosis infecciosa
Tuberculosis
Fiebre tifoidea
Brucelosis
Citomegalovirus
Sífilis
Malaria
Histoplasmosis
Toxoplasmosis
Kala-azar
Tripanosomiasis
Esquistosomiasis
Leishmaniasis
Equinococosis

II. ESTADOS CONGESTIVOS RELACIONADOS CON LA HIPERTENSIÓN PORTAL

Cirrosis hepática
Trombosis de la vena porta o esplénica
Insuficiencia cardíaca

III. TRASTORNOS LINFOHEMATÓGENOS

Linfoma de Hodgkin
Linfomas no hodgkinianos y leucemias linfocíticas
Mieloma múltiple
Trastornos mieloproliferativos
Anemias hemolíticas

IV. AFECCIONES INMUNOLÓGICAS-INFLAMATORIAS

Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico

V. ENFERMEDADES POR DEPÓSITO

Enfermedad de Gaucher
Enfermedad de Niemann-Pick
Mucopolisacaridosis

VI. OTROS TRASTORNOS

Amiloidosis
Neoplasias y quistes primarios
Neoplasias secundarias

Morfología. El bazo está aumentado de tamaño (200-400 g) y es blando. Microscópicamente, la principal característica es la congestión aguda de la pulpa roja, que puede invadir y borrar prácticamente los folículos linfoides. A lo largo de la pulpa, tanto blanca como roja, se pueden ver normalmente neutrófilos, células plasmáticas y, en ocasiones, eosinófilos. A veces, los folículos de pulpa blanca pueden sufrir necrosis, en particular cuando el agente causal es un estreptococo hemolítico. Más raramente, se produce un absceso.

ESPLENOMEGALIA CONGESTIVA

La obstrucción crónica al flujo eferente venoso causa una forma de aumento de tamaño del bazo que se denomina *esplenomegalia congestiva*. La obstrucción venosa puede deberse a trastornos intrahepáticos que retrasan el drenaje venoso portal o que surgen de

trastornos extrahepáticos que presionan directamente las venas porta o esplénica. Todos esos trastornos provocarán, finalmente, hipertensión portal o en la vena esplénica. En la descompensación cardíaca que afecta al lado derecho del corazón se puede ver una *congestión venosa sistémica o central*, como podría ocurrir en la enfermedad valvular tricúspide o pulmonar, *cor pulmonale* crónico o después de una insuficiencia cardíaca izquierda. La congestión sistémica se asocia a un aumento de tamaño del bazo sólo moderado, que raramente supera los 500 g de peso.

La cirrosis hepática es la principal causa de *esplenomegalia congestiva masiva*. La fibrosis hepática en «chimenea» de la esquistosomiasis causa una esplenomegalia congestiva particularmente grave, mientras que la cicatrización fibrosa difusa de la cirrosis alcohólica y la cirrosis pigmentada también provocan aumentos de tamaño importantes. Otras formas de cirrosis causan esplenomegalia con menor frecuencia.

La esplenomegalia congestiva también se debe a la obstrucción de la vena porta o la vena esplénica extrahepáticas, que puede deberse a la *trombosis espontánea de la vena porta*, que normalmente se asocia a alguna enfermedad obstructiva intrahepática o inflamación de la vena porta (*pileflebitis*), por ejemplo, después de las infecciones intraperitoneales. La trombosis de la vena esplénica se puede deber a tumores infiltrantes que surgen en los órganos cercanos, como los carcinomas de estómago o páncreas.

Morfología. La congestión esplénica de larga evolución produce un aumento de tamaño importante (1.000-5.000 g). El órgano se ve firme y la cápsula está engrosada y fibrosa. Microscópicamente, la pulpa roja está congestionada al inicio del cuadro, pero con el tiempo se vuelve fibrótica y celular. La presión venosa portal elevada estimula el depósito de colágeno en la membrana basal de los sinusoides, que aparecen dilatados por la rigidez de sus paredes. La disminución resultante de la velocidad del flujo sanguíneo desde los cordones hacia los sinusoides prolonga la exposición de las células sanguíneas a los macrófagos, dando lugar a su destrucción excesiva (hiperesplenismo).

INFARTOS ESPLÉNICOS

Los infartos esplénicos son lesiones frecuentes causadas por la oclusión de la arteria esplénica mayor o cualquiera de sus ramas. El bazo, junto con los riñones y el cerebro, se clasifica como una de las localizaciones más frecuentes en las que se alojan los trombos. En los bazos de tamaño normal, los infartos se deben especialmente a embolias que surgen del corazón. Los infartos pueden ser pequeños o grandes, únicos o múltiples, o incluso pueden afectar a todo el órgano. Normalmente son blandos, excepto en sujetos con endocarditis infecciosa de las válvulas mitral o aórtica, en cuyo caso es frecuente encontrar infartos sépticos. Los infartos también son frecuentes en los bazos muy grandes, con independencia de su causa, presumiblemente porque el aporte de sangre es tenue y se compromete con facilidad.

Morfología. Los infartos blandos son típicamente pálidos, con forma de cuña y de localización subcapsular. La cápsula

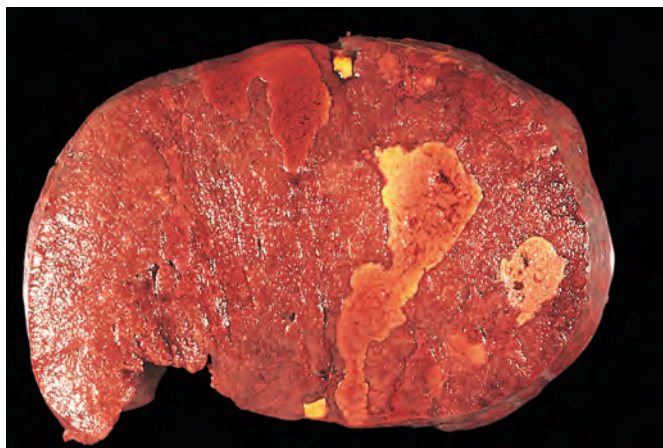


FIGURA 13-40 Infartos esplénicos. Se aprecian múltiples infartos bien delimitados en este bazo, cuyo tamaño ha aumentado masivamente (2.820 g; normal: 150-200 g) por la hematopoyesis extramedular secundaria a un trastorno mieloproliferativo (mielofibrosis). Los infartos recientes son hemorrágicos, mientras que los más antiguos y más fibróticos son amarillos claros o grises claros.

que lo recubre está cubierta con fibrina (v. fig. 13-40). En los infartos sépticos, este aspecto se modifica por el desarrollo de una necrosis supurada. En el proceso de curación, a menudo se desarrollan grandes cicatrices deprimidas.

Neoplasias

La afectación neoplásica del bazo es rara, excepto en los tumores mieloides y linfoides que (como ya hemos comentado) a menudo causan esplenomegalia. En el bazo pueden surgir tumores benignos, como fibromas, osteomas, condromas, linfangiomas y hemangiomas.

De ellos, los linfangiomas y hemangiomas son los más frecuentes, a menudo de tipo cavernoso.

Anomalías congénitas

La ausencia completa de bazo es rara y normalmente se asocia a otras anomalías congénitas, como *situs inversus* y malformaciones cardíacas. La *hipoplasia* es un hallazgo más común.

Los *bazos accesorios* (esplenismo) son frecuentes. Se encuentran bazos accesorios únicos o múltiples en el 20-35% de los estudios *post mortem*. Son estructuras pequeñas esféricas histológica y funcionalmente idénticas al bazo normal. Se pueden encontrar en cualquier lugar dentro de la cavidad abdominal. Los bazos accesorios tienen una mayor importancia clínica en algunos trastornos hematológicos, como la esferocitosis hereditaria y la púrpura trombocitopénica inmune, en los que la esplenectomía es el tratamiento. Si se pasa por alto un bazo accesorio, se reduce o pierde completamente el beneficio terapéutico de la extracción del bazo definitivo.

Rotura

La rotura se precipita normalmente por un traumatismo cerrado. Con mucha menor frecuencia, se produce en ausencia aparente de un golpe. Estas «roturas espontáneas» nunca afectan a los bazos verdaderamente normales, sino que se producen por un daño físico menor en un bazo frágil por alguna afección subyacente. Las afecciones predisponentes más frecuentes son la mononucleosis infecciosa, malaria, fiebre tifoidea y neoplasias linfoides, que provocan un aumento de tamaño del bazo con rapidez, produciendo una cápsula fina y tensa que es susceptible de rotura. Este episodio es muy espectacular y, a menudo, precipita la hemorragia intraperitoneal, que debe tratarse urgentemente con esplenectomía para prevenir la muerte por la pérdida de sangre. La rotura es improbable en los bazos que aumentan de tamaño crónicamente, debido al efecto endurecedor de la fibrosis reactiva extensa.

TIMO



Un órgano enterrado antiguamente en la oscuridad, el timo se ha levantado con un papel estelar en la inmunidad celular (como se comenta con más detalle en el capítulo 6). En este momento nos centraremos en los trastornos que presenta la propia glándula.

El timo deriva embriológicamente del tercer arco faríngeo, inconstantemente también del cuarto. Al nacer, pesa entre 10 y 35 g. Su crecimiento continúa hasta la pubertad, cuando alcanza su peso máximo de 20-50 g, y posteriormente sufre una involución progresiva a poco más de 5-15 g en la tercera edad. El timo también puede involucionar en niños y adultos jóvenes en respuesta a una enfermedad grave y a la infección por el VIH.

El timo completamente desarrollado está formado por dos lóbulos fusionados bien encapsulados. Las extensiones fibrosas que

nacen desde la cápsula dividen cada lóbulo en numerosos lobulillos, cada uno de ellos con una capa cortical exterior que encierra la médula central. Hay distintos tipos de células que pueblan el timo, pero predominan las células epiteliales y los linfocitos T inmaduros. Las células epiteliales corticales periféricas son poligonales y tienen un citoplasma abundante con extensiones dendríticas que entran en contacto con las células adyacentes. Por el contrario, la zona de las células epiteliales de la médula está densamente poblada, a menudo confiriendo una forma fusiforme y con un citoplasma escaso que carece de prolongaciones interconectoras. Los remolinos de las células epiteliales medulares crean los *corpúsculos de Hassall*, con sus núcleos queratinizados característicos.

Como ya sabrá por lo que hemos comentado con anterioridad sobre el timo en relación con la inmunidad, las células progenitoras originarias de la médula migran hacia el timo y maduran a linfocitos T, que se exportan hacia la periferia, pero sólo cuando han sido educados en la «universidad del timo» para distinguir entre los antígenos propios y no propios. Durante la edad adulta, la producción de linfocitos T en el timo va disminuyendo lentamente a medida que el órgano se va atrofiando.

En el timo también se pueden encontrar macrófagos, células dendríticas, una población menor de B linfocitos, pocos neutrófilos y eosinófilos, y alguna célula mioide dispersa (de tipo muscular). Las células mioides son particularmente interesantes, porque se sospecha que participan en el desarrollo de la miastenia grave, un trastorno musculoesquelético de origen inmunitario.

Los cambios patológicos que se producen dentro del timo son escasos y se describen a continuación, mientras que los relacionados con la miastenia grave se comentan en el capítulo 27.

Trastornos del desarrollo

La *hipoplasia* o *aplasia del timo* se ve en el síndrome de DiGeorge, que se caracteriza por defectos importantes de la inmunidad celular y anomalías variables del desarrollo de la paratiroides que se asocian a hipoparatiroidismo. Como se comenta en el capítulo 5, el síndrome de DiGeorge se asocia a menudo a otros defectos del desarrollo dentro del síndrome de delección 22q11.

Los *quistes tímicos* aislados son lesiones poco frecuentes que normalmente se descubren accidentalmente en el estudio *post mortem* o durante la cirugía. Raramente exceden los 4 cm de diámetro, pueden ser esféricos o arborizantes, y están recubiertos por un epitelio estratificado o columnar. El contenido del líquido puede ser seroso o mucinoso, y a menudo se puede volver hemorrágico.

Aunque los quistes aislados no son clínicamente significativos, las masas neoplásicas del timo (de cualquier origen) comprimen y distorsionan el timo normal adyacente y causan la formación de quistes. Por lo tanto, ante la presencia de una lesión quística en el timo en un paciente sintomático, se debe iniciar una búsqueda minuciosa de una neoplasia, en particular un linfoma o un timoma.

Hiperplasia tímica

El término *hiperplasia tímica* es algo confuso, ya que normalmente se aplica a la aparición de centros germinales de linfocitos B en el timo, un signo que se denomina *hiperplasia folicular del timo*. Estos folículos de linfocitos B están presentes sólo en un pequeño número de timos normales. Aunque la hiperplasia folicular puede presentarse en una serie de afecciones inflamatorias e inmunitarias crónicas, es más frecuente en la miastenia grave, en la que se encuentra en el 65-75% de los casos (v. capítulo 27). En ocasiones se aprecian cambios similares en el timo en la enfermedad de Graves, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, artritis reumatoide y otros trastornos autoinmunitarios. En otros casos, un timo morfológicamente normal simplemente es más grande para la edad del paciente. Como hemos mencionado, el tamaño del timo es muy variable, y se desconoce si este aumento representa una verdadera hiperplasia o es solamente una variante de la normalidad. El principal interés de esta forma de «hiperplasia» del timo es que puede confundirse radiológicamente con un timoma, causando procedimientos quirúrgicos innecesarios.

Timomas

En el timo pueden surgir varias neoplasias: tumores de células germinales del timo, linfomas, carcinoides y otros, pero la *denominación «timoma» se limita a los tumores de las células epiteliales del timo*. Estos tumores también contienen linfocitos T inmaduros benignos (timocitos).

La OMS ha creado un sistema de clasificación basado en la histología de los timomas, pero su utilidad clínica sigue siendo incierta. Por el contrario, usamos una clasificación que se basa en las características pronósticas más importantes, el estadio quirúrgico y la presencia o ausencia de características citológicas claras de malignidad. En este sistema simple sólo hay tres subtipos histológicos:

- Tumores citológicamente benignos y no invasivos
- Tumores citológicamente benignos, pero invasivos o metastásicos
- Tumores citológicamente malignos (carcinoma del timo)

En todas las categorías, los tumores se presentan normalmente en adultos mayores de 40 años de edad. Los timomas son raros en los niños. Ambos sexos se afectan por igual. La mayoría de ellos surgen en la zona anterosuperior del mediastino, pero en ocasiones se presentan en el cuello, el tiroides, el hilio pulmonar u otros lugares. Son infrecuentes en el mediastino posterior. Los timomas causan el 20-30% de los tumores del mediastino anterosuperior, que también es la localización de algunos linfomas.

Morfología. Macroscópicamente, los timomas son masas lobuladas, firmes, grises o blancas, que pueden medir hasta 15-20 cm. A veces muestran áreas de necrosis quística y calcificación. La mayoría de ellos son encapsulados, pero el 20-25% de los tumores penetra en la cápsula e infiltra en los tejidos y estructuras peritímicos.

Los timomas no invasivos están formados con mayor frecuencia por células epiteliales de tipo medular o una mezcla de células epiteliales medulares y corticales. Las células epiteliales medulares son alargadas o fusiformes (fig. 13-41A). Es normal ver un infiltrado escaso de timocitos que, a menudo, recuperan el fenotipo de los timocitos medulares. En los timomas mixtos se observa la mezcla de células epiteliales poligonales corticales y un infiltrado más denso de timocitos. Los patrones medular y mixto son responsables de aproximadamente el 50% de todos los timomas. Los tumores que tienen una proporción sustancial de células epiteliales de tipo medular son normalmente no invasivos.

El timoma invasivo se refiere a un tumor que citológicamente es benigno, pero que es localmente invasivo. Esos tumores tienen muchas más probabilidades de metastatizar. Las células epiteliales son con mayor frecuencia de la variedad cortical, con abundante citoplasma y núcleos vesiculares redondeados (fig. 13-41B), normalmente mezcladas con numerosos timocitos. En algunos casos, las células neoplásicas muestran atipias, una característica que se correlaciona con la propensión a un comportamiento más agresivo. Esos tumores explican el 20-25% de todos los timomas. **Por definición, los timomas invasivos penetran a través de la cápsula en las estructuras circundantes.** La extensión de la invasión

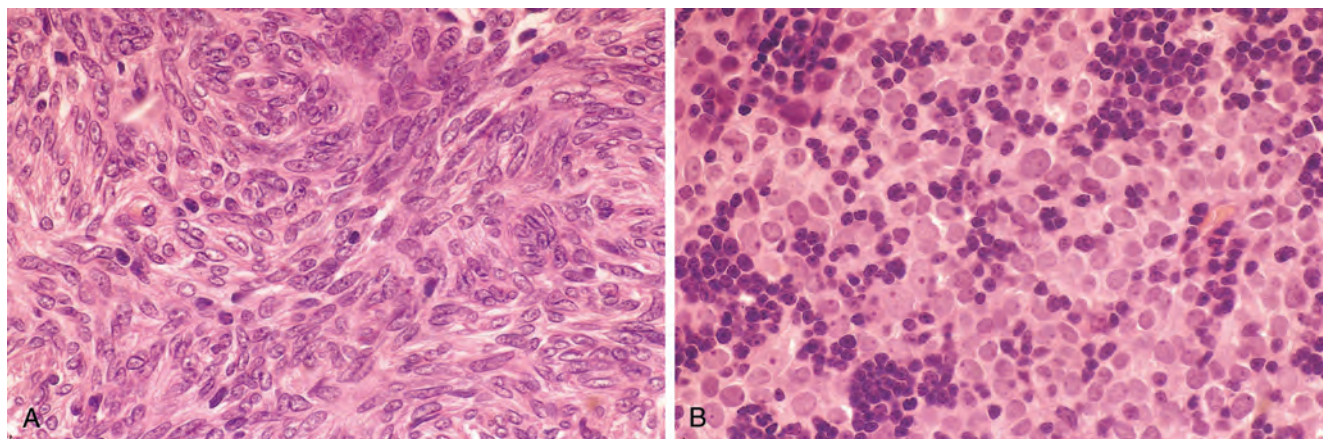


FIGURA 13-41 Timoma. **A.** Timoma benigno (tipo medular). Las células epiteliales neoplásicas se organizan en un patrón en remolinos y tienen núcleos blandos, ovalados o alargados, con nucléolos poco notorios. Sólo se aprecian algunas células linfoides pequeñas reactivas dispersas. **B.** Timoma maligno, tipo I. Las células epiteliales neoplásicas son poligonales y tienen núcleos ovalados blandos con nucléolos poco notorios. Se aprecian numerosas células linfoides pequeñas reactivas dispersas. El aspecto morfológico de este tumor es idéntico al de los timomas benignos de tipo cortical. No obstante, en este caso el tumor era localmente agresivo, invadiendo el pulmón y pericardio adyacentes.

se divide en varias etapas, que quedan fuera del ámbito de la presente obra. Cuando la invasión es mínima, la escisión logra una tasa de supervivencia a 5 años mayor del 90%, mientras que se reduce a menos del 50% si la invasión es extensa.

El **carcinoma del timo** representa el 5% de todos los timomas. Macroscópicamente, son masas carnosas, evidentemente invasivas, que a veces se acompañan por metástasis hacia otros lugares, como los pulmones. Microscópicamente, la mayoría son **carcinomas epidermoides**. La siguiente variante en frecuencia es el **carcinoma de tipo linfoepitelioma**, un tumor compuesto por sábanas de células con bordes indiferenciados que histológicamente son muy parecidos al carcinoma nasofaríngeo. El 50% de los carcinomas de tipo linfoepitelioma contienen genomas de VEB monoclonal, lo que concuerda con la función del VEB en su patogenia. Se han descrito otras variantes histológicas menos frecuentes de este carcinoma tímico; todas ellas muestran las atipias que se describen en otros carcinomas.

Características clínicas. Cerca del 40% de los timomas se presentan con síntomas que derivan de la opresión de las estructuras mediastínicas. Otro 30-45% se detectan cuando se evalúa a los pacientes con miastenia grave, y el resto se descubre casualmente durante los estudios radiológicos o la cirugía cardiotorácica. Además de la miastenia grave, otros trastornos autoinmunitarios asociados son la hipogammaglobulinemia, la aplasia eritrocitaria pura, la enfermedad de Graves, la anemia perniciosa, la dermatomiositis-polimiositis y el síndrome de Cushing. Aún se desconoce la causa de estas asociaciones, pero los timocitos que surgen en los timomas dan lugar a linfocitos T CD4+ y CD8+ con una vida más prolongada y los timomas corticales ricos en timocitos se asocian con mayor frecuencia a la enfermedad autoinmunitaria. Por tanto, parece probable que las anomalías en la selección o «educación» de los linfocitos T que maduran en el entorno de la neoplasia contribuyan al desarrollo de diversos trastornos autoinmunitarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dzierzak E, Speck NA: Of lineage and legacy: the development of mammalian hematopoietic stem cells. *Nat Immunol* 9:129, 2008.
2. Kiel MJ, Morrison SJ: Uncertainty in the niches that maintain haematopoietic stem cells. *Nat Rev Immunol* 8:290, 2008.
3. O'Malley DP: T-cell large granular leukemia and related proliferations. *Am J Clin Pathol* 127:850, 2007.
4. Mebius RE: Organogenesis of lymphoid tissues. *Nat Rev Immunol* 3:292, 2003.
5. Sagaert X et al: The pathogenesis of MALT lymphomas: where do we stand? *Leukemia* 21:389, 2007.
6. Jost PJ, Ruland J: Aberrant NF-kappaB signaling in lymphoma: mechanisms, consequences, and therapeutic implications. *Blood* 109:2700, 2007.
7. Polo JM, Melnick A: B-cell lymphoma 6 and the molecular pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma. *Curr Opin Hematol* 15:381, 2008.
8. Dorsett Y et al: A role for AID in chromosome translocations between c-myc and the IgH variable region. *J Exp Med* 204:2225, 2007.
9. Ramiro AR et al: Role of genomic instability and p53 in AID-induced cmyc-IgH translocations. *Nature* 440:105, 2006.
10. Pasqualucci L et al: Hypermutation of multiple proto-oncogenes in B-cell diffuse large-cell lymphomas. *Nature* 412:341, 2001.
11. Harris NL et al: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 17:3835, 1999.
12. Szczepanski T: Why and how to quantify minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia? *Leukemia* 21:622, 2007.
13. Nabhan C et al: Minimal residual disease in chronic lymphocytic leukaemia: is it ready for primetime? *Br J Haematol* 136:379, 2007.
14. Aster JC et al: Notch signaling in leukemia. *Annu Rev Pathol* 3:587, 2008.
15. Mullighan CG et al: Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 446:758, 2007.
16. Greaves MF et al: Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 102:2321, 2003.
17. Schultz KR et al: Risk- and response-based classification of childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a combined analysis of prognostic markers from the Pediatric Oncology Group (POG) and Children's Cancer Group (CCG). *Blood* 109:926, 2007.
18. Pfeifer H et al: Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 110:727, 2007.
19. Calin GA, Croce CM: Genomics of chronic lymphocytic leukemia microRNAs as new players with clinical significance. *Semin Oncol* 33:167, 2006.
20. Bouley J et al: New molecular markers in resistant B CLL. *Leuk Lymphoma* 47:791, 2006.

21. Endo T et al: BAFF and APRIL support chronic lymphocytic leukemia B-cell survival through activation of the canonical NF-kappaB pathway. *Blood* 109:703, 2007.
22. Alinari L et al: Alemtuzumab (Campath-1H) in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Oncogene* 26:3644, 2007.
23. Tsimberidou AM, Keating MJ: Richter's transformation in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 33:250, 2006.
24. Dave SS et al: Prediction of survival in follicular lymphoma based on molecular features of tumor-infiltrating immune cells. *N Engl J Med* 351:2159-2169, 2004.
25. Kuppers R: Prognosis in follicular lymphoma—it's in the microenvironment. *N Engl J Med* 351:2152, 2004.
26. Staudt LM, Dave S: The biology of human lymphoid malignancies revealed by gene expression profiling. *Adv Immunol* 87:163, 2005.
27. Abramson JS, Shipp MA: Advances in the biology and therapy of diffuse large B-cell lymphoma: moving toward a molecularly targeted approach. *Blood* 106:1164, 2005.
28. Parekh S et al: BCL6 programs lymphoma cells for survival and differentiation through distinct biochemical mechanisms. *Blood* 10:2067, 2007.
29. Phan RT et al: BCL6 interacts with the transcription factor Miz-1 to suppress the cyclin-dependent kinase inhibitor p21 and cell cycle arrest in germinal center B cells. *Nat Immunol* 6:1054, 2005.
30. Phan RT, Dalla-Favera R: The BCL6 proto-oncogene suppresses p53 expression in germinal-center B cells. *Nature* 432:635, 2004.
31. Hemann MT et al: Evasion of the p53 tumour surveillance network by tumour-derived MYC mutants. *Nature* 436:807, 2005.
32. Dave SS et al: Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma. *N Engl J Med* 354:2431, 2006.
33. Matsui W et al: Characterization of clonogenic multiple myeloma cells. *Blood* 103:2332, 2004.
34. Peacock CD et al: Hedgehog signaling maintains a tumor stem cell compartment in multiple myeloma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:4048, 2007.
35. Anderson KC: Targeted therapy of multiple myeloma based upon tumormicroenvironmental interactions. *Exp Hematol* 35:155, 2007.
36. Terpos E et al: Significance of macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1alpha) in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 46:1699, 2005.
37. Hjertner O et al: Bone disease in multiple myeloma. *Med Oncol* 23:431, 2006.
38. Bergsagel PL, Kuehl WM: Molecular pathogenesis and a consequent classification of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 23:6333, 2005.
39. Terpos E et al: Clinical implications of chromosomal abnormalities in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 47:803, 2006.
40. Zhan F et al: The molecular classification of multiple myeloma. *Blood* 108:2020, 2006.
41. Stewart AK, Fonseca R: Prognostic and therapeutic significance of myeloma genetics and gene expression profiling. *J Clin Oncol* 23:6339, 2005.
42. Rajkumar SV et al: Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol* 23:630, 2005.
43. Terpos E et al: The effect of novel anti-myeloma agents on bone metabolism of patients with multiple myeloma. *Leukemia*, 2007.
44. Kyle RA et al: Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 356:2582, 2007.
45. Kyle RA et al: Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 354:1362, 2006.
46. Kyle RA et al: A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 346:564, 2002.
47. Bergsagel PL, Kuehl WM: Chromosome translocations in multiple myeloma. *Oncogene* 20:5611, 2001.
48. Chiarle R et al: The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer* 8:11, 2008.
49. Sun SC, Yamaoka S: Activation of NF-kappaB by HTLV-I and implications for cell transformation. *Oncogene* 24:5952, 2005.
50. Schmitz R et al: Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 4:151, 2009.
51. Kuppers R, Brauner A: Reprogramming of the tumour B-cell phenotype in Hodgkin lymphoma. *Trends Immunol* 27:203, 2006.
52. Jungnickel B et al: Clonal deleterious mutations in the IkappaBalpha gene in the malignant cells in Hodgkin's lymphoma. *J Exp Med* 191:395, 2000.
53. Reid D et al: Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 23:6379, 2005.
54. Joos S et al: Classical Hodgkin lymphoma is characterized by recurrent copy number gains of the short arm of chromosome 2. *Blood* 99:1381, 2002.
55. de Bruijn MF, Speck NA: Core-binding factors in hematopoiesis and immune function. *Oncogene* 23:4238, 2004.
56. Scaglioni PP, Pandolfi PP: The theory of APL revisited. *Curr Top Microbiol Immunol* 313:85, 2007.
57. Kelly LM et al: PML/RARalpha and FLT3-ITD induce an APL-like disease in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:8283, 2002.
58. Falini B et al: Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. *Blood* 109:874, 2007.
59. Paschka P et al: Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 24:3904, 2006.
60. Corey SJ et al: Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Nat Rev Cancer* 7:118, 2007.
61. Campbell PJ, Green AR: The myeloproliferative disorders. *N Engl J Med* 355:2452, 2006.
62. Levine RL et al: Role of JAK2 in the pathogenesis and therapy of myeloproliferative disorders. *Nat Rev Cancer* 7:673, 2007.
63. Goldman JM, Melo JV: Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 349:1451, 2003.
64. Mullighan CG et al: BCR-ABL1 lymphoblastic leukaemia is characterized by the deletion of Ikaros. *Nature* 453:110, 2008.
65. Druker BJ et al: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 355:2408, 2006.
66. Melo JV, Barnes DJ: Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nat Rev Cancer* 7:441, 2007.
67. Vannucchi AM et al: Clinical profile of homozygous JAK2 617V > F mutation in patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Blood* 110:840, 2007.
68. Patel RK et al: Prevalence of the activating JAK2 tyrosine kinase mutation V617F in the Budd-Chiari syndrome. *Gastroenterology* 130:2031, 2006.
69. Jelinek J et al: JAK2 mutation 1849G > T is rare in acute leukemias but can be found in CMML, Philadelphia chromosome-negative CML, and megakaryocytic leukemia. *Blood* 106:3370, 2005.
70. Annels NE et al: Aberrant chemokine receptor expression and chemokine production by Langerhans cells underlies the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *J Exp Med* 197:1385, 2003.
71. Fleming MD et al: Coincident expression of the chemokine receptors CCR6 and CCR7 by pathologic Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 101:2473, 2003.

Trastornos de los eritrocitos y trastornos hemorrágicos

Anemias

Anemias por pérdida de sangre

Pérdida de sangre aguda

Pérdida de sangre crónica

Anemias hemolíticas

Esferocitosis hereditaria (EH)

Enfermedad hemolítica debida a defectos enzimáticos de los eritrocitos: deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

Enfermedad de células falciformes

Síndromes de talasemia

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Anemia hemolítica inmunitaria

Anemia hemolítica como consecuencia de un traumatismo en los eritrocitos

Anemias por descenso de la eritropoyesis

Anemias megaloblásticas

Anemia ferropénica

Anemia de la enfermedad crónica

Anemia aplásica

Aplasia eritrocitaria pura

Otras formas de fracaso medular

Policitemia

Trastornos hemorrágicos: diátesis hemorrágicas

Trastornos hemorrágicos causados por anomalías de las paredes de los vasos

Hemorragias relacionadas con el descenso del número de plaquetas: trombocitopenia

Púrpura trombocitopénica inmunitaria crónica

Púrpura trombocitopénica inmunitaria aguda

Trombocitopenia medicamentosa

Trombocitopenia asociada al VIH

Microangiopatías trombóticas: púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome urémico hemolítico (SUH)

Trastornos hemorrágicos relacionados con funciones plaquetarias defectuosas

Diátesis hemorrágicas relacionadas con anomalías en los factores de coagulación

Complejo factor VIII-vWF

Enfermedad de von Willebrand

Hemofilia A (deficiencia de factor VIII)

Hemofilia B (enfermedad de Christmas, deficiencia del factor IX)

Coagulación intravascular diseminada (CID)

En este capítulo consideraremos en primer lugar las enfermedades de los eritrocitos. Entre ellas, las más importantes con diferencia son las anemias, estados con deficiencia de eritrocitos que en la mayoría de los casos no tienen una base neoplásica. Después, completaremos nuestra revisión de las enfermedades de la sangre comentando los principales trastornos hemorrágicos.

Anemias

La anemia se define como una reducción de la masa total de eritrocitos circulantes por debajo de los límites normales. La anemia reduce la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, provocando hipoxia tisular. En la práctica no es fácil medir la masa de los eritrocitos, y la anemia se diagnostica normalmente a partir de la

TABLA 14-1 Clasificación de la anemia según el mecanismo causante

Mecanismo	Ejemplos
PÉRDIDA DE SANGRE	
Pérdida de sangre aguda	Traumatismo
Pérdida de sangre crónica	Lesiones en tubo digestivo, trastornos ginecológicos*
AUMENTO DE LA DESTRUCCIÓN DE LOS ERITROCITOS (HEMÓLISIS)	
Defectos genéticos hereditarios	
Trastornos de la membrana de los eritrocitos	Esferocitosis hereditaria, eliptocitosis hereditaria
Deficiencias enzimáticas	
Deficiencias enzimáticas en la vía hexosa monofosfato	Deficiencia de G6PD, deficiencia de glutatión sintetasa
Deficiencias de enzimas glucolíticas	Deficiencia de piruvato cinasa, deficiencia de hexocinasa
Anomalías de la hemoglobina	
Síntesis de globina deficiente	Síndromes de talasemia
Globinas estructuralmente anormales (hemoglobinopatías)	Enfermedad de células falciformes, hemoglobinas inestables
Defectos genéticos adquiridos	
Deficiencia de glucoproteínas unidas al fosfatidilinositol	Hemoglobinuria paroxística nocturna
Destrucción mediada por anticuerpo	Enfermedad hemolítica del recién nacido (enfermedad del Rh), reacciones a transfusiones, medicamentosas, trastornos autoinmunitarios
Traumatismo mecánico	
Anemias hemolíticas microangiopáticas	Síndrome urémico hemolítico, coagulación intravascular diseminada, púrpura trombótica trombocitopénica
Hemólisis cardíaca traumática	Válvulas cardíacas defectuosas
Traumatismo físico repetitivo	Tocadores de bongos, corredores de maratón, karatecas
Infecciones de los eritrocitos	Malaria, babesiosis
Lesión tóxica o química	Sepsis por clostridios, veneno de serpiente, envenenamiento por plomo
Anomalías de los lípidos de la membrana	Abetalipoproteinemia, enfermedad hepatocelular grave
Secuestro	Hiperesplenismo
DESCENSO DE LA PRODUCCIÓN DE ERITROCITOS	
Defectos genéticos hereditarios	
Defectos que provocan depleción de las células germinativas	Anemia de Fanconi, defectos de la telomerasa
Defectos que afectan a la maduración de los eritroblastos	Síndromes de talasemia
Deficiencias nutricionales	
Deficiencias que afectan a la síntesis de ADN	Deficiencias de B ₁₂ y folatos
Deficiencias que afectan a la síntesis de hemoglobina	Anemia ferropénica
Deficiencia de eritropoyetina	Insuficiencia renal, anemia de la enfermedad crónica
Lesión de células progenitoras de mecanismo inmunitario	Anemia aplásica, aplasia eritrocitaria pura
Secuestro de hierro dependiente de la inflamación	Anemia de la enfermedad crónica
Neoplasias hematopoyéticas primarias	Leucemia aguda, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos (v. capítulo 13)
Lesiones medulares ocupantes de espacio	Neoplasias metastásicas, enfermedad granulomatosa
Infecciones de progenitores eritrocitarios	Infección por parvovirus B19
Mecanismo desconocido	Trastornos endocrinos, enfermedad hepatocelular

G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

*Causa de anemia más frecuente debida a la deficiencia de hierro, no hemorragias *per se*.

reducción del *hematócrito* (relación entre el volumen celular de los eritrocitos y el volumen total de sangre) y de la *concentración de hemoglobina* de la sangre hasta valores que se encuentran por debajo del intervalo normal. Esos valores se correlacionan con la masa de eritrocitos, excepto cuando se producen cambios en el volumen plasmático causados por la retención de líquidos o deshidratación.

Hay muchas clasificaciones de la anemia. Seguiremos una de ellas, que se basa en el mecanismo causante. Se presenta en la tabla 14-1. Un segundo procedimiento que resulta útil en la clínica clasifica la anemia conforme a las alteraciones en la morfología de los eritrocitos, que a menudo indica unas causas particulares. Las características morfológicas que aportan las claves etiológicas son el tamaño de los eritrocitos (normocítica, microcítica o macrocítica), el grado de hemoglobinización, que se refleja en el color de los eritrocitos (normocrómica o hipocrómica), y su forma. En general, las anemias microcíticas e hipocrómicas se deben a trastornos de la síntesis de hemoglobina (más a menudo, por deficiencia de hierro), mientras que las anemias macro-

cíticas derivan de anomalías que deterioran la maduración de los precursores eritroides en la médula ósea. Las anemias normocrómicas y normocíticas tienen diversas etiologías. En algunas de esas anemias, algunas anomalías específicas de la forma de los eritrocitos (que se aprecian mejor por la inspección visual de los frotis periféricos) proporcionan una clave importante sobre la causa. Los demás índices también se pueden evaluar cualitativamente en el frotis, pero en los laboratorios clínicos se realizan mediciones precisas con instrumental especializado. Los índices eritrocitarios más útiles son los siguientes:

- **Volumen corpuscular medio:** volumen medio de un eritrocito expresado en femtolitros (fl)
- **Hemoglobina corpuscular media:** contenido medio (masa) de hemoglobina por eritrocito, expresado en picogramos
- **Concentración de hemoglobina corpuscular media:** concentración media de hemoglobina en un volumen dado eritrocitos, expresado en gramos por decilitro

TABLA 14-2 Intervalos de referencia de los eritrocitos en los adultos*

Mediciones (unidades)	Varones	Mujeres
Hemoglobina (g/dl)	13,6-17,2	12-15
Hematócrito (%)	39-49	33-43
Recuento de eritrocitos ($\times 10^6/\mu\text{l}$)	4,3-5,9	3,5-5
Recuento de reticulocitos (%)	0,5-1,5	
Volumen corpuscular medio (fl)	82-96	
Hemoglobina corpuscular media (pg)	27-33	
Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dl)	33-37	
Amplitud de la distribución eritrocitaria	11,5-14,5	

*Los intervalos de referencia varían entre laboratorios. Para interpretar los resultados de un análisis deben usarse siempre los intervalos de referencia del laboratorio que efectúa el análisis.

- **Amplitud de la distribución eritrocitaria:** coeficiente de variación del volumen eritrocitario

Los intervalos de referencia de los índices eritrocitarios para adultos se resumen en la tabla 14-2.

Sea cual sea la causa, una anemia suficientemente intensa provoca un determinado cuadro clínico. Los pacientes tienen un aspecto pálido. La debilidad, el malestar y una fatigabilidad fácil son quejas habituales. El descenso del contenido de oxígeno de la sangre circulante provoca disnea con el ejercicio leve. La hipoxia puede causar cambios grasos en hígado, miocardio y riñón. Si los cambios grasos del miocardio son suficientemente intensos, se puede desarrollar insuficiencia cardíaca que complica la hipoxia tisular causada por la deficiencia de O_2 en sangre. En ocasiones, la hipoxia miocárdica se manifiesta como angina de pecho, en particular cuando complica una enfermedad arterial coronaria preexistente. Con la pérdida de sangre aguda y shock aparecen oliguria y anuria como consecuencia de la hipoperfusión renal. La hipoxia del sistema nervioso central causa cefalea, visión borrosa y debilidad.

ANEMIAS POR PÉRDIDA DE SANGRE

Pérdida de sangre aguda

Los efectos de la pérdida de sangre aguda se deben principalmente a la pérdida de volumen intravascular, que, si es masiva, provoca colapso cardiovascular, shock y muerte. El cuadro clínico depende de la velocidad de la hemorragia y de si es externa o interna. Si el paciente sobrevive, el volumen de sangre se restaura con rapidez por el desplazamiento intravascular de agua desde el compartimento del líquido intersticial. Este desplazamiento de líquido da lugar a hemodilución y al descenso del hematócrito. La reducción de la oxigenación aumenta la secreción de eritropoyetina desde el riñón, lo que estimula la proliferación de los progenitores eritroides comprometidos (UFC-E) en la médula (v. fig. 13-1). Se tardan unos 5 días para que la progenia de esos UFC-E madure y aparezca como eritrocitos recién liberados (reticulocitos) en sangre periférica. El hierro de la hemoglobina es recapturado si los eritrocitos se extravasan hacia los tejidos, mientras que las hemorragias intestinales o hacia el exterior del cuerpo provocan pérdida de hierro y posible deficiencia de hierro, lo que puede impedir que se restaure el recuento normal de eritrocitos.

Una hemorragia significativa da lugar a cambios predecibles en sangre que afectan no sólo a los eritrocitos, sino también a los leucocitos y plaquetas. Si la hemorragia es suficientemente masiva para provocar el descenso de la presión arterial, la liberación compensatoria de hormonas adrenérgicas moviliza los granulocitos desde la reserva marginal y da lugar a leucocitosis (v. fig. 13-2). Inicialmente, los eritrocitos parecen tener un tamaño y un color normales (normocítica, normocrómica). Sin embargo, a medida que la producción medular aumenta, se produce un incremento llamativo del recuento de reticulocitos (reticulocitosis), que alcanza el 10-15% después de 7 días. Los reticulocitos tienen un tamaño mayor que los eritrocitos normales (macrocytes) y un citoplasma policromatófilo azul-rojo. Las primeras fases de la recuperación tras la pérdida de sangre también se acompañan de trombocitosis, que es consecuencia del incremento de la producción de plaquetas.

Pérdida de sangre crónica

La pérdida de sangre crónica induce anemia sólo cuando la velocidad de la pérdida es mayor que la capacidad regenerativa de la médula o cuando las reservas de hierro están deplecionadas y aparece anemia ferropénica. Este aspecto se comenta más adelante.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Las anemias hemolíticas comparten las siguientes características:

- Destrucción prematura de los eritrocitos y acortamiento de la vida de los eritrocitos por debajo de los 120 días normales
- Elevación de las concentraciones de eritropoyetina e incremento compensador de la eritropoyesis
- Acumulación de los productos de degradación de la hemoglobina liberados por la degradación de los eritrocitos derivados de la hemoglobina

La destrucción fisiológica de los eritrocitos senescentes tiene lugar en los fagocitos mononucleares, que son abundantes en el bazo, hígado y médula ósea. Este proceso parece desencadenarse por los cambios dependientes de la edad en las proteínas de superficie de los eritrocitos, lo que provoca su reconocimiento y fagocitosis.¹ En la inmensa mayoría de las anemias hemolíticas, la destrucción prematura de los eritrocitos también se produce dentro de los fagocitos, un fenómeno que se denomina *hemólisis extravascular*. Si es persistente, la hemólisis extravascular provoca hiperplasia de los fagocitos manifestada por grados variables de *esplenomegalia*.

La hemólisis extravascular se debe normalmente a alteraciones que hacen que el eritrocito sea menos deformable. Se necesitan cambios de forma muy extremos para que los eritrocitos naveguen con éxito entre los sinusoides esplénicos. La menor capacidad de deformación dificulta este tránsito, provocando el secuestro y fagocitosis de los eritrocitos dentro de los cordones. Sea cual sea la causa, el cuadro clínico principal de la hemólisis extravascular consiste en: 1) anemia; 2) esplenomegalia, y 3) ictericia. Es inevitable que parte de la hemoglobina se escape de los fagocitos, provocando en el plasma descensos variables de haptoglobina, una α_2 -globulina que se une a la hemoglobina libre y previene su excreción en orina. Como gran parte de la destrucción patológica de los eritrocitos tiene lugar en el bazo, la esplenectomía tiene resultados favorables en los sujetos con hemólisis extravascular.

Con menor frecuencia, predomina la *hemólisis intravascular*. La hemólisis intravascular de los eritrocitos puede deberse a una lesión mecánica, a la fijación del complemento, parásitos intracelulares (como la *malaria falciparum*, v. capítulo 8) o factores tóxicos exóge-

nos. Las causas de la lesión mecánica consisten en un traumatismo causado por válvulas cardíacas, estrechamiento trombótico de la microcirculación o un traumatismo físico repetitivo (p. ej., corredores de maratón y músicos que tocan los bongos). La fijación del complemento tiene lugar en varias situaciones en las que los anticuerpos reconocen y se unen a los antígenos eritrocitarios. El ejemplo de la lesión tóxica es la sepsis por clostridios, que es consecuencia de la liberación de enzimas que digieren la membrana de los eritrocitos.

Con independencia del mecanismo, la *hemólisis intravascular se manifiesta por*: 1) anemia; 2) hemoglobinemia; 3) hemoglobinuria; 4) hemosiderinuria, y 5) ictericia. Las grandes cantidades de hemoglobina libre liberada de los eritrocitos lisados se unen rápidamente a la haptoglobina, produciendo un complejo que se elimina con rapidez mediante fagocitos mononucleares. La hemoglobina libre se oxida a metahemoglobina, que tiene color marrón, a medida que se agota la haptoglobina sérica. Las células del túbulo proximal renal reabsorben y catabolizan gran parte de la hemoglobina y la metahemoglobina filtradas, pero una parte se elimina por la orina confiriendo un color rojo o marrón. El hierro liberado de la hemoglobina puede acumularse dentro de las células del túbulo, provocando hemosiderosis. Simultáneamente, los grupos hemoderivados de los complejos hemoglobina-haptoglobina se catabolizan para dar lugar a bilirrubina dentro de los fagocitos mononucleares, provocando ictericia. A diferencia de la hemólisis extravascular, no se ve esplenomegalia.

En todos los tipos de anemias hemolíticas no complicadas, el exceso de bilirrubina sérica no se conjuga. El nivel de hiperbilirrubinemia depende de la capacidad funcional del hígado y de la tasa de hemólisis. Cuando el hígado es normal, la ictericia raramente es intensa. El exceso de bilirrubina excretada por el hígado hacia el tubo digestivo provoca el aumento de formación y la excreción fecal de urobilina (v. capítulo 18) y, a menudo, también la formación de litiasis biliar derivada de los pigmentos hemo.

Morfología. En las anemias hemolíticas se ven ciertos cambios, sea cual sea la causa o el tipo. La anemia y el descenso de la tensión tisular de oxígeno desencadenan la producción de eritropoyetina, lo que estimula la diferenciación eritroide y provoca la aparición de un **mayor número de precursores eritroides (normoblastos) en la médula** (fig. 14-1). El incremento compensador de la eritropoyesis da lugar a una **reticulocitosis prominente en sangre periférica**. La fagocitosis de los eritrocitos provoca hemosiderosis, que es más pronunciada en bazo, hígado y médula ósea. Si la anemia es importante, puede aparecer hematopoyesis extramedular en el hígado, bazo y ganglios linfáticos. Con la hemólisis crónica, la excreción biliar elevada de la bilirrubina favorece la formación de litiasis biliar pigmentada (colelitiasis).

Las anemias hemolíticas se pueden clasificar de varias formas, en este caso las clasificaremos según los mecanismos subyacentes (v. tabla 14-1). Comenzaremos con un comentario sobre las principales formas hereditarias de anemia hemolítica, para comentar después las formas adquiridas, que son más frecuentes o de interés fisiopatológico particular.

Esferocitosis hereditaria (EH)

Este trastorno hereditario se debe a defectos intrínsecos del esqueleto de la membrana de los eritrocitos que les confiere una forma esférica,

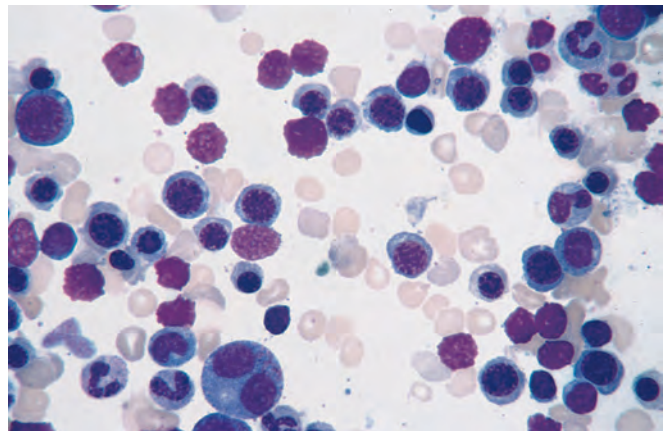


FIGURA 14-1 Frotis medular de un paciente con anemia hemolítica. La médula muestra un número muy aumentado de progenitores eritroides en fase de maduración (normoblastos). (Por cortesía del Dr. Steven Kroft, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

*menos deformable y más vulnerable al secuestro y destrucción en el bazo.*² La prevalencia de la EH es máxima en el norte de Europa, donde se describen tasas de 1 por 5.000 habitantes. Se detecta un patrón de herencia autosómica dominante en el 75% de los casos. El resto de los pacientes tiene una forma de la enfermedad que depende de la herencia de dos defectos diferentes (un estado conocido como heterocigosidad compuesta).

Patogenia. La notable elasticidad y durabilidad del eritrocito normal se atribuyen a las propiedades fisicoquímicas del esqueleto especializado de la membrana (fig. 14-2), que se encuentra en estrecha aposición de la superficie interna de la membrana plasmática. Su componente proteico principal, la espectrina, consta de dos cadenas polipeptídicas, α y β , que forman heterodímeros flexibles entrelazados (helicoideos). Las regiones de la «cabeza» de los dímeros de espectrina se asocian a sí mismas para formar tetrámeros, mientras que las «colas» se asocian a oligómeros de actina. Cada oligómero de actina puede unirse a varios tetrámeros de espectrina, creando, por lo tanto, un esqueleto bidimensional de espectrina-actina que se conecta a la membrana celular mediante dos interacciones distintas. La primera, relacionada con las proteínas anquirina, la banda 4.2, une la espectrina al transportador de iones transmembrana, la banda 3. La segunda, relacionada con la proteína 4.1, une la «cola» de espectrina a otra proteína transmembrana, la glucoforina A.

La EH se debe a diversas mutaciones que provocan la falta de algunos componentes del esqueleto de la membrana. Como consecuencia de esas alteraciones, la vida de los eritrocitos afectados disminuye como media entre 10 y 20 días respecto a los 120 días normales. Las mutaciones patogénicas más frecuentes afectan a la anquirina, la banda 3, la espectrina o la banda 4.2, las proteínas implicadas en la primera de las dos interacciones de anclaje, presumiblemente porque este complejo es particularmente importante estabilizando la bicapa lipídica. La mayoría de las mutaciones provocan desplazamientos en el marco de lectura o introducen codones prematuros de interrupción, de manera que el alelo mutado no puede producir ninguna proteína. La síntesis defectuosa de la proteína afectada reduce el montaje del esqueleto en su conjunto y disminuye la densidad de los componentes del esqueleto de la membrana. La heterocigosidad compuesta de los dos alelos defectuosos da lugar, comprensiblemente, a una deficiencia más intensa del esqueleto de la membrana. Los eritrocitos jóvenes de la EH tienen una forma normal, pero la deficiencia del esqueleto de la membrana reduce la estabilidad de la bicapa lipídica, provocando

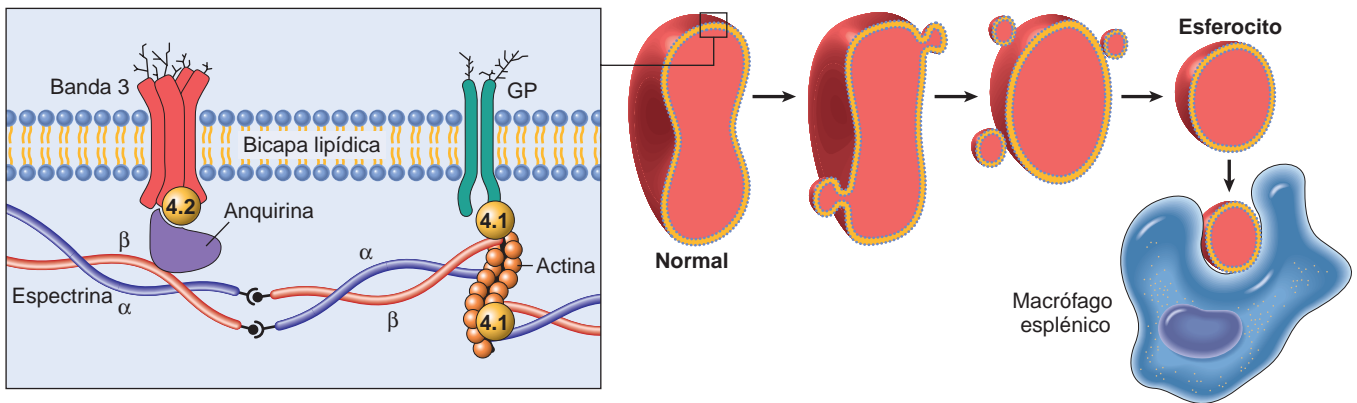


FIGURA 14-2 Función del esqueleto de la membrana de los eritrocitos en la esferocitosis hereditaria. En la imagen de la izquierda se muestra la organización normal de las principales proteínas del esqueleto de la membrana de los eritrocitos. Varias mutaciones que afectan a la α -espectrina, β -espectrina, anquirina, banda 4.2 o banda 3 que debilitan las interacciones entre esas proteínas hacen que los eritrocitos pierdan fragmentos de la membrana. Para acomodarse en el cambio resultante de la relación entre la superficie y el volumen, esas células adoptan una forma esférica. Las células esferocíticas tienen una menor capacidad de deformación que las normales y, por tanto, quedan atrapadas en los cordones esplénicos, donde son fagocitadas por los macrófagos. GP, glucoporfina.

la pérdida de los fragmentos de la membrana a medida que los eritrocitos envejecen en la circulación. La pérdida de la membrana en relación con el citoplasma «fuerza» a las células a adoptar el diámetro más pequeño posible para un volumen dado, es decir, una esfera.

Los efectos de la esplenectomía, invariablemente beneficiosos, demuestran que el bazo tiene una función esencial en la pérdida prematura de los esferocitos. Las funciones de los eritrocitos esferocíticos están bastante bien definidas. En la vida de los esferocitos inflexibles y corpulentos, el bazo es el villano. Los eritrocitos normales deben sufrir una deformación extrema para abandonar los cordones de Billroth y entrar en los sinusoides. Debido a su forma esferoidal y a su menor capacidad de deformación, los infelices esferocitos quedan atrapados en los cordones esplénicos, donde constituyen una comida feliz para los fagocitos. El entorno del bazo también exagera en cierta medida la tendencia de los eritrocitos de la EH a perder la membrana junto a los iones K^+ y H_2O . Como causas que contribuyen a estas anomalías se han propuesto la exposición prolongada del bazo (eritrostasis), la depleción de glucosa de los eritrocitos y el descenso del pH de los eritrocitos (fig. 14-3). Después de la esplenectomía, los esferocitos persisten, pero se corrige la anemia.

Morfología. El signo morfológico más específico es la **esferocitosis**, evidente en los frotis como eritrocitos anormalmente pequeños de tinción oscura (hipercrómicos) que carecen de una zona más pálida (fig. 14-4). La esferocitosis es característica, pero no patognomónica, ya que hay otras formas de pérdida de la membrana, como las anemias hemolíticas autoinmunitarias, que también causan la formación de esferocitos. Otras características son comunes a todas las anemias hemolíticas, como son la reticulocitosis, la hiperplasia medular eritroide, la hemosiderosis y la ictericia leve. La colelitiasis (litiasis pigmentada) se presenta en el 40-50% de los adultos afectados. El aumento de tamaño moderado del bazo es característico (500-1.000 g). En algunas otras anemias hemolíticas, el bazo está aumentado tanto o más sistemáticamente. La esplenomegalia es consecuencia de la congestión de los cordones de Billroth y del aumento del número de fagocitos que se necesita para eliminar la esferocitosis.

Características clínicas. El diagnóstico se basa en la historia familiar, los signos hematológicos y la analítica. En dos tercios de los casos, los eritrocitos son *anormalmente sensibles a la lisis osmótica* cuando se incuban en soluciones salinas hipotónicas, lo que causa la entrada de agua en los esferocitos, que tienen un escaso margen para la expansión. Los eritrocitos de la EH también tienen una *mayor concentración de hemoglobina corpuscular media* debido a la deshidratación causada por la pérdida de K^+ y H_2O .

El cuadro clínico característico consiste en *anemia, esplenomegalia e ictericia*. La intensidad de la EH es muy variable. En una pequeña minoría (principalmente, heterocigotos compuestos), la EH se presenta tras el parto con una ictericia importante y requiere transfusiones con intercambio. En el 20-30% de los casos, la enfermedad es tan

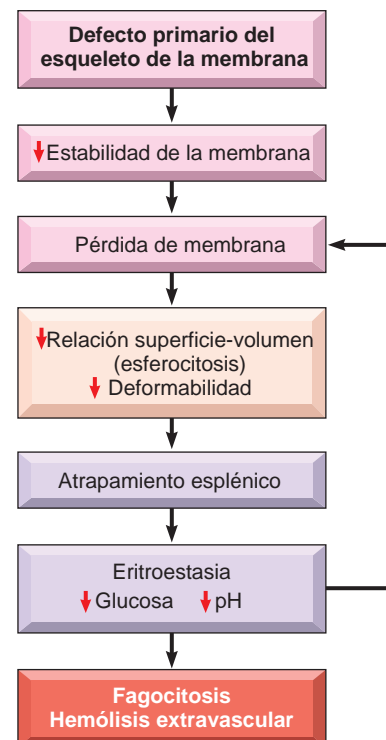


FIGURA 14-3 Fisiopatología de la esferocitosis hereditaria.

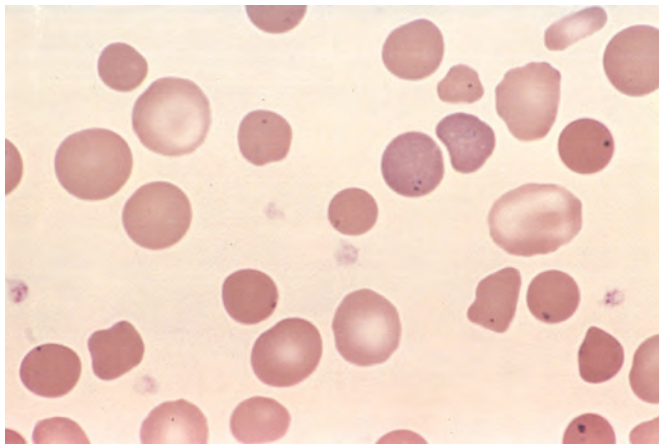


FIGURA 14-4 Esferocitosis hereditaria (frotis periférico). Obsérvese la anisocitosis y varios esferocitos de aspecto oscuro sin palidez central. También se aprecian cuerpos de Howell-Jolly (pequeños restos oscuros del núcleo) en los eritrocitos de este paciente con asplenia. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

leve que prácticamente es asintomática, y el descenso de la supervivencia de los eritrocitos se compensa con el aumento de la eritropoyesis. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los cambios compensatorios se quedan atrás, produciendo una anemia hemolítica crónica leve o moderada. El curso clínico, estable en general, a veces se ve salpicado de *crisis aplásicas*, desencadenadas normalmente por una infección aguda por parvovirus. El parvovirus infecta y mata los progenitores eritrocitarios, haciendo que cese la producción de eritrocitos hasta que comience una respuesta inmunitaria eficaz, normalmente en 1-2 semanas. Y, debido a la menor vida media de los eritrocitos en la EH, la interrupción de la eritropoyesis, aunque sea durante breves períodos de tiempo, provoca el empeoramiento brusco de la anemia. Las transfusiones se necesitan como soporte del paciente hasta que la respuesta inmunitaria elimine la infección. Las *crisis hemolíticas* se producen como consecuencia de episodios intercurrentes que aumentan la destrucción de los eritrocitos en el bazo (como la mononucleosis infecciosa). Estas crisis son clínicamente menos significativas que las crisis de aplasia. La litiasis biliar, que se detecta en muchos pacientes, también produce síntomas. La esplenectomía trata la anemia y sus complicaciones, pero comporta el riesgo de sepsis.

Enfermedad hemolítica debida a defectos enzimáticos de los eritrocitos: deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

El eritrocito es vulnerable a sufrir lesiones por oxidantes exógenos y endógenos. Las *anomalías del cortocircuito en la vía de la hexosa monofosfato o en el metabolismo del glutatión que se producen como consecuencia de la deficiencia o deterioro de la función enzimática reducen la capacidad de los eritrocitos de protegerse a sí mismos frente a las lesiones oxidativas y provocan la hemólisis*. La más importante de esas perturbaciones enzimáticas es la deficiencia hereditaria de la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD). La G6PD reduce el fosfato del dinucleótido de nicotinamida adenina (NADP) a NADPH, a la vez que oxida la glucosa-6-fosfato (fig. 14-5). La NADPH proporciona los equivalentes reductores necesarios para la conversión del glutatión oxidado a glutatión reducido, que protege frente a la lesión oxidante catalizando la degradación de compuestos como H_2O_2 (v. capítulo 1).

La deficiencia de G6PD es un rasgo recesivo ligado al X, por lo que el riesgo de enfermedad sintomática es mayor en los varones. Se conocen varios cientos de variantes genéticas de la G6PD, pero casi todas ellas son inocuas. Sólo dos variantes, designadas G6PD⁻ y G6PD mediterránea, causan la mayoría de las anemias hemolíticas clínicamente significativas. La G6PD⁻ está presente en el 10% de los negros americanos y la G6PD mediterránea, como su nombre indica, es prevalente en Oriente Medio. La elevada frecuencia de esas variantes en cada población parece ser consecuencia del efecto protector frente a la malaria por *Plasmodium falciparum*.³

Las variantes de G6PD asociadas a hemólisis provocan errores de plegamiento de la proteína, haciendo que sea más susceptible a la degradación proteolítica. Comparado con la variante más frecuente, G6PD B, la semivida de la G6PD⁻ se reduce moderadamente, mientras que en la G6PD mediterránea es muy anormal. Como los eritrocitos maduros no sintetizan proteínas nuevas, la actividad de las enzimas en la G6PD⁻ o G6PD mediterránea desciende con rapidez hacia niveles que son inadecuados para proteger frente al estrés oxidativo a medida que envejecen los eritrocitos. Por lo tanto, los eritrocitos mayores son mucho más propensos a la hemólisis que los más jóvenes.

La *hemólisis episódica, que es característica de la deficiencia de G6PD, se debe a causas que provocan estrés oxidativo*. Los desencadenantes más frecuentes son las *infecciones*, en las que los leucocitos activados producen radicales libres derivados del oxígeno. Muchas infecciones pueden desencadenar la hemólisis; entre las más frecuentes se cuentan la hepatitis vírica, la neumonía y la fiebre tifoidea. Las otras causas desencadenantes importantes son los *fármacos* y algunos *alimentos*. Los fármacos oxidantes implicados son numerosos, incluidos los antipalúdicos (primaquina y cloroquina), sulfonamidas, nitrofurantoínas y otros. Algunos fármacos provocan hemólisis sólo en sujetos con una variante mediterránea más grave. El alimento citado con mayor frecuencia es el haba, que genera oxidantes cuando se

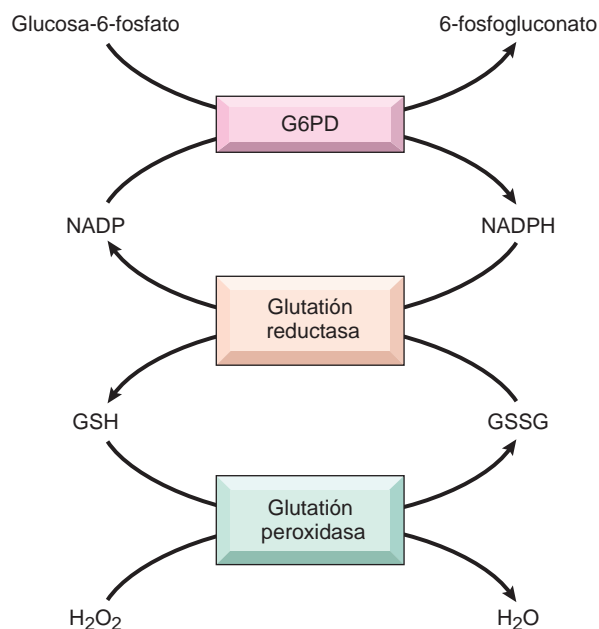


FIGURA 14-5 Función de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en la defensa frente a la lesión oxidativa. La eliminación de H_2O_2 , un oxidante potencial, depende de que el glutatión reducido (GSH) sea adecuado. Se genera mediante la acción de la forma reducida de la deshidrogenasa del dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH). La síntesis de NADPH depende de la actividad de la G6PD. GSSG, glutatión oxidado.

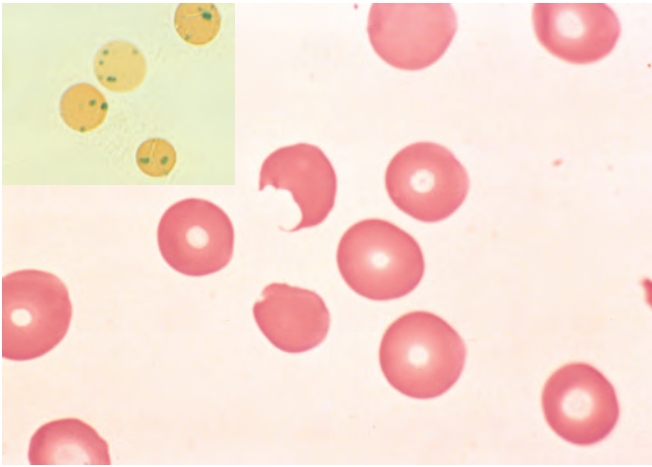


FIGURA 14-6 Deficiencia de G6PD: efecto de la exposición a fármacos oxidantes (frotis de sangre periférica). *Detalle*, eritrocitos con precipitados de globina desnaturalizada (cuerpos de Heinz) que se muestran con la tinción supravital. A media que los macrófagos esplénicos arrancan esas inclusiones, se producen las «células mordidas», como una que se ve en este frotis. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

metaboliza. El «fabismo» es endémico en la zona mediterránea, Oriente Medio y algunas partes de África, donde su consumo es prevalente. Con poca frecuencia, la deficiencia de G6PD se presenta como ictericia neonatal o anemia hemolítica crónica de bajo grado en ausencia de infección o desencadenantes ambientales desconocidos.

Los oxidantes provocan hemólisis tanto intravascular como extravascular en los sujetos con deficiencia de G6PD. La exposición de los eritrocitos con deficiencia de G6PD a niveles altos de oxidantes causa la formación de enlaces entre los grupos sulfhidrilo reactivos en las cadenas de globina, que se desnaturalizan y forman precipitados unidos a la membrana que se conocen como *Cuerpos de Heinz*. Se ven como inclusiones oscuras dentro de los eritrocitos teñidos violeta cristal (fig. 14-6). Los cuerpos de Heinz dañan la membrana lo suficiente para provocar hemólisis intravascular. Cuando el daño de la membrana es menos intenso, se reduce la capacidad de deformación de los eritrocitos. Cuando los eritrocitos cargados con los cuerpos de inclusión atraviesan los cordones esplénicos, los macrófagos arrancan los cuerpos de Heinz. Como consecuencia del daño de la membrana, algunas de esas células devoradas parcialmente conservan su forma anómala y parece que les han dado un mordisco (v. fig. 14-6). Otras células menos dañadas reversion a su forma esferocítica debido a la pérdida del área de la membrana. Las células mordidas y los esferocitos quedan atrapados en los cordones esplénicos, y se eliminan con rapidez por los fagocitos.

La hemólisis intravascular aguda, marcada por la anemia, la hemoglobinemia y la hemoglobinuria, comienza 2 o 3 días después de la exposición de los sujetos con deficiencia de G6PD a los oxidantes. La hemólisis tiende a ser mayor en sujetos con la variante G6PD mediterránea muy inestable. Como los eritrocitos más antiguos tienen mayor riesgo de lisis, el episodio es *autolimitado*, ya que la hemólisis cesa cuando sólo quedan los eritrocitos más jóvenes llenos de G6PD (incluso cuando continúe la agresión de un fármaco). La fase de recuperación se anuncia por la reticulocitosis. Como los episodios hemolíticos relacionados con la deficiencia de G6PD son intermitentes, no están presentes las características relacionadas con la hemólisis crónica (es decir, esplenomegalia, colestasis).

Enfermedad de células falciformes

La enfermedad de células falciformes es una hemoglobinopatía hereditaria frecuente que se presenta principalmente en sujetos de ascendencia africana. Se conocen varios cientos diferentes de hemoglobinopatías causadas por las mutaciones de los genes de la globina, pero sólo las asociadas a la enfermedad de células falciformes tienen una prevalencia suficiente en EE. UU. para merecerse un comentario. Como recordará, la hemoglobina es una proteína tetramérica compuesta por dos pares de cadenas de globina, cada una de ellas con su propio grupo hemo. Los eritrocitos adultos normales contienen principalmente HbA ($\alpha_2\beta_2$), junto a pequeñas cantidades de HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) y hemoglobina fetal (HbF; $\alpha_2\gamma_2$). La enfermedad de células falciformes se debe a una mutación puntual en el sexto codón de la β -globina que provoca la sustitución del residuo glutamato con un residuo valina. Las propiedades fisicoquímicas anormales de la hemoglobina falciforme resultante (HbS) son las responsables de la enfermedad.

Entre el 8 y el 10% de los afroamericanos, unos 2 millones de personas, son heterocigotos para la HbS, una afección normalmente asintomática que se conoce como rasgo de células falciformes. La descendencia de dos heterocigotos tiene 1 entre 4 posibilidades de ser homocigoto para la mutación falciforme, un estado que produce enfermedad sintomática de células falciformes. En estos sujetos, casi toda la hemoglobina de los eritrocitos es HbS ($\alpha_2\beta^s_2$). Hay 70.000 sujetos con enfermedad de células falciformes en EE. UU. En algunas poblaciones de África, la prevalencia de la heterocigosidad llega a ser del 30%. Esta alta frecuencia probablemente deriva de la protección que proporciona la HbS frente a la *malaria falciparum*.³

Patogenia. Las moléculas de HbS sufren polimerización cuando se desoxigenan. Inicialmente, el citosol de los eritrocitos se convierte de un líquido que fluye libremente en un gel viscoso a medida que se forman agregados de HbS. Al continuar la desoxigenación, las moléculas de HbS agregadas se organizan en fibras aciculares largas dentro de los eritrocitos, produciendo una forma falciforme distorsionada o en hoja de acebo.

La presencia de HbS es la responsable de las principales manifestaciones patológicas: 1) hemólisis crónica; 2) oclusiones microvasculares, y 3) daño tisular. Diversas variables afectan a la velocidad y grado de formación de las células falciformes:

- **Interacción de la HbS con los demás tipos de hemoglobina en la célula.** En los sujetos heterocigotos con rasgo de células falciformes, el 40% de la hemoglobina es HbS y el resto es HbA, lo que interfiere con la polimerización de la HbS. En consecuencia, los eritrocitos en los sujetos heterocigotos no tienen células falciformes, excepto en condiciones de hipoxia profunda. La HbF inhibe la polimerización de la HbS incluso más que la HbA, por tanto, los lactantes no muestran síntomas hasta que alcanzan los 5-6 meses de edad, cuando normalmente desciende la concentración de HbF. Sin embargo, en algunos sujetos, la expresión de la HbF se mantiene en niveles relativamente altos, una situación que se conoce como persistencia hereditaria de HbF; en esos casos, la enfermedad de células falciformes es mucho menos intensa. Otra variante de la hemoglobina es la HbC, en la cual la lisina se sustituye por glutamato en el sexto residuo de aminoácido de la β -globina. En las células HbSC, el porcentaje de HbS es del 50%, comparado con sólo el 40% en las células HbAS. Además, las células HbSC tienden a perder sal y agua y se deshidratan, con lo que aumenta la concentración intracelular de HbS. Ambos factores incrementan la tendencia de la HbS a formar polímeros. En consecuencia, los sujetos con HbS y HbC tienen un trastorno sintomático por la formación

de las células falciformes (que se denomina *enfermedad por HbSC*), pero es más leve que la enfermedad de células falciformes. El 2-3% de los negros americanos son heterocigotos asintomáticos de HbC y 1 de cada 1.250 sujetos tiene la enfermedad por HbSC.

- **Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM).** Las concentraciones más altas de HbS incrementan la probabilidad de que se produzcan la agregación y polimerización durante cualquier periodo dado de desoxigenación. Por lo tanto, la deshidratación intracelular, que incrementa la CHCM, facilita la formación de las células falciformes. Por el contrario, las afecciones que disminuyen la CHCM reducen la intensidad de la enfermedad. Esto sucede cuando el sujeto es homocigoto para la HbS, pero también tiene α -talasemia simultáneamente, lo que reduce la síntesis de Hb y provoca una enfermedad más leve.
- **El pH intracelular.** El descenso del pH reduce la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, con lo que aumenta la fracción de HbS desoxigenada en cualquier tensión dada de oxígeno y aumenta la tendencia de formación de las células falciformes.
- **Tiempo de tránsito de los eritrocitos a través de los lechos microvasculares.** Como comentaremos, gran parte de la patología de la enfermedad de células falciformes está relacionada con la oclusión vascular causada por la formación de las células falciformes dentro de los lechos microvasculares. El tiempo de tránsito en la mayoría de los lechos microvasculares normales es demasiado corto para que se produzca la agregación significativa de la HbS desoxigenada y, por tanto, la formación de las células falciformes queda limitada a los lechos microvasculares con tiempos de tránsito lentos. Los tiempos de tránsito son lentos en el bazo y la médula ósea normales, que están intensamente afectados en la enfermedad de células falciformes, y también en los lechos vasculares que están inflamados. Como recordará del capítulo 2, el movimiento de sangre a través de los tejidos inflamados es más lento debido a la adhesión de los leucocitos y eritrocitos a las células endoteliales activadas y al trasudado de líquido a través de los vasos con fugas. En consecuencia, los lechos vasculares inflamados son propensos a la formación de las células falciformes y oclusión de los vasos. Los eritrocitos falciformes pueden expresar niveles elevados de varias moléculas de adhesión que se han implicado en la unión a las células endoteliales.⁴⁻⁶ También hay indicios de que los eritrocitos falciformes inducen un cierto grado de activación endotelial,⁷ que puede estar relacionada con la adhesión de los y granulocitos, la hipoxia inducida por la oclusión vascular y otros daños.

La formación de las células falciformes causa un daño acumulativo en los eritrocitos, por varios mecanismos. A medida que crecen los polímeros de HbS, se hernian a través del esqueleto de la membrana y se protegen de la célula encerrada en una vaina tan sólo por una bicapa lipídica. Esta grave perturbación de la estructura de la membrana provoca la entrada de iones Ca^{2+} , que induce la formación de enlaces entre las proteínas de membrana y activa un canal iónico que permite la salida de K^+ y H_2O . Al repetirse los episodios de formación de las células falciformes, los eritrocitos se deshidratan cada vez más y se tornan densos y rígidos (fig. 14-7). Con el tiempo, las células que han sufrido los daños más graves se convierten en células falciformes terminales, irreversibles y ya no deformables, que retienen su forma falciforme incluso cuando están plenamente oxigenadas. La intensidad de la hemólisis se correlaciona con el porcentaje de células falciformes irreversibles, que son secuestradas con rapidez y eliminadas por los fagocitos mononucleares (hemólisis extravascular). Los eritrocitos falciformes también son frágiles mecánicamente, por lo que también se produce una cierta hemólisis intravascular.

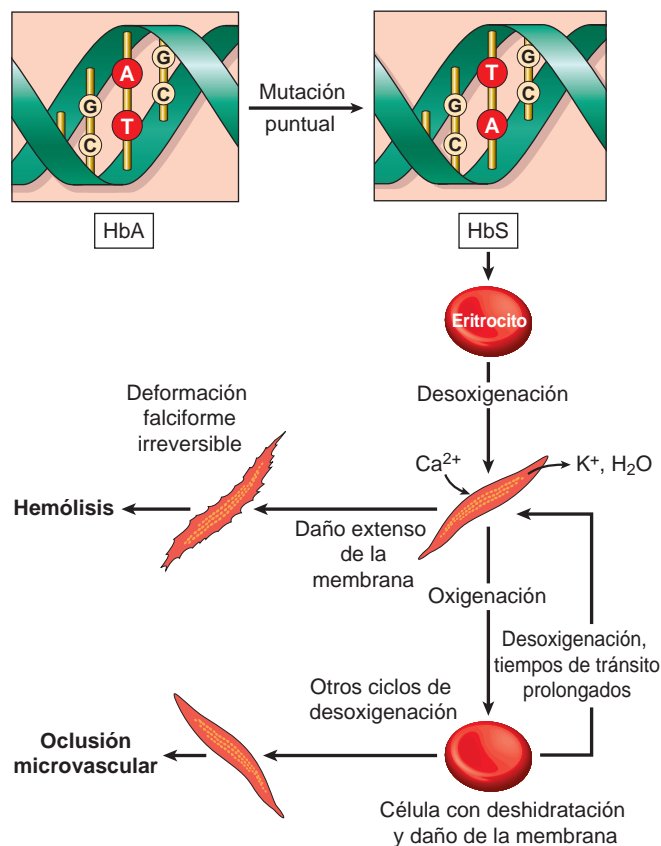


FIGURA 14-7 Fisiopatología de la enfermedad de células falciformes.

La patogenia de las *oclusiones microvasculares*, que son responsables del cuadro clínico más grave, no se conoce con tanto detalle. Las oclusiones microvasculares no están relacionadas con el número de células falciformes irreversibles en la sangre, aunque podría depender de un daño más sutil de la membrana de los eritrocitos y de otros factores, como la inflamación, que tiende a frenar o detener el movimiento de los eritrocitos a través de los lechos microvasculares (v. fig. 14-7). Como se ha mencionado anteriormente, los eritrocitos falciformes expresan niveles mayores de lo normal de las moléculas de adhesión y son pringosos. Los mediadores liberados de los granulocitos durante las reacciones inflamatorias estimulan la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales (v. capítulo 2) y mejoran la tendencia de los eritrocitos falciformes a quedar detenidos durante su recorrido por la microvasculatura. Una de las posibles funciones de las células inflamatorias se sospecha tras observar que el recuento de leucocitos se correlaciona con la frecuencia de las crisis de dolor y otras mediciones del daño tisular. El estancamiento de los eritrocitos dentro de los lechos vasculares inflamados da lugar a un aumento de la exposición a la tensión baja de oxígeno, formación de células falciformes y obstrucción vascular. Una vez comenzado, es fácil concebir cómo se cierra el círculo vicioso de formación de células falciformes, obstrucción, hipoxia y formación de más células falciformes. La depleción de óxido nítrico (ON) también participa en las oclusiones vasculares. La hemoglobina libre liberada de los eritrocitos falciformes lisados se puede unir al ON, un potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria, inactivándolo. Por lo tanto, el descenso del ON incrementa el tono vascular (estrechamiento de los vasos) y potencia la agregación plaquetaria, procesos ambos que contribuyen a la estasis de los eritrocitos, deformación falciforme y (en algunos casos) trombosis.

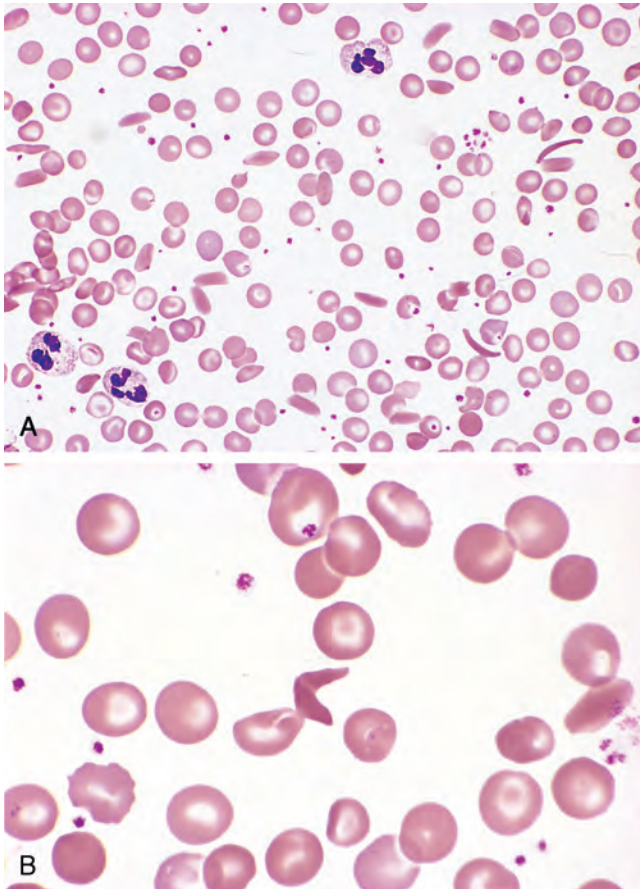


FIGURA 14-8 Enfermedad de células falciformes (frotis de sangre periférica). **A.** La imagen de bajo aumento muestra células falciformes, anisocitosis y poiquilicitosis. **B.** A mayor aumento, se muestra en el centro una célula con la deformación falciforme irreversible. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

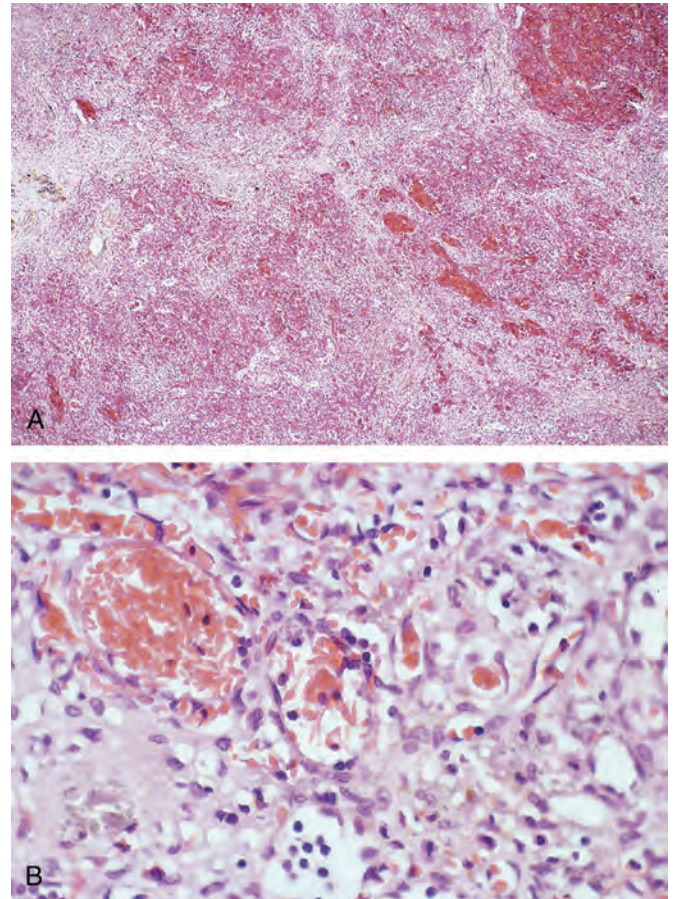


FIGURA 14-9 **A.** Bazo en la enfermedad de células falciformes (a bajo aumento). Los cordones de la pulpa roja y los sinusoides están intensamente congestionados. Entre las áreas congestionadas son evidentes algunas zonas pálidas de fibrosis que son consecuencia del daño isquémico. **B.** A gran aumento, los sinusoides esplénicos están dilatados y llenos de eritrocitos falciformes. (Por cortesía del Dr. Darren Wirthwein, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

Morfología. En la anemia de células falciformes florida, la sangre periférica muestra una cantidad variable de células falciformes irreversibles, reticulocitosis y dianocitos, que son consecuencia de la deshidratación de los eritrocitos (fig. 14-8). En algunos eritrocitos también se detectan cuerpos de Howell-Jolly (pequeños restos nucleares) debido a la asplenia (v. más adelante). La médula ósea es hiperplásica como consecuencia de la hiperplasia eritroide compensatoria. La expansión de la médula provoca la reabsorción ósea y la formación secundaria de hueso nuevo, lo que da lugar a pómulos prominentes y cambios en el cráneo que simulan un corte de pelo militar en las radiografías. También puede tener lugar hematopoyesis extramedular. El aumento de la degradación de la hemoglobina puede causar litiasis biliar pigmentada e hiperbilirrubinemia.

En la primera infancia, el bazo está aumentado hasta los 500 g por la congestión de la pulpa roja, debido al atrapamiento de los eritrocitos falciformes en los cordones y senos (fig. 14-9). No obstante, con el tiempo, la eritroestasia crónica provoca un infarto esplénico, fibrosis y disminución progresiva de volumen, de manera que en la adolescencia o inicio

de la edad adulta sólo queda una pequeña masa atrófica de tejido esplénico fibroso. Este proceso se denomina **autoesplenectomía** (fig. 14-10). Los infartos causados por las oclu-



FIGURA 14-10 Fragmento de bazo «autoinfartado» en la enfermedad de células falciformes. (Por cortesía del Dr. Dennis Burns and Dr. Darren Wirthwein, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

siones vasculares pueden tener lugar en muchos otros tejidos, como huesos, cerebro, riñón, hígado, retina y vasos pulmonares, produciéndose en este último caso un *cor pulmonale*. En los pacientes adultos, el estancamiento vascular de los tejidos subcutáneos provoca úlceras en las piernas, una complicación que es rara en niños.

Características clínicas. La enfermedad de células falciformes causa una anemia hemolítica de intensidad moderada (hematócrito del 18-30%) que se asocia a reticulocitosis, hiperbilirrubinemia y aparición de células falciformes irreversibles. Su evolución está salpicada por varias «crisis». Las *crisis vasooclusivas*, también denominadas *crisis de dolor*, son episodios de lesión hipóxica e infartos que causan un dolor intenso de la región afectada. Aunque la infección, la deshidratación y la acidosis (factores todos ellos que favorecen la formación de las células falciformes) pueden actuar como desencadenantes, en la mayoría de los casos no se identifica una causa predisponente. Las localizaciones afectadas con mayor frecuencia son huesos, pulmones, hígado, cerebro, bazo y pene. *En los niños, las crisis óseas dolorosas son muy frecuentes y, a menudo, difíciles de distinguir de la osteomielitis aguda.* Con frecuencia, se manifiestan como un síndrome de mano-pie o dactilitis de los huesos de las manos o pies, o ambos. El *síndrome torácico agudo* es un tipo particularmente peligroso de crisis vasooclusiva que afecta a los pulmones y que se presenta con fiebre, tos, dolor torácico e infiltrados pulmonares. La inflamación pulmonar (como puede ser la inducida por una simple infección) hace que el flujo sanguíneo sea más lento y «parecido al del bazo», provocando la formación de las células falciformes y la oclusión vascular. Este proceso compromete la función pulmonar, creando un ciclo potencialmente mortal de empeoramiento de la hipoxemia pulmonar y sistémica, formación de las células falciformes y oclusión vascular. Otras formas de obstrucción vascular, en particular el ictus, pueden pagar un peaje devastador. Como factores que contribuyen al ictus, se han propuesto la adhesión de los eritrocitos falciformes al endotelio vascular arterial y la vasoconstricción causada por la depleción de ON debido a la hemoglobina libre.⁸

Si bien las crisis oclusivas son la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad, hay algunos otros episodios agudos que complican la evolución. Las *crisis de secuestro* se presentan en niños con bazos intactos. El atrapamiento masivo de los eritrocitos falciformes provoca un aumento rápido del tamaño del bazo, hipovolemia y, a veces, shock. Estas complicaciones pueden ser mortales en muchos casos. La supervivencia de las crisis de secuestro y del síndrome torácico agudo requiere tratamiento con transfusiones de intercambio. Las *crisis de aplasia* derivan de la infección de los progenitores eritrocitarios por parvovirus B19, lo que provoca la interrupción transitoria de la eritropoyesis y el empeoramiento brusco de la anemia.

Además de esas crisis tan espectaculares, la hipoxia tisular crónica supone una carga sutil, pero importante. La hipoxia crónica es responsable del deterioro generalizado del crecimiento y desarrollo, así como del daño orgánico que afecta al bazo, corazón, riñones y pulmones. La formación de las células falciformes provocada por la hipertonia de la médula renal provoca daños que, con el tiempo, provocan hipostenuria (incapacidad para concentrar la orina), que aumenta la propensión a la deshidratación y sus riesgos consecuentes.

El aumento la susceptibilidad a la infección por microorganismos encapsulados es otra amenaza. En gran parte, se debe a la alteración de la función esplénica, que está muy deteriorada en niños por la

congestión y por el flujo escaso, y completamente ausente en adultos debido al infarto esplénico. Los defectos de etiología incierta que se observan en la vía alternativa del complemento también deterioran la opsonización de las bacterias. La incidencia de septicemia y meningitis por *Pneumococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, causas frecuentes de muerte, en particular en niños, puede reducirse mediante la vacunación y el empleo de antibióticos profilácticos.

Habría que resaltar la importante variación en las manifestaciones clínicas de la enfermedad de células falciformes. Algunos sujetos quedan lisiados por las crisis vasooclusivas reiteradas, mientras que otros sólo presentan síntomas leves. Se desconoce la base de gran variedad en la expresión de la enfermedad.

El diagnóstico se sospecha por los signos clínicos y por la presencia de eritrocitos falciformes irreversibles, y se confirma con varios análisis de la hemoglobina falciforme. En general, consisten en mezclar una muestra de sangre con un reactivo que consume el oxígeno, como metabisulfito, lo que induce la formación de las células falciformes a partir de los eritrocitos en presencia de HbS. Para demostrar la presencia de HbS y excluir otros síndromes falciformes, como la enfermedad por HbSC, también se usa la electroforesis de la hemoglobina. El diagnóstico prenatal es posible por el análisis del ADN fetal obtenido mediante amniocentesis o biopsia coriónica.

Las perspectivas de los pacientes con enfermedad de células falciformes han mejorado considerablemente a lo largo de los últimos 10-20 años. El 90% de los casos sobrevive hasta los 20 años, y cerca del 50% sobrevive hasta después de los 40 años. El pilar del tratamiento es un inhibidor de la síntesis de ADN, la hidroxiurea, que ofrece varios efectos beneficiosos, como son: 1) el incremento de las concentraciones de HbF en el eritrocito, que se produce por mecanismos desconocidos, y 2) un efecto antiinflamatorio que deriva de la inhibición de la producción de leucocitos. Ambas actividades (y posiblemente, otras)⁹ parecen actuar conjuntamente para disminuir las crisis relacionadas con las oclusiones vasculares, tanto en niños como en adultos.

Síndromes de talasemia

Los síndromes de talasemia componen un grupo heterogéneo de trastornos causados por mutaciones hereditarias que disminuyen la síntesis de hemoglobina en el adulto, HbA ($\alpha_2\beta_2$). Las dos cadenas β de la HbA son codificadas por un par idéntico de genes de β -globina en el cromosoma 16, mientras que las dos cadenas β son codificadas por un único gen de β -globina en el cromosoma 11. La β -talasemia se debe a la síntesis deficiente de las cadenas β , mientras que la α -talasemia se debe a la síntesis deficiente de las cadenas α . Las consecuencias hematológicas del descenso de la síntesis de una cadena de globina se deben no sólo a la deficiencia de la hemoglobina, sino también al exceso relativo de la otra cadena de globina, en particular en la β -talasemia. Los síndromes de talasemia son endémicos en la cuenca mediterránea, Oriente Medio, África tropical, subcontinente indio y Asia, y, en conjunto, se encuentran entre los trastornos hereditarios más frecuentes en el hombre. Al igual que sucede con la enfermedad de células falciformes y otros trastornos hereditarios frecuentes de los eritrocitos, su prevalencia parece explicarse por la protección que proporcionan a los portadores heterocigotos frente a la malaria.³ Aunque comentaremos los síndromes de talasemia junto con otras formas hereditarias de anemia asociada a hemólisis, es importante reconocer que los defectos de la síntesis de globina que subyacen en esos trastornos también alteran la producción de eritrocitos y contribuyen a la patogenia de esos trastornos.

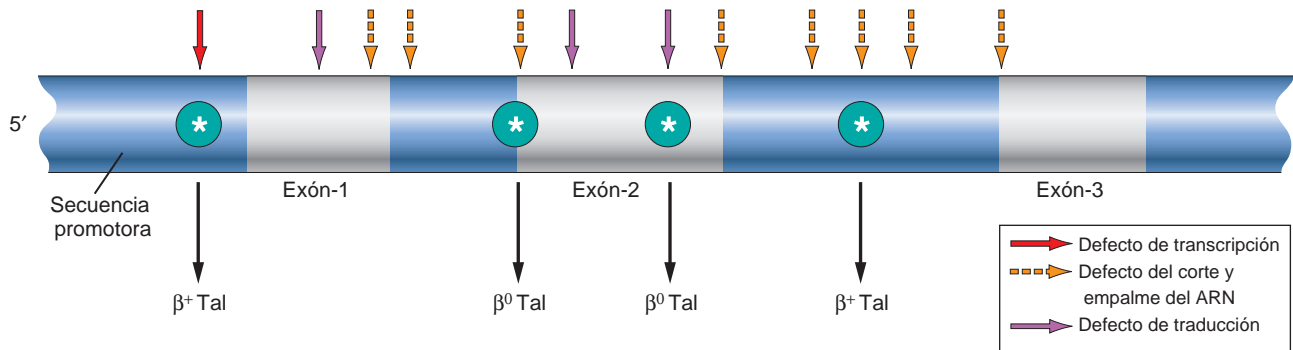


FIGURA 14-11 Distribución de las mutaciones de los genes de la β -globina asociadas a la β -talasemia. Las flechas indican los lugares en los que se pueden identificar mutaciones puntuales que dan lugar a talasemias β^0 o β^+ .

β -talasemias

Las β -talasemias se deben a mutaciones que disminuyen la síntesis de las cadenas de β -globina. La intensidad del cuadro clínico varía debido a la heterogeneidad de las mutaciones causantes. Comenzaremos nuestro comentario con las lesiones moleculares de la β -talasemia y después relacionaremos las variantes clínicas con los defectos moleculares subyacentes.

Patogenia molecular. Las mutaciones causantes se pueden englobar en dos categorías: *mutaciones β^0* , asociadas a la ausencia de la síntesis de la β -globina, y *mutaciones β^+* , que se caracterizan por el descenso de la síntesis de β -globina (pero aún detectable). El secuenciado de los genes de la β -talasemia ha demostrado la existencia de más de 100 mutaciones causantes diferentes, principalmente mutaciones puntuales. Los detalles de esas mutaciones y sus efectos se encuentran en los textos especializados. En la figura 14-11 se indican algunos ejemplos ilustrativos.

- **Mutaciones por corte y empalme.** Son la causa más frecuente de la β^+ -talasemia. La mayoría de estas mutaciones se encuentran dentro de los intrones y son pocas las localizadas en los exones. Algunas de esas mutaciones destruyen las uniones de corte normal del ARN e impiden por completo la producción del ARNm normal de la β -globina, dando lugar a la β^0 -talasemia. Otras mutaciones crean un punto «ectópico» de corte dentro de un intrón. Al mantenerse las secuencias flanqueantes normales en la zona de corte, se producen cortes y empalmes normales y anormales, y aparece algo de ARNm de β -globina normal, con lo que se produce una β^+ -talasemia.
- **Mutaciones de la región promotora.** Estas mutaciones reducen la transcripción en un 75-80%. Se sintetiza algo de β -globina normal, por lo que estas mutaciones se asocian a la β^+ -talasemia.
- **Mutaciones en la terminación de la cadena.** Son la causa más frecuente de la β^0 -talasemia. En esta categoría se incluyen dos subtipos de mutaciones. El tipo más frecuente da lugar a un nuevo codón de parada dentro de un exón y el segundo introduce pequeñas inserciones o deleciones que desplazan los marcos de lectura del ARNm (mutaciones del marco de lectura; v. capítulo 5). Ambas mutaciones bloquean la traducción y previenen la síntesis de cualquier β -globina funcional.

La alteración de la síntesis de la β -globina da lugar a anemia por dos mecanismos (fig. 14-12). El déficit de la síntesis de HbA produce la «infrahemoglobinización» hipocrómica, eritrocitos microcíticos con capacidad de transporte de oxígeno por debajo de lo normal. Aún más importante es la reducción de la supervivencia de los

eritrocitos y sus precursores, que es consecuencia del desequilibrio de la síntesis de las globinas α y β . Las cadenas α sin pareja precipitan dentro de los precursores eritrocitarios, formando inclusiones insolubles. Esas inclusiones causan varios efectos no deseados, pero el daño de la membrana es la causa última de la mayor parte de las patologías de los eritrocitos. Muchos precursores de los eritrocitos sucumben al daño de la membrana y sufren apoptosis. En la β -talasemia grave se estima que el 70-85% de los precursores eritrocitarios sufren este destino, lo que desemboca en una *eritropoyesis ineficaz*. Los eritrocitos que se liberan desde la médula también son portadores de inclusiones y daños en la membrana, y son propensos a sufrir el secuestro esplénico y *hemólisis extravascular*.

En la β -talasemia grave, la eritropoyesis ineficaz crea otros problemas añadidos. El estímulo eritropoyético en la anemia descompensada grave provoca la hiperplasia eritroide masiva en la médula y una hematopoyesis extramedular extensa. La masa de precursores de los eritrocitos erosiona la corteza ósea al aumentar de tamaño, altera el crecimiento óseo y produce anomalías en el esqueleto (que se describen más adelante). La hematopoyesis extramedular afecta al hígado, bazo y ganglios linfáticos, y en casos extremos produce masas extraóseas en tórax, abdomen y pelvis. Los progenitores eritroides metabólicamente activos roban los nutrientes de otros tejidos que ya sufren la carencia de oxígeno, apareciendo una caquexia grave en los pacientes no tratados.

Otra complicación grave de la eritropoyesis ineficaz es el exceso de la absorción del hierro de la dieta. La eritropoyesis ineficaz suprime los niveles circulantes de hepcidina, un regulador negativo que resulta esencial para la absorción de hierro (se describe más adelante, al hablar de la anemia ferropénica). Los niveles bajos de hepcidina y la carga de hierro que suponen las transfusiones de sangre repetidas conducen, inevitablemente, a una sobrecarga grave de hierro a menos que se tomen medidas preventivas. Como consecuencia, es frecuente encontrar lesiones secundarias de los órganos parenquimatosos, en particular el hígado cargado de hierro, y a veces induce hemocromatosis secundaria (v. capítulo 18).

Síndromes clínicos. La relación entre los fenotipos clínicos y los genotipos subyacentes se resume en la tabla 14-3. La clasificación clínica de la β -talasemia se basa en la intensidad de la anemia, que, a su vez, depende del defecto genético (β^+ o β^0) y de la intensidad del gen (homocigoto o heterocigoto). En general, los sujetos con dos alelos de β -talasemia (β^+/β^+ , β^+/β^0 o β^0/β^0) tienen una anemia grave dependiente de transfusiones denominada *β -talasemia mayor*. Los heterocigotos con un gen de β -talasemia y un gen normal (β^+/β o β^0/β) presentan normalmente una anemia microcítica leve asintomática. Esta afección se conoce como *β -talasemia menor* o *rasgo*

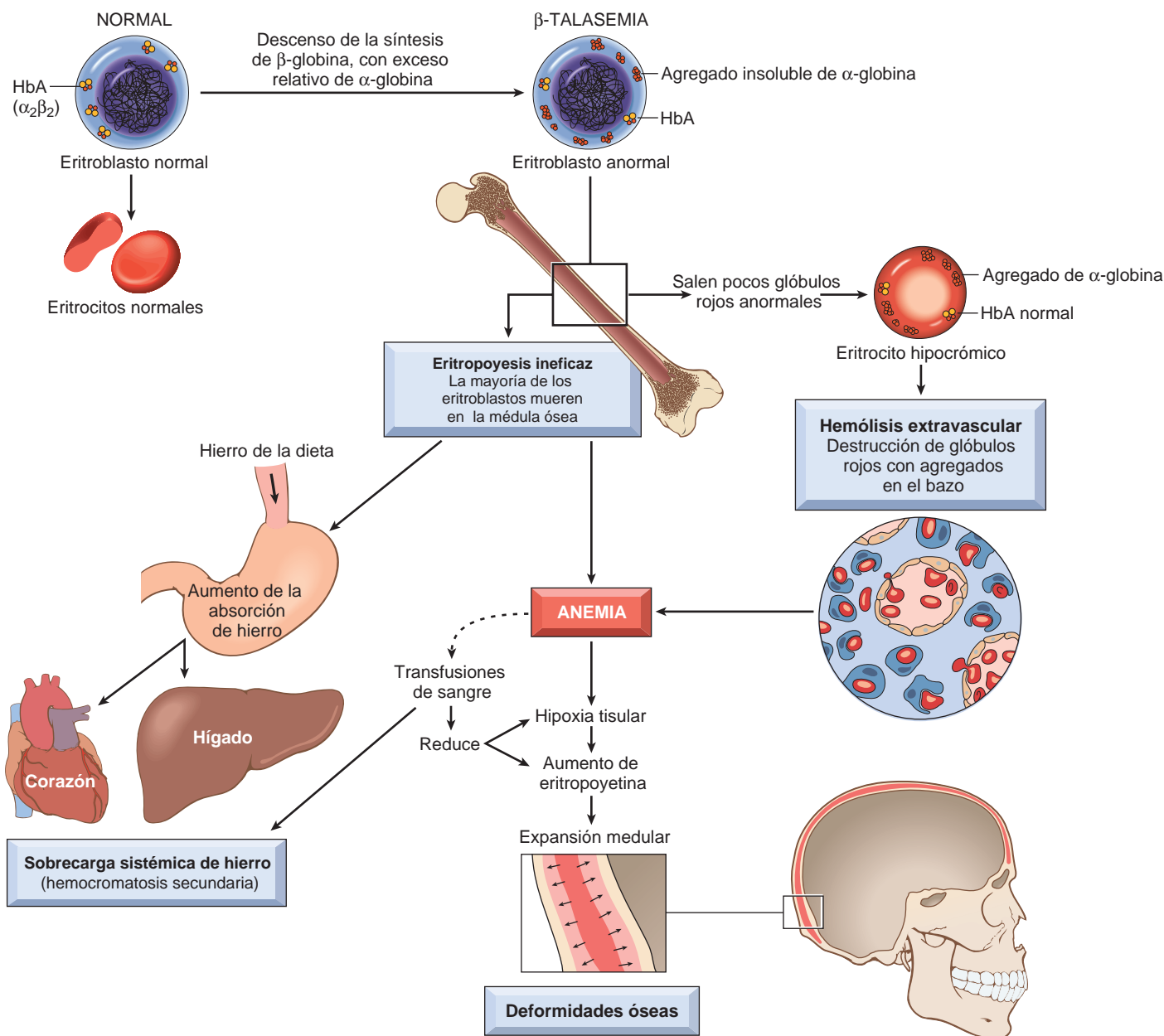


FIGURA 14-12 Patogenia de la β -talasemia mayor. Obsérvese que los agregados de las cadenas de α -globina sin emparejamiento, una característica distintiva de la enfermedad, no son visibles en los frotis de sangre teñidos de la forma habitual. Las transfusiones de sangre son una espada de doble filo, disminuyendo la anemia y sus complicaciones, pero también aumentando la sobrecarga sistémica de hierro.

de β -talasemia. Existe una tercera variante genéticamente heterogénea de intensidad moderada, que se denomina β -talasemia *intermedia*. Esta categoría incluye variantes más leves de β^+/β^+ o β^+/β^0 -talasemia y formas infrecuentes de β -talasemia heterocigótica. Algunos pacientes con β -talasemia intermedia tienen dos genes de β -globina defectuosa y un gen de α -talasemia defectuoso, lo que reduce el desequilibrio entre la síntesis de cadenas α y β . En otros casos raros, pero muy ilustrativos, los sujetos tienen un solo defecto de la β -globina y una o dos copias extra de genes normal de α -globina (que proceden de un episodio de duplicación génica), lo que empeora el desequilibrio entre las cadenas.¹⁰ Esas formas poco frecuentes de la enfermedad sirven para resaltar la función esencial de las cadenas de α -globina no emparejadas en esta patología. Las características clínicas y morfológicas de la β -talasemia intermedia no se

describirán por separado, aunque pueden suponerse a partir de los comentarios siguientes sobre la β -talasemia mayor y la β -talasemia menor.

β -talasemia mayor. La β -talasemia mayor más frecuente en los países mediterráneos, parte de África y sudeste asiático. En EE. UU., la incidencia es mayor en inmigrantes procedentes de esas áreas. La anemia se manifiesta entre 6 y 9 meses después del parto, cuando la síntesis de hemoglobina cambia de HbF a HbA. En los pacientes no trasfundidos, las concentraciones de hemoglobina son de 3-6 g/dl. Los eritrocitos pueden carecer por completo de HbA (genotipo β^0/β^0) o contienen pequeñas cantidades (genotipos β^+/β^+ o β^0/β^+). La principal hemoglobina eritrocitaria es HbF, y está muy elevada. Los niveles de HbA₂ son altos en ocasiones, pero más a menudo son normales o bajos.

Morfología. El frotis sanguíneo muestra importantes anomalías eritrocitarias, como una gran variación en el tamaño (anisocitosis) y forma (poiquilocitosis), microcitosis e hipocromía. También son frecuentes las células diana (llamadas así porque la hemoglobina se recoge en el centro de la célula), el punteado basófilo y los eritrocitos fragmentados. Las inclusiones de las cadenas α agregadas se eliminan eficientemente por el bazo y no se ven con facilidad. El recuento de reticulocitos está elevado, pero es menor de lo esperado para la intensidad de la anemia debido a la eritropoyesis ineficaz. En sangre periférica se ve un número variable de precursores nucleados con hemoglobina deficiente de los eritrocitos (normoblastos) como consecuencia de la eritropoyesis de «estrés» y de su liberación anormal desde los lugares de hematopoyesis extramedular.

Otras alteraciones mayores afectan a la médula ósea y el bazo. En el paciente no transfundido existe una importante expansión de la médula hematopoyéticamente activa. En los huesos de la cara y el cráneo, la médula floreciente erosiona el hueso cortical existente e induce la formación de hueso nuevo, dando lugar a un aspecto en «corte de pelo militar» en la radiografía (fig. 14-13). Tanto la hiperplasia de los fagocitos como la hematopoyesis extramedular contribuyen al aumento de tamaño del bazo, que puede llegar a pesar hasta 1.500 g. El hígado y los ganglios linfáticos también pueden aumentar de tamaño como consecuencia de la hematopoyesis extramedular.

La hemosiderosis y la hemocromatosis secundaria, las dos manifestaciones de la sobrecarga de hierro (v. capítulo 18), se presentan en casi todos los pacientes. El hierro depositado daña varios órganos, principalmente el corazón, hígado y páncreas.

La evolución clínica de la β -talasemia mayor es breve, a menos que se administren transfusiones de sangre. Los niños no tratados presentan retraso del crecimiento y fallecen a una edad temprana por los efectos de la anemia. En los casos que sobreviven lo suficiente, los pómulos y otras prominencias óseas están aumentados de tamaño

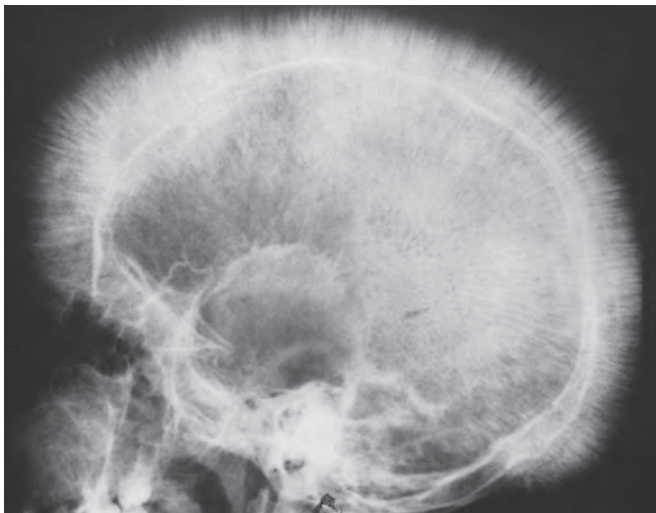


FIGURA 14-13 Talasemia: radiografía de cráneo de una talasemia que muestra la formación de hueso nuevo en la tabla exterior, produciendo radiaciones perpendiculares que se parecen a un corte de pelo militar. (Por cortesía del Dr. Jack Reynolds, Department of Radiology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

y distorsionados. Normalmente, se detecta hepatoesplenomegalia debida a la hematopoyesis extramedular. Aunque las transfusiones de sangre mejoran la anemia y suprimen las complicaciones relacionadas con el exceso de eritropoyesis, también provocan complicaciones por sí solas. La enfermedad cardíaca, que es consecuencia de la sobrecarga de hierro progresiva y de la hemocromatosis secundaria (v. capítulo 18), es una importante causa de muerte, en particular en los pacientes que reciben muchas transfusiones por lo que deben recibir quelantes de hierro para prevenir o reducir esta complicación. Con las transfusiones y la quelación del hierro es posible alcanzar la supervivencia hasta los 20 años, pero el pronóstico general sigue siendo reservado. El trasplante de médula ósea es el único tratamiento que ofrece la curación, y se utiliza cada vez más.¹¹ El diagnóstico prenatal es posible mediante el análisis molecular del ADN.

β -talasemia menor. La β -talasemia menor es mucho más frecuente que la β -talasemia mayor y, comprensiblemente, afecta a los mismos grupos étnicos. La mayoría de los pacientes son portadores heterocigotos de un alelo β^+ o β^0 . Normalmente están asintomáticos. La anemia, cuando aparece, es leve. El frotis de sangre periférica muestra típicamente algunas anomalías en los eritrocitos, con hipocromía, microcitosis, punteado basófilo y células diana. En la médula ósea se ve hiperplasia eritroide. La electroforesis de la hemoglobina demuestra el incremento de la HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) hasta el 4-8% de la hemoglobina total (normal, $2,5 \pm 0,3\%$), que refleja la elevada relación entre la síntesis de las cadenas δ y β . Las concentraciones de HbF son normales o ligeramente elevadas en ocasiones.

El reconocimiento del rasgo de β -talasemia es importante por dos motivos: la diferenciación de la anemia hipocrómica microcítica de la deficiencia de hierro y el consejo genético. La deficiencia de hierro se puede excluir normalmente a través de la medición del hierro sérico, capacidad total de captación de hierro y ferritina sérica (como se describe más adelante en la anemia ferropénica). El incremento de la HbA₂ es útil para el diagnóstico, en particular en sujetos (como en mujeres en edad fértil) que tienen riesgo de rasgo de β -talasemia y deficiencia de hierro.

α -talasemias

Las α -talasemias se deben a delecciones hereditarias que dan lugar a una menor síntesis o ausencia de cadenas de α -globina. Normalmente, hay cuatro genes de α -globina y la intensidad de la α -talasemia depende de cuántos genes de α -globina estén afectados. Al igual que en las β -talasemias, la anemia deriva de la ausencia de una hemoglobina adecuada y de los efectos del exceso de cadenas no α no emparejadas (β , γ y δ), cuyos tipos varían en las distintas edades. En los recién nacidos con α -talasemia, el exceso de las cadenas de γ -globina forman tetrámeros γ_4 conocidos como hemoglobina Bart, mientras que en niños mayores y adultos el exceso de las cadenas de β -globina forma tetrámeros β_4 conocidos como HbH. Como las cadenas β y γ son más solubles que las cadenas libres α y forman homotetrámeros bastante estables, la hemólisis y la eritropoyesis ineficaz son menos importantes que en las β -talasemias. Varias lesiones moleculares dan lugar a la α -talasemia, pero la delección génica es la causa más frecuente de reducción de la cadena α .

Síndromes clínicos. Los síndromes clínicos están determinados y clasificados por el número de genes de α -globina deleccionados. Cada uno de los cuatro genes de α -globina contribuye normalmente al 25% de las cadenas totales de α -globina. Los síndromes de α -talasemia derivan de combinaciones de delecciones que eliminan uno de los cuatro genes de α -globina. No resulta sorprendente que la intensidad del síndrome clínico sea proporcional al número de genes de α -globina

TABLA 14-3 Clasificación clínica y genética de las talasemias

Síndromes clínicos	Genotipo	Cuadro clínico	Genética molecular
β-TALASEMIAS			
β-talasemia mayor	β-talasemia homocigótica (β ⁰ /β ⁰ , β ⁺ /β ⁺ , β ⁰ /β ⁺)	Grave, requiere transfusiones de sangre	Muchas mutaciones puntuales que provocan los defectos de la transcripción, corte y empalme o traslación del ARNm de la β-globina
β-talasemia intermedia	Variable (β ⁰ /β ⁺ , β ⁺ /β ⁺ , β ⁰ /β, β ⁺ /β)	Grave, pero no requiere transfusiones periódicas de sangre	
β-talasemia menor	β-talasemia heterocigótica (β ⁰ /β, β ⁺ /β)	Asintomática, con anemia leve o ausente; se ven anomalías de los eritrocitos	
α-TALASEMIAS			
Portador silente	-/α α/α	Asintomática; sin anomalías de los eritrocitos	Principalmente, deleciones génicas
Rasgo de α-talasemia	-/- α/α (asiático) -/α -/α (negro africano, asiático)	Asintomática, como la β-talasemia menor	
Enfermedad HbH	-/- -/α	Grave; se parece a la β-talasemia intermedia	
Eritroblastosis fetal	-/- -/-	Letal intraútero sin transfusiones	

que se haya delecionado. Los tipos diferentes de α-talasemia y su cuadro clínico más sobresaliente se recogen en la tabla 14-3.

Estado de portador silente. Se asocia a la delección de un solo gen de α-globina, que causa una reducción apenas detectable de la síntesis de cadenas de α-globina. Esos sujetos están completamente asintomáticos, pero tienen una ligera microcitosis.

Rasgo de α-talasemia. Se debe a la delección de dos genes de α-globina de un único cromosoma (α/α -/-) o a la delección de un gen de α-globina de cada uno de los dos cromosomas (α/- α/-) (v. tabla 14-3). El primer genotipo es más frecuente en poblaciones asiáticas, y el segundo, en regiones de África. Ambos genotipos producen deficiencias cuantitativas similares de α-globina y son clínicamente idénticos, pero tienen implicaciones diferentes para los hijos de los sujetos afectados, que tienen un riesgo de presentar α-talasemia clínicamente significativa (enfermedad HbH o eritroblastosis fetal) sólo si al menos un padre tiene el haplotipo -/-. En consecuencia, la α-talasemia sintomática es relativamente frecuente en poblaciones asiáticas y rara en negros africanos. El cuadro clínico del rasgo de α-talasemia es idéntico al descrito para la β-talasemia menor, es decir, eritrocitos pequeños (microcitosis), anemia mínima o ninguna y ausencia de signos físicos anormales. Las concentraciones de HbA₂ son normales o bajas.

Enfermedad de la hemoglobina H. Se debe a la delección de tres genes de α-globina. Como ya hemos comentado, la enfermedad por HbH es más frecuente en poblaciones asiáticas. Al disponer de sólo un gen de α-globina normal, la síntesis de las cadenas α está muy reducida y se forman los tetrámeros de β-globina, denominada HbH. La HbH tiene una afinidad extremadamente alta por el oxígeno y, en consecuencia, no es útil para el aporte de oxígeno, provocando hipoxia tisular desproporcionada en relación con el nivel de hemoglobina. Además, la HbH es propensa a la oxidación, tras lo que precipita y forma inclusiones intracelulares que favorecen el secuestro y fagocitosis de los eritrocitos en el bazo. El resultado es una anemia moderadamente intensa que se parece a la β-talasemia intermedia.

Eritroblastosis fetal. Esta forma más grave de α-talasemia se debe a la delección de los cuatro genes de α-globina. En el feto, el exceso de las cadenas de γ-globina forma tetrámeros (hemoglobinas de Bart) que tienen una afinidad tan alta por el oxígeno que liberan poco hacia los tejidos. La supervivencia al comienzo del desarrollo se debe a la expresión de las cadenas ζ, una globina embrionaria que se empareja con las cadenas γ para formar un tetrámero ζ₂γ₂ de Hb

funcionante. Los signos del sufrimiento fetal son evidentes en el tercer trimestre de la gestación. En el pasado, la anoxia tisular grave provocaba la muerte intraútero o poco después del parto. En la actualidad, muchos de estos lactantes se salvan gracias a las transfusiones intraútero. El feto muestra una palidez intensa, edema generalizado y hepatoesplenomegalia masiva, un cuadro similar al observado en la enfermedad hemolítica del recién nacido (v. capítulo 10). La dependencia de las transfusiones sanguíneas será de por vida, con el riesgo asociado de sobrecarga de hierro. El trasplante de médula ósea puede ser curativo.¹¹

Hemoglobinuria paroxística nocturna

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) es una enfermedad que se produce como consecuencia de mutaciones adquiridas en el gen del grupo A de complementación del fosfatidilinositol glucano (PIGA), una enzima que es esencial para la síntesis de ciertas proteínas celulares de superficie. La HPN tiene una incidencia de 2-5 casos por millón en EE. UU. A pesar de su rareza, ha fascinado a los hematólogos, porque es la única anemia hemolítica causada por un defecto genético adquirido. Recuérdese que las proteínas están ancladas en la bicapa lipídica de dos formas. La mayoría dispone de una región hidrofóbica que abarca el grosor de la membrana celular y se conocen como proteínas de transmembrana. Las otras están unidas a la membrana celular a través de un enlace covalente con un fosfolípido especializado denominado glucosilfosfatidilinositol (GPI). En la HPN, esas proteínas unidas al GPI son deficientes, porque han sufrido mutaciones somáticas que inactivan el PIGA. El gen PIGA está ligado al X y está sujeto a lionización (inactivación aleatoria de un cromosoma X en las células de las mujeres; v. capítulo 5). En consecuencia, una sola mutación adquirida en el gen activo PIGA de cualquier célula dada es suficiente para producir un estado de deficiencia. Debido a que las mutaciones causantes se presentan en una célula germinativa hematopoyética, toda su progenie clonal (eritrocitos, leucocitos y plaquetas) son deficientes en las proteínas ligadas al GPI. Un clon mutante coexiste con la progenie de las células germinativas normales que no presentan un PIGA deficiente.

Es interesante que la mayoría de los sujetos albergue en su médula ósea pequeñas cantidades de células con mutaciones PIGA idénticas a las que causan la HPN. Se ha propuesto que esas células incremen-

tan su número (produciendo, por lo tanto, una HPN clínicamente evidente) sólo en casos aislados en los que se presenta una ventaja selectiva, como en caso de reacciones autoinmunitarias frente a los antígenos ligados al GPI.¹² Esta situación podría explicar la frecuente asociación de HPN y anemia aplásica, un síndrome de fracaso medular (que se comenta más adelante) que tiene una base autoinmunitaria en muchos sujetos.

Las células sanguíneas de la HPN son deficientes en tres proteínas ligadas al GPI que regulan la actividad del complemento: factor acelerador de la descomposición, o CD55, inhibidor de la membrana de la lisis reactiva, o CD59, y proteína de unión al factor C8. De ellos, el más importante es el CD59, un potente inhibidor de la convertasa C3 que previene la activación espontánea de la vía alternativa del complemento.

Los eritrocitos, plaquetas y granulocitos deficientes en esos factores ligados al GPI son anormalmente susceptibles a la lisis o a daños por el complemento. En los eritrocitos, esta sensibilidad se manifiesta como *hemólisis intravascular*, que se debe al complejo de ataque a la membrana C5b-C9. La hemólisis es paroxística y nocturna sólo en el 25% de los casos; es más típica la hemólisis crónica sin una hemoglobinuria llamativa. La tendencia de los eritrocitos a lisarse por la noche se explica por un ligero descenso del pH sanguíneo durante el sueño, lo que incrementa la actividad del complemento. La anemia es variable, pero normalmente de intensidad leve o moderada. La pérdida del hierro hemo en orina (hemosiderinuria) conduce con el tiempo a la deficiencia de hierro, que puede exacerbar la anemia si se deja sin tratamiento.

La trombosis es la principal causa de muerte relacionada con la enfermedad en sujetos con HPN. El 40% de los casos presenta trombosis venosas, que a menudo afectan a las venas hepática, porta o cerebrales. La disfunción de las plaquetas debida a la ausencia de ciertas proteínas ligadas al GPI contribuye al estado protrombótico, al igual que la absorción de ON por la hemoglobina libre (como se comenta en el apartado de la enfermedad de células falciformes).¹³ El 5-10% de los casos desarrolla con el tiempo una leucemia mieloide aguda o un síndrome mielodisplásico, posiblemente debido a que las células germinativas hematopoyéticas han sufrido algún tipo de daño genético.

La HPN se diagnostica por citometría de flujo, que proporciona un medio sensible para detectar los eritrocitos que cuentan con proteínas ligadas al GPI como CD59 (fig. 14-14). Existen varios abordajes terapéuticos, ninguno de los cuales es totalmente satisfactorio. La infusión de un anticuerpo monoclonal inhibidor de C5a reduce mucho la

TABLA 14-4 Clasificación de las anemias hemolíticas inmunitarias

TIPO CON ANTICUERPOS CALIENTES (ANTICUERPOS IgG ACTIVOS A 37°C)

Primaria (idiopática)
Secundaria
Trastornos autoinmunitarios (en particular, lupus eritematoso sistémico)
Fármacos
Neoplasias linfoides

TIPO CON AGLUTININAS FRÍAS (ANTICUERPOS IgM ACTIVOS A MENOS DE 37°C)

Aguda (infección por micoplasmas, mononucleosis infecciosa)
Crónica
Idiopática
Neoplasias linfoides

TIPO CON HEMOLISINA FRÍA (ANTICUERPOS IgG ACTIVOS A MENOS DE 37°C)

Rara, se presenta principalmente en niños después de infecciones víricas

hemólisis, pero expone a los pacientes a un mayor riesgo de infecciones meningocócicas graves o mortales (lo que también sucede en sujetos con defectos hereditarios del complemento). En ocasiones, los fármacos inmunosupresores son útiles cuando hay indicios de aplasia medular. El único tratamiento curativo es el trasplante de médula ósea.

Anemia hemolítica inmunitaria

Las anemias hemolíticas de esta categoría se deben a anticuerpos que se unen a los eritrocitos, lo que provoca su destrucción prematura. Aunque esos trastornos se conocen habitualmente como anemias hemolíticas autoinmunitarias, se prefiere la denominación de anemia hemolítica inmunitaria, porque, en algunos casos, la reacción inmunitaria se inicia por un fármaco ingerido. La anemia hemolítica inmunitaria se puede clasificar según las características del anticuerpo responsable (tabla 14-4).

El diagnóstico de anemia hemolítica inmunitaria requiere la detección de anticuerpos o complemento en los eritrocitos del paciente. Para ello, se utiliza la *prueba de Coombs directa con antiglobulinas*, en la cual los eritrocitos del paciente se mezclan con suero que contiene anticuerpos específicos frente a las inmunoglobulinas o el complemento humanos. Si hay inmunoglobulinas o complemento en la superficie de los eritrocitos, los anticuerpos multivalentes causan aglutinación, que puede apreciarse visualmente con facilidad como cúmulos. En la *prueba de Coombs indirecta con antiglobulinas* se estudia la capacidad del suero del paciente de aglutinar eritrocitos comercializados cargados de determinados antígenos conocidos. Esta prueba se utiliza para identificar el antígeno diana y la dependencia de la temperatura del anticuerpo responsable. También existen pruebas inmunológicas cuantitativas que miden directamente estos anticuerpos.

Tipo de anticuerpos calientes. Es la forma más frecuente de anemia hemolítica inmunitaria. El 50% de los casos son idiopáticos (primarios) y los demás están relacionados con una afección predisponente (v. tabla 14-4) o con la exposición a un fármaco. Los anticuerpos principalmente responsables son de la clase IgG y, con menor frecuencia, IgA. La hemólisis de los eritrocitos es extravascular en su mayor parte. Los eritrocitos recubiertos de IgG se unen a los receptores Fc en los fagocitos, que eliminan la membrana de los eritrocitos durante la fagocitosis «parcial». Al igual que en la esferocitosis hereditaria, la

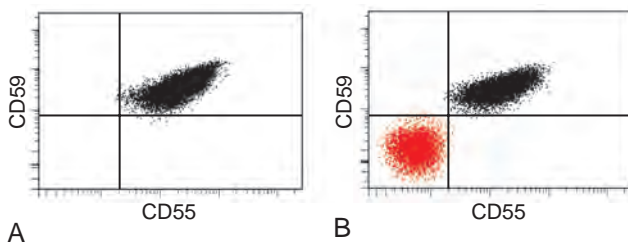


FIGURA 14-14 Hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN). **A.** Esta citometría de flujo de sangre de un individuo normal muestra que los eritrocitos expresan dos fosfatidilinositol glucano (PIG)-ligados a proteínas de membrana, CD55 y CD59, en sus superficies. **B.** Esta citometría de flujo de sangre de un paciente con HPN muestra una población de eritrocitos que es deficiente en ambas CD55 y CD59. Como es frecuente en la HPN, está también presente una segunda población de eritrocitos de CD55+/CD59+ que se derivan de células madre hematopoyéticas normales residuales. (Por cortesía del Dr. Scott Rodig, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

pérdida de la membrana convierte a los eritrocitos en esferocitos, que son secuestrados y eliminados en el bazo. Es normal ver esplenomegalia moderada debida a la hiperplasia de los fagocitos esplénicos.

Al igual que sucede con otros trastornos autoinmunitarios, la causa de la anemia hemolítica inmunitaria primaria es desconocida. En muchos casos, los anticuerpos se dirigen contra los antígenos de los grupos sanguíneos Rh. Los mecanismos de la anemia hemolítica inmunitaria medicamentosa se conocen mejor y se han descrito dos diferentes.

- **Fármacos antigénicos.** En este caso, la hemólisis se produce normalmente después de administrar dosis grandes por vía intravenosa de un fármaco agresor y tiene lugar 1-2 semanas después de iniciar el tratamiento. Esos fármacos, cuyos máximos exponentes son la penicilina y las cefalosporinas, se unen a la membrana de los eritrocitos y son reconocidos por los anticuerpos antifármaco. En ocasiones, los anticuerpos se unen sólo al fármaco, como en la hemólisis inducida por penicilina. En otros casos, como en la hemólisis inducida por quinidina, los anticuerpos reconocen un complejo formado por el fármaco y una proteína de membrana. En ocasiones, los anticuerpos responsables fijan el complemento y provocan hemólisis intravascular, pero más a menudo actúan como opsoninas que promueven la hemólisis extravascular dentro de los fagocitos.
- **Fármacos que rompen la tolerancia.** Estos fármacos, cuyo prototipo es el fármaco antihipertensivo α -metildopa, inducen de alguna forma desconocida la producción de anticuerpos frente a los antígenos eritrocitarios, en particular los antígenos de los grupos sanguíneos Rh. El 10% de los pacientes que toman α -metildopa desarrollan autoanticuerpos, como se valora por la prueba de Coombs directa, y apenas el 1% desarrollan hemólisis clínicamente significativa.

Tipo de aglutininas frías. Esta forma de anemia hemolítica inmunitaria se debe a anticuerpos IgM que se unen ávidamente a los eritrocitos a bajas temperaturas (0-4 °C). Es menos frecuente que la anemia hemolítica inmunitaria por anticuerpos calientes, siendo responsable del 15-30% de los casos. Los anticuerpos aglutininas frías aparecen a veces de forma transitoria después de determinadas infecciones, por ejemplo por *Mycoplasma pneumoniae*, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus de la gripe y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En esas situaciones, el trastorno es autolimitado y los anticuerpos raramente inducen hemólisis clínicamente importante. La anemia hemolítica inmunitaria crónica por aglutininas frías se presenta asociada a determinadas neoplasias de linfocitos B o como una afección idiopática.

Los síntomas clínicos son consecuencia de la unión de la IgM a los eritrocitos en los lechos vasculares en los que la temperatura puede descender a menos de 30 °C, como en los dedos de manos y pies u orejas expuestas. La unión de la IgM aglutina los eritrocitos y fija el complemento con rapidez. La IgM se libera a medida que la sangre recircula y se calienta, normalmente antes de que se produzca la hemólisis mediada por el complemento. No obstante, la interacción transitoria con la IgM es suficiente para depositar cantidades subclíticas de C3b, una excelente opsonina, que provoca la eliminación de los eritrocitos afectados por los fagocitos en el bazo, hígado y médula ósea. La hemólisis es de una intensidad variable. La obstrucción vascular causada por los eritrocitos aglutinados da lugar a palidez, cianosis y fenómeno de Raynaud (v. capítulo 11) en las partes del cuerpo expuestas a la temperatura fría.

Tipo de hemolisina fría. Las hemolisinas frías son autoanticuerpos responsables de una entidad poco frecuente conocida como *hemoglobinuria paroxística por frío*. Este raro trastorno provoca una hemólisis intravascular importante, mortal en ocasiones, y hemo-

globinuria. Los autoanticuerpos son IgG que se unen al antígeno del grupo sanguíneo P en la superficie del eritrocito¹⁴ en regiones frías periféricas del cuerpo. La lisis mediada por el complemento se produce cuando las células recirculan para calentar las regiones centrales, ya que la cascada del complemento funciona más eficientemente a 37 °C. La mayoría de los casos se ven en niños después de infecciones víricas. En este caso, el trastorno es transitorio y la mayoría de los casos se recuperan en el plazo de 1 mes.

El tratamiento de la anemia hemolítica inmunitaria por anticuerpos calientes se centra en la eliminación de los factores desencadenantes (es decir, los fármacos). Cuando no es posible, los fármacos inmunosupresores y la esplenectomía son los pilares del tratamiento.¹⁵ La anemia hemolítica inmunitaria crónica por aglutininas frías causada por anticuerpos IgM es más difícil de tratar.¹⁴

Anemia hemolítica como consecuencia de un traumatismo en los eritrocitos

La hemólisis más significativa causada por traumatismos en los eritrocitos se ve en sujetos con prótesis valvulares cardíacas y trastornos microangiopáticos. Las válvulas cardíacas artificiales mecánicas son responsables con mayor frecuencia que las válvulas porcinas bioprotésicas. La hemólisis se debe a las fuerzas de cizallamiento producidas por el flujo sanguíneo turbulento y por los gradientes de presión que atraviesan las válvulas dañadas. La anemia hemolítica microangiopática es más frecuente en la coagulación intravascular diseminada, pero también se produce en la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), el síndrome urémico hemolítico (SUH), la hipertensión maligna, el lupus eritematoso sistémico y el cáncer diseminado. La característica patogénica más frecuente en esos trastornos es una lesión microvascular que da lugar al estrechamiento de la luz, a menudo por el depósito de fibrina y plaquetas. Esos cambios vasculares producen tensiones de cizallamiento que lesionan mecánicamente los eritrocitos que pasan. Sea cual sea la causa, el daño traumático provoca la aparición de fragmentos de los eritrocitos (esquistocitos), equinocitos, esquizocitos y fragmentos triangulares de hematíes en el frotis sanguíneo (fig. 14-15).

ANEMIAS POR DESCENSO DE LA ERITROPOYESIS

Si bien las anemias debidas a defectos en la producción de los eritrocitos son heterogéneas, se pueden clasificar en varias categorías

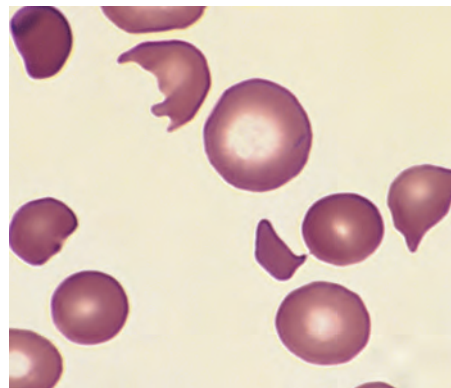


FIGURA 14-15 Anemia hemolítica microangiopática. Frotis de sangre periférica de una persona con síndrome urémico hemolítico que muestra varios eritrocitos fragmentados. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas South-western Medical School, Dallas, TX.)

TABLA 14-5 Causas de la anemia megaloblástica

DEFICIENCIA DE VITAMINA B₁₂**Descenso de la ingesta**

Dieta inadecuada, vegetarianos

Alteración de la absorción

Deficiencia de factor intrínseco

Anemia perniciosa

Gastrectomía

Estados de malabsorción

Enfermedad intestinal difusa (linfoma, esclerosis sistémica)

Resección ileal, ileítis

Captación parasitaria competitiva

Infestación por *Diphilobotrium*

Sobrecrecimiento bacteriano en asas ciegas y divertículos intestinales

DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO

Descenso de la captación

Dieta inadecuada, alcoholismo, infancia

Alteración de la absorción

Estados de malabsorción

Enfermedad intestinal intrínseca

Anticonvulsivos, anticonceptivos orales

Aumento de las pérdidas

Hemodiálisis

Aumento de los requerimientos

Embarazo, infancia, cáncer diseminado, incremento importante de la hematopoyesis

Alteración de la utilización

Antagonistas del ácido fólico

NO RESPONDE AL TRATAMIENTO CON VITAMINA B₁₂ O ÁCIDO FÓLICO

Inhibidores metabólicos de la síntesis de ADN o del metabolismo de los folatos (es decir, metotrexato)

Modificado de Beck WS: Megaloblastic anemias. In Wyngaarden JB, Smith LH (eds): Cecil Textbook of Medicine, 18th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988, p. 900.

mayores según su fisiopatología (v. tabla 14-1). Las anemias más frecuentes e importantes asociadas a la producción insuficiente de los eritrocitos son las causadas por deficiencias nutricionales, seguidas por las que surgen como consecuencia de la insuficiencia renal secundaria y de la inflamación crónica. También se incluyen otros trastornos menos frecuentes que conducen al fracaso generalizado de la médula ósea, como la anemia aplásica, las neoplasias hematopoyéticas primarias (que se comentan en el capítulo 13) y los trastornos infiltrantes que conducen a la repoblación medular (como el cáncer metastásico y la enfermedad granulomatosa diseminada). En primer lugar comentaremos las causas extrínsecas del descenso de la eritropoyesis, que son más frecuentes y clínicamente más importantes, para después pasar a comentar las causas no neoplásicas.

Anemias megaloblásticas

El tema común entre las distintas causas de la anemia megaloblástica (tabla 14-5) es el deterioro de la síntesis de ADN, que provoca varios

cambios morfológicos distintivos, incluido el tamaño anormalmente grande de los precursores eritroides y eritrocitos. En el siguiente comentario describiremos en primer lugar las características comunes y después pasaremos a comentar los dos tipos principales: la anemia perniciosa (la principal forma de anemia por deficiencia de la vitamina B₁₂) y la anemia por deficiencia de folatos.

Más adelante comentaremos algunas de las funciones metabólicas de la vitamina B₁₂ y de los folatos. Por ahora basta con saber que la vitamina B₁₂ y el ácido fólico son coenzimas necesarias para la síntesis de timidina, una de las cuatro bases que se encuentran en el ADN. La deficiencia de esas vitaminas o el deterioro de su metabolismo dan lugar a la maduración defectuosa del núcleo por la alteración o inadecuación de síntesis del ADN, con el consecuente retraso o bloqueo en la división celular.

Morfología. Algunos signos encontrados en sangre periférica son comunes a todas las anemias megaloblásticas. **La presencia de eritrocitos que son macrocíticos y ovalados (macrovalocitos) es muy característica.** Como son más grandes de lo normal y contienen bastante hemoglobina, la mayoría de los macrocitos carece de la palidez central de los eritrocitos normales e incluso aparece «hipercrómica», aunque la CHCM no está elevada. Existe una importante variación en el tamaño (anisocitosis) y forma (poiquilocitosis) de los eritrocitos. El recuento de reticulocitos es bajo. Cuando la anemia es intensa, los progenitores nucleados de los eritrocitos aparecen en ocasiones en la sangre circulante. Los neutrófilos también son mayores de lo normal (macropolinorfonucleares) e hipersegmentados, con cinco o más lóbulos en el núcleo en lugar de los tres o cuatro normales (fig. 14-16).

La médula es normalmente intensamente hipercelular como consecuencia del aumento de precursores hematopoyéticos, que a menudo reemplazan completamente la médula grasa. **Los cambios megaloblásticos se detectan en todos los estadios del desarrollo eritroide.** Las células más primitivas (promegaloblastos) son grandes, con un citoplasma profundamente basófilo, nucléolos prominentes y un patrón de cromatina nuclear fina inconfundible (fig. 14-17, célula A). A medida que esas células se diferencian y comienzan a acumular hemoglobina, el núcleo

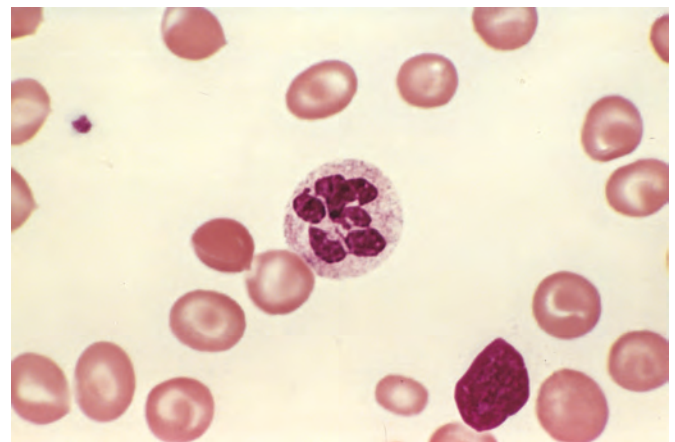


FIGURA 14-16 Anemia megaloblástica. Frotis de sangre periférica que muestra un neutrófilo hipersegmentado con un núcleo con seis lóbulos. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

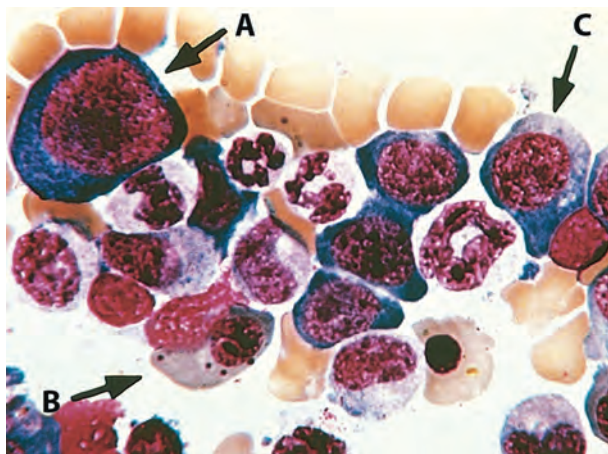


FIGURA 14-17 Anemia megaloblástica (aspirado de la médula ósea). **A-C.** Megaloblastos en varias etapas de diferenciación. Obsérvese que el megaloblasto ortocromático (**B**) contiene hemoglobina (como se demuestra por el color del citoplasma), pero, al contrario que los normoblastos ortocromáticos normales, el núcleo no es picnótico. Los primeros precursores eritroides (**A** y **C**) y los precursores granulocíticos también son grandes y tienen una cromatina anormalmente inmadura. (Por cortesía del Dr. Jose Hernandez, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

retiene su cromatina finamente distribuida y deja de desarrollar la cromatina picnótica en grumos que es típica de los normoblastos. Aunque la maduración del núcleo se retrasa, la maduración del citoplasma y la acumulación de la hemoglobina siguen su ritmo normal, con asincronía consecuente entre núcleo y citoplasma. Como la síntesis de ADN se deteriora en todas las células proliferativas, los precursores granulocíticos también muestran alteraciones de la maduración en forma de **metamielocitos y cayados gigantes**. Además, los megacariocitos también pueden ser anormalmente grandes y con núcleos extraños multilobulados.

La hiperplasia medular responde al aumento de las concentraciones de factores de crecimiento, como la eritropoyetina. Sin embargo, la perturbación de la síntesis de ADN hace que la mayoría de los precursores sufran apoptosis en la médula (un ejemplo de la hematopoyesis ineficaz) y provoca pancitopenia. La anemia se exagera, a su vez, por el grado leve de hemólisis de los eritrocitos, de etiología desconocida.

Anemias por deficiencia de la vitamina B_{12} : anemia perniciosa

La anemia perniciosa es una forma específica de anemia megaloblástica causada por una gastritis autoinmunitaria y el consecuente fracaso de producción del factor intrínseco, que provoca la deficiencia de la vitamina B_{12} . En primer lugar, revisaremos el metabolismo de la vitamina B_{12} , un aspecto que nos ayudará a poner la anemia perniciosa en perspectiva en relación con otras causas de la anemia por deficiencia de la vitamina B_{12} .

Metabolismo normal de la vitamina B_{12} . La vitamina B_{12} es un compuesto organometálico complejo que se conoce como cobalamina. En circunstancias normales, el ser humano depende por completo de la vitamina B_{12} contenida en la dieta. Los microorganismos son el origen último de la cobalamina en la cadena alimentaria. Los vegetales contienen poca cobalamina, excepto la producida por la contaminación microbiana, por lo que las dietas vegetarianas o macrobióticas estrictas no aportan cantidades adecuadas de este nutriente

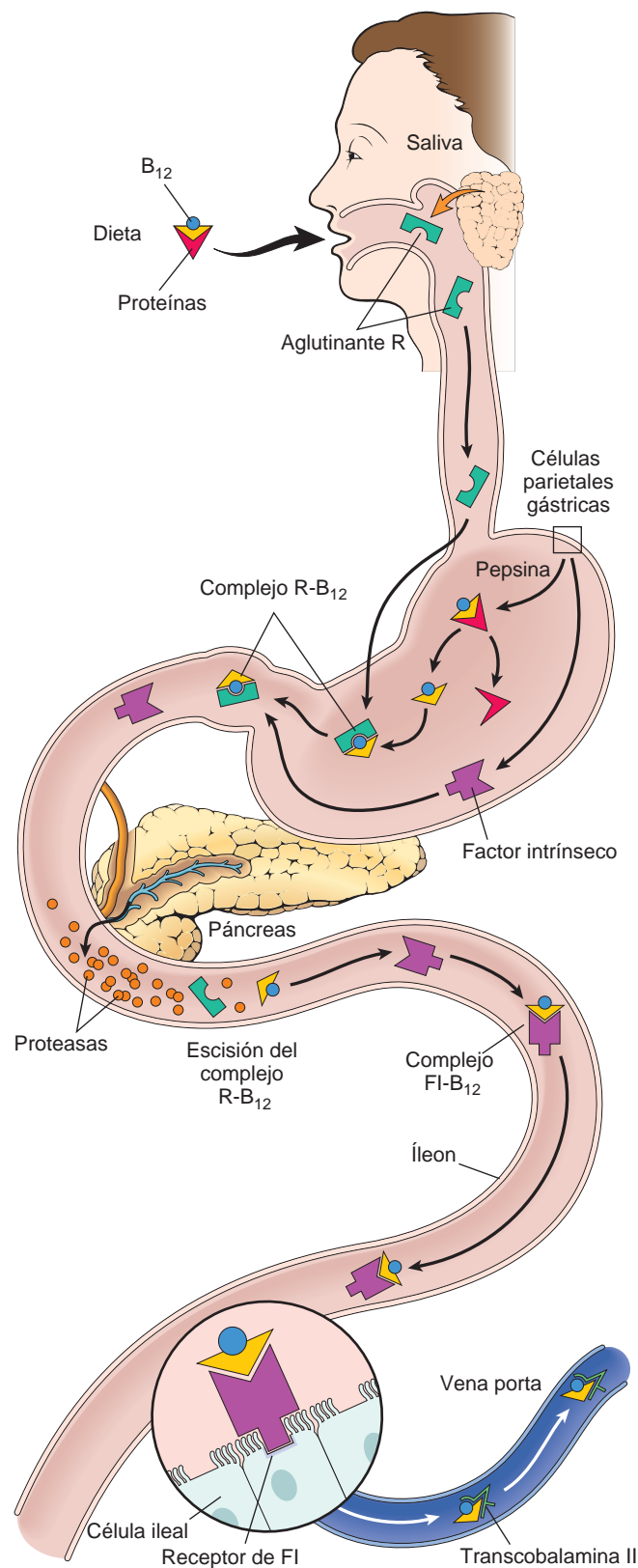


FIGURA 14-18 Esquema de la absorción de la vitamina B_{12} . Aglutinante R, cobalofilinas; FI, factor intrínseco (v. texto).

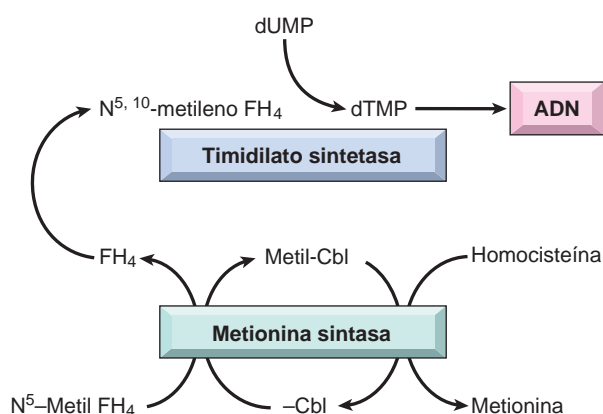


FIGURA 14-19 Relación entre N^5 -metil FH_4 , metionina sintasa y timidilato sintetasa. En la deficiencia de cobalamina (Cbl), el folato se secuestra como N^5 -metil FH_4 . En último término, este paso priva a la timidilato sintetasa de su coenzima folato ($N^{5,10}$ -metileno- FH_4), con lo que se altera la síntesis del ADN. FH_4 , ácido tetrahidrofólico.

esencial. El requerimiento diario es de 2-3 μ g. Una dieta que incluya productos de origen animal contiene cantidades significativamente mayores y normalmente permite la acumulación de reservas de vitamina B_{12} en el hígado que son suficientes para durar varios años.

La absorción de la vitamina B_{12} requiere la presencia del factor intrínseco, que se segrega por las células parietales de la mucosa del fondo gástrico (fig. 14-18). La vitamina B_{12} se libera de sus proteínas de unión en los alimentos gracias a la acción de la pepsina en el estómago, y se une a las proteínas salivares denominadas cobalofilinas o R-aglutinantes. En el duodeno, la vitamina B_{12} ligada se libera por la acción de las proteasas pancreáticas y después se asocia al factor intrínseco. Este complejo es transportado hasta el íleon, donde es deglutido por endocitosis por los enterocitos ileales que expresan receptores para el factor intrínseco en su superficie. Dentro de las células ileales, la vitamina B_{12} se asocia a una proteína mayor transportadora, transcobalamina II, y es segregada hacia el plasma. La transcobalamina II libera la vitamina B_{12} hacia el hígado y otras células del cuerpo, incluidas las células rápidamente proliferantes en la médula ósea y el tubo digestivo. Además de esta vía mayor, también existe otro mecanismo alternativo de captación, poco conocido, que no depende del factor intrínseco o de un íleon terminal intacto. Se puede absorber hasta el 1% de una gran dosis oral por esta vía, haciendo posible tratar la anemia perniciosa con dosis altas de vitamina B_{12} por vía oral.

Funciones bioquímicas de la vitamina B_{12} . Sólo se conocen dos reacciones en el hombre que requieran la vitamina B_{12} . En una de ellas, la metilcobalamina sirve como cofactor esencial para la conversión de homocisteína a metionina por la metionina sintasa (fig. 14-19). En el proceso, la metilcobalamina libera un grupo metil que es recuperado desde el ácido N^5 -metiltetrahidrofólico (N^5 -metil FH_4), la forma principal de ácido fólico en plasma. En la misma reacción, el N^5 -metil FH_4 se convierte a ácido tetrahidrofólico (FH_4). El FH_4 es esencial, ya que es necesario (a través de su derivado $N^{5,10}$ -metileno- FH_4) para la conversión de desoxiuridina monofosfato (dUMP) a desoxitimidina monofosfato (dTMP), un precursor inmediato del ADN. Se ha propuesto que la causa fundamental del deterioro de la síntesis de ADN en la deficiencia de la vitamina B_{12} es la menor disponibilidad del FH_4 , la mayor parte del cual queda «atrapada» como N^5 -metil FH_4 . El déficit de FH_4 puede exacerbarse aún más por una deficiencia «interna» de folatos causada por el fracaso de la síntesis de las formas poliglutamadas, metabólicamente activas. Este

fracaso se debe a la necesidad de disponer de la vitamina B_{12} para la síntesis de metionina, lo que contribuye con el grupo de carbono necesario para las reacciones metabólicas que crean los poliglutamatos folatos (fig. 14-20). Sea cual sea el mecanismo, la ausencia de folatos es la causa última de la deficiencia de la vitamina B_{12} , ya que la anemia mejora con la administración del ácido fólico.

Las complicaciones neurológicas asociadas a la deficiencia de la vitamina B_{12} son más enigmáticas, ya que no mejoran con la administración de folato. La otra reacción conocida que depende de la vitamina B_{12} es la isomerización de la metilmalonil coenzima A a succinil coenzima A, para lo cual se requiere adenosilcobalamina como grupo prostésico en la enzima metilmalonil-coenzima A mutasa. Por lo tanto, la deficiencia de la vitamina B_{12} aumenta las concentraciones en plasma y orina del ácido metilmalónico. La interrupción de esta reacción y la consecuente acumulación de metilmalonato y propionato (un precursor) podrían conducir a la formación e incorporación de los ácidos grasos anormales en los lípidos neuronales. Se ha propuesto que esta anomalía bioquímica predispone a la degradación de la mielina y que, por lo tanto, produce las complicaciones neurológicas propias de la deficiencia de la vitamina B_{12} (v. capítulo 28). No obstante, algunos casos aislados con deficiencias hereditarias de metilmalonil-coenzima A mutasa no padecen las anomalías neurológicas que se observan en la deficiencia de la vitamina B_{12} , aunque sí tienen las complicaciones relacionadas con la acidemia metilmalónica, lo cual pone en duda esta explicación.

Tras completar nuestra perspectiva general sobre el metabolismo de la vitamina B_{12} , pasamos a comentar la anemia perniciosa.

Incidencia. Aunque es algo más prevalente en poblaciones escandinavas y otras poblaciones caucásicas, la anemia perniciosa se presenta en todos los grupos raciales, incluidos negros e hispanos. Se trata de una enfermedad de adultos mayores, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 60 años, y es rara en personas menores de 30 años. Se sospecha una predisposición genética, pero no se ha concretado un patrón genético de transmisión definible. Como se describe a continuación, muchos sujetos afectados tienden a formar anticuerpos frente a varios autoantígenos.

Patogenia. Se cree que la anemia perniciosa es consecuencia de un ataque autoinmunitario a la mucosa gástrica. Histológicamente, existe una gastritis atrófica crónica marcada por la pérdida de células parietales, un infiltrado prominente de linfocitos y células plasmáticas, y cambios megaloblásticos en las células de la mucosa, similares al encontrado en los precursores eritroides. En muchos pacientes,

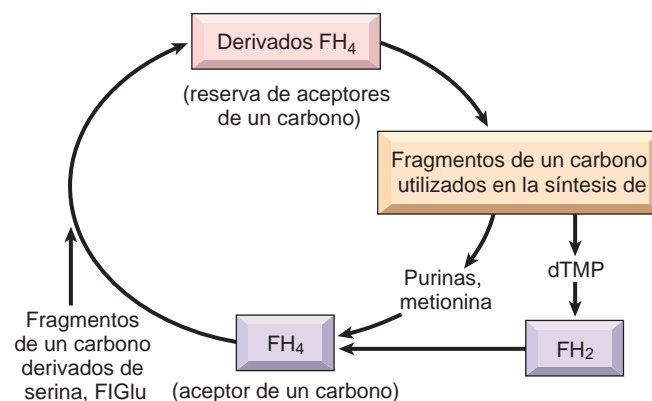


FIGURA 14-20 Función de los derivados de los folatos en la transferencia de los fragmentos de un carbono para la síntesis de macromoléculas biológicas. dTMP, desoxitimidina monofosfato; FH_2 , ácido dihidrofólico; FH_4 , ácido tetrahidrofólico; FIGlu, formiminoglutamato.

aunque no en todos, se detectan tres tipos de autoanticuerpos. En torno al 75% de los casos tienen anticuerpos tipo I que bloquean la unión de la vitamina B₁₂ al factor intrínseco. Estos anticuerpos tipo I se encuentran en plasma y en el jugo gástrico. Los anticuerpos de tipo II impiden la unión del complejo factor intrínseco-vitamina B₁₂ a su receptor ileal. Esos anticuerpos también se encuentran en una gran proporción de pacientes con anemia perniciosa. Los anticuerpos de tipo III, presentes en el 85-90% de los casos, reconocen las subunidades α y β de la bomba de protones gástrica, que normalmente se localizan en las microvellosidades del sistema canalicular de la célula parietal gástrica. Esos anticuerpos no son específicos de la anemia perniciosa o de otras enfermedades autoinmunitarias, ya que se encuentran hasta en el 50% de los ancianos que tienen gastritis crónica idiopática no asociada a anemia perniciosa.

Los autoanticuerpos son útiles para el diagnóstico, pero no parecen ser la causa primaria de la patología gástrica. Más bien, parece que una respuesta autorreactiva de linfocitos T inicia la lesión de la mucosa gástrica y desencadena la formación de los autoanticuerpos, lo cual exacerbaría la lesión epitelial. La anemia se desarrolla cuando la masa de células secretoras de factor intrínseco cae por debajo de un umbral (y las reservas de vitamina B₁₂ están agotadas). En un modelo de gastritis autoinmunitaria mediada por linfocitos T CD4+ en animales se desarrolla un patrón de autoanticuerpos similar al que se observa en la anemia perniciosa, apoyando, por lo tanto, la primacía de la autoinmunidad de los linfocitos T. La asociación frecuente entre anemia perniciosa y otros trastornos autoinmunitarios, en particular con tiroiditis y adrenalitis autoinmunitarias, también es compatible con una base inmunitaria. La tendencia a desarrollar múltiples trastornos autoinmunitarios, incluida la anemia perniciosa, está vinculada a variantes específicas de la secuencia de NALP1,¹⁶ un receptor inmunitario congénito que se localiza en el cromosoma 17p13.

La deficiencia de la vitamina B₁₂ se asocia a otros trastornos, aparte de la anemia perniciosa. La mayoría de ellos se deben al deterioro de la absorción de la vitamina en uno de los pasos mencionados anteriormente (v. tabla 14-5). En caso de aclorhidria y pérdida de la secreción de pepsina (lo que ocurre en algunos ancianos), la vitamina B₁₂ no se libera con facilidad de las proteínas de los alimentos. En caso de gastrectomía, no hay factor intrínseco disponible para la captación en el íleon. Con la pérdida de la función exocrina del páncreas, la vitamina B₁₂ no se puede liberar de los complejos R-aglutinante-vitamina B₁₂. La resección ileal o la enfermedad ileal difusa puede eliminar o dañar el lugar de absorción del complejo factor intrínseco-vitamina B₁₂. Las tenias compiten con el anfitrión por la B₁₂ y pueden inducir la deficiencia. En algunas situaciones, como el embarazo, el hipertiroidismo, el cáncer diseminado y la infección crónica, el aumento de la demanda de vitamina B₁₂ produce una deficiencia relativa, incluso con absorción normal.

Morfología. Los signos de la **médula ósea y la sangre** en la anemia perniciosa son similares a los descritos anteriormente para todas las anemias megaloblásticas. El estómago muestra una gastritis crónica difusa (v. capítulo 17). **La alteración más característica es la atrofia de las glándulas del fondo**, que afecta tanto a las células principales como a las parietales, estando estas últimas prácticamente ausentes. El epitelio del recubrimiento glandular se reemplaza por células caliciformes secretoras de moco, que se parecen a las que recubren el intestino grueso, una forma de metaplasia que se conoce como **intestinalización**. Algunas de las células,

y también de sus núcleos, pueden aumentar al doble del tamaño normal, una forma de cambio «megaloblástico» exactamente análogo al que se ve en la médula. Con el tiempo, la lengua puede ser brillante, vidriosa y «musculosa» (**glositis atrófica**). La atrofia gástrica y los cambios metaplásicos se deben a la autoinmunidad y no a la deficiencia de la vitamina B₁₂. Por lo tanto, la administración parenteral de vitamina B₁₂ corrige los cambios megaloblásticos de la médula y las células epiteliales del tubo digestivo, pero persisten la atrofia gástrica y la aclorhidria.

Las lesiones en el sistema nervioso central se pueden detectar en tres cuartas partes de los casos de anemia perniciosa florida, pero también se pueden ver en ausencia de signos hematológicos claros. Las principales alteraciones se refieren a la médula ósea, donde se produce la **desmielinización de los tractos dorsal y lateral**, en ocasiones seguida por la pérdida axonal. Esos cambios dan lugar a paraparesia espástica, ataxia sensorial y parestesias graves en las extremidades inferiores. Con menor frecuencia, se producen cambios degenerativos en los ganglios de las raíces posteriores y en los nervios periféricos (v. capítulo 28).

Características clínicas. La anemia perniciosa es de inicio insidioso, por lo que la anemia es bastante intensa en el momento en que la persona afectada solicita asistencia médica. La evolución es progresiva, a menos que se interrumpa con tratamiento.

El diagnóstico se basa en: 1) una anemia megaloblástica moderada o grave; 2) leucopenia con granulocitos hipersegmentados; 3) vitamina B₁₂ sérica baja, y 4) elevación de homocisteína y ácido metilmalónico en el suero. El diagnóstico se confirma por el importante aumento de los reticulocitos y la mejoría del hematocrito tras sólo 5 días después de la administración parenteral de la vitamina B₁₂. Los anticuerpos séricos frente al factor intrínseco son muy específicos de la anemia perniciosa. Su presencia confirma la causa más que la presencia o ausencia de la deficiencia de la vitamina B₁₂.

Las personas con cambios atróficos y metaplásicos de la mucosa gástrica asociados a la anemia perniciosa corren un mayor riesgo de desarrollar un carcinoma gástrico (v. capítulo 17). Como ya hemos mencionado, las concentraciones séricas de homocisteína están elevadas en caso de deficiencia de la vitamina B₁₂. La elevación de la homocisteína es un factor de riesgo de aterosclerosis y trombosis, y se sospecha que la deficiencia de vitamina B₁₂ aumenta la incidencia de enfermedad vascular. La anemia puede curarse con la administración parenteral u oral en dosis altas de vitamina B₁₂ y los cambios neurológicos también revierten, o al menos se interrumpe su progresión, pero no se modifican los cambios de la mucosa gástrica y el riesgo de carcinoma.

Anemia por deficiencia de folatos

La deficiencia de ácido fólico (más correctamente, de ácido pteroilmonoglutámico) da lugar a una anemia megaloblástica que tiene las mismas características que la que se debe a la deficiencia de vitamina B₁₂. Los derivados del FH₄ actúan como intermediarios en la transferencia de unidades de un carbono como los grupos formilo y metil a varios compuestos (v. fig. 14-20). El FH₄ actúa como aceptor de los fragmentos de un carbono procedentes de compuestos como la serina y el ácido formiminoglutámico. Los derivados del FH₄ así generados donan a su vez los fragmentos de un carbono adquiridos en reacciones

que sintetizan varios metabolitos. Por tanto, el FH₄ puede considerarse el «intermediario» biológico en una serie de trueques que afectan a las estructuras de un carbono. Los procesos metabólicos más importantes que dependen de estas transferencias son: 1) la síntesis de purinas; 2) la conversión de homocisteína a metionina, una reacción que también requiere vitamina B₁₂, y 3) la síntesis de monofosfato desoxitimidilato. En las primeras dos reacciones, el FH₄ se regenera a partir de sus derivados portadores de un carbono y queda disponible para aceptar otra estructura de un carbono y reentrar en la reserva de donantes. En la síntesis de dTMP se produce un dihidrofolato que debe reducirse por la dihidrofolato reductasa para reentrar en la reserva del FH₄. El paso de la reductasa es significativo, ya que esta enzima puede inhibirse por varios fármacos. Entre las moléculas cuya síntesis depende de los folatos, el dTMP es, quizás, el más importante biológicamente, ya que es necesario para la síntesis de ADN. De este comentario, se podría deducir que la síntesis suprimida de ADN, el denominador común las deficiencias de ácido fólico y de vitamina B₁₂, es la causa inmediata de la megaloblastosis.

Etiología. Las tres causas principales de la deficiencia de ácido fólico son el descenso de la ingesta, el aumento de las necesidades y el deterioro de la utilización (v. tabla 14-5). El ser humano depende totalmente de las fuentes alimentarias para cubrir sus necesidades de ácido fólico, que son de 50-200 µg al día. La mayoría de las dietas normales contienen cantidades generosas. Las fuentes más ricas son los vegetales verdes, como lechugas, espinacas, espárragos y brécol. Algunas frutas (como limones, plátanos y melones) y productos de animales (como el hígado) contienen menos cantidades. El ácido fólico de esos alimentos se encuentra principalmente en forma de folilpoliglutamatos. A pesar de su abundancia en los alimentos crudos, los poliglutamatos son sensibles al calor, es decir, *al cocinar los alimentos con cocción, al vapor o fritura durante 5 o 10 min se destruye hasta el 95% del contenido de folatos*. Las conjugadas intestinales escinden los poliglutamatos en monoglutamatos que están listos para su absorción en el yeyuno proximal. Durante la absorción intestinal se modifican para formar 5-metiltetrahidrofolato, la forma normal de transporte del folato. Las reservas de folato del cuerpo son relativamente modestas y la deficiencia puede surgir en semanas o meses si la ingesta es inadecuada.

El descenso de la ingesta puede ser consecuencia de una dieta nutricionalmente inadecuada o del deterioro de la absorción intestinal. Una dieta normal contiene folatos que cubren de sobra las necesidades mínimas diarias de la dieta del adulto. Las ingestas alimentarias inadecuadas se asocian, casi siempre, a dietas macroscópicamente deficientes. *Estas dietas inadecuadas se encuentran especialmente en alcohólicos crónicos, indigentes y sujetos muy ancianos*. En los alcohólicos con cirrosis se han descrito otros mecanismos de deficiencia de folatos, como el atrapamiento de folatos dentro del hígado, una pérdida excesiva de orina y alteraciones del metabolismo de los folatos. En esas circunstancias, la anemia megaloblástica se acompaña por malnutrición general y manifestaciones de otras avitaminosis, incluidas la queilosis, la glositis y la dermatitis. Los síndromes de malabsorción, como el esprúe, provocan la absorción inadecuada de este nutriente, al igual que las enfermedades infiltrantes difusas del intestino delgado (como el linfoma). Además, algunos fármacos, en particular el anticonvulsivo fenitoína y los anticonceptivos orales, interfieren con la absorción.

A pesar de la ingestión normal de ácido fólico, se puede encontrar una deficiencia relativa cuando aumentan las necesidades. Las afecciones en las que puede verse esta situación son el embarazo, la infancia, las perturbaciones hematológicas asociadas a la hemato-poyesis hiperactiva (anemias hemolíticas) y el cáncer diseminado.

TABLA 14-6 Distribución del hierro en adultos jóvenes sanos (mg)

Reserva	Hombres	Mujeres
Total	3.450	2.450
Funcional		
Hemoglobina	2.100	1.750
Mioglobina	300	250
Enzimas	50	50
Almacenamiento		
Ferritina, hemosiderina	1.000	400

En todas esas circunstancias, las demandas del aumento de la síntesis de ADN hacen que la ingesta normal sea inadecuada.

Los *antagonistas del ácido fólico*, como el metotrexato, inhiben la dihidrofolato reductasa y provocan la deficiencia de FH₄. Al inhibir el metabolismo del folato se afectan todas las células que crecen con rapidez, pero particularmente las células de la médula ósea y el tubo digestivo. Muchos fármacos quimioterápicos utilizados en el tratamiento del cáncer dañan el ADN o inhiben la síntesis de ADN a través de otros mecanismos. También pueden causar cambios megaloblásticos en las células que se dividen con rapidez.

Como hemos mencionado desde el principio, la anemia megaloblástica que es consecuencia de una deficiencia de ácido fólico es idéntica a la que se encuentra en la deficiencia de la vitamina B₁₂. Por lo tanto, el diagnóstico de la deficiencia de folatos puede establecerse únicamente al demostrar el descenso de las concentraciones de folato en el suero o los eritrocitos. Al igual que en la deficiencia de la vitamina B₁₂, las concentraciones séricas de homocisteína están aumentadas, pero las de metilmalonato son normales, a pesar de lo cual no hay cambios neurológicos.

Si bien la rápida respuesta hematológica anunciada por la reticulocitosis se produce después de la administración del ácido fólico, habría que recordar que los síntomas hematológicos de la anemia por deficiencia de vitamina B₁₂ también responden al tratamiento con folato. No obstante, *el folato no previene (e incluso podría exacerbar) los defectos neurológicos típicos de los estados de deficiencia de vitamina B₁₂*. Por lo tanto, es esencial excluir la deficiencia de vitamina B₁₂ en la anemia megaloblástica antes de comenzar el tratamiento con folato.

Anemia ferropénica

La deficiencia de hierro es el trastorno nutricional más frecuente del mundo. Aunque la prevalencia de la anemia ferropénica es mayor en los países en desarrollo, esta forma de anemia también es frecuente en EE. UU., en particular en los niños pequeños y en mujeres adolescentes o en edad fértil. Los factores que explican la deficiencia de hierro varían entre los grupos de población, y lo mejor es considerarlos en el contexto del metabolismo normal del hierro.¹⁷

Metabolismo del hierro. La dieta occidental normal contiene entre 10 y 20 mg de hierro, en su mayor parte en el hemo contenido en los productos de origen animal y el resto, en forma de hierro inorgánico en los vegetales. Aproximadamente el 20% del hierro hemo (frente al 1-2% del hierro no hemo) es absorbible, así que la dieta media occidental contiene suficiente hierro para contrarrestar las pérdidas diarias fijas. El contenido de hierro corporal total es normalmente de 2 g en las mujeres y de hasta 6 g en los varones, y puede dividirse en compartimentos funcionales y almacenamiento (tabla 14-6). El 80% del hierro funcional se encuentra en la hemoglobina y la

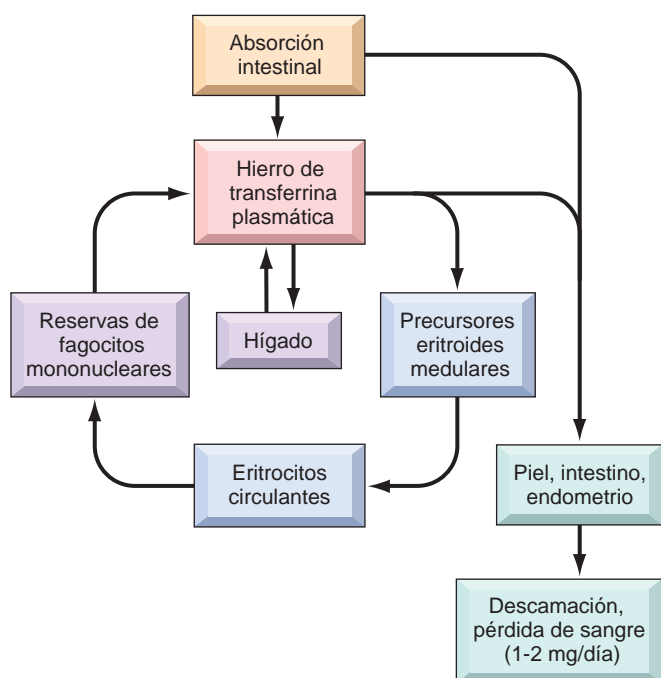


FIGURA 14-21 Metabolismo del hierro. El hierro absorbido desde el intestino se une a la transferrina plasmática y se transporta hacia la médula, donde se libera para su uso por los eritrocitos en desarrollo y se incorpora en la hemoglobina. Los eritrocitos maduros se liberan a la circulación y, después de 120 días, son ingeridos por los macrófagos, principalmente en el bazo, hígado y médula ósea. Aquí, el hierro se extrae desde la hemoglobina y se recicla en la transferrina plasmática. En condiciones de equilibrio, el hierro absorbido desde el intestino está en equilibrio por las pérdidas por descamación de queratinocitos, enterocitos y (en mujeres) endometrio.

mioglobina, y las enzimas que contienen hierro, como la catalasa y los citocromos, contienen el resto. La reserva que representa la hemosiderina y la ferritina contiene un 15-20% del hierro corporal total. Las mujeres sanas jóvenes tienen reservas de hierro más pequeñas que los varones, principalmente por la pérdida de sangre durante la menstruación y, a menudo, desarrollan la deficiencia de hierro por un exceso de pérdidas o por el aumento de las demandas asociadas a la menstruación y el embarazo, respectivamente.

El hierro del cuerpo se recicla extensamente entre las reservas funcionales y las de almacenamiento (fig. 14-21). Se transporta en plasma mediante una glucoproteína de unión al hierro denominada *transferrina*, que se sintetiza en el hígado. En los sujetos normales, la transferrina está saturada hasta un tercio con hierro, con concentraciones séricas de hierro que alcanzan un promedio de 120 µg/dl en varones y 100 µg/dl en mujeres. La principal función de la transferrina plasmática es administrar el hierro a las células, incluidos los precusores eritroides, que requieren hierro para sintetizar hemoglobina. Los precusores eritroides poseen receptores de alta afinidad para la transferrina, que median en la importación del hierro a través de la endocitosis mediada por receptores.

El hierro libre es muy tóxico (como se describe en el capítulo 18) y, por lo tanto, es importante que el hierro de los depósitos esté secuestrado. Para ello, el hierro de reserva se mantiene fuertemente unido a la ferritina o la hemosiderina en los depósitos. La *ferritina* es un complejo proteína-hierro ubicuo que se encuentra en concentraciones elevadas en el hígado, bazo, médula ósea y músculo esquelético. En el hígado, la mayoría de la ferritina se almacena dentro de las células parenquimatosas; en otros tejidos, como el bazo y la

médula ósea, se detecta principalmente en los macrófagos. El hierro del hepatocito deriva de la transferrina plasmática, mientras que el hierro almacenado en los macrófagos deriva de la degradación de los eritrocitos. La ferritina intracelular se localiza en el citosol y en los lisosomas, en los que la proteína parcialmente degradada cubre el agregado de ferritina formando gránulos de *hemosiderina*. El hierro de la hemosiderina es químicamente reactivo y se vuelve azul-negro cuando se expone a ferrocianuro potásico, que es la base de la tinción de azul de Prusia. Cuando los depósitos de hierro son normales, se detectan en el cuerpo sólo pequeñas cantidades de hemosiderina, principalmente en los macrófagos de la médula ósea, bazo e hígado. En las células con sobrecarga de hierro, la mayor parte está almacenada en la hemosiderina.

Dado que la ferritina del plasma deriva principalmente de las reservas almacenadas de hierro corporal, sus niveles se correlacionan con las reservas de hierro corporal. En la deficiencia de hierro, la ferritina sérica siempre es menor de 12 µg/l, mientras que en la sobrecarga de hierro pueden verse valores que se acercan a los 5.000 µg/l. Desde un punto de vista fisiológico, las reservas de hierro contenidas en los depósitos se movilizan con facilidad si aumentan los requisitos de hierro, como puede suceder después de la pérdida de sangre.

El balance de hierro se mantiene principalmente regulando la absorción de hierro alimentario en el duodeno proximal. El hierro es esencial para el metabolismo celular, pero también es muy tóxico cuando se encuentra en exceso. Por lo tanto, las reservas de hierro deben estar reguladas meticulosamente. No existe ninguna vía regulada para la excreción de hierro, que se limita a las pérdidas de 1-2 mg al día por la descamación de las células epiteliales de piel y mucosas. Por el contrario, cuando las reservas corporales de hierro aumentan, su absorción disminuye, y viceversa. Las vías responsables de la absorción de hierro se conocen razonablemente bien (fig. 14-22) y difieren en algunos aspectos entre el hierro hemo y no hemo.¹⁷ El hierro luminal no hemo se encuentra principalmente en forma Fe^{3+} (férrico) y primero debe reducirse a Fe^{2+} (ferroso) mediante ferrireductasas, como los citocromos b y la STEAP3. El hierro Fe^{2+} es transportado después a través de la membrana apical por el transportador 1 de metales divalentes (DMT1). La absorción del hierro no hemo es variable y, a menudo, ineficiente, inhibiéndose en presencia de sustancias de la dieta que se unen y estabilizan el hierro Fe^{3+} y potenciándose por otras que estabilizan el hierro Fe^{2+} (que se describen a continuación). Lo normal es que se absorba menos del 5% del hierro no hemo de la dieta, mientras que se absorbe el 25% del hierro hemo derivado de la hemoglobina, mioglobina y otras proteínas animales. El hierro hemo se desplaza a través de la membrana apical hacia el citoplasma mediante transportadores aún no bien conocidos. Allí se metaboliza para liberar el hierro Fe^{2+} , que entra en una reserva común con el hierro Fe^{2+} no hemo. El hierro que entra en las células duodenales sigue una de dos rutas: el transporte hacia la sangre o el depósito en las mucosas. Esta distribución depende de las reservas corporales de hierro, como veremos más adelante. El hierro Fe^{2+} destinado a la circulación es transportado desde el citoplasma a través de la membrana basolateral del enterocito mediante la ferriportina. Este proceso se acopla a la oxidación del hierro Fe^{2+} a hierro Fe^{3+} , que es transportado por las oxidasas del hierro hefaestina y ceruloplasmina. El hierro Fe^{3+} recién absorbido se une con rapidez a la proteína plasmática transferrina, que libera el hierro hacia los progenitores eritrocitarios en la médula (v. fig. 14-21). Tanto el DMT1 como la ferriportina se encuentran profusamente distribuidos por el cuerpo y participan en el transporte del hierro hacia otros tejidos. Por ejemplo, el DMT1 también media en la captación del hierro «funcional» (derivado de la transferrina adquirida por endocitosis) a través de las membranas

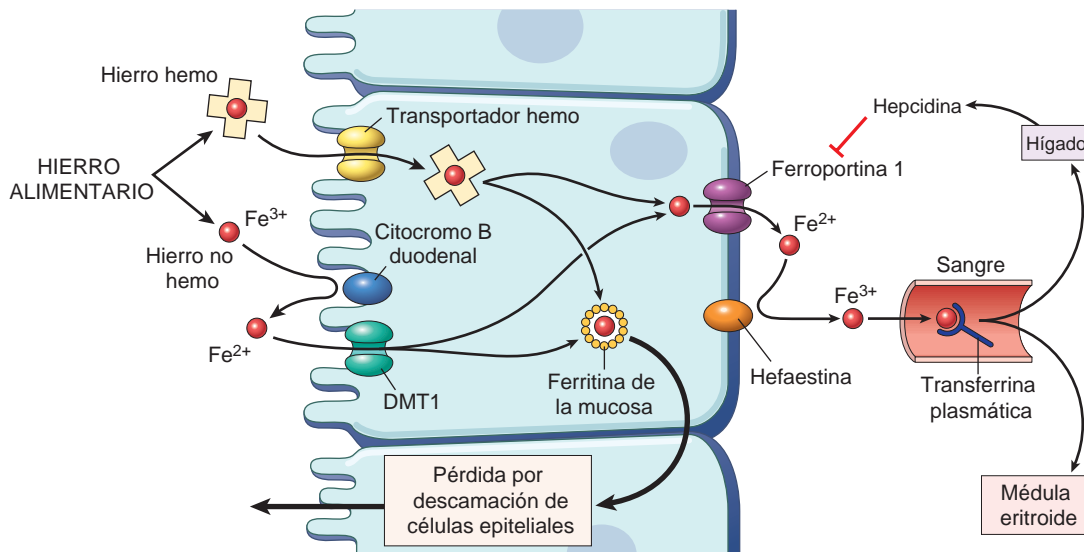


FIGURA 14-22 Regulación de la absorción de hierro. Se representa la captación del hierro hemo y no hemo en la célula epitelial duodenal. Cuando los lugares de almacenamiento están repletos de hierro y la actividad eritropoyética es normal, las concentraciones plasmáticas de hepcidina son altas y provocan la inhibición de la ferroportina y el atrapamiento de la mayoría del hierro absorbido, que se pierde cuando las células epiteliales duodenales se desprenden hacia el intestino. Por el contrario, las concentraciones de hepcidina disminuyen cuando las reservas corporales de hierro disminuyen o cuando se estimula la eritropoyesis y la actividad de la ferroportina aumenta, permitiendo que una fracción mayor del hierro absorbido sea transferida a la transferrina plasmática. DMT1, transportador 1 de metales divalentes.

lisosómicas en el citosol de los precursores de los eritrocitos en la médula ósea, y la ferroportina tiene una importante función en la liberación de las reservas de hierro desde los macrófagos.

La absorción de hierro está regulada por la hepcidina, un pequeño péptido circulante que se sintetiza y libera del hígado en respuesta al aumento de las concentraciones de hierro intrahepático.¹⁷ La hepcidina inhibe la transferencia de hierro desde el enterocito al plasma, uniéndose a la ferroportina y provocando su endocitosis y degradación. En consecuencia, a medida que aumentan las concentraciones de hepcidina, el hierro se queda atrapado dentro de las células duodenales en forma de ferritina de las mucosas y se pierde cuando esas células se desprenden. Por lo tanto, cuando el cuerpo está repleto de hierro, las concentraciones altas de hepcidina inhiben su absorción hacia la sangre. Por el contrario, cuando las reservas de hierro son bajas, la síntesis de hepcidina desciende, lo cual facilita, a su vez, la absorción de hierro. Al inhibir la ferroportina, la hepcidina no sólo reduce la captación de hierro desde los enterocitos, sino que también suprime la liberación de hierro desde los macrófagos, que es una fuente importante de hierro que se utiliza por los precursores eritroides para elaborar la hemoglobina. Este paso, como veremos, es importante para la patogenia de la anemia de las enfermedades crónicas.

Las alteraciones de la hepcidina tienen un papel esencial en las enfermedades relacionadas con los trastornos del metabolismo del hierro. Como veremos a continuación, la anemia de la enfermedad crónica se debe en parte a los mediadores inflamatorios que incrementan la producción hepática de hepcidina.¹⁸ Una rara forma de anemia microcítica se debe a las mutaciones que desactivan la enzima TMPRSS6, una serina proteasa de transmembrana hepática que normalmente suprime la producción de hepcidina cuando las reservas de hierro son bajas. Los pacientes afectados tienen valores altos de hepcidina, lo que reduce la absorción de hierro y evita la respuesta al tratamiento con hierro. Por el contrario, la actividad de la hepcidina es inapropiadamente baja en la hemocromatosis tanto primaria como secundaria, un síndrome causado por la sobrecarga sistémica de hierro. La hemocromatosis secundaria puede presentarse en enfermedades

asociadas a eritropoyesis ineficaz, como la α -talasemia mayor y los síndromes mielodisplásicos (v. capítulo 13). Aunque se trata de un proceso poco conocido, la eritropoyesis ineficaz suprime la producción hepática de hepcidina, incluso cuando las reservas de hierro son altas. Como se comenta en el capítulo 18, las distintas formas hereditarias de hemocromatosis primaria se asocian a mutaciones en la hepcidina o en los genes que regulan la expresión de hepcidina.

Etiología. La deficiencia de hierro puede ser consecuencia de: 1) su ausencia en la dieta; 2) de alteraciones en su absorción; 3) del aumento de las necesidades o (más importante), y 4) de la pérdida crónica de sangre. Para mantener un balance normal de hierro es necesario absorber aproximadamente 1 mg de hierro cada día de la dieta. Como sólo se absorbe el 10-15% del hierro ingerido, las necesidades diarias de hierro son de 7-10 mg para los varones adultos y de 7-20 mg para las mujeres adultas. Como la ingesta media diaria de hierro en el mundo occidental es de 15-20 mg, la mayoría de los varones ingiere una cantidad de hierro mayor que la adecuada, mientras que muchas mujeres consumen las cantidades justas. La biodisponibilidad del hierro alimentario es tan importante como su contenido global. El hierro hemo es mucho más absorbible que el hierro inorgánico, cuya absorción depende del resto de los componentes de la dieta. La absorción del hierro inorgánico se potencia en presencia de ácido ascórbico, ácido cítrico, aminoácidos y azúcares de la dieta, y se inhibe por taninos (que se encuentran en el té), carbonatos, oxalatos y fosfatos.

La ausencia de hierro en la dieta es rara en los países desarrollados, donde, como media, dos tercios del hierro alimentario procede del hierro hemo que se absorbe con facilidad a partir de la carne. La situación es diferente en los países en desarrollo, donde el alimento es menos abundante y la mayor parte del hierro de la dieta procede de vegetales, en forma de hierro inorgánico, que se absorbe mal. El hierro alimentario inadecuado se detecta en los siguientes grupos, incluso dentro de las sociedades privilegiadas:

- **Lactantes**, que tienen un riesgo alto debido a las cantidades tan pequeñas de hierro que contiene la leche. La leche materna

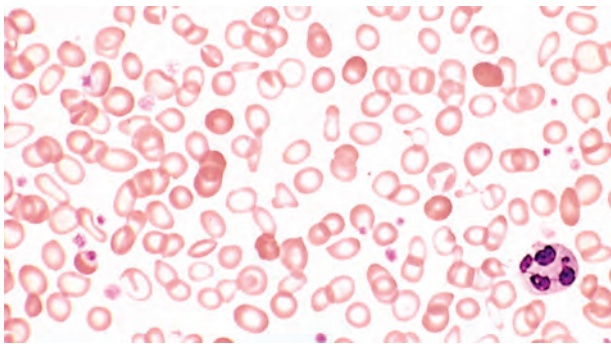


FIGURA 14-23 Anemia hipocrómica microcítica de deficiencia de hierro (frotis de sangre periférica). Obsérvense los pequeños eritrocitos que contienen un borde estrecho de hemoglobina periférica. Como contraste, pueden verse células dispersas totalmente hemoglobinizadas, presentes debido a una reciente transfusión de sangre. (Por cortesía del Dr. Robert W. McKenna, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

de las mujeres aporta sólo 0,3 mg/l de hierro, mientras que la leche de vaca contiene hasta el doble de hierro, si bien su biodisponibilidad es mala.

- **Pobreza**, con dietas insuficientes por motivos socioeconómicos a cualquier edad.
- **Ancianos**, que a menudo cuentan con dietas restrictivas como poca carne por los escasos ingresos o problemas de dentición.
- **Adolescentes**, que subsisten con comida «basura».

Las alteraciones de la absorción aparecen en el esprúe, otras causas de malabsorción grasa (esteatorrea) y diarrea crónica. La gastrectomía altera la absorción del hierro al disminuir el contenido de ácido clorhídrico y el tiempo de tránsito a través del duodeno. El contenido específico de la dieta, evidente tras lo que acabamos de comentar, también afecta a la absorción.

El aumento de las necesidades es una causa importante de deficiencia de hierro durante el crecimiento en lactantes, niños y adolescentes, y también en mujeres premenopáusicas, en particular durante el embarazo. Las mujeres con privaciones económicas que tienen varios embarazos seguidos presentan un riesgo excepcionalmente alto.

La pérdida de sangre crónica es la causa más frecuente de deficiencia de hierro en el mundo occidental. La hemorragia externa o las hemorragias hacia el tubo digestivo o aparato genitourinario también agotan las reservas de hierro. *La deficiencia de hierro en los varones adultos y mujeres posmenopáusicas del mundo occidental se debe atribuir a la pérdida de sangre gastrointestinal hasta que se demuestre lo contrario.* Al atribuir prematuramente la deficiencia de hierro en estos casos a cualquier otra causa, se corre el riesgo de pasar por alto un cáncer gastrointestinal oculto o cualquier otra lesión hemorrágica. El médico alerta que investigue la anemia ferropénica no explicada podría descubrir una hemorragia oculta o un cáncer, con lo que podría salvar la vida del paciente.

Patogenia. Sea cual sea la causa, la deficiencia de hierro produce anemia hipocrómica microcítica. Desde el principio de la pérdida de sangre crónica u otros estados de balance negativo de hierro, la reserva en forma de ferritina y hemosiderina puede ser adecuada para mantener las concentraciones normales de hemoglobina y hematócrito, además de un hierro sérico y una saturación de transferrina normales. La depleción progresiva de esas reservas reduce primero el hierro sérico y la saturación de transferrina sin producir anemia. En esta fase inicial aumenta la actividad eritroide de la médula ósea. La anemia aparece sola-

mente cuando las reservas de hierro están completamente agotadas y se acompaña de hierro, ferritina y saturación transferrina bajos en suero.

Morfología. La médula ósea muestra un incremento moderado de progenitores eritroides. Un dato significativo para el diagnóstico es la **desaparición del hierro teñible de los macrófagos en la médula ósea**, que se valora mediante tinciones con azul de Prusia en el frotis de la médula aspirada. En el frotis de sangre periférica los eritrocitos son pequeños (**microcíticos**) y pálidos (**hipocrómicos**). Los eritrocitos normales que tienen suficiente hemoglobina tienen una zona de palidez central que mide aproximadamente un tercio del diámetro de la célula. En la deficiencia de hierro, esa zona central de palidez es más grande. La hemoglobina puede verse sólo en un borde periférico más estrecho (fig. 14-23). También es típica la poiquilocitosis en forma de eritrocitos pequeños y alargados (células lápiz).

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas de la anemia son inespecíficas, y ya las hemos comentado. Los signos y síntomas dominantes están relacionados con la causa subyacente de la anemia, por ejemplo, enfermedad gastrointestinal o ginecológica, malnutrición, embarazo y malabsorción. En la deficiencia de hierro grave y de larga evolución, el agotamiento de las enzimas que contienen hierro en las células en todo el cuerpo también causa otros cambios, como coiloniquia, alopecia, cambios atróficos en la lengua y la mucosa gástrica y malabsorción intestinal. La depleción de hierro del sistema nervioso central provoca la aparición de pica, en la que los sujetos afectados consumen materiales no alimentarios, como la arcilla, o ingredientes alimentarios, como la harina, y mueven periódicamente sus extremidades durante el sueño. En el *síndrome de Plummer-Vinson*, poco frecuente, aparecen membranas esofágicas junto a la anemia microcítica e hipocrómica, y glositis atrófica para completar la tríada de resultados más importantes (v. capítulo 17).

El diagnóstico de la anemia ferropénica se basa, esencialmente, en la analítica. Tanto la hemoglobina como el hematócrito son bajos, normalmente en grado moderado, y se asocian a hipocromía, microcitosis y poiquilocitosis definidas. *El hierro y la ferritina son bajos en suero y la capacidad total de captación de hierro en plasma (que refleja la elevación de la transferrina) es alta. El hierro sérico bajo con aumento de la capacidad de captación de hierro se traduce en una saturación baja de transferrina, por debajo del 15%.* El descenso de las reservas de hierro inhibe la síntesis de hepcidina y sus concentraciones séricas disminuyen. En la deficiencia de hierro no complicada, el suplemento oral de hierro aumenta los reticulocitos en 5-7 días, seguido después por un incremento paulatino de los recuentos sanguíneos y la normalización de los índices eritrocitarios.

Anemia de la enfermedad crónica

La alteración de la producción de eritrocitos asociada a enfermedades crónicas es, quizás, la causa más frecuente de anemia entre los pacientes hospitalizados en EE. UU. Se debe a la reducción de la proliferación de progenitores eritroides y a la alteración de la utilización del hierro. Las enfermedades crónicas que se asocian a esta forma de anemia se pueden agrupar en tres categorías:

1. Infecciones microbianas crónicas, como osteomielitis, endocarditis bacteriana y abscesos de pulmón

TABLA 14-7 Causas mayores de anemia aplásica

ADQUIRIDA**Idiopática**

Defectos adquiridos de la célula germinativa
De mecanismo inmunitario

Agentes químicos

Relacionada con la dosis
Fármacos alquilantes
Antimetabolitos
Benceno
Cloranfenicol
Arsenicales inorgánicos

Idiosincrásica

Cloranfenicol
Fenilbutazona
Arsenicales orgánicos
Metilfeniletilhidantoína
Carbamacepina
Penicilamina
Sales de oro

Agentes físicos

Irradiación corporal total

Infecciones víricas

Hepatitis (virus desconocido)
Citomegalovirus
Virus de Epstein-Barr
Herpes zóster (varicela zóster)

HEREDITARIAS

Anemia de Fanconi
Defectos de la telomerasa

- Trastornos crónicos inmunitarios, como artritis reumatoide y enteritis regional
- Neoplasias, como carcinomas de pulmón y mama y linfoma de Hodgkin

La anemia de la enfermedad crónica que se presenta en el marco de una inflamación sistémica persistente se asocia a hierro sérico bajo, descenso de la capacidad total de captación de hierro y una abundante reserva de hierro en los macrófagos tisulares. Varios efectos de la inflamación contribuyen a las anomalías observadas. *Principalmente, algunos mediadores inflamatorios, en particular la interleucina 6 (IL-6), estimulan el incremento de la producción hepática de hepcidina.*^{17,18} Tal como comentamos al hablar de la anemia por deficiencia de hierro, la hepcidina inhibe la función de la ferriportina en los macrófagos y reduce la transferencia de hierro desde sus depósitos hacia los precursores eritroides en la médula ósea. En consecuencia, los precursores eritroides sufren el ayuno de hierro, entre muchos otros factores. Además, esos progenitores no proliferan adecuadamente, porque las concentraciones de eritropoyetina son inadecuadamente bajas para el grado de la anemia. Se desconoce el mecanismo que causa esta alteración, pero los ratones transgénicos que expresan valores altos de hepcidina desarrollan una anemia microcítica asociada a concentraciones bajas de eritropoyetina,¹⁹ lo que indica que la hepcidina suprime directa o indirectamente la producción de esta hormona.

¿Y cuál podría ser la causa del secuestro de hierro en la inflamación? La mejor opción es que mejora la capacidad del cuerpo de

desviar algunos tipos de infección, en particular los causados por bacterias (como *H. influenzae*) que requieren hierro para su acción patógena. A este respecto, es interesante tener en cuenta que la hepcidina está estructuralmente relacionada con las defensinas, una familia de péptidos que tiene actividad antibacteriana intrínseca. Esta conexión resalta aún más la interrelación, desconocida pero fascinante, entre inflamación, inmunidad congénita y metabolismo del hierro.

La anemia es normalmente leve y los síntomas dominantes son los de la enfermedad subyacente. Los eritrocitos pueden ser normocíticos y normocrómicos, o hipocrómicos y microcíticos, al igual que en la anemia por deficiencia de hierro. *La presencia del aumento de los depósitos de hierro en los macrófagos medulares, ferritina sérica alta y descenso de la capacidad total de captación de hierro permite descartar con facilidad la deficiencia de hierro como causa de la anemia.* Sólo el tratamiento correcto de la afección subyacente corrige la anemia. No obstante, algunos pacientes, en particular los que tienen cáncer, se benefician de la administración de eritropoyetina.

Anemia aplásica

La anemia aplásica se refiere a un síndrome de fracaso hematopoyético primario crónico y la pancitopenia consecuente (anemia, neutropenia y trombocitopenia). En la mayoría de los pacientes se sospechan mecanismos autoinmunitarios,²⁰ pero también parecen contribuir causas hereditarias o adquiridas que afectan a las células germinativas hematopoyéticas, al menos en una subpoblación de pacientes.

Etiología. Las circunstancias más frecuentes asociadas a la anemia aplásica se resumen en la tabla 14-7. *La mayoría de los casos de etiología «desconocida» se producen después de la exposición a sustancias químicas y fármacos.* Algunos fármacos y agentes (incluidos muchos fármacos quimioterápicos usados en el cáncer y el disolvente

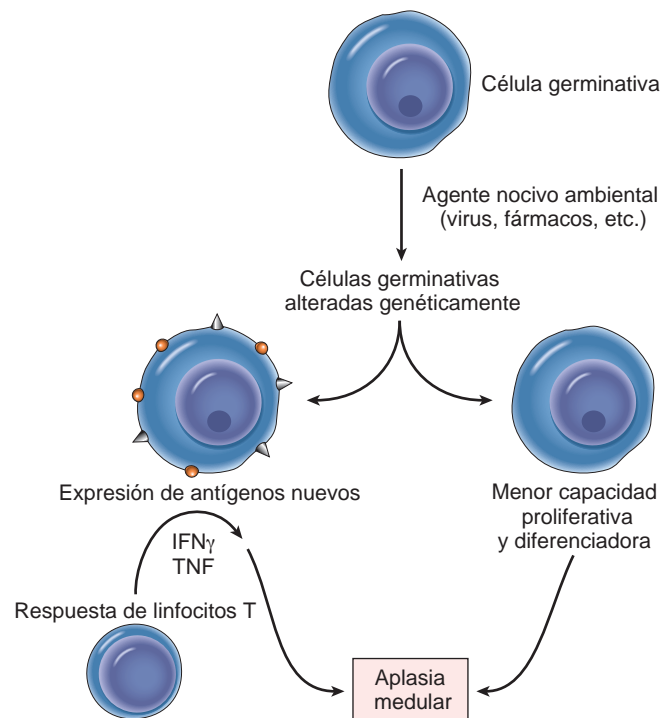


FIGURA 14-24 Fisiopatología de la anemia aplásica. Las células germinativas dañadas producen una progenie que expresa neoantígenos que evocan una reacción autoinmunitaria o que dan lugar a una población clonal con una capacidad proliferativa reducida. Cualquier vía podría conducir a la aplasia medular. Véase el texto para las abreviaturas.

orgánico benceno) provocan supresión medular dependiente de la dosis y reversible. En otros casos, la anemia aplásica surge de forma impredecible e idiosincrásica después de la exposición a fármacos que normalmente provocan poca o ninguna supresión medular. Los fármacos implicados son cloranfenicol y sales de oro.

La *aplasia medular persistente* también aparece después de varias infecciones víricas, principalmente hepatitis víricas de tipo no A, no B, no C, no G, que se asocia al 5-10% de los casos. Se desconoce por qué se desarrolla la anemia aplásica en algunos sujetos.

La *irradiación corporal total* permite destruir las células germinativas hematopoyéticas de forma dependiente. Las personas que reciben irradiación terapéutica o están expuestas a la radiación en accidentes nucleares (como Chernóbil) tienen riesgo de presentar aplasia medular.

Los defectos hereditarios explican algunas formas de aplasia. La *anemia de Fanconi* es un raro trastorno autosómico recesivo causado por defectos en un complejo de multiproteínas que es necesario para la reparación del ADN (v. capítulo 7).²¹ La hipofunción medular es evidente al comienzo de la vida y se acompaña por múltiples anomalías congénitas, como hipoplasia de riñón y bazo y anomalías óseas, que afectan especialmente a los pulgares o radios. Se encuentran defectos hereditarios de la telomerasa en el 5-10% de las anemias aplásicas de inicio en la edad adulta.²² Recordará de los capítulos 1 y 7 que la telomerasa es necesaria para la inmortalidad celular y la replicación ilimitada. En consecuencia, cabría esperar que los defectos parciales de la actividad telomerasa dieran lugar al agotamiento prematuro de la célula germinativa hematopoyética y la aplasia medular consecuente. Aún más frecuente que las mutaciones de la telomerasa son los telómeros anormalmente cortos, que se encuentran en las células de la médula de hasta la mitad de los casos de anemia aplásica. Se desconoce si este acortamiento se debe a otros defectos no apreciados de la telomerasa o si es consecuencia de la replicación excesiva de la célula germinativa.

No obstante, en la mayoría de los casos no se puede identificar ningún factor desencadenante, y el 65% de los casos entran en la categoría de aplasia *idiopática*.

Patogenia. La patogenia de la anemia aplásica no se conoce con detalle, de hecho, es improbable que haya un único mecanismo que explique todos los casos, aunque se han propuestos dos etiologías principales, una supresión de médula progenitores extrínseca de mecanismo inmunitario, y una anomalía intrínseca de las células germinativas (fig. 14-24).

Los estudios experimentales se centran cada vez más en un modelo en el que los linfocitos T activados suprimen las células germinativas hematopoyéticas. Las células germinativas pueden estar alteradas antigénicamente por la exposición a fármacos, agentes infecciosos u otros agentes nocivos ambientales no identificados, lo que provoca la respuesta inmunitaria celular durante la cual las células T_H1 activadas producen citocinas, como interferón γ (IFN- γ) y TNF, que suprimen y matan a los progenitores hematopoyéticos. Esta situación se apoya en varias observaciones. El análisis de la expresión de las pocas células germinativas que quedan en la médula en la anemia aplásica demuestra que los genes implicados en las rutas de apoptosis y muerte celular están estimulados. Es interesante que los mismos genes se estimulen en las células germinativas normales expuestas al interferón γ . Otras evidencias aún más convincentes (y clínicamente más relevantes) proceden de la experiencia con el tratamiento inmunosupresor. La globulina antitimocitos y otros fármacos inmunosupresores como la ciclosporina producen respuestas en el 60-70% de los casos. Se ha propuesto que esos tratamientos actúan suprimiendo o matando los clones de linfocitos T autorreactivos. Los antígenos reconocidos por los linfocitos T au-

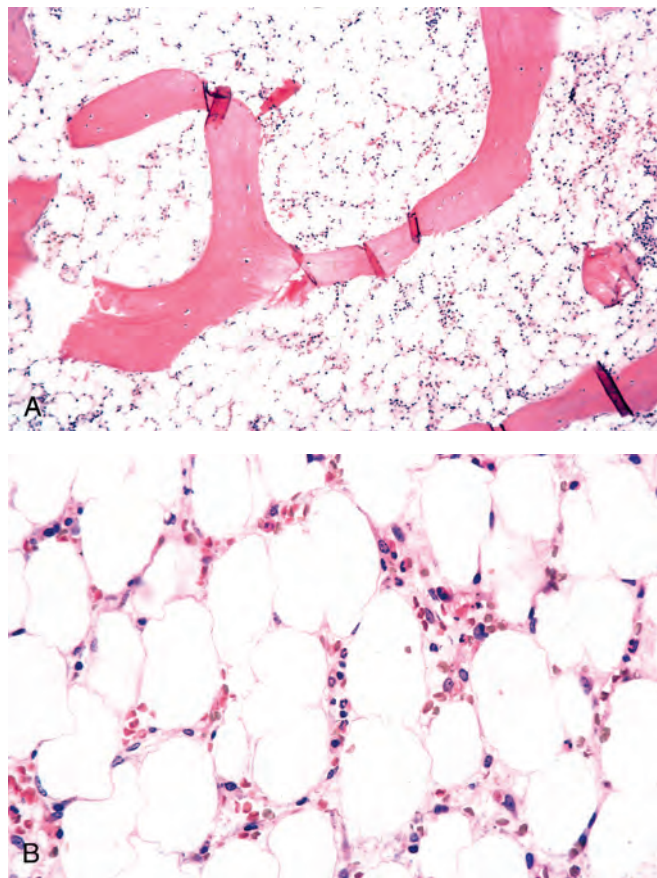


FIGURA 14-25 Anemia aplásica (biopsia de médula ósea). La médula intensamente hipocelular contiene principalmente adipocitos. **A.** Con bajo aumento. **B.** Con alto aumento. (Por cortesía del Dr. Steven Kroft, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

torreactivos no se conocen con detalle; en algunos casos las proteínas ligadas al GPI pueden ser las dianas, lo que explicaría la asociación entre anemia aplásica y HPN que se ha comentado anteriormente.

Otra posibilidad es que la anemia aplásica sea consecuencia de una anomalía fundamental de la célula germinativa, una idea que se apoya en la presencia de las aberraciones cariotípicas en muchos casos, en la transformación ocasional de las aplasias en neoplasias mieloides, típicamente en mielodisplasia o leucemia mieloide aguda, y en la asociación con telómeros anormalmente cortos. Parte del daño medular (o una predisposición al daño del ADN) podría dar lugar a una lesión suficiente para limitar la capacidad proliferativa y diferenciadora de las células germinativas. Si el daño es suficientemente extenso, se produce la anemia aplásica. Estos dos mecanismos no son mutuamente excluyentes, ya que las células germinativas alteradas genéticamente podrían expresar también «neoantígenos», que podrían actuar como dianas para el ataque de los linfocitos T.

Morfología. La médula ósea intensamente hipocelular carece en su mayor parte de células hematopoyéticas y, a menudo, sólo quedan adipocitos, estroma fibroso y linfocitos y células plasmáticas dispersos. El aspirado medular aporta poco material («punción seca»), por lo que la mejor forma de diagnosticar la aplasia consiste en obtener una biopsia medular (fig. 14-25). Otros cambios patológicos inespecíficos

guardan relación con la granulocitopenia y la trombocitopenia, como las infecciones bacterianas mucocutáneas y las hemorragias anormales, respectivamente. Si la anemia necesitara de varias transfusiones, podría aparecer hemosiderosis sistémica.

Características clínicas. La anemia aplásica se puede presentar a cualquier edad y en ambos sexos. El inicio es normalmente insidioso. Las manifestaciones iniciales son variadas, dependiendo de la línea celular que se afecte predominantemente, pero en último término aparecerá la pancitopenia, con las consecuencias esperadas. La anemia puede causar debilidad progresiva, palidez y disnea; la trombocitopenia se sospecha por las petequias y equimosis, y la neutropenia se manifiesta como infecciones menores frecuentes y persistentes o por el inicio brusco de escalofríos, fiebre y postración. *La esplenomegalia está típicamente ausente, si estuviera presente habría que dudar seriamente del diagnóstico de anemia aplásica.* Los eritrocitos son ligeramente macrocíticos y normocrómicos. *La reticulocitopenia es la regla.*

El diagnóstico se basa en el estudio de la biopsia de la médula ósea. Es importante distinguir la anemia aplásica de otras causas de pancitopenia, como la leucemia «aleucémica» y los síndromes mielodisplásicos (v. capítulo 13), cuyas manifestaciones clínicas pueden ser idénticas. En la anemia aplásica, la médula es hipocelular (normalmente, intensamente hipocelular), mientras que las neoplasias mieloides se asocian a una médula hipercelular llena de progenitores neoplásicos.

El pronóstico es variable.²⁰ El trasplante de médula ósea es el tratamiento de elección en los casos que disponen de un donante apropiado, y se consiguen supervivencias a 5 años mayores del 75%. Los pacientes mayores o los que carecen de donantes adecuados responden bien al tratamiento inmunosupresor.

Aplasia eritrocitaria pura

Como su nombre indica, la aplasia eritrocitaria pura es un trastorno primario de la médula ósea en el que sólo se suprimen los progenitores eritroides. En los casos más graves, los progenitores eritrocitarios están completamente ausentes de la médula. Puede presentarse asociado a neoplasias, en particular al timoma y la leucemia linfocítica de gránulos grandes (v. capítulo 13), exposición a fármacos, trastornos autoinmunitarios e infección por parvovirus (una circunstancia que se comenta más adelante). Con la excepción de los casos que presentan infección por parvovirus, es probable que la mayoría de los casos tengan una base autoinmunitaria. Cuando hay un timoma, la resección consigue la mejoría hematológica en la mitad de los pacientes, posiblemente porque el tumor es la fuente de células supresoras medulares. En pacientes sin timoma, el tratamiento inmunosupresor es beneficioso. La plasmaféresis también puede ser útil en el caso poco frecuente de pacientes con autoanticuerpos patogénicos, como los anticuerpos neutralizantes frente a la eritropoyetina, que aparecen *de novo* o después de la administración de eritropoyetina recombinante.

Una forma especial de aplasia eritrocitaria se presenta en sujetos infectados por el parvovirus B19, que infecta y destruye preferentemente a los progenitores eritrocitarios. Los sujetos normales eliminan las infecciones por parvovirus en 1 o 2 semanas, por lo que la aplasia es transitoria y carece de importancia clínica. No obstante, en personas con anemias hemolíticas moderadas o graves, la interrupción, aunque sea leve, de la eritropoyesis da lugar a un rápido empeoramiento de la anemia, produciendo una crisis aplásica. En los sujetos con inmunosupresión grave (p. ej., en caso de infección avanzada por el VIH), la respuesta inmunitaria ineficaz a veces

permite que la infección persista, provocando una aplasia eritrocitaria crónica y anemia moderada o intensa.

Otras formas de fracaso medular

La anemia mieloftísica describe una forma de fracaso medular en la que las lesiones ocupantes de espacio rempazan los elementos medulares normales. La causa más frecuente es el cáncer metastásico, principalmente carcinomas de mama, pulmón y próstata. No obstante, cualquier proceso infiltrante (p. ej., la enfermedad granulomatosa) que afecte a la médula puede producir unos signos idénticos. Habría que recordar que la anemia mieloftísica también es una característica de la fase de gasto de los trastornos mieloproliferativos (v. capítulo 13). Todas las enfermedades responsables causan distorsión medular y fibrosis, que actúan desplazando los elementos medulares normales y alteran los mecanismos que regulan la salida de los eritrocitos y granulocitos de la médula. Este último efecto provoca la liberación anómala de precursores eritroides nucleados y formas inmaduras de granulocitos (*leucoeritroblastosis*) en los frotis periféricos y aparición de *eritrocitos en forma de lágrima*, que parecen deformarse durante su tortuoso escape desde la médula fibrótica.

La insuficiencia renal crónica, sea cual sea la causa, se asocia casi invariablemente a una anemia que tiende a ser prácticamente proporcional a la intensidad de la uremia. La base de la anemia en la insuficiencia renal es multifactorial, pero *la causa dominante es la disminución de la síntesis de eritropoyetina en los riñones dañados*, lo que provoca la producción inadecuada de eritrocitos. Otros factores contribuyentes son un defecto extracorpúscular que reduce la vida de los eritrocitos, y la deficiencia de hierro debida a la disfunción plaquetaria y aumento de las hemorragias, que a menudo se encuentran en la uremia. La administración de eritropoyetina recombinante da lugar a una mejoría significativa de la anemia, si bien puede necesitarse tratamiento sustitutivo con hierro simultáneamente para lograr una respuesta óptima. *La enfermedad hepatocelular*, tóxica, infecciosa o cirrótica, se asocia a una anemia atribuida al descenso de la función medular. En esta situación, la deficiencia de hierro y folatos, causada por la mala nutrición y el exceso de hemorragias, a

TABLA 14-8 Clasificación fisiopatológica de la policitemia

RELATIVA

Descenso del volumen plasmático (hemoconcentración)

ABSOLUTA

Primaria (eritropoyetina baja)

Policitemia *vera*

Mutaciones hereditarias del receptor de eritropoyetina (rara)

Secundarias (eritropoyetina alta)

Compensatoria

Enfermedad pulmonar

Habitar en grandes altitudes

Cardiopatía cianótica

Paraneoplásica

Tumores secretores de eritropoyetina (p. ej., carcinoma de células renales, carcinoma hepatocelular, hemangioblastoma cerebeloso)

Hemoglobina mutante con elevada afinidad por el O₂

Defectos hereditarios que estabilizan el factor HIF-1 α

Policitemia de Chuvash (mutaciones *VHL* homocigóticas)

Mutaciones de la prolil hidroxilasa

HIF-1 α , factor 1 α inducido por la hipoxia.

menudo exacerba la anemia. Los progenitores eritroides se afectan preferentemente y la depresión del recuento de leucocitos y plaquetas es menos frecuente, pero también se produce. La anemia es ligeramente macrocítica, debido a las anomalías lipídicas asociadas a la insuficiencia hepática, haciendo que la membrana de los eritrocitos adquiera fosfolípidos y colesterol cuando circulan en sangre periférica. *Los trastornos endocrinos*, en particular el hipotiroidismo, también se asocian a una anemia normocrómica y normocítica leve.

Policitemia

El término policitemia indica un recuento eritrocitario anormalmente alto, normalmente con el correspondiente incremento de la concentración de hemoglobina. El incremento del recuento de eritrocitos es *relativo*, cuando existe hemoconcentración debida al descenso del volumen plasmático, o *absoluto*, cuando aumenta la masa eritrocitaria total. La *policitemia relativa* es consecuencia de la deshidratación, como sucede en la privación de agua, vómitos prolongados o uso excesivo de diuréticos. También se asocia a una afección oscura de etiología desconocida conocida como policitemia de estrés o síndrome de Gaisböck. Los sujetos afectados presentan hipertensión, obesidad y ansiedad («estresados»). La *policitemia absoluta* se considera *primaria*, cuando es consecuencia de una anomalía intrínseca de los precursores hematopoyéticos, y *secundaria*, cuando los progenitores eritrocitarios responden al aumento de las concentraciones de eritropoyetina. La clasificación fisiopatológica de la policitemia siguiendo esas grandes líneas se resume en la tabla 14-8.

La causa más frecuente de la policitemia primaria es la *policitemia vera*, un trastorno mieloproliferativo asociado a mutaciones que conducen al crecimiento de progenitores eritrocitarios independiente de eritropoyetina (que se comenta en el capítulo 13). Otra forma mucho menos frecuente de policitemia primaria es consecuencia de mutaciones familiares en el receptor de eritropoyetina que induce la activación del receptor independiente de eritropoyetina. Uno de estos pacientes ha ganado medallas de oro en los Juegos Olímpicos de invierno en la especialidad de esquí de fondo, beneficiándose de su forma natural de dopaje. Las policitemias secundarias se deben a incrementos compensatorios o patológicos de la secreción de eritropoyetina. Las causas de esta última son tumores secretores de eritropoyetina y los defectos, raros pero ilustrativos, que provocan la estabilización de HIF-1 α , un factor inducido por la hipoxia, estimulan la transcripción del gen de eritropoyetina.²³

Trastornos hemorrágicos: diátesis hemorrágicas

Las hemorragias excesivas pueden ser consecuencia del aumento de la fragilidad de los vasos, de la deficiencia o disfunción plaquetaria y de alteraciones de la coagulación, solos o combinados entre sí. Antes de comentar cada uno de los trastornos hemorrágicos, es útil revisar la analítica habitual que se utiliza para evaluar una diátesis hemorrágica. Habría que recordar el comentario del capítulo 4 sobre la respuesta hemostática normal y su relación con las paredes de los vasos sanguíneos, las plaquetas y la cascada de la coagulación. Las pruebas que se utilizan para valorar los distintos aspectos de la hemostasia son las siguientes:

- *Tiempo de protrombina (TP)*. Esta prueba permite evaluar las vías extrínseca y común de la coagulación. La coagulación del plasma

después de añadir una fuente exógena de tromboplastina tisular (como el extracto de cerebro) e iones Ca²⁺ se mide en segundos. Un TP prolongado puede ser consecuencia de la deficiencia o disfunción de los factores V, VII, X, protrombina o fibrinógeno.

- *Tiempo de tromboplastina parcial (TTP)*. Esta prueba valora las vías intrínseca y común de la coagulación. La coagulación del plasma después de añadir caolín, cefalina e iones Ca²⁺ se mide en segundos. El caolín activa el factor XII dependiente del contacto y la cefalina sustituye a los fosfolípidos plaquetarios. La prolongación del TTP se puede deber a la deficiencia o disfunción de los factores V, VIII, IX, X, XI o XII, protrombina o fibrinógeno, o a la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos que interfieran en la reacción (que se describen en el capítulo 4).
- *Recuento de plaquetas*. Se obtiene a partir de sangre anticoagulada, utilizando un contador electrónico de partículas. El intervalo de referencia es de 150×10^3 a 300×10^3 plaquetas/ μ l. Los recuentos encontrados fuera de este intervalo deben confirmarse mediante la inspección visual de un frotis de sangre periférica, ya que el agrupamiento de las plaquetas puede causar una «trombocitopenia» espuria durante el recuento automatizado, y los recuentos altos podrían indicar un trastorno mieloproliferativo, como la trombocitemia esencial (v. capítulo 13).
- *Pruebas de función plaquetaria*. En estos momentos no disponemos de una única prueba que permita evaluar adecuadamente las complejas funciones de las plaquetas. Una de las pruebas más antiguas, el tiempo de hemorragia, que mide el tiempo que tarda en detenerse la hemorragia de una punción cutánea estandarizada, tiene cierto valor, pero se tarda mucho tiempo, es difícil de realizar bien y no es un buen factor predictivo de las hemorragias durante el estrés hemostático, como la cirugía. Debido a esas limitaciones, el uso del tiempo de hemorragia ha disminuido considerablemente en los últimos años. Los métodos basados en instrumentos más modernos diseñados para medir la función plaquetaria en condiciones de estrés elevado parecen prometedores, pero en estos momentos aún distan de ser herramientas de despistaje ideales. Otras pruebas especializadas que pueden ser útiles en situaciones clínicas particulares son las pruebas de agregación plaquetaria, que miden la capacidad de las plaquetas de agregarse en respuesta a los agonistas como la trombina, y las pruebas cuantitativas y cualitativas del factor von Willebrand, que (como recordará del capítulo 4) son importantes para la adhesión plaquetaria a la matriz extracelular.

Existen otras pruebas especializadas que permiten medir las concentraciones de algunos factores de coagulación, fibrinógeno, productos de degradación de la fibrina y presencia de anticoagulantes circulantes.

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS CAUSADOS POR ANOMALÍAS DE LAS PAREDES DE LOS VASOS

Los trastornos incluidos en esta categoría, que a veces se denominan *púrpuras no trombocitopénicas*, son relativamente frecuentes, pero normalmente no causan problemas hemorrágicos graves. Más a menudo, se inducen pequeñas hemorragias (petequias y púrpura) en piel o mucosas, en particular en las encías. No obstante, ocasionalmente se producen hemorragias más significativas en las articulaciones, músculos y subperiostio, o adoptan la forma de menorragia, hemorragias nasales, hemorragias gastrointestinales o hematuria. *El recuento de plaquetas, el tiempo de hemorragia y las pruebas de coagulación (TP y TTP) son normales.*

Algunas de las variadas situaciones clínicas en las que las anomalías de las paredes de los vasos provocan hemorragias son las siguientes:

- Muchas *infecciones* inducen hemorragias petequiales y purpúricas, en particular la meningococemia, otras formas de septicemia, endocarditis infecciosa y varias rickettsiosis. Los mecanismos involucrados son el daño inducido en la microvasculatura por los microbios (vasculitis) y la coagulación intravascular diseminada (CID). No reconocer la meningococemia como la causa de las petequias y púrpura puede tener consecuencias catastróficas para el paciente.
- Las *reacciones medicamentosas* inducen en ocasiones petequias y púrpura, sin provocar trombocitopenia. En muchos casos, la lesión vascular está mediada por el depósito de complejos medicamentosos inmunitarios en las paredes de los vasos, que provocan vasculitis por hipersensibilidad (leucocitoclástica) (v. capítulo 11).
- Los *síndromes de Scurvy y Ehlers-Danlos* se asocian a hemorragias microvasculares, que son consecuencia de defectos en el colágeno que debilitan las paredes de los vasos. El mismo mecanismo puede explicar la púrpura espontánea que se ve con frecuencia en los ancianos y las hemorragias cutáneas que se ven en el *síndrome de Cushing*, en el que los efectos de la pérdida de proteínas que produce la producción excesiva de corticosteroides provocan la pérdida del tejido de soporte perivascular.

TABLA 14-9 Causas de trombocitopenia

DESCENSO DE LA PRODUCCIÓN DE PLAQUETAS

Deterioro selectivo de la producción de plaquetas
 Medicamentos: alcohol, tiacidas, fármacos citotóxicos
 Infecciones: sarampión, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
 Deficiencias nutricionales
 B₁₂, deficiencia de folatos (leucemia megaloblástica)
 Fracaso medular
 Anemia aplásica (v. tabla 14-7)
 Reemplazo de la médula ósea
 Leucemia, cáncer diseminado, enfermedad granulomatosa
 Hematopoyesis ineficaz
 Síndromes mielodisplásicos (v. capítulo 13)

DESCENSO DE LA SUPERVIVENCIA DE LAS PLAQUETAS

Destrucción inmunitaria
 Autoinmunitaria primaria
 Púrpura trombótica trombocitopénica inmunitaria
 Púrpura trombocitopénica inmunitaria aguda
 Secundaria autoinmunitaria
 Lupus eritematoso sistémico, neoplasias de linfocitos B linfoides
 Aloinmunitaria: postransfusional y neonatal
 Asociado a fármacos: quinidina, heparina, sulfas
 Infecciones: VIH, mononucleosis infecciosa (transitoria, leve), dengue
 Destrucción no inmunitaria
 Coagulación intravascular diseminada
 Microangiopatías trombóticas
 Hemangiomas gigantes

SECUESTRO

Hiperesplenismo

DILUCIÓN

Transfusiones

- La *púrpura de Henoch-Schönlein* es una hipersensibilidad sistémica de etiología desconocida que se caracteriza por un exantema purpúrico, dolor abdominal tipo cólico, poliartralgia y glomerulonefritis (v. capítulo 20). Todos estos cambios son consecuencia del depósito de los complejos inmunitarios circulantes dentro de los vasos de todo el cuerpo y dentro de las regiones mesangiales glomerulares.
- La *telangiectasia hemorrágica hereditaria* (también conocida como síndrome de Weber-Osler-Rendu) es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por vasos sanguíneos tortuosos y dilatados con paredes finas que sangran con facilidad. Las hemorragias pueden presentarse en cualquier lugar, pero son más frecuentes en las mucosas de la nariz (epistaxis), lengua, boca y ojos, y en el tubo digestivo.
- La *amiloidosis perivascular* puede debilitar las paredes de los vasos sanguíneos y causar hemorragias. Esta complicación es más frecuente en la amiloidosis por amiloide de cadena ligera (AL) (v. capítulo 6), y se manifiesta como petequias mucocutáneas.

Entre esas afecciones, las hemorragias graves se asocian más a menudo a la telangiectasia hereditaria. Las hemorragias son inespecíficas en todos los casos y el diagnóstico se basa en el reconocimiento de otros signos asociados más específicos.

HEMORRAGIAS RELACIONADAS CON EL DESCENSO DEL NÚMERO DE PLAQUETAS: TROMBOCITOPENIA

La reducción del número de plaquetas constituye una importante causa de hemorragias generalizadas. El recuento de plaquetas por debajo de 100.000/ μ l se considera una trombocitopenia, si bien las hemorragias espontáneas no son evidentes hasta que los recuentos de plaquetas caen por debajo de 20.000/ μ l. Los recuentos entre 20.000 y 50.000 plaquetas/ μ l pueden agravar las hemorragias postraumáticas. Las hemorragias que se producen como consecuencia de una trombocitopenia se asocian a TP y TTP normales.

No es necesario insistir en que las plaquetas son esenciales para la hemostasia, ya que forman tapones temporales que detienen las hemorragias y favorecen las reacciones clave de la cascada de la coagulación (como se comenta en el capítulo 4). Las hemorragias espontáneas asociadas a trombocitopenia afectan principalmente a los pequeños vasos. Los lugares más habituales de esas hemorragias son la piel y las mucosas del tubo digestivo y de las vías genitourinarias. *Sin embargo, la hemorragia más temida es la intracraneal, que es una amenaza para cualquier paciente con un descenso importante de plaquetas.*

Las distintas causas de la trombocitopenia se pueden clasificar en cuatro categorías principales (tabla 14-9).

- *Descenso de la producción de plaquetas.* Puede ser consecuencia de afecciones que deprimen la producción medular en general (como la anemia aplásica y la leucemia) o que afectan a los megacariocitos de una forma algo más selectiva. Ejemplos de estos últimos son algunos fármacos y el alcohol, que suprimen la producción de plaquetas mediante mecanismos no bien conocidos cuando se ingieren en grandes cantidades, el VIH, que puede infectar a los megacariocitos e inhibir la producción de plaquetas, y los síndromes mielodisplásicos (v. capítulo 13), que se presentan en ocasiones con trombocitopenia aislada.
- *Descenso de la supervivencia de las plaquetas.* Este importante mecanismo de trombocitopenia puede tener una base

inmunitaria o no inmunitaria. En la *trombocitopenia inmunitaria*, la destrucción de las plaquetas se debe a la presencia de anticuerpos frente a las plaquetas o, con menor frecuencia, a complejos inmunitarios que se depositan en ellas. Los anticuerpos frente a las plaquetas pueden reconocer los autoantígenos (autoanticuerpos) o antígenos no propios (aloanticuerpos). La trombocitopenia autoinmunitaria se comenta en la siguiente sección. Los aloanticuerpos surgen cuando las plaquetas se transfunden o atraviesan la placenta desde el feto hacia la madre gestante. En este último caso, los anticuerpos IgG elaborados en la madre pueden provocar una trombocitopenia clínicamente significativa en el feto. Es una reminiscencia de la enfermedad hemolítica del recién nacido, en la cual los eritrocitos son la diana (v. capítulo 10). *Las causas no inmunitarias más importantes son la coagulación intravascular diseminada (CID) y las microangiopatías trombóticas*, en las cuales la activación desenfrenada, y a menudo sistémica, de las plaquetas reduce su vida media. La destrucción no inmunitaria de las plaquetas también se puede deber a una *lesión mecánica*, como en sujetos con válvulas cardíacas protésicas.

- **Secuestro.** El bazo secuestra normalmente el 30-35% de las plaquetas del cuerpo, aunque esta cifra puede aumentar hasta el 80-90% cuando el bazo está aumentado de tamaño, produciendo grados moderados de trombocitopenia.
- **Dilución.** Las transfusiones masivas producen una trombocitopenia dilucional. Con el almacenamiento prolongado de la sangre, el número de plaquetas viables disminuye; por tanto, el volumen plasmático y la masa eritrocitaria se reconstituyen mediante una transfusión, pero el número de plaquetas circulante se reduce relativamente.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria crónica

La PTIC se debe a la aparición de autoanticuerpos frente a las plaquetas. Puede producirse en varias afecciones predisponentes y exposiciones (secundaria) o en ausencia de un factor de riesgo conocido (primaria o idiopática). El contexto en el que se presenta secundariamente la PTIC es muy variado y comprende casos de lupus eritematoso sistémico (v. capítulo 6), infección por el VIH y neoplasias de linfocitos B, como leucemia linfocítica crónica (v. capítulo 13). El diagnóstico de PTIC primaria se establece sólo cuando se han podido excluir las causas secundarias.

Patogenia. Los autoanticuerpos, principalmente dirigidos frente a las glucoproteínas IIb-IIIa o Ib-IX de la membrana plaquetaria, se pueden demostrar en el plasma y unidos a la superficie de las plaquetas en el 80% de los casos. En la inmensa mayoría de los sujetos, los anticuerpos antiplaquetarios son de la clase IgG.

Como sucede en las anemias hemolíticas autoinmunitarias, los anticuerpos antiplaquetarios actúan como opsoninas que son reconocidas por los receptores Fc IgG expresados en los fagocitos (v. capítulo 6), con lo que aumenta la destrucción de las plaquetas. La trombocitopenia normalmente mejora mucho tras la esplenectomía, lo que indica que el bazo es el principal lugar de eliminación de las plaquetas opsonizadas. La pulpa roja del bazo también es rica en células plasmáticas y parte del beneficio de la esplenectomía (el tratamiento habitual de la PTIC) se debe a la eliminación de la fuente de autoanticuerpos. En algunos casos, los autoanticuerpos también se unen a los megacariocitos, dañándolos, con la consiguiente reducción de la producción de plaquetas, que exacerba aún más la trombocitopenia.

Morfología. Los principales cambios que se producen en la púrpura trombocitopénica se detectan en el bazo, médula ósea y sangre, pero son inespecíficos. Los cambios secundarios relacionados con las diátesis hemorrágicas se pueden ver en cualquier tejido o estructura del cuerpo.

El **bazo** tiene un tamaño normal. Normalmente se observa la congestión de los sinusoides y el aumento de los folículos esplénicos, asociados a menudo a unos centros germinales reactivos prominentes. En muchos casos se encuentran megacariocitos dispersos dentro de los sinusoides, lo que podría representar una forma muy leve de hematopoyesis extramedular que depende de las concentraciones elevadas de trombopoyetina. La **médula** muestra un incremento discreto del número de megacariocitos, algunos aparentemente inmaduros, con grandes núcleos, únicos y no lobulados. Estos signos no son específicos de la PTIC, sólo reflejan la trombopoyesis acelerada y se encuentran en la mayoría de las formas de trombocitopenia que son consecuencia del aumento de la destrucción de las plaquetas. La importancia de la exploración de la médula ósea es descartar las trombocitopenias debidas al fracaso de la médula ósea o a otros trastornos primarios que la afecten. Los cambios secundarios se relacionan con hemorragias dispersas por todo el cuerpo. En **sangre periférica** se demuestran a menudo plaquetas anormalmente grandes (megatrombocitos), que son un signo de la trombopoyesis acelerada.

Características clínicas. La PTIC se presenta con mayor frecuencia en mujeres adultas, típicamente antes de los 40 años de edad. La relación entre mujeres y varones es de 3:1. De inicio insidioso, se caracteriza por hemorragias en piel y mucosas. Las hemorragias cutáneas se presentan en forma de *hemorragias en punta de alfiler* (petequias), especialmente prominentes en las áreas dependientes donde la presión capilar es mayor. Las petequias pueden ser confluentes, dando lugar a *equimosis*. Con frecuencia hay antecedentes de hematomas fáciles, hemorragias nasales, hemorragias en las encías y hemorragias en partes blandas por traumatismos relativamente leves. La enfermedad se manifiesta primero con melena, hematuria o flujo menstrual excesivo. La hemorragia subaracnoidea y la hemorragia intracerebral son complicaciones graves, e incluso mortales, pero, por fortuna, son raras en los pacientes tratados. La esplenomegalia y las linfadenopatías son infrecuentes en la enfermedad primaria, y su presencia debe hacer pensar en otros diagnósticos, como una PTIC secundaria a una neoplasia de linfocitos B.

Los signos y síntomas clínicos son inespecíficos, aunque reflejan la trombocitopenia. Se acepta que el hallazgo de un recuento bajo de plaquetas, megacariocitos normales o aumentados en la médula ósea y plaquetas grandes en sangre periférica son evidencias sospechosas de la destrucción acelerada de las plaquetas. El TP y el TTP son normales. Las pruebas de autoanticuerpos plaquetarios no se realizan en todos los centros. *Por tanto, el diagnóstico es de exclusión y puede establecerse sólo después de haber excluido otras causas de trombocitopenia, como las que se mencionan en la tabla 14-9.*

Casi todos los pacientes responden a glucocorticoides (que inhiben la función fagocitaria), pero muchos recidivan con el tiempo. En estos casos, la esplenectomía normaliza el recuento de plaquetas en dos tercios de los casos, con el consecuente incremento del riesgo de sepsis bacterianas. Los fármacos inmunomoduladores, como inmunoglobulinas o anticuerpos anti-CD20 (rituximab) por vía

intravenosa, son eficaces en pacientes que recidivan después de la esplenectomía o cuando la esplenectomía está contraindicada.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria aguda

Al igual que la PTIC, esta afección se debe a autoanticuerpos frente a las plaquetas, pero su cuadro clínico y su evolución son diferentes. La PTIA es principalmente una enfermedad de la infancia, que se presenta con igual frecuencia en ambos sexos. Los síntomas aparecen bruscamente y normalmente se presentan después de una infección vírica, lo que normalmente se presenta 2 semanas después del inicio de la trombocitopenia. A diferencia de la PTIC, la PTIA es una enfermedad autolimitada que se resuelve espontáneamente antes de 6 meses. Los glucocorticoides se utilizan sólo si la trombocitopenia es grave. En el 20% de los niños, normalmente los que no tienen un pródromo vírico, la trombocitopenia persiste. Estos niños menos afortunados presentan una forma infantil de PTIC que sigue una evolución similar a la enfermedad del adulto.

Trombocitopenia medicamentosa

Los fármacos inducen trombocitopenia mediante su efecto directo en las plaquetas y secundariamente por la destrucción plaquetaria de mecanismo inmunitario. Los fármacos implicados con mayor frecuencia son quinina, quinidina y vancomicina. Todos ellos se unen a las glucoproteínas plaquetarias y, de una u otra forma, crean determinantes antigénicos que son reconocidos por los anticuerpos.²⁴ Mucho más raramente, los fármacos como las sales de oro inducen autoanticuerpos verdaderos por mecanismos aún desconocidos. La trombocitopenia, que puede ser intensa, también es una consecuencia frecuente de los fármacos antiagregantes que se unen a la glucoproteína IIb/IIIa. Se ha propuesto que esos fármacos inducen cambios conformacionales en la glucoproteína IIb/IIIa y crean un epítipo inmunógeno.

La trombocitopenia inducida por heparina (TIH) tiene una *patogenia inconfundible y es importante, porque sus consecuencias clínicas pueden ser graves*.²⁵ La trombocitopenia se presenta en el 5% de las personas que reciben heparina. La mayoría desarrolla la denominada trombocitopenia tipo I, que se presenta con rapidez después del inicio del tratamiento y que tiene una escasa importancia clínica, resolviéndose en ocasiones a pesar de continuar el tratamiento. En su mayor parte es consecuencia de un efecto agregante plaquetario directo de la heparina. La trombocitopenia tipo II es menos frecuente, pero de significado clínico mucho mayor. Se presenta entre 5 y 14 días después de comenzar el tratamiento (o antes si la persona se ha sensibilizado frente a la heparina) y, paradójicamente, a menudo provoca trombosis venosas y arteriales que ponen en peligro la vida del sujeto. Esta forma grave de TIH se debe a anticuerpos que reconocen los complejos de heparina y factor plaquetario 4, que es un componente normal de los gránulos de las plaquetas. *La unión de anticuerpos a esos complejos activa las plaquetas y favorece la trombosis, incluso en caso de trombocitopenia*. Los coágulos que se forman dentro de las grandes arterias provocan insuficiencia vascular con pérdida de extremidades y embolias desde una trombosis venosa profunda, que pueden desembocar en una tromboembolia pulmonar mortal, a menos que el tratamiento se suspenda inmediatamente y se instituya un anticoagulante alternativo no heparínico. El riesgo de TIH grave se reduce, aunque no se elimina por completo, por el uso de heparinas de bajo peso molecular. Por desgracia, una vez que se desarrolla un TIH grave incluso las heparinas de bajo peso molecular exacerban la tendencia trombótica, y deben evitarse.

TABLA 14-10 Microangiopatías trombóticas: causas y asociaciones

PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA

Deficiencia de ADAMTS13

- Hereditaria
- Adquirida (autoanticuerpos)

SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

Epidémico: infección por la cepa O157:H7 de *Escherichia coli*

Daño endotelial por la toxina tipo Shiga

No epidémico: deficiencias del inhibidor de la vía alternativa del complemento (factor H del complemento, proteína del cofactor de membrana [CD46] o factor I)

- Hereditario
- Adquirido (autoanticuerpos)

Otras asociaciones

- Fármacos (ciclosporina, fármacos quimioterápicos)
- Radiación, trasplante de médula ósea
- Otras infecciones (VIH, sepsis neumocócica)
- Afecciones asociadas a autoinmunidad (lupus eritematoso sistémico, infección por el VIH, neoplasias linfoides)

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana.

Trombocitopenia asociada al VIH

La trombocitopenia es una de las manifestaciones hematológicas más frecuentes de la infección por el VIH, a la que contribuyen tanto la alteración de la producción de plaquetas como el aumento de su destrucción. Los factores CD4 y CXCR4, receptor y correceptor, respectivamente, para el VIH, se encuentran en los megacariocitos, permitiendo la infección de esas células. Los megacariocitos infectados por el VIH son propensos a la apoptosis y su capacidad de producir plaquetas está deteriorada. La infección por el VIH también provoca hiperplasia y cambios en la regulación de los linfocitos B, todo lo cual predispone al desarrollo de autoanticuerpos. En algunos casos, los anticuerpos se dirigen contra los complejos de glucoproteínas IIb-III de la membrana plaquetaria. Al igual que en otras citopenias inmunitarias, los autoanticuerpos opsonizan las plaquetas, favoreciendo su destrucción por los fagocitos mononucleares del bazo y otros lugares. El depósito de complejos inmunitarios en las plaquetas también contribuye a la pérdida acelerada de plaquetas en algunos pacientes infectados por el VIH.

Microangiopatías trombóticas: púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y síndrome urémico hemolítico (SUH)

El término *microangiopatía trombótica* engloba un espectro de síndromes clínicos que incluyen la PTT y el SUH. De acuerdo con su descripción original, la PTT se definía por el quinteto de fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, defectos neurológicos transitorios e insuficiencia renal. El SUH también se asocia a anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, pero se distingue por la ausencia de síntomas neurológicos, prominencia de insuficiencia renal aguda y aparición frecuente en niños. Sin embargo, esas distinciones se han ido difuminando con el tiempo, la experiencia y el mayor conocimiento de su patogenia. Muchos adultos con «PTT» carecen de uno o más de los cinco criterios, y algunos pacientes con «SUH» tienen fiebre y disfunción neurológica. *Ahora sabemos que el SUH y la PTT se deben a agentes lesivos que provocan la activación excesiva de las plaquetas, que se depositan como*

trombos en los lechos microcirculatorios. Esos trombos intravasculares causan una *anemia hemolítica microangiopática* y una extensa *disfunción orgánica*, y el consecuente consumo de plaquetas provoca *trombocitopenia*. Se cree que las variadas manifestaciones clínicas de la PTT y el SUH están relacionadas con tendencias variadas a la formación de trombos en los tejidos.

Si bien algunas de las características de las distintas microangiopatías trombóticas se superponen, los desencadenantes de la activación patógena de las plaquetas son inconfundibles y aportan una perspectiva más satisfactoria y clínicamente relevante para pensar en esos trastornos, que se resumen en la tabla 14-10. La PTT se asocia normalmente a la deficiencia de una enzima plasmática denominada ADAMTS13, o también «metaloproteasa del vWF». La ADAMTS13 degrada los multímeros de muy alto peso molecular del factor Von Willebrand (vWF). En su ausencia, esos multímeros se acumulan en plasma y tienden a promover la activación y agregación de las plaquetas. La superposición de la lesión de la célula endotelial (causada por alguna otra afección) puede favorecer aún más la formación de microagregados plaquetarios, iniciando o exacerbando una PTT clínicamente evidente.

La deficiencia de ADAMTS13 puede ser hereditaria o adquirida. En la forma adquirida se detecta un autoanticuerpo que inhibe la actividad de la metaloproteasa de ADAMTS13.²⁶ Con menor frecuencia, se hereda una mutación inactivada en ADAMTS13.²⁷ En los casos con deficiencia hereditaria de ADAMTS13, el inicio se retrasa hasta la adolescencia y los síntomas son episódicos. Por lo tanto, hay otros factores aparte del ADAMTS13 (como alguna lesión vascular superpuesta o un estado protrombótico) que deben estar implicados en la aparición de la PTT florida.

La PTT es un diagnóstico importante a tener en cuenta en un paciente que acude con trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, ya que los retrasos en el diagnóstico pueden ser mortales. Con el intercambio de plasma, que elimina los autoanticuerpos y proporciona una ADAMTS13 funcional, se trata con éxito la PTT (que antes era mortal en todos los casos) en más del 80% de los casos.

Por el contrario, el SUH se asocia a concentraciones normales de ADAMTS13 y se inicia por otros defectos diferentes.²⁸ El SUH epidémico «típico» se asocia principalmente a gastroenteritis infecciosa causada por la cepa O157:H7 de *Escherichia coli* que elabora una toxina de tipo Shiga. Esta toxina se absorbe desde la mucosa gastrointestinal inflamada en la circulación, donde altera la función de la célula endotelial, provocando, de alguna forma, la activación y agregación de las plaquetas. Los niños y ancianos tienen el mayor riesgo. Los afectados acuden con diarrea sanguinolenta y, unos días más tarde, hace su aparición el SUH. Con el tratamiento de soporte apropiado es posible la recuperación completa, pero los casos más graves evolucionan a daño renal irreversible o muerte.

El SUH no epidémico «atípico» se asocia a defectos en el factor H del complemento, la proteína del cofactor de membrana (CD46) o el factor I, tres proteínas que actúan previniendo la activación excesiva de la vía alternativa del complemento. Las deficiencias de esas proteínas se pueden deber a defectos hereditarios o adquiridos de autoanticuerpos inhibidores y se asocian a una evolución remitente y recidivante. A diferencia de la PTT, se desconoce la causa de la activación de las plaquetas en el SUH; parece deberse a la toxina tipo Shiga producida por los *E. coli* patógenos y a los defectos de las proteínas reguladoras del complemento que alteran la función de la célula endotelial de alguna forma que favorezca la activación plaquetaria.

Después de exposiciones a otros agentes que dañan las células endoteliales (como algunos fármacos y radioterapia), también se pueden ver microangiopatías trombóticas similares al SUH. El

pronóstico en esos casos es reservado, ya que el SUH se complica por otras afecciones crónicas potencialmente mortales.

Si bien la CID (que se comenta más adelante) y las microangiopatías trombóticas comparten características como la oclusión microvascular y la anemia hemolítica microangiopática, son patológicamente distintas. En la PTT y el SUH (a diferencia de la CID), la activación de la cascada de la coagulación no tiene una importancia primordial y, por tanto, el estudio de la coagulación, como el TP y el TTP, suelen ser normales.

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS RELACIONADOS CON FUNCIONES PLAQUETARIAS DEFECTUOSAS

Los defectos cualitativos de la función plaquetaria pueden ser hereditarios o adquiridos. Se han descrito varios trastornos hereditarios que se caracterizan por una función plaquetaria anormal con recuento normal de plaquetas. Dedicaremos un breve comentario a esas enfermedades poco frecuentes, porque constituyen unos modelos excelentes para investigar los mecanismos moleculares de la función plaquetaria.

Los trastornos hereditarios de la función plaquetaria se clasifican en tres grupos patológicamente distintos: 1) defectos de la adhesión; 2) defectos de la agregación, y 3) trastornos de la secreción plaquetaria (reacción de liberación).

- El *síndrome de Bernard-Soulier*, un trastorno autosómico recesivo que se debe a la deficiencia hereditaria del complejo de glucoproteínas Ib-IX de la membrana plaquetaria, es el mejor representante de las hemorragias que son consecuencia de los defectos de adhesión de las plaquetas a la matriz subendotelial. Esta glucoproteína es un receptor del vWF y es esencial para la adhesión normal de las plaquetas a la matriz extracelular subendotelial (v. capítulo 4).
- La *trombastenia de Glanzmann*, que también se transmite como un rasgo autosómico recesivo, es un ejemplo de las hemorragias debidas a los defectos de la agregación plaquetaria. Las plaquetas trombásticas no agregan, en respuesta al difosfato de adenosina (ADP), colágeno, epinefrina o trombina debido a la deficiencia o disfunción de la glucoproteína IIb-IIIa, una integrina que participa en la «formación de puentes» entre las plaquetas mediante la unión al fibrinógeno.
- Los trastornos de la secreción de las plaquetas se caracterizan por defectos en la liberación de algunos mediadores de la activación plaquetaria, como los tromboxanos y el ADP ligado a los gránulos. Los defectos bioquímicos que subyacen en los trastornos denominados *trastornos de los depósitos* son variados y complejos, y quedan fuera del ámbito de la presente discusión.

Entre los defectos adquiridos de la función plaquetaria hay dos que son clínicamente significativos. El primero se debe a la ingestión de ácido acetilsalicílico y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos. El ácido acetilsalicílico es un inhibidor potente e irreversible de la enzima ciclooxigenasa, necesaria para la síntesis del tromboxano A₂ y las prostaglandinas (v. capítulo 2). Esos mediadores ejercen importantes funciones en la agregación plaquetaria y las consecuentes reacciones de liberación (v. capítulo 4). Los efectos antiagregantes del ácido acetilsalicílico justifican su uso en la profilaxis de la trombosis coronaria (v. capítulo 12). La *uremia* (v. capítulo 20) constituye el segundo ejemplo de defecto adquirido de la función plaquetaria. La patogenia de la disfunción plaquetaria en la uremia es compleja e implica defectos de la adhesión, secreción de gránulos y agregación.²⁹

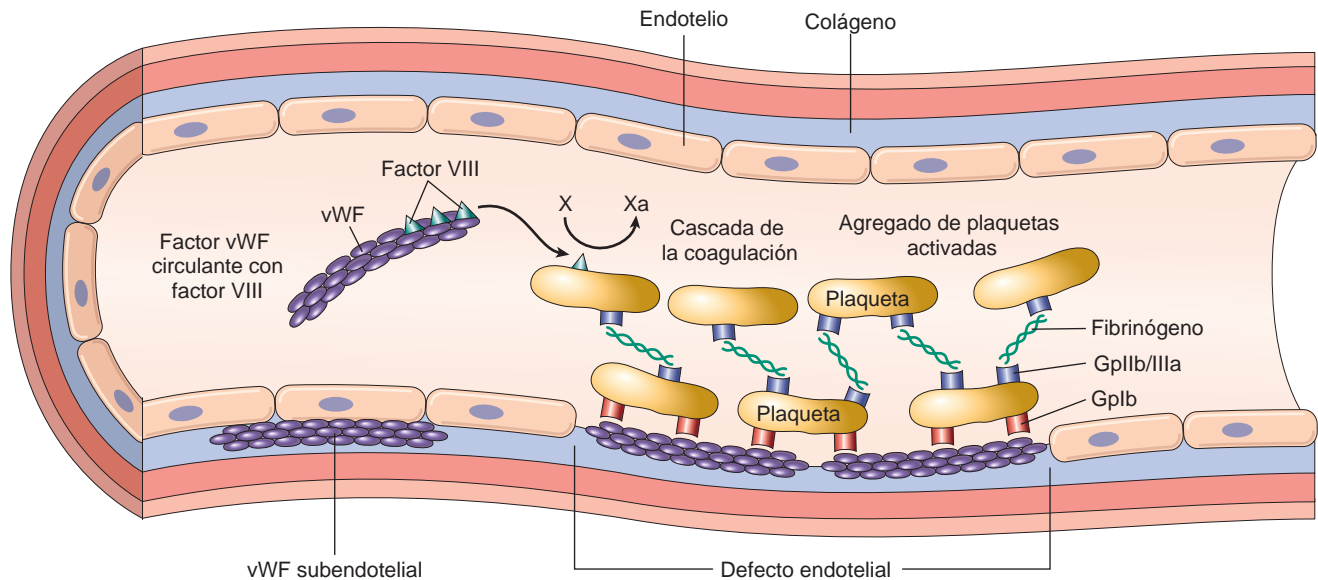


FIGURA 14-26 Estructura y función del complejo factor VIII-factor von Willebrand (vWF). El factor VIII se sintetiza en el hígado y el riñón, y el factor vWF se elabora en las células endoteliales y megacariocitos. Ambos se asocian para formar un complejo en la circulación. El vWF también está presente en la matriz subendotelial de los vasos sanguíneos normales y en los gránulos α de las plaquetas. Después de la lesión endotelial, la exposición del vWF subendotelial provoca la adhesión de las plaquetas, principalmente a través del receptor glucoproteína Ib (GpIb) de las plaquetas. El vWF circulante y el vWF liberado de los gránulos α de las plaquetas se pueden unir a la matriz subendotelial expuesta, lo que contribuye, a su vez, a la adhesión y activación plaquetarias. Las plaquetas activadas forman agregados hemostáticos. El fibrinógeno (y, posiblemente, el vWF) participa en la agregación a través de las interacciones puente con el receptor plaquetario glucoproteína IIb/IIIa (GpIIb/IIIa). El factor VIII participa en la cascada de la coagulación como cofactor en la activación del factor X en la superficie de las plaquetas activadas.

DIÁTESIS HEMORRÁGICAS RELACIONADAS CON ANOMALÍAS EN LOS FACTORES DE COAGULACIÓN

Se han descrito deficiencias hereditarias o adquiridas de prácticamente cualquier factor de coagulación como causas de diátesis hemorrágicas. A diferencia de las hemorragias petequiales que se ven en la trombocitopenia, las hemorragias debidas a deficiencias aisladas de factores de coagulación se manifiestan principalmente como equimosis o hematomas postraumáticos de gran tamaño o hemorragias prolongadas después de una laceración o de cualquier forma de procedimiento quirúrgico. Es frecuente encontrar hemorragias digestivas y urinarias, y especialmente las que se producen en las articulaciones de carga (hemartrosis). La historia típica nos presenta un paciente que rezuma sangre durante varios días después de una extracción dental o que desarrolla hemartrosis después de un golpe leve en la articulación de la rodilla.

Las deficiencias hereditarias afectan típicamente a un único factor de la coagulación. Las deficiencias hereditarias más frecuentes e importantes de los factores de coagulación afectan al factor VIII (hemofilia A) y al factor IX (hemofilia B). También comentaremos las deficiencias del vWF (enfermedad de von Willebrand), ya que este factor influye tanto en la coagulación como en la función plaquetaria. Asimismo, se han descrito algunas otras deficiencias hereditarias, poco frecuentes, de cada uno de los demás factores de la coagulación. Todas ellas causan hemorragias, excepto la deficiencia del factor XII. Parece que la vía extrínseca *in vivo* y la activación de factores XI y IX mediada por trombina compensan la ausencia del factor XII.

Las deficiencias adquiridas afectan normalmente a varios factores de la coagulación simultáneamente, y se pueden basar en el descenso de la síntesis de proteínas o en el acortamiento de la semivida. La deficiencia de la vitamina K (v. capítulo 9) es consecuencia del deterioro

de la síntesis de factores II, VII, IX y X y proteína C. Muchos de ellos se elaboran en el hígado y, por tanto, esas deficiencias se presentan en enfermedades parenquimatosas hepáticas graves. Además, en la CID se consumen varios factores de coagulación y, por tanto, aparece su deficiencia. Se pueden presentar deficiencias adquiridas aisladas de algunos factores, pero son raras. Normalmente, se deben a la presencia de autoanticuerpos inhibidores.

Complejo factor VIII-vWF

Los dos trastornos hemorrágicos hereditarios más frecuentes, la hemofilia A y la enfermedad de von Willebrand, se deben a los defectos cualitativos o cuantitativos que afectan a los factores VIII y vWF, respectivamente. Antes de que comentemos esos trastornos, sería útil revisar la estructura y función de esas dos proteínas, que se presentan juntas en el plasma formando parte de un único complejo de gran tamaño.

El factor VIII y el vWF se codifican en genes separados y se sintetizan en células diferentes. El factor VIII es un cofactor esencial del factor IX, que convierte el factor X en factor Xa (fig. 14-26; v. también el capítulo 4). Se sintetiza en varios tejidos. Las células endoteliales sinusoidales y las células de Kupffer en el hígado y células epiteliales tubulares en el riñón parecen ser fuentes particularmente importantes. Una vez que el factor VIII alcanza la circulación, se une al vWF, que se produce en las células endoteliales y, en menor grado, en los megacariocitos, que son el origen del vWF que se encuentra en los gránulos α de las plaquetas. El vWF estabiliza el factor VIII, que tiene una semivida en torno a 2,4 h en su forma libre y en 12 h en su forma ligada al vWF en la circulación.

El vWF circulante adopta la forma de multímeros que contienen hasta 100 subunidades que pueden tener una masa molecular mayor de 20×10^6 dalton. Además del factor VIII, esos multímeros interactúan con otras proteínas involucradas en la hemostasia, como el

colágeno, la heparina y, quizás, las glucoproteínas de la membrana plaquetaria. La función más importante del vWF es favorecer la adhesión de las plaquetas a la matriz subendotelial, un proceso que tiene lugar a través de la formación de interacciones entre la glucoproteína Ib-IX plaquetaria, el vWF y los componentes de la matriz, como el colágeno. Parte del vWF se segrega desde las células endoteliales directamente hacia la matriz subendotelial, donde se encuentra listo para favorecer la adhesión de las plaquetas cuando se producen daños en el recubrimiento endotelial (v. fig. 14-26). Las células endoteliales y las plaquetas también liberan vWF en la circulación. Con la lesión vascular, esta segunda reserva de vWF se une al colágeno en la matriz subendotelial para aumentar aún más la adhesión plaquetaria. Los multímeros del vWF también favorecen la agregación plaquetaria al unirse a las integrinas GPIIb/IIIa activadas, una actividad que puede tener especial importancia en condiciones de alta tensión de cizallamiento (como en los vasos pequeños).

Las concentraciones del factor VIII y vWF se miden con técnicas inmunológicas. La función del factor VIII se evalúa mediante pruebas de coagulación con mezclas de plasma del paciente y plasma deficiente en factor VIII. La función del vWF se evalúa utilizando una prueba de aglutinación con ristocetina. Este método se realiza mezclando el plasma del paciente con plaquetas fijadas en formol y ristocetina, una pequeña molécula que se une y «activa» el vWF. La ristocetina induce la unión de los multímeros multivalentes del vWF a la glucoproteína Ib-IX plaquetaria, formando «puentes» interplaquetarios. El cúmulo resultante (aglutinación) de las plaquetas se mide con un agregómetro. En resumen, el grado en que el plasma del paciente induce la aglutinación plaquetaria dependiente de la ristocetina es una medición de la actividad del vWF.

Enfermedad de von Willebrand

La enfermedad de von Willebrand es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente en el hombre, y afecta al 1% de los adultos en EE. UU. En los casos más afectados, la tendencia hemorrágica es leve y, a menudo, pasa desapercibida hasta que algún estrés hemostático, como la cirugía o un procedimiento dental, revelan su presencia. Los síntomas más frecuentes son las hemorragias espontáneas de las mucosas (como la epistaxis), hemorragias excesivas de heridas, menorragia y tiempo de hemorragia prolongado en presencia de un recuento de plaquetas normal. Se transmite como un trastorno autosómico dominante, pero se han descrito variantes autosómicas recesivas raras.

La enfermedad de von Willebrand es heterogénea desde el punto de vista molecular.³⁰ Se han descrito más de 20 variantes, que se pueden agrupar en dos categorías principales:

La enfermedad de von Willebrand tipos 1 y tipo 3, que se asocian a una menor cantidad de vWF circulante. El tipo 1, un trastorno autosómico dominante, se caracteriza por una deficiencia cuantitativa leve o moderada del vWF y es responsable del 70% de todos los casos. La penetrancia incompleta y la expresividad variable son frecuentes, pero se asocian, en general, a la enfermedad leve. El tipo 3 (un trastorno autosómico recesivo) se asocia a concentraciones extremadamente bajas de vWF funcional y, en consecuencia, a manifestaciones clínicas graves. Como la deficiencia grave del vWF tiene un importante efecto en la estabilidad del factor VIII, algunas de las características de las hemorragias coinciden con las observadas en la hemofilia. La naturaleza de las mutaciones que se detectan en la mayoría de los sujetos con enfermedad tipo 1 no se conoce con detalle. En algunos casos, se han encontrado mutaciones de sentido equivocado. La enfermedad de tipo 3 se debe normalmente a delecciones o mutaciones del marco de lectura que afectan a ambos alelos.

La enfermedad de von Willebrand tipo 2 se caracteriza por defectos cualitativos del vWF. Se han descrito varios subtipos, de los cuales el tipo 2A es el más frecuente. Se trata de un trastorno hereditario autosómico dominante. El vWF se expresa en cantidades normales, pero hay mutaciones de sentido equivocado que provocan un montaje defectuoso de los multímeros. Faltan en plasma los multímeros grandes e intermedios, que representan las formas más activas del vWF. La enfermedad de von Willebrand tipo 2 es responsable del 25% de todos los casos, y se asocia a hemorragias leves o moderadas.

Los pacientes con enfermedad de von Willebrand tienen defectos en la función plaquetaria a pesar del recuento normal de plaquetas. La concentración plasmática del vWF activo, medida como actividad del cofactor ristocetina, está reducida. Como el vWF estabiliza el factor VIII, la deficiencia del vWF da lugar a un descenso secundario de las concentraciones del factor VIII, lo que se puede reflejar en la prolongación del TTP en la enfermedad de von Willebrand tipos 1 y 3. No obstante, no se ven las complicaciones adversas típicas de la deficiencia grave del factor VIII, como las hemorragias articulares, excepto en los pacientes de tipo 3, poco frecuentes.

En resumen, en la enfermedad de von Willebrand los defectos hereditarios del vWF provocan anomalías secundarias en la adhesión de las plaquetas y en la formación del coágulo. Es frecuente encontrar una amplia variabilidad en la expresión clínica, incluso en familias en las cuales se segrega un único alelo vWF defectuoso. Este efecto heterogéneo se debe, en parte, a la existencia de factores genéticos adicionales que influyen en la concentración circulante del vWF, que es muy variable en poblaciones normales. Las personas que deben someterse a procedimientos que presentan problemas de coagulación (p. ej., cirugía u odontología) pueden recibir desmopresina, que estimula la liberación del vWF, o infusiones de concentrados de plasma, que contienen el factor VIII y vWF.

Hemofilia A (deficiencia del factor VIII)

La hemofilia A es la enfermedad hereditaria más frecuente asociada a hemorragias potencialmente mortales.³¹ Se debe a mutaciones en el factor VIII, que es un cofactor esencial del factor IX en la cascada de la coagulación (v. capítulo 4). La hemofilia A se hereda como un rasgo recesivo ligado al X y, por lo tanto, afecta principalmente a los varones y mujeres homocigóticas. Más raramente, las hemorragias excesivas se presentan en mujeres heterocigóticas, presumiblemente como consecuencia de la inactivación del cromosoma X portador del alelo normal del factor VIII al azar en la mayoría de las células (lionización desfavorable). El 30% de los casos no tienen historia familiar y la enfermedad se debe a nuevas mutaciones.

La hemofilia A presenta una amplia variedad de intensidades clínicas que se correlacionan con el nivel de actividad del factor VIII. Los casos con menos del 1% de la concentración normal tienen enfermedad grave, moderada si varía entre el 2-5% de la normalidad y leve si es del 6-50%. Los grados variables de la deficiencia del factor VIII se explican principalmente por la heterogeneidad de las mutaciones causantes. Al igual que sucede con la β -talasemia, las lesiones genéticas consisten en delecciones, mutaciones sin sentido que crean codones de interrupción y mutaciones que causan errores en el corte y empalme del ARNm. Las deficiencias más graves son consecuencia de la inversión que afecta al cromosoma X, lo que anula por completo la síntesis de factor VIII. Con menor frecuencia, la hemofilia A grave se asocia a mutaciones puntuales en el factor VIII que deterioran la funcionalidad de las proteínas. En esos casos, las concentraciones del factor VIII son aparentemente normales en el inmunoensayo. Las

mutaciones que permiten la síntesis de algo de factor VIII se asocian a enfermedad leve o moderada. En esos casos, el cuadro se modifica por otros factores genéticos que influyen en los niveles de expresión del factor VIII, muy variables en los sujetos normales.

En todos los casos sintomáticos se aprecia una tendencia a la aparición fácil de hematomas y hemorragias masivas después de traumatismos o procedimientos quirúrgicos. Además, son frecuentes las hemorragias «espontáneas» en regiones del cuerpo que tienden a sufrir traumatismos frecuentes, en particular, las articulaciones, donde aparecen las denominadas *hemartrosis*. Las hemorragias recurrentes de las articulaciones tienden a crear deformaciones progresivas, que pueden ser invalidantes. Las *petequias están particularmente ausentes*.

Los pacientes con hemofilia A tienen un TTP prolongado y un TP normal. Esas pruebas indican la anomalía de la vía intrínseca de la coagulación. Para el diagnóstico es necesario aplicar métodos específicos del factor VIII.

Dado que en la hemofilia A está intacta una de las vías de la cascada de la coagulación, la vía extrínseca, debemos hacernos una pregunta lógica: ¿por qué sangran los pacientes? Evidentemente, los métodos de coagulación en tubo de ensayo son sustitutos imperfectos de lo que sucede *in vivo*, y podría ser que, ante la deficiencia de factor VIII, el depósito de fibrina no es adecuado para lograr la hemostasia. Queda fuera del ámbito de nuestra obra comentar este aspecto con mayor detalle; parece que la función principal de la vía extrínseca en la hemostasia es iniciar una ráfaga limitada de activación de la trombina tras la lesión tisular. Este estímulo procoagulante inicial se refuerza y amplifica con un bucle de retroalimentación crítico, en el cual la trombina activa los factores XI y IX de la vía intrínseca (v. capítulo 4). En ausencia del factor VIII, este bucle de retroalimentación es inactivo y no se genera trombina (y fibrina) suficiente para crear el coágulo estable. Además, se necesitan concentraciones altas de trombina para activar el factor TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina), que inhibe la fibrinólisis. Por lo tanto, tanto la coagulación inadecuada (fibrinogenia) como la eliminación incorrecta del coágulo (fibrinólisis) contribuyen a las diátesis hemorrágicas de la hemofilia. Pero aún no conocemos el mecanismo que explica la tendencia de los hemofílicos a sangrar en localizaciones concretas (articulaciones, músculos y sistema nervioso central).

La hemofilia A se trata con infusiones de factor VIII recombinante. El 15% de los casos con hemofilia A grave desarrollan anticuerpos que se unen al factor VIII, inhibiéndolo, probablemente porque la proteína se percibe como extraña, nunca antes «vista» por el sistema inmunitario. Los anticuerpos inhibidores suponen un reto terapéutico muy difícil. Antes de que se desarrollara el tratamiento con factor VIII recombinante, miles de hemofílicos recibían concentrados de factor VIII derivados del plasma que contenían el VIH y muchos desarrollaron el sida (v. capítulo 6). El riesgo de transmisión del VIH se ha eliminado, pero, trágicamente, demasiado tarde para toda una generación de hemofílicos. Continúa buscándose una terapia génica somática para esta enfermedad.

Hemofilia B (enfermedad de Christmas, deficiencia del factor IX)

La deficiencia grave del factor IX produce un trastorno clínicamente indistinguible de la deficiencia de factor VIII (hemofilia A). No debería sorprenderos, ya que los factores VIII y IX actúan juntos para activar el factor X. En la hemofilia B se encuentra un amplio espectro de mutaciones que afectan al gen que codifica el

factor IX. Al igual que la hemofilia A, se hereda como un rasgo recesivo ligado al X y se presenta con una intensidad clínica variable. En el 15% de los casos, el factor IX existe, pero no es funcional. Como en la hemofilia A, el TTP está prologando y el TP es normal. El diagnóstico de la enfermedad de Christmas (que recibe su nombre recordando al primer paciente identificado con esta afección, y no por las fiestas navideñas) sólo es posible determinando las concentraciones del factor. Se trata con infusiones de factor IX recombinante.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA (CID)

La CID es un trastorno trombohemorrágico agudo, subagudo o crónico, que se caracteriza por la activación excesiva de la coagulación que provoca la formación de trombos en la red microvascular del cuerpo. Se presenta como complicación secundaria de muchos trastornos diferentes. En ocasiones, la coagulopatía se localiza en un órgano o tejido específico. Como consecuencia de la diátesis trombótica, se produce el consumo de plaquetas, fibrina y factores de coagulación y, secundariamente, la activación de la fibrinólisis. La CID se presenta con signos y síntomas relacionados con la hipoxia y el infarto causado en los tejidos por los miles de microtrombos, con la hemorragia causada por la depleción de factores necesarios para la hemostasia y con la activación de los mecanismos fibrinolíticos, o ambos.

Etiología y patogenia. *Para comenzar, debemos resaltar que la CID no es una enfermedad primaria.* Se trata de una coagulopatía que se presenta en varias enfermedades clínicas. Al hablar de los mecanismos generales que explican la CID, es útil revisar brevemente el proceso normal de coagulación de la sangre y eliminación del coágulo (v. capítulo 4 para más detalles).

La coagulación puede iniciarse con una de dos vías, la *vía extrínseca*, que se desencadena por la liberación del factor tisular («tromboplastina tisular»), y la *vía intrínseca*, que implica la activación del factor XII por el contacto de la superficie con el colágeno u otras sustancias de carga negativa. Ambas vías, a través de una serie de pasos intermedios, da lugar a la generación de trombina, que, a su vez, convierte el fibrinógeno en fibrina. En el lugar de la lesión, la trombina también aumenta el depósito local de fibrina al activar directamente la vía intrínseca y los factores que inhiben la fibrinólisis.

Una vez iniciada la coagulación, es muy importante saber que se limita al territorio de la lesión. A medida que la trombina es arrastrada hacia el torrente sanguíneo y se encuentra en los vasos normales, se va convirtiendo en un anticoagulante gracias a la unión a la *trombomodulina*, una proteína encontrada en la superficie de las células endoteliales. El complejo trombina-trombomodulina activa la proteína C, un importante inhibidor de dos procoagulantes, el factor V y el factor VIII. El hígado elimina de la circulación otros factores de coagulación activados y, como recordará, la sangre también contiene varios factores fibrinolíticos potentes, como plasmina. Estos y otros procesos de comprobación y equilibrio garantizan normalmente que se produzca únicamente la coagulación suficiente en el momento y lugar correctos.

Tras esta breve revisión, tenemos claro que la CID es consecuencia de la activación patológica de las vías extrínseca o intrínseca de la coagulación o del deterioro de los mecanismos que inhiben la formación del coágulo. Como estos últimos raramente constituyen mecanismos primarios de la CID, nos centraremos en las alteraciones del inicio de la coagulación.

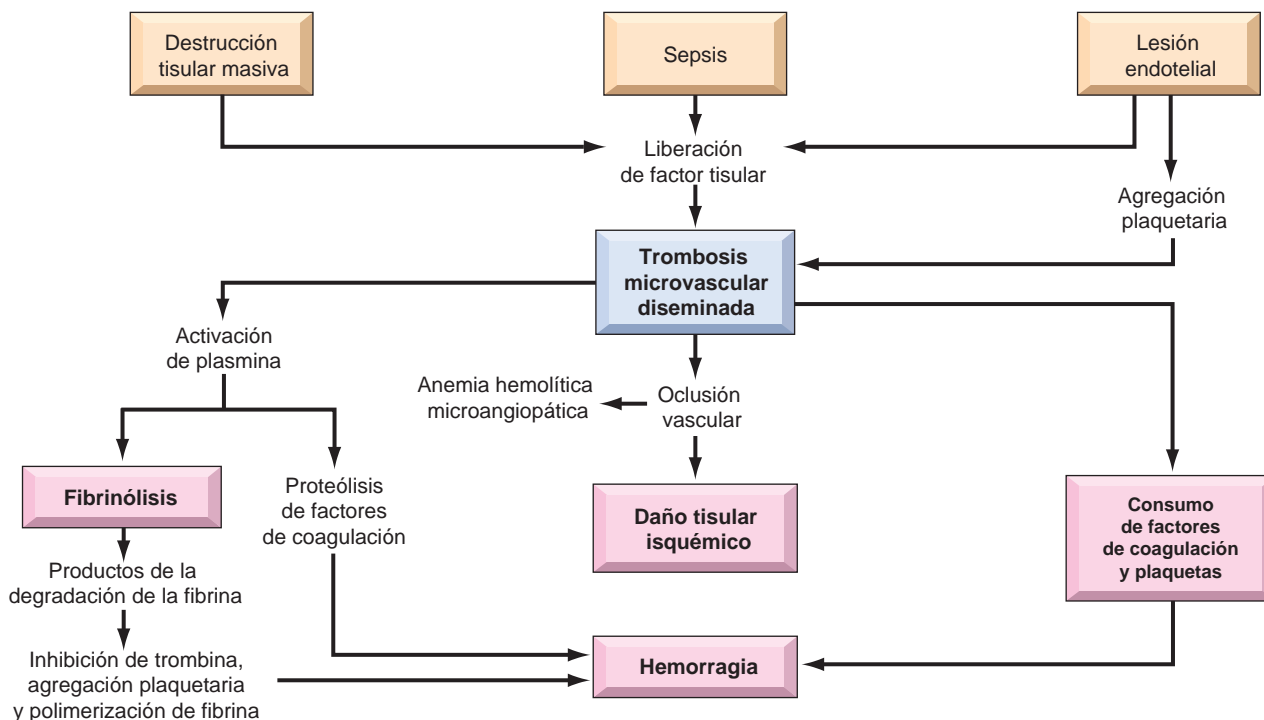


FIGURA 14-27 Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada.

Dos mecanismos principales desencadenan la CID: 1) la liberación del factor tisular o de sustancias tromboplásticas en la circulación, y 2) una lesión diseminada en las células endoteliales. Las sustancias tromboplásticas proceden de varios orígenes, como la placenta en las complicaciones obstétricas y los gránulos citoplasmáticos en las células de la leucemia aguda promielocítica (v. capítulo 13). El moco liberado por algunos adenocarcinomas puede activar directamente el factor X, independientemente del factor VII.

La lesión endotelial puede iniciar la CID de varias formas. Las lesiones que causan la necrosis de la célula endotelial exponen la matriz subendotelial, provocando la activación de las plaquetas y de ambas vías de la coagulación. No obstante, incluso las lesiones endoteliales más sutiles pueden provocar la actividad procoagulante. Un mediador de este efecto es el TNF, que está implicado en la CID de la sepsis. El TNF hace que las células endoteliales expresen factor tisular en su superficie y disminuye la expresión de la trombomodulina, desplazando las comprobaciones y balances que rigen la hemostasia hacia la coagulación. Además, el TNF regula positivamente la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, lo que favorece la adhesión de los leucocitos, que, a su vez, dañaría las células endoteliales al liberar radicales de oxígeno y proteasas ya formadas. La lesión endotelial diseminada también puede ser consecuencia del depósito de complejos antígeno-anticuerpo (p. ej., en el lupus eritematoso sistémico), temperaturas extremas (golpe de calor, quemados) o microorganismos (meningococos, rickettsias). Incluso la lesión endotelial más sutil puede provocar la actividad procoagulante al potenciar la expresión del factor tisular en la membrana.

La CID se asocia a complicaciones obstétricas, neoplasias malignas, sepsis y traumatismos mayores. El desencadenante en esas situaciones suele ser múltiple y estar interrelacionado. Por ejemplo, en las infecciones bacterianas, las endotoxinas pueden lesionar las

células endoteliales e inhiben la expresión de la trombomodulina, directamente o a través de la producción de TNF, estimulan la liberación de tromboplastinas desde las células inflamatorias y activan el factor XII. Los complejos antígeno-anticuerpo formados en respuesta a la infección activan la vía clásica del complemento, dando lugar a fragmentos de complemento que, secundariamente, activan plaquetas y granulocitos. En el traumatismo masivo, una cirugía extensa y quemaduras graves, el principal desencadenante es la liberación de tromboplastinas tisulares. En las complicaciones obstétricas, las tromboplastinas que proceden de la placenta, feto muerto retenido o líquido amniótico pueden pasar a la circulación. La hipoxia, acidosis y shock, que a menudo coexisten en los pacientes muy graves, también provocan una lesión endotelial diseminada y las infecciones sobrevenidas complican aún más la situación. Entre los cánceres, la leucemia promielocítica aguda y los adenocarcinomas de pulmón, páncreas, colon y estómago son los que se asocian a CID con mayor frecuencia.

Las posibles consecuencias de la CID son dobles (fig. 14-27). En primer lugar, se produce un amplio depósito de fibrina dentro de la microcirculación, lo que provoca isquemia en los órganos más afectados o más vulnerables y anemia hemolítica microangiopática, que es consecuencia de la fragmentación de los eritrocitos cuando son comprimidos al pasar por la microvasculatura estenosada. En segundo lugar, el consumo de plaquetas y factores de coagulación y la activación del plasminógeno provoca la diátesis hemorrágica. La plasmina no sólo escinde la fibrina, sino que también digiere los factores V y VIII, lo que reduce aún más su concentración. Además, los productos de degradación de la fibrina que son consecuencia de la fibrinólisis inhiben la agregación plaquetaria, la polimerización de la fibrina y la trombina. Todas esas perturbaciones contribuyen al fracaso de la hemostasia que se observa en la CID.

Morfología. Los trombos son más frecuentes en el cerebro, corazón, pulmones, riñones, suprarrenales, bazo e hígado, en orden decreciente de frecuencia, pero se puede afectar cualquier tejido. Los riñones afectados pueden tener trombos pequeños en los glomérulos que presentan únicamente tumefacción reactiva de las células endoteliales o, en los casos más graves, microinfartos o incluso necrosis renal cortical bilateral. Se pueden encontrar numerosos trombos de fibrina en los capilares alveolares, en ocasiones asociadas al edema de pulmón y exudado de fibrina que da lugar a las «membranas hialinas», reminiscencia del síndrome de dificultad respiratoria aguda (v. capítulo 15). En el sistema nervioso central, los trombos de fibrina causan microinfartos, complicados en ocasiones por una hemorragia simultánea que puede desembocar en signos y síntomas neurológicos variables. Las manifestaciones en las glándulas endocrinas tienen un interés considerable. En la meningococemia, los trombos de fibrina que se producen en la microcirculación de la corteza suprarrenal son la causa más probable de las hemorragias suprarrenales masivas que se ven en el **síndrome de Waterhouse-Friderichsen** (v. capítulo 24). De igual modo, la **necrosis hipofisaria posparto de Sheehan** (v. capítulo 24) es una forma de CID que complica el parto y el alumbramiento. En la toxemia de embarazo (v. capítulo 22), la placenta presenta microtrombos diseminados, lo que constituye una explicación plausible de la atrofia prematura de los citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos que se observa en esta afección. En los hemangiomas gigantes se presenta una forma infrecuente de CID, en la cual se forman trombos dentro de la neoplasia debido a la estasis y traumatismo recurrente que sufren los vasos sanguíneos frágiles.

Características clínicas. El inicio puede ser fulminante, como en el shock endotóxico o en la embolia del líquido amniótico, o insidioso y crónico, como en la carcinomatosis o en la retención de un feto muerto. En conjunto, el 50% de los casos son complicaciones obstétricas del embarazo. En esta situación, el trastorno tiende a ser reversible con el parto del feto. El 33% de los pacientes afectados tienen carcinomatosis y los casos restantes se asocian a las entidades comentadas anteriormente.

Es casi imposible detallar todas las posibles presentaciones clínicas, aunque algunos patrones frecuentes se merecen una descripción, como son la anemia hemolítica microangiopática, la disnea, cianosis e insuficiencia respiratoria, convulsiones y coma, oliguria e insuficiencia renal, e insuficiencia circulatoria repentina o progresiva y shock. En general, la *CID aguda asociada a complicaciones obstétricas o a un traumatismo mayor, por ejemplo, está dominada por las diátesis hemorrágicas, mientras que la CID crónica, como la que se presenta en los pacientes oncológicos, tiende a presentarse con complicaciones trombóticas*. El diagnóstico se basa en la observación clínica y en estudios analíticos con medición de las concentraciones de fibrinógeno, plaquetas, TP y TTP, y productos de degradación de la fibrina.

El pronóstico es muy variable y depende principalmente del trastorno subyacente. *El único tratamiento definitivo es eliminar o tratar la causa desencadenante*. El tratamiento requiere una manio-

bra meticulosa entre la Escala de la trombosis y la Caribdis de la diátesis hemorrágica. En algunas situaciones específicas se ha propuesto la administración de anticoagulantes o procoagulantes, pero no sin cierta controversia.

BIBLIOGRAFÍA

- Kay M: Immunoregulation of cellular life span. *Ann N Y Acad Sci* 1057:85, 2005.
- Eber S, Lux SE: Hereditary spherocytosis—defects in proteins that connect the membrane skeleton to the lipid bilayer. *Semin Hematol* 41:118, 2004.
- Kwiatkowski DP: How malaria has affected the human genome and what human genetics can teach us about malaria. *Am J Hum Genet* 77:171, 2005.
- Browne PV, Heibel RP: CD36-positive stress reticulocytosis in sickle cell anemia. *J Lab Clin Med* 127:340, 1996.
- Zennadi R et al: Epinephrine-induced activation of LW-mediated sickle cell adhesion and vaso-occlusion in vivo. *Blood* 110:2708, 2007.
- El Nemer W et al: Endothelial Lu/BCAM glycoproteins are novel ligands for red blood cell alpha4beta1 integrin: role in adhesion of sickle red blood cells to endothelial cells. *Blood* 109:3544, 2007.
- Belcher JD et al: Transgenic sickle mice have vascular inflammation. *Blood* 101:3953, 2003.
- Kato GJ et al: Deconstructing sickle cell disease: reappraisal of the role of hemolysis in the development of clinical subphenotypes. *Blood Rev* 21:37, 2007.
- Platt OS: Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. *N Engl J Med* 358:1362, 2008.
- Premawardhena A et al: A novel molecular basis for beta thalassemia intermedia poses new questions about its pathophysiology. *Blood* 106:3251, 2005.
- Schrier SL, Angelucci E: New strategies in the treatment of the thalassemias. *Annu Rev Med* 56:157, 2005.
- Luzzatto L: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: an acquired X-linked genetic disease with somatic-cell mosaicism. *Curr Opin Genet Dev* 16:317, 2006.
- Hill A et al: Recent developments in the understanding and management of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 137:181, 2007.
- Gertz MA: Management of cold haemolytic syndrome. *Br J Haematol* 138:422, 2007.
- King KE, Ness PM: Treatment of autoimmune hemolytic anemia. *Semin Hematol* 42:131, 2005.
- Jin Y et al: NALP1 in vitiligo-associated multiple autoimmune disease. *N Engl J Med* 356:1216, 2007.
- Andrews NC, Schmidt PJ: Iron homeostasis. *Annu Rev Physiol* 69:69, 2007.
- Roy CN, Andrews NC: Anemia of inflammation: the hepcidin link. *Curr Opin Hematol* 12:107, 2005.
- Roy CN et al: Hepcidin antimicrobial peptide transgenic mice exhibit features of the anemia of inflammation. *Blood* 109:4038, 2007.
- Young NS et al: Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood* 108:2509, 2006.
- Taniguchi T, D'Andrea AD: Molecular pathogenesis of Fanconi anemia: recent progress. *Blood* 107:4223, 2006.
- Yamaguchi H et al: Mutations in *TERT*, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Engl J Med* 352:1413, 2005.
- Lee FS et al: Oxygen sensing: recent insights from idiopathic erythrocytosis. *Cell Cycle* 5:941, 2006.
- Aster RH, Bougie DW: Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 357:580, 2007.
- Levy JH, Husting JM: Heparin-induced thrombocytopenia, a prothrombotic disease. *Hematol Oncol Clin North Am* 21:65, 2007.
- Zheng XL, Sadler JE: Pathogenesis of thrombotic microangiopathies. *Annu Rev Pathol* 3:249, 2008.
- Kokame K, Miyata T: Genetic defects leading to hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Semin Hematol* 41:34, 2004.
- Tsai HM: The molecular biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 70:16, 2006.
- Sohal AS et al: Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors. *Thromb Res* 118:417, 2006.
- Sadler JE et al: Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 4:2103, 2006.
- Castaldo G et al: Haemophilia A: molecular insights. *Clin Chem Lab Med* 45:450, 2007.

Pulmón

ALIYA N. HUSAIN

Anomalías congénitas

Atelectasia (colapso)

Edema pulmonar

Edema pulmonar hemodinámico

Edema causado por una lesión microvascular

Lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda (daño alveolar difuso)

Neumonía intersticial aguda

Neumopatías obstructivas y restrictivas

Neumopatías obstructivas

Enfisema

Bronquitis crónica

Asma

Bronquiectasias

Enfermedades intersticiales (restrictivas) difusas crónicas

Enfermedades fibrosantes

Fibrosis pulmonar idiopática

Neumonía intersticial inespecífica

Neumonía organizativa criptógena

Afectación pulmonar en las enfermedades del tejido conjuntivo

Neumoconiosis

Complicaciones de los tratamientos

Enfermedades granulomatosas

Sarcoidosis

Alveolitis alérgica

Eosinofilia pulmonar

Enfermedades intersticiales relacionadas con el tabaco

Neumonía intersticial descamativa

Neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria

Proteinosis alveolar pulmonar

Enfermedades de origen vascular

Embolia, hemorragia e infarto de pulmón

Hipertensión pulmonar

Síndromes hemorrágicos pulmonares difusos

Síndrome de Goodpasture

Hemosiderosis pulmonar idiopática

Granulomatosis de Wegener

Infecciones pulmonares

Neumonías agudas

extrahospitalarias

Streptococcus pneumoniae

Haemophilus influenzae

Moraxella catarrhalis

Staphylococcus aureus

Klebsiella pneumoniae

Pseudomonas aeruginosa

Legionella pneumophila

Neumonías atípicas extrahospitalarias

(víricas y por micoplasmas)

Infecciones gripales

Metaneumovirus humano (MNV)

Síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)

Neumonía intrahospitalaria

Neumonía por aspiración

Absceso pulmonar

Neumonía crónica

Histoplasmosis

Blastomycosis

Coccidioidomycosis

Neumonía en un anfitrión

inmunodeprimido

Neumopatía en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Trasplante de pulmón

Tumores

Carcinomas
Proliferaciones y tumores neuroendocrinos
Otros tumores
Tumores metastásicos

Pleura**Derrame pleural**

Derrames pleurales inflamatorios
Derrames pleurales no inflamatorios

Neumotórax**Tumores pleurales**

Tumor fibroso solitario
Mesotelioma maligno

Los pulmones están genialmente contruidos para cumplir su función cardinal: el intercambio de gases entre el aire inspirado y la sangre. Desde el punto de vista embrionario, el aparato respiratorio es una evaginación de la pared ventral del intestino anterior. En la línea media, la tráquea produce dos excrecencias laterales, los primordios pulmonares. El derecho se abre con el tiempo en tres ramas, los bronquios lobulares, y el izquierdo en dos, lo que da lugar a tres lóbulos derechos y dos izquierdos. El tronco del bronquio principal derecho es más vertical y sigue más directamente la línea de la tráquea. Por consiguiente, las sustancias ajenas aspiradas, como el vómito, la sangre y los cuerpos extraños, tienden a penetrar en el pulmón derecho más que en el izquierdo. Los bronquios lobulares derecho e izquierdo se bifurcan y generan vías respiratorias cada vez más pequeñas. Estas ramas de las vías respiratorias se acompañan del doble riego vascular que reciben los pulmones, es decir, las arterias pulmonares y las bronquiales.

La progresiva ramificación de los bronquios forma los *bronquiólos*, que se distinguen de aquellos por la ausencia de cartílago y glándulas submucosas en sus paredes. Las divisiones posteriores de los bronquiólos crean los *bronquiólos terminales*, cuyo diámetro no llega a 2 mm. La porción de los pulmones distal a estos bronquiólos terminales se denomina *ácino*; es más o menos esférico y mide unos 7 mm de diámetro. Un ácino está compuesto de *bronquiólos respiratorios* (de cuyos lados nacen varios alvéolos) *conductos alveolares* y *sacos alveolares*, los extremos ciegos de los conductos respiratorios, con una pared íntegramente constituida por alvéolos, que son el punto del intercambio gaseoso. Un grupo de tres a cinco bronquiólos terminales, cada uno con su ácino anexo, se llama *lobulillo* pulmonar. Esta arquitectura lobulillar cobra su importancia en el momento de diferenciar las principales clases de enfisema.

Salvo las cuerdas vocales, que están cubiertas de un epitelio pavimentoso estratificado, todo el árbol respiratorio, incluidas la laringe, la tráquea y los bronquiólos, se encuentra revestido de células epiteliales ciliadas, cilíndricas, altas y pseudoestratificadas. La mucosa bronquial también contiene una población de células neuroendocrinas que poseen gránulos de tipo neurosecretor y pueden secretar una serie de factores, como serotonina, calcitonina y péptido liberador de gastrina (bombesina). Numerosas células caliciformes secretoras de moco y glándulas submucosas se hallan dispersas a lo largo de las paredes traqueales y bronquiales (pero no en los bronquiólos).

La estructura microscópica de las paredes alveolares (o de sus tabiques) consta, desde la sangre hasta el aire, de los siguientes elementos (fig. 15-1):

- Un *endotelio capilar* que tapiza la red entrelazada de anastomosis capilares.

- Una *membrana basal* y el *tejido intersticial* circundante, que separan las células endoteliales de las células epiteliales que recubren el alvéolo. En los fragmentos delgados del tabique alveolar, las membranas basales del epitelio y del endotelio se fusionan, mientras que en las más gruesas están distanciadas por un espacio intersticial (*intersticio pulmonar*) integrado por fibras elásticas finas, pequeños haces de colágeno, unas cuantas células intersticiales parecidas a fibroblastos, células musculares lisas, mastocitos y escasos linfocitos y monocitos.
- El *epitelio alveolar*, una capa continua configurada por células de dos tipos: los *neumocitos de tipo I*, planos como láminas, que cubren el 95% de la superficie alveolar, y los *neumocitos de tipo II* redondeados. Estos últimos sintetizan el *surfactante*, depositado en los *cuerpos laminares* osmiófilos observados con el microscopio electrónico, y participan en la reparación del epitelio alveolar por su capacidad de generar neumocitos de tipo I.
- Los *macrófagos alveolares*, fijados débilmente a las células epiteliales o libres en los espacios alveolares, derivan de los monocitos sanguíneos y pertenecen al sistema monocito-macrofágico. Muchas veces están llenos de partículas de carbón y otras sustancias fagocitadas.

Las paredes alveolares están perforadas por numerosos *poros de Kohn*, que dejan pasar las bacterias y el exudado entre los alvéolos

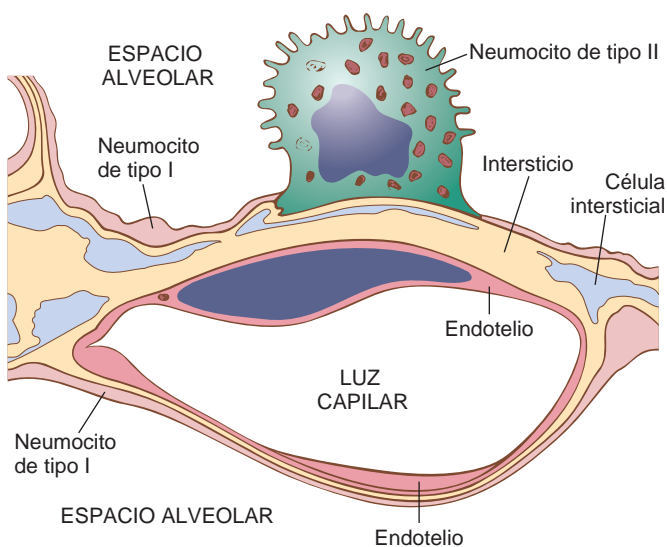


FIGURA 15-1 Estructura microscópica de la pared alveolar. Obsérvese que la membrana basal (amarillo) es delgada en un lado y se ensancha al continuar en el espacio intersticial. Se ofrecen porciones de las células intersticiales.

adyacentes (v. fig. 15-34B). La capa del surfactante pulmonar se encuentra contigua a la membrana de las células alveolares.

Las infecciones respiratorias primarias, como una bronquitis y una neumonía, son algo corriente en la práctica clínica y clínico-patológica. Con el consumo de cigarrillos, la contaminación atmosférica y otros elementos ambientales inhalados, la bronquitis crónica y el enfisema se han vuelto un problema muy importante. En los hombres, el cáncer de pulmón había crecido sin cesar, pero ahora se ha estabilizado y se considera que disminuirá en el futuro. Por desgracia, como cada vez fuman más mujeres, el cáncer de pulmón se ha convertido en la neoplasia maligna más frecuente entre ellas, por encima incluso del cáncer de mama, y hoy en día es el tumor maligno visceral mortal más habitual en ambos sexos. Aunque los pulmones sufren una afectación secundaria en casi todas las formas de enfermedad terminal, en este capítulo se insiste en las neumopatías primarias.

Anomalías congénitas

Los principales defectos congénitos del pulmón son los siguientes:¹

- Agenesia o hipoplasia de ambos pulmones, de un solo lóbulo o de lóbulos sueltos
- Anomalías traqueales y bronquiales (atresia, estenosis, fístula traqueoesofágica)
- Alteraciones vasculares
- Hiperinsuflación lobular congénita (enfisema)
- Quistes del intestino anterior
- Malformación congénita de las vías respiratorias pulmonares
- Secuestros pulmonares

Aquí sólo se explican las anomalías más frecuentes. La *hipoplasia pulmonar* es un defecto en el desarrollo de los dos pulmones (su afectación no tiene por qué ser igual) que desemboca en una disminución del peso, el volumen y los ácinos, desproporcionada al peso corporal y a la edad gestacional. Está ocasionada por toda una diversidad de problemas que comprimen el(los) pulmón(es) o impiden su expansión normal en el útero, como la hernia diafragmática congénita o un oligohidramnios.

Los *quistes del intestino anterior* surgen por una separación anormal del intestino anterior primitivo y están situados más a menudo en el hilio o en el mediastino medio. Según la estructura de su pared, estos quistes se clasifican como broncógenos (más comunes), esofágicos o intestinales. Un quiste broncógeno pocas veces está conectado con el árbol traqueobronquial. Desde el punto de vista microscópico, se encuentra revestido por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado ciliado con metaplasia escamosa en las zonas de inflamación. La pared contiene glándulas bronquiales, cartílago y músculo liso. Su resección quirúrgica resulta curativa.

El *secuestro pulmonar* designa la presencia de una masa aislada de tejido pulmonar *sin conexión normal con el sistema de las vías aéreas*. El riego sanguíneo del territorio secuestrado no procede de las arterias pulmonares, sino de la aorta o de sus ramas. Los *secuestros extralobulares* son externos al pulmón y pueden localizarse en cualquier punto del tórax o del mediastino. Por regla general, saltan a la vista en el recién nacido como una masa anómala y en ocasiones se asocia a otros problemas congénitos. Los *secuestros intralobulares* aparecen en el parénquima pulmonar habitualmente en niños mayores, y suelen relacionarse con infecciones circunscritas de repetición o con bronquiectasias.

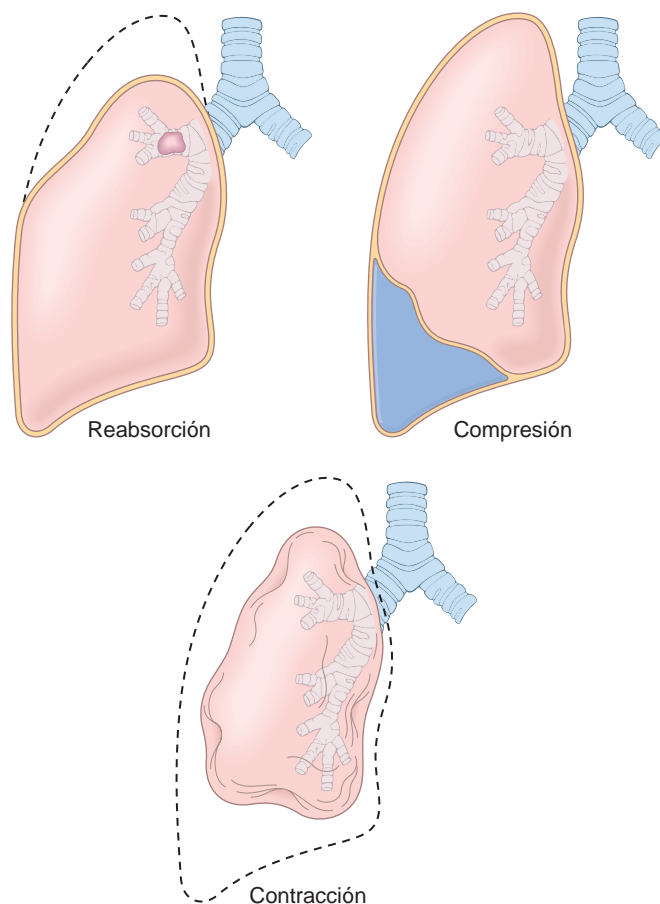


FIGURA 15-2 Diversas formas de atelectasia adquirida. Las líneas discontinuas indican el volumen normal del pulmón.

Atelectasia (colapso)

La *atelectasia* nombra una expansión incompleta de los pulmones (atelectasia neonatal) o el colapso de un órgano ya insuflado, que crea regiones de parénquima pulmonar relativamente mal ventiladas. La atelectasia adquirida, que aparece sobre todo en los adultos, se divide en distintos tipos: *atelectasia por reabsorción* (o *por obstrucción*), *por compresión* y *de contracción* (fig. 15-2).

La *atelectasia por reabsorción* es la consecuencia de una obstrucción total en una vía aérea, que con el tiempo acaba en la reabsorción del oxígeno retenido en los alvéolos correspondientes, sin que se altere el flujo sanguíneo que atraviesa sus paredes. Al disminuir el volumen pulmonar, el mediastino se *acerca* hacia el órgano afectado. La atelectasia de reabsorción está provocada básicamente por un exceso de secreciones (p. ej., tapones de moco) o exudados en el interior de los bronquios más pequeños y, por tanto, se da más a menudo en el asma bronquial, la bronquitis crónica, las bronquiectasias, los postoperatorios, la aspiración de cuerpos extraños y, pocas veces, en las neoplasias bronquiales. La *atelectasia por compresión* surge siempre que la cavidad pleural se rellene en parte o del todo por un exudado líquido, un tumor, sangre o aire (esto último es lo que constituye un *neumotórax*) o, en el caso del *neumotórax a tensión*, cuando la presión del aire comprima y amenace el funcionamiento del pulmón y del mediastino, en especial de los vasos principales. En la atelectasia por compresión, el mediastino se *aleja* del órgano afectado. La *atelectasia por contracción* tiene lugar cuando alguna transformación fibrótica del pulmón o de la pleura local o generalizada obstaculiza la expansión íntegra.

Una atelectasia pronunciada reduce la oxigenación y predispone a la infección. Como el parénquima del pulmón colapsado puede reexpandirse, *la atelectasia es un trastorno reversible* (salvo la ocasionada por contracción).

Edema pulmonar

En el capítulo 4 aparece un análisis general sobre el edema, y la congestión y el edema pulmonar se describen con brevedad en el contexto de la insuficiencia cardíaca congestiva (v. capítulo 12). El edema de pulmón se produce por problemas *hemodinámicos* (*edema pulmonar hemodinámico o cardíogeno*) o directamente por un *aumento de la permeabilidad capilar*, a raíz de una lesión microvascular (tabla 15-1). El tratamiento y la evolución dependen de la causa subyacente.

Edema pulmonar hemodinámico

La causa *hemodinámica* más frecuente de un edema pulmonar es la *elevación de la presión hidrostática*, como ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva izquierda. Cualesquiera que sean las circunstancias clínicas, la congestión y el edema pulmonar se caracterizan por unos órganos pesados y húmedos. Al principio, el líquido se acumula en las regiones basales de los lóbulos inferiores porque la presión hidrostática es mayor en estas zonas (edema declive). Desde el punto de vista histológico, los capilares alveolares están ingurgitados, y se ve un precipitado granuloso intraalveolar de color rosa. Puede haber microhemorragias alveolares y *macrófagos cargados de hemosiderina* (*células de la «insuficiencia cardíaca»*). En los casos de congestión pulmonar de larga evolución, como los observados en la estenosis mitral, abundan los macrófagos cargados de hemosiderina, y la fibrosis con engrosamiento de las paredes alveolares hace que los pulmo-

nes encharcados ganen firmeza y adquieran un tono pardo (*induración parda*). Estos cambios no sólo perturban el funcionamiento respiratorio normal, sino que también predisponen a la infección.

Edema causado por una lesión microvascular

El segundo mecanismo que conduce a un edema pulmonar es la *lesión de los capilares presentes en los tabiques alveolares*. En este caso la presión hidrostática de los capilares pulmonares no suele estar elevada y los factores hemodinámicos ocupan un lugar secundario. El edema obedece a un daño primario del endotelio vascular o de las células epiteliales alveolares (con alteración microvascular secundaria). Esto condiciona la salida de líquidos y proteínas, primero hacia el espacio intersticial, y en las circunstancias más graves hacia los alvéolos. En la mayoría de las formas de neumonía, el edema permanece localizado y queda eclipsado por las manifestaciones de la infección. Sin embargo, cuando es difuso, el edema alveolar contribuye de manera importante a un proceso grave y a menudo mortal, el *síndrome de dificultad respiratoria aguda*, estudiado en el próximo apartado.

Lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda (daño alveolar difuso)

La lesión pulmonar aguda (LPA) (también llamada edema pulmonar no cardíogeno) se caracteriza por el comienzo súbito de una hipoxemia apreciable y unos infiltrados pulmonares difusos sin insuficiencia cardíaca.² El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) alude a una LPA grave. En ambos cuadros aumenta la permeabilidad vascular pulmonar en relación con la inflamación y se produce muerte celular epitelial y endotelial. La expresión histológica de estas enfermedades es el *daño alveolar difuso* (DAD). La mayoría de los casos de LPA están ligados a una causa subyacente, como la sepsis. Si no se realiza ninguna atribución etiológica, se denominan neumonía intersticial aguda (NIA).

La LPA es una complicación perfectamente conocida de diversas entidades, incluidos problemas directos de los pulmones y trastornos sistémicos (tabla 15-2). Con frecuencia, la responsable es una combinación de situaciones predisponentes (p. ej., shock, oxigenoterapia y sepsis). En los casos más graves, puede haber además una disfunción orgánica extrapulmonar.

TABLA 15-1 Clasificación y causas del edema pulmonar
EDEMA HEMODINÁMICO
Aumento de la presión hidrostática (elevación de la presión venosa pulmonar)
Insuficiencia cardíaca izquierda (frecuente)
Sobrecarga de volumen
Obstrucción de la vena pulmonar
Descenso de la presión oncótica (menos frecuente)
Hipoalbuminemia
Síndrome nefrótico
Hepatopatía
Enteropatía perdedora de proteínas
Obstrucción linfática (infrecuente)
EDEMA DEBIDO A UNA LESIÓN MICROVASCULAR (LESIÓN ALVEOLAR)
Infecciones: neumonía, septicemia
Inhalación de gases: oxígeno, humo
Aspiración de líquidos: contenido gástrico, riesgo de ahogamiento
Fármacos y sustancias químicas antineoplásicos (bleomicina), otros medicamentos (anfotericina B), heroína, queroseno, paraquat
Shock, traumatismo
Radiación
Relación con una transfusión
EDEMA DE ORIGEN INDETERMINADO
Gran altitud
Neurógeno (traumatismo del sistema nervioso central)

Morfología. En la fase aguda, los pulmones son pesados, su consistencia es firme, tienen un color rojo y están encharcados. Presentan congestión, edema intersticial e intraalveolar, inflamación, depósito de fibrina y **daño alveolar difuso**. Las paredes alveolares se revisten de unas **membranas hialinas** céricas (fig. 15-3) similares, desde el punto de vista morfológico, a las observadas en la enfermedad de las membranas hialinas de los recién nacidos (v. capítulo 10). Estas estructuras corresponden a un material seroso con abundante fibrina mezclada con los restos citoplásmicos y lipídicos de las células epiteliales necróticas. En la fase organizativa, los neumocitos de tipo II sufren una proliferación y existe una respuesta de tejido de granulación en las paredes y en los espacios alveolares. En la mayoría de las ocasiones, el tejido de granulación se resuelve y deja un mínimo deterioro funcional. Sin embargo, a veces se produce un engrosamiento fibrótico de

TABLA 15-2 Procesos asociados a la aparición de un síndrome de dificultad respiratoria aguda**INFECCIONES**

Sepsis*
 Infecciones pulmonares difusas*
 Neumonías víricas, por *Mycoplasma* y por *Pneumocystis*;
 tuberculosis miliar
 Aspiración gástrica

LESIÓN FÍSICA

Traumatismo mecánico, incluidos los craneoencefálicos*
 Contusiones pulmonares
 Riesgo de ahogamiento
 Fracturas con embolia grasa
 Quemaduras
 Radiaciones ionizantes

INHALACIÓN DE IRRITANTES

Intoxicación por oxígeno
 Humos
 Gases y sustancias químicas irritantes

LESIÓN QUÍMICA

Sobredosis de heroína o metadona
 Ácido acetilsalicílico
 Sobredosis de barbitúricos
 Paraquat

PROCESOS SANGUÍNEOS

Transfusiones múltiples
 Coagulación intravascular diseminada

PANCREATITIS**HIPERUREMIA****CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA****REACCIONES ALÉRGICAS**

Disolventes orgánicos
 Fármacos

*Más del 50% de los casos con un síndrome de dificultad respiratoria aguda están vinculados a estos cuatro procesos.

los tabiques alveolares, provocado por la multiplicación de las células intersticiales y el depósito de colágeno. Los casos mortales suelen tener una bronconeumonía superpuesta.

Patogenia. La membrana capilar alveolar está compuesta por dos barreras distintas: el endotelio microvascular y el epitelio alveolar. En el SDRA, la integridad de esta barrera está alterada por una lesión endotelial o epitelial o, lo más habitual, por ambas.³ Los marcadores de lesión y activación endotelial, como la endotelina y el factor de Von Willebrand, pueden detectarse a altas concentraciones en el suero sanguíneo de los pacientes con SDRA. En un momento inicial durante el curso de una afectación pulmonar aguda también se advierten signos de lesión epitelial, con presencia de tumefacción, vacuolización, aparición de vesículas pulmonares y necrosis franca. Las consecuencias inminentes de los daños en la membrana capilar alveolar son el aumento de la permeabilidad vascular y el encharcamiento alveolar, la pérdida de la capacidad de difusión y anomalías generalizadas en el surfactante producidas por los problemas en los neumocitos de tipo II. Asimismo, la lesión endotelial desencadena la formación de microtrombos que se suman a la agresión derivada del trastorno isquémico (fig. 15-4). Las

membranas hialinas tan características de la LPA/SDRA se producen por el espesamiento del líquido de edema rico en proteínas que atrapa residuos correspondientes a las células epiteliales alveolares muertas.

Aunque los fundamentos celulares y moleculares de una lesión pulmonar aguda y del SDRA representan un tema de activa investigación, parece que en el SDRA, la lesión pulmonar está causada por un desequilibrio entre los mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios.⁴ Todavía no se han descifrado las señales más inmediatas que dan lugar a una activación incontrolada de la respuesta inflamatoria aguda. No obstante, el factor nuclear κB (NF- κB), factor de transcripción cuya activación se encuentra estrictamente regulada en condiciones normales, ha surgido como un probable candidato que desnivela el equilibrio a favor del estado proinflamatorio. Apenas 30 min después de un ataque agudo, en los macrófagos pulmonares aumenta la síntesis de interleucina 8 (IL-8), un potente agente activador y quimiotáctico para los neutrófilos. La liberación de este compuesto y otros similares, como IL-1 y el factor de necrosis tumoral (TNF), lleva a la activación del endotelio, y a un secuestro microvascular pulmonar con estimulación de los neutrófilos. Se cree que los neutrófilos cumplen una función importante en la patogenia del SDRA. El examen histológico de los pulmones al principio del proceso patológico muestra un número mayor de neutrófilos en el espacio vascular, el intersticio y los alvéolos. No está del todo claro cómo estas células resultan secuestradas en el pulmón. Existen dos posibles mecanismos. Según el primero, una vez activados por citocinas, como la IL-8 y el TNF, aumenta la expresión de moléculas de adhesión que les permiten unirse a sus ligandos sobre las células endoteliales activadas. De acuerdo con el segundo, los neutrófilos activados se vuelven «rígidos» y menos deformables, por lo que quedan retenidos en los angostos lechos capilares del pulmón. Cuando se activan, secretan una serie de productos (p. ej., oxidantes, proteinasas, factor activador de las plaquetas y leucotrienos) que dañan el epitelio alveolar y alimentan la cascada inflamatoria. La acometida conjunta contra el endotelio y el epitelio perpetúa la fuga vascular y la pérdida del surfactante, lo que deja a la unidad alveolar sin opciones de distenderse. Debería indicarse que las fuerzas destructivas desatadas por los neutrófilos pueden contrarrestarse con una colección de antiproteinasas, antioxidantes y citocinas antiinflamatorias (p. ej., IL-10) endógenas que aumentan con las citocinas proinflamatorias. La desregulación del sistema de la coagulación es otro rasgo del SDRA. Las concentraciones del factor tisular aumentan y las de la proteína anticoagulante disminuyen en el plasma y en el líquido de lavado broncoalveolar. La

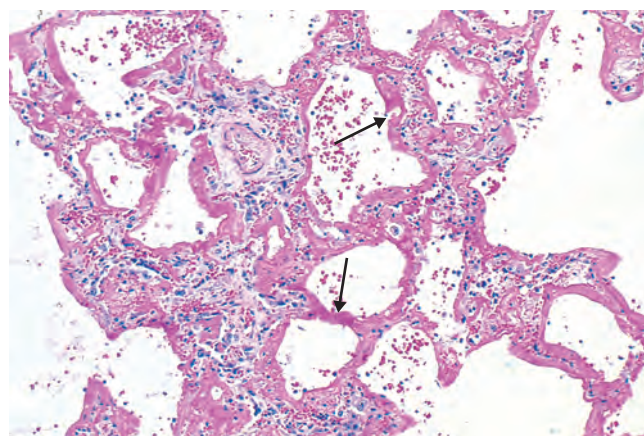


FIGURA 15-3 Daño alveolar difuso (síndrome de dificultad respiratoria aguda). Parte de los alvéolos están colapsados; otros se encuentran distendidos, y muchos están revestidos de membranas hialinas (flechas).

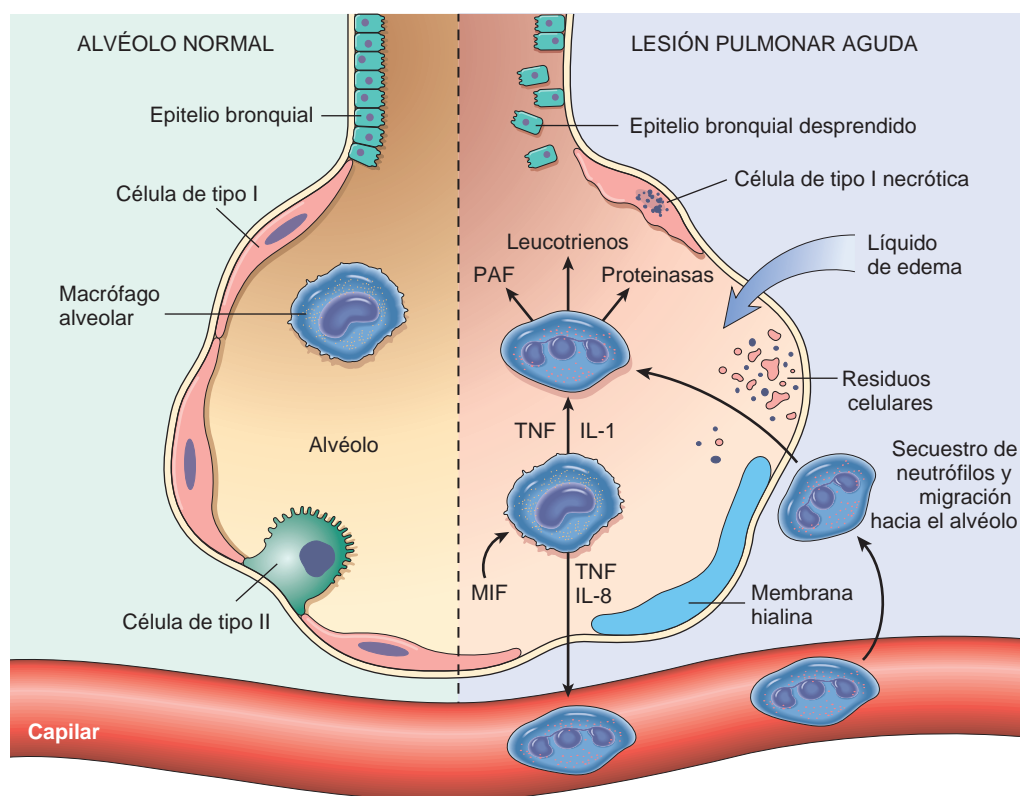


FIGURA 15-4 Un alvéolo normal (*lado izquierdo*) en comparación con el alvéolo dañado en una fase incipiente de la lesión pulmonar aguda y el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Las citocinas proinflamatorias, como interleucina 8 (IL-8), interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral (TNF) (a partir de los macrófagos), hacen que los neutrófilos se adhieran a los capilares pulmonares y salgan hacia el espacio alveolar, donde sufren su activación. Los neutrófilos activados liberan una serie de factores, como leucotrienos, oxidantes, proteinasas y factor activador de las plaquetas (PAF), que colaboran en la alteración tisular local, la acumulación de serosidades en los espacios aéreos, la desactivación del surfactante y la formación de membranas hialinas. El factor inhibidor de la migración de los macrófagos (MIF) expulsado hacia el medio local mantiene la respuesta proinflamatoria persistente. Más tarde, la emisión de citocinas fibrógenas procedentes de los macrófagos como el factor de crecimiento transformador β (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) estimulan el aumento de los fibroblastos y el depósito de colágeno vinculado a la fase de curación en la lesión. (Modificado con autorización a partir de Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1334, 2000.)

propia vía de la coagulación constituye una potente señal proinflamatoria. Por ejemplo, la trombina favorece la adhesión de los neutrófilos al endotelio. A la postre, es el equilibrio entre los factores destructivos y protectores lo que determina el grado de lesión tisular y la gravedad clínica de la LPA/SDRA.

La resolución del SDRA exige la reabsorción del exudado, la eliminación de las células muertas y su sustitución por un endotelio y por células epiteliales alveolares nuevas. Los macrófagos se encargan de la retirada de los exudados y los residuos tisulares, como en cualquier otra forma de alteración tisular. Las células epiteliales se recuperan gracias a una proliferación inicial de los neumocitos de tipo II supervivientes que tapizan la membrana basal expuesta. Tal vez también participen las recién descubiertas células precursoras broncoalveolares. Acto seguido, estos neumocitos generan células de tipo I que componen la mayor parte del epitelio alveolar. El restablecimiento endotelial tiene lugar por migración a partir de los capilares indemnes y de las células progenitoras endoteliales derivadas de la médula (v. capítulo 3); es posible detectar estas últimas en la circulación durante la fase de curación de un SDRA.

Evolución clínica. Las personas que desarrollan una LPA suelen estar hospitalizadas por alguna de las afecciones predisponentes enumeradas antes. Una *disnea profunda con taquipnea* anuncia la LPA, seguida de una *cianosis con hipoxemia* creciente, *insuficiencia respiratoria* y la aparición de *infiltrados bilaterales difusos* en la exploración radiológica. A continuación, existe riesgo de que la hipoxemia se vuelva resistente a la oxigenoterapia, debido al desajuste entre

la ventilación y la perfusión descrito más abajo, y se desarrolle una acidosis respiratoria. En la evolución de la enfermedad, los pulmones pronto se ponen rígidos por la pérdida del surfactante normal. En una minoría de los pacientes, el exudado y la destrucción tisular difusa que acontece con la LPA-SDRA no se solucionan y determinan la aparición de una cicatriz. En tales circunstancias, la fibrosis intersticial produce unos pulmones rígidos y una neumopatía crónica.

Las anomalías funcionales de la LPA no se encuentran repartidas de una manera uniforme por los pulmones en su integridad. Estos órganos pueden dividirse en zonas que están infiltradas, consolidadas o colapsadas (y, por tanto, mal ventiladas y poco elásticas) y regiones con un grado casi normal de elasticidad y ventilación. Los territorios en los que escasea el aire conservan su perfusión, lo que propicia un *desajuste ventilación-perfusión* y la hipoxemia. Gracias a los avances en el tratamiento de la sepsis, a la ventilación mecánica y los métodos de soporte, la mortalidad entre los 190.000 casos de LPA observados todos los años en EE. UU. ha descendido desde el 60% más o menos al 40%.⁵ La mayoría de los fallecimientos cabe atribuirlos a la sepsis o a una insuficiencia multiorgánica, y en determinadas ocasiones a la lesión pulmonar directa.⁶

NEUMONÍA INTERSTICIAL AGUDA

La neumonía intersticial aguda es un término clínico-patológico que se utiliza para describir una LPA extendida, ligada a una evolución

TABLA 15-3 Trastornos asociados a una obstrucción del flujo de aire: el espectro de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Término clínico	Lugar anatómico	Principales cambios clínico-patológicos	Causa	Signos/síntomas
Bronquitis crónica	Bronquio	Hiperplasia de las glándulas mucosas, hipersecreción	Humo del tabaco, contaminantes atmosféricos	Tos, producción de esputos
Bronquiectasia	Bronquio	Dilatación de las vías respiratorias y deformidad cicatricial	Infecciones persistentes o graves	Tos, esputo purulento, fiebre
Asma	Bronquio	Hiperplasia del músculo liso, exceso de moco, inflamación	Causas inmunitarias o indefinidas	Episodios de sibilancias, tos, disnea
Enfisema	Ácino	Aumento del espacio aéreo; destrucción de la pared	Humo del tabaco	Disnea
Enfermedad de las vías aéreas pequeñas, bronquiolitis	Bronquíolo	Cicatriz inflamatoria/oclusión	Humo del tabaco, contaminantes atmosféricos, otros	Tos, disnea

clínica rápidamente progresiva, de causa desconocida (a veces se llama LPA-DAD idiopático). Es un proceso infrecuente que aparece con una media de edad de 50 años sin predilección sexual. Los pacientes acuden con una insuficiencia respiratoria aguda a menudo tras sufrir una afección cuya duración no llega a 3 semanas y que se parece a una rinofaringitis. Sus rasgos radiológicos y clínico-patológicos son idénticos a los de una LPA en fase organizativa. La mortalidad oscila entre el 33 y el 74%, y la mayor parte de los fallecimientos tienen lugar en un plazo de 1 a 2 meses.⁷ Entre los supervivientes, pueden observarse recidivas y una enfermedad intersticial crónica.⁸⁻¹⁰

Neumopatías obstructivas y restrictivas

A partir de las pruebas funcionales respiratorias, las neumopatías difusas crónicas no infecciosas se clasifican en dos grandes categorías: 1) *enfermedades obstructivas* (o *enfermedades de las vías respiratorias*), caracterizadas por un aumento de la resistencia al flujo del aire debido a una obstrucción parcial o total a cualquier altura, desde la tráquea y los bronquios más grandes hasta los bronquíolos terminales y respiratorios, y 2) *enfermedades restrictivas*, cuyas particularidades consisten en una menor distensibilidad del parénquima pulmonar y una disminución de la capacidad pulmonar total. En las personas con problemas obstructivos difusos, las pruebas funcionales respiratorias se caracterizan por una reducción del flujo máximo de aire durante la espiración forzada, que suele medirse con el volumen espiratorio máximo en el primer segundo. La obstrucción al paso del aire espirado tiene como posible origen toda una serie de entidades mencionadas en la tabla 15-3. Se distinguen por sus diversas lesiones anatómicas y, por consiguiente, sus mecanismos diferentes que obstaculizan la circulación del aire. Tal como se expone más abajo, no siempre se puede discernir entre ellas con tanta nitidez. En cambio, las enfermedades restrictivas se identifican por una reducción de la capacidad pulmonar total, y un flujo espiratorio normal o menor en proporción a la situación. Los defectos restrictivos ocurren en dos tipos de cuadros generales: 1) *alteraciones de la pared torácica* (p. ej., trastornos neuromusculares como la poliomielitis, una obesidad importante, las dolencias pleurales y la cifoescoliosis), y 2) *procesos intersticiales e infiltrantes crónicos*, como las neumociosis y la fibrosis intersticial de etiología desconocida.

Neumopatías obstructivas

En sus formas prototípicas, estos trastornos: enfisema, bronquitis crónica, asma y bronquiectasias, muestran unas características anatómicas y clínicas distintas (v. tabla 15-3). En la clínica, el enfisema y la bronquitis crónica por lo común se reúnen en un mismo grupo que recibe el nombre de *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* (EPOC), ya que muchos pacientes presentan datos coincidentes en cuanto a los daños a nivel acinar (enfisema) y bronquial (bronquitis), casi seguro porque ambos comparten un desencadenante extrínseco: el humo de los cigarrillos. Además, hoy se sabe que la enfermedad de las pequeñas vías respiratorias, una variante de la bronquiolitis crónica, contribuye a la obstrucción tanto en el enfisema como en la bronquitis crónica.¹¹ Aunque el asma se diferencia de estos dos últimos por la existencia de un broncoespasmo reversible, algunos casos de asma, por lo demás típicos, también desarrollan un componente irreversible (fig. 15-5). A la inversa, otros casos de EPOC, por lo demás típicos, se asocian a un componente reversible. Es

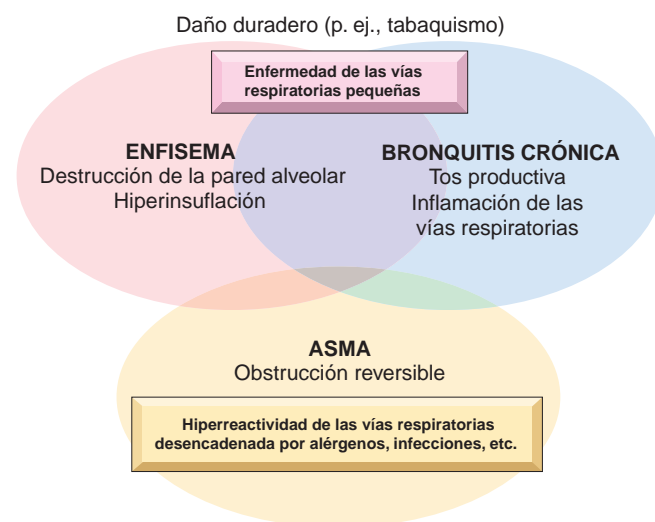


FIGURA 15-5 Representación esquemática del solapamiento entre las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas.

habitual etiquetar a tales pacientes como EPOC/asma por su clínica. En un estudio reciente se observó que la superposición de estas tres afecciones es apreciable.¹²

En la mayoría de los pacientes, la EPOC es la consecuencia del consumo empedernido y prolongado de tabaco; alrededor del 10% de los enfermos no fuman.^{13,14} Sin embargo, tan sólo una minoría de los fumadores contrae una EPOC y la razón de este hecho aún no se conoce. Debido al aumento del consumo del tabaco (su uso disminuye en EE. UU., pero aumenta a escala mundial), los contaminantes atmosféricos y la exposición a otros agentes nocivos, la incidencia de la EPOC ha aumentado notablemente durante las últimas décadas y en la actualidad ocupa el cuarto puesto como causa de morbilidad y mortalidad en EE. UU.

Una vez admitido el solapamiento entre las diversas modalidades de la EPOC, a continuación se examina cada uno de sus miembros y los rasgos que los caracterizan en sus variedades puras, pues resulta esencial entender los fundamentos fisiopatológicos de los posibles orígenes de una obstrucción al flujo del aire. A pesar de que en este momento su tratamiento se basa en los síntomas, el desciframiento de su patogenia puede introducir tratamientos dirigidos contra sus mecanismos.

ENFISEMA

El enfisema es un trastorno del pulmón que se expresa con un *aumento irreversible de tamaño de los espacios aéreos de situación distal al bronquiolo terminal*, unido a la destrucción de sus paredes sin una fibrosis patente.¹⁵

Incidencia. La EPOC constituye un grave problema de salud. Es la cuarta causa de morbilidad y mortalidad por su frecuencia en EE. UU.,¹⁶ y se calcula que para 2020 estará en el quinto lugar mundial.¹⁷ En un estudio la incidencia conjunta en la autopsia del enfisema panacinar y centroacinar fue del 50%, y la neumopatía se consideró responsable de la muerte en el 6,5% de estos pacientes.¹⁸ *Existe una clara asociación entre el consumo excesivo de cigarrillos y el enfisema*, y las mujeres y las personas de raza negra son más vulnerables que otros grupos.¹⁹

Tipos de enfisema. El enfisema se clasifica según su *distribución anatómica* dentro del lobulillo. Recuerde que esta estructura es un conglomerado de ácinos, las unidades respiratorias terminales. Aunque el término *enfisema* en ocasiones se aplica de manera aproximada a diferentes situaciones, hay cuatro clases principales: 1) *centroacinar*; 2) *panacinar*; 3) *paraseptal*, y 4) *irregular*. De ellos, sólo los dos primeros generan una obstrucción apreciable desde el punto de vista clínico al paso del aire (fig. 15-6). El enfisema centroacinar es mucho más habitual que la forma panacinar, pues representa más del 95% de los casos.

Enfisema centroacinar (centrolobulillar). En este tipo de enfisema se afectan las partes centrales o proximales de los ácinos, integradas por bronquiolos respiratorios, mientras que los alvéolos distales están conservados (figs. 15-6B y 15-7A). Por tanto, en los mismos ácinos y lobulillos coexisten espacios aéreos normales y enfisematosos. Estas lesiones son más corrientes y en general más graves en los lóbulos superiores, sobre todo en los segmentos apicales. Las paredes de los espacios enfisematosos suelen contener grandes cantidades de un pigmento negro. La inflamación alrededor de los bronquios y los bronquiolos es algo común. En un enfisema centroacinar grave, también puede participar el ácino distal, por lo que resulta difícil de distinguir de un enfisema panacinar. El centroacinar predomina en los fumadores empedernidos, muchas veces ligado a una bronquitis crónica.

Enfisema panacinar (panlobulillar). En este tipo, la dilatación de los ácinos es uniforme desde la altura del bronquiolo respiratorio hasta los alvéolos ciegos terminales (figs. 15-6C y 15-7B). El prefijo

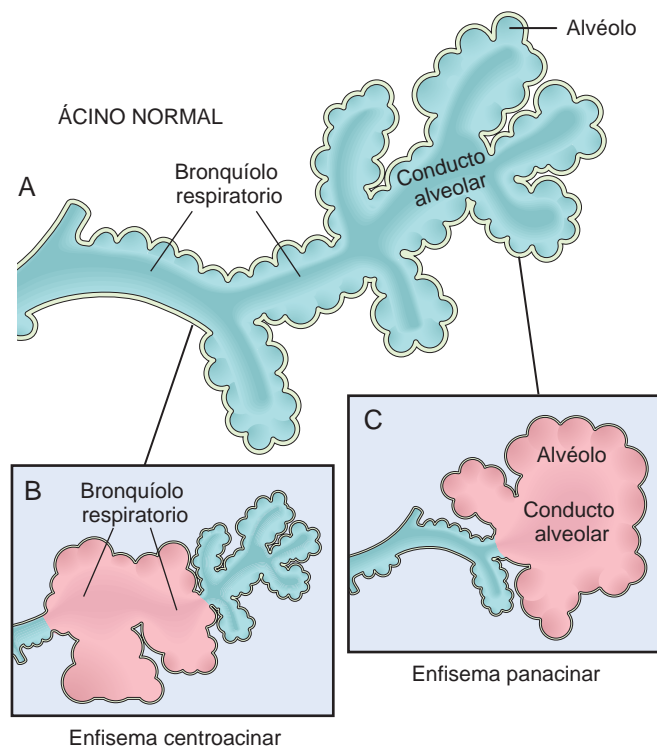


FIGURA 15-6 Principales patrones de enfisema. **A.** Estructura normal en el interior del ácino. **B.** Enfisema centroacinar con dilatación que al principio afecta a los bronquiolos respiratorios. **C.** Enfisema panacinar con expansión inicial del alvéolo y el conducto alveolar.

«pan» alude al ácino en su integridad, pero no al pulmón entero. Al revés que el enfisema centroacinar, el panacinar tiende a situarse más a menudo en las regiones inferiores y en los bordes anteriores del pulmón, y de ordinario es más intenso en las bases. Esta clase guarda una relación con la deficiencia de α_1 -antitripsina (α_1 -AT).

Enfisema acinar distal (paraseptal). En este tipo, la porción proximal del ácino es normal y la alteración prevalece en la parte distal. El enfisema es más llamativo en las inmediaciones de la pleura, a lo largo de los tabiques lobulillares de tejido conjuntivo y en los bordes de los lobulillos. Se da adyacente a zonas de fibrosis, cicatrización o atelectasia, y tradicionalmente es más intenso en la mitad superior de los pulmones. Los hallazgos característicos son múltiples espacios aéreos agrandados y continuos, cuyo diámetro no llega a 0,5 cm o supera los 2 cm con la producción esporádica de estructuras semejantes a quistes. Esta clase de enfisema probablemente sea la base de muchos de los cuadros de neumotórax espontáneo en adultos jóvenes.

Aumento de tamaño de los espacios aéreos con fibrosis (enfisema irregular). El enfisema irregular, llamado así porque el daño del ácino es irregular, casi siempre está vinculado a alguna deformidad cicatricial. Así pues, quizá sea la forma más frecuente de enfisema, pues la inspección atenta de la mayoría de los pulmones en la autopsia pone de manifiesto una cicatriz o mejor aún a la raíz de un proceso inflamatorio resuelto. En la mayoría de las circunstancias estos focos de enfisema irregular son asintomáticos e irrelevantes para la clínica.

Patogenia. La EPOC se caracteriza por una ligera inflamación crónica de las vías respiratorias, el parénquima y los vasos pulmonares. Los macrófagos, los linfocitos T CD4 y CD8 y los neutrófilos aumentan en diversos sectores del pulmón. Las células inflamatorias activadas liberan toda una serie de mediadores, como leucotrieno B₄, IL-8, TNF, etc., capaces de lesionar las estructuras pulmonares o

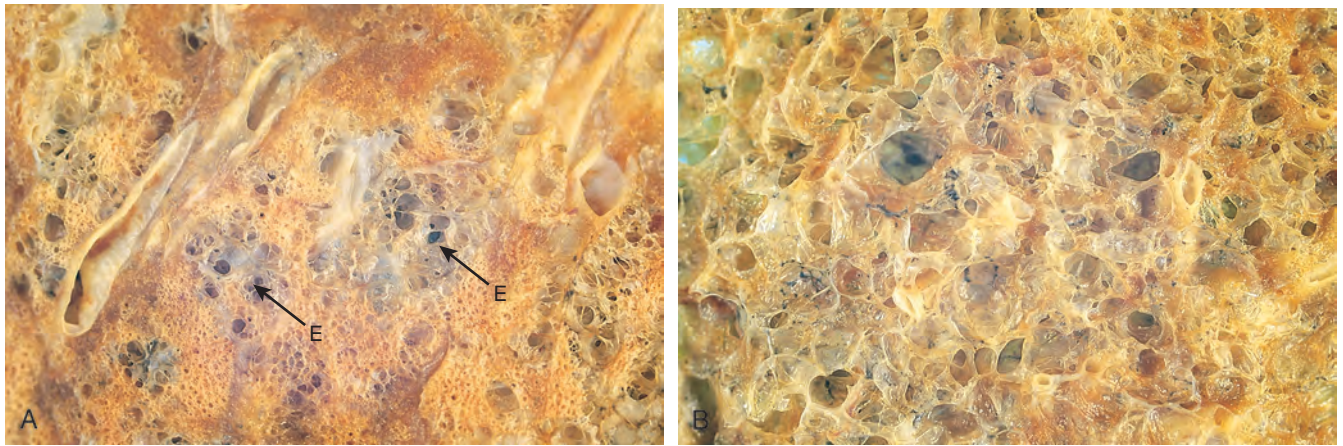


FIGURA 15-7 A. Enfisema centroacinar. Las zonas centrales muestran una notable alteración enfisematosa (E), rodeada de unos espacios alveolares relativamente conservados. B. Enfisema panacinar que afecta a todo el lobulillo pulmonar.

mantener la inflamación neutrófila.²⁰ A pesar de que los detalles sobre el origen de las dos variedades más habituales de enfisema (centroacinar y panacinar) siguen pendientes, *la hipótesis más verosímil para explicar la destrucción de las paredes alveolares es el mecanismo de la proteinasa-antiproteinasa, secundado e incitado por el desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes.*

La hipótesis del *desequilibrio proteinasa-antiproteinasa* está basada en la observación de que los pacientes con una insuficiencia genética de la antiproteinasa α_1 -antitripsina tienen una tendencia sensiblemente mayor a contraer un enfisema pulmonar, agravada por el tabaco (fig. 15-8). En torno al 1% de todos los pacientes con enfisema sufren este defecto. La α_1 -antitripsina, presente normalmente en el suero, los líquidos intersticiales y los macrófagos, es un inhibidor fundamental de las proteinasas (en especial la elastasa) segregadas por los neutrófilos durante la inflamación. Esta molécula está codificada por genes de expresión codominante en el *locus* del inhibidor de las proteinasas (*Pi*) del cromosoma 14. El *locus Pi* es sumamente polimorfo, con muchos alelos diferentes. El más corriente es el alelo normal (*M*) y su fenotipo correspondiente. Alrededor del 0,012% de la población de EE. UU. es homocigótica para el alelo *Z*, asociado a un acusado des-

censo en las concentraciones séricas de α_1 -antitripsina. Más del 80% de estas personas padecen un enfisema panacinar sintomático, que aparece a una edad más joven y con una gravedad mayor si además fuman. Se propone la siguiente secuencia de acontecimientos:

1. Los neutrófilos (la principal fuente de proteinasas celulares) en condiciones normales quedan secuestrados en los capilares periféricos, incluidos los del pulmón, y muy pocos acceden a los espacios alveolares.
2. Cualquier estímulo que incremente el número de leucocitos (neutrófilos y macrófagos) en el pulmón o la liberación de sus gránulos cargados de proteinasas acentúa la actividad proteolítica.
3. A unas concentraciones séricas bajas de α_1 -antitripsina, la destrucción del tejido elástico no encuentra obstáculos y aparece el enfisema.

Por tanto, *se ve que el enfisema obedece al efecto destructivo de la gran actividad de las proteinasas en los individuos con poca actividad antiproteinasa.* La hipótesis del desequilibrio proteinasa-antiproteinasa

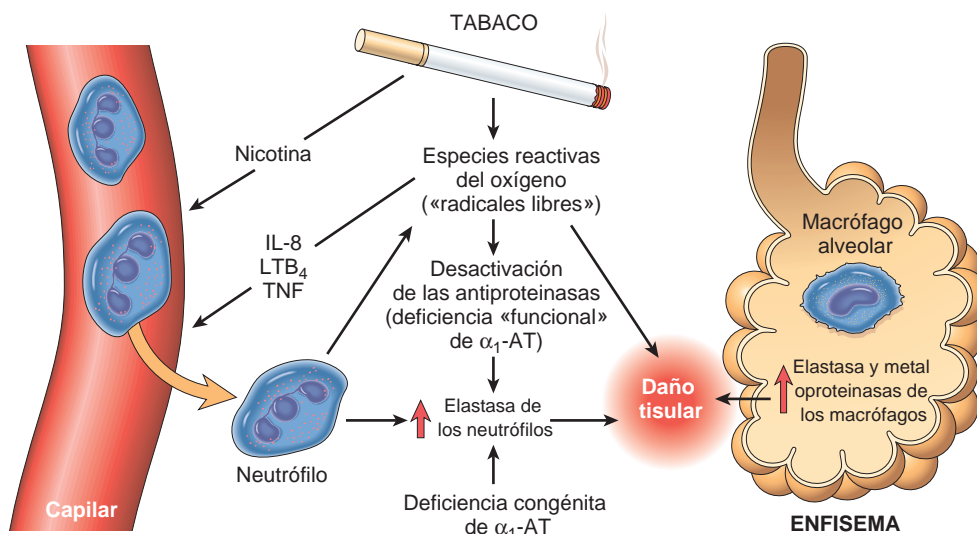


FIGURA 15-8 Patogenia del enfisema. La actividad excesiva de las proteinasas y las especies reactivas del oxígeno tienen efectos aditivos y cooperan en el daño tisular. La deficiencia de α_1 -antitripsina (α_1 -AT) puede ser congénita o «funcional», como consecuencia de su desactivación oxidativa. Consúltense los detalles en el texto. IL-8, interleucina 8; LTB₄, leucotrieno B₄; TNF, factor de necrosis tumoral.

también sirve para explicar la repercusión del consumo de cigarrillos en la producción del enfisema, sobre todo de la forma centroacinar en los casos con cantidades normales de α_1 -antitripsina:

- En los fumadores, los neutrófilos y los macrófagos se acumulan en los alvéolos. El mecanismo de la inflamación no está claro del todo, pero posiblemente participe de forma directa la acción quimio-táctica de la nicotina, así como los efectos de las especies reactivas del oxígeno contenidas en el humo. Estos activan el factor de transcripción NF- κ B, que activa genes que codifican el TNF y quimio-cinas, como la IL-8. Estas, a su vez, atraen y activan neutrófilos.
- Los neutrófilos acumulados se activan y liberan sus gránulos, con un abanico de abundantes proteinasas celulares (elastasa de los neutrófilos, proteinasa 3 y catepsina G), que provocan un daño tisular.
- Asimismo, el tabaco favorece la actividad de las elastasas en los macrófagos; su acción no está inhibida por la α_1 -antitripsina y, en realidad, puede ejercer una digestión proteolítica de esta anti-proteinasa. Cada vez hay más pruebas de que, aparte de la elastasa, las metaloproteinasas de la matriz (MMP) derivadas de los macrófagos y los neutrófilos intervienen en la destrucción tisular.

Además, el tabaquismo ocupa un lugar capital como medio de perpetuar el *desequilibrio oxidantes-antioxidantes* en la patogenia del enfisema. En condiciones basales, el pulmón contiene una dotación saludable de antioxidantes (superóxido-dismutasa, glutatión) que mantienen reducidas al mínimo las alteraciones oxidativas. El humo del tabaco lleva cuantiosas especies reactivas del oxígeno (radicales libres), que agotan estos mecanismos antioxidantes, lo que suscita la lesión tisular (v. capítulo 1). Los neutrófilos activados se suman igualmente al conjunto de las especies reactivas del oxígeno en los alvéolos. Una consecuencia secundaria de la afectación oxidativa es la desactivación de las antiproteinasas naturales, lo que desemboca en una deficiencia «funcional» de α_1 -antitripsina hasta en los pacientes sin un déficit enzimático.

Como las vías respiratorias pequeñas habitualmente están sujetas por la retracción elástica del parénquima pulmonar, la pérdida de tejido elástico en las paredes de los alvéolos que rodean a los bronquiólos respiratorios reduce la tracción radial, y así hace que estos tramos se cierren durante la espiración. Todo ello conduce a una obstrucción funcional del flujo aéreo pese a la ausencia de una obstrucción mecánica.

Hasta hace poco, la desaparición del retroceso elástico se tenía por el único mecanismo de oclusión al paso del aire en el enfisema. Sin embargo, los estudios detallados con fumadores jóvenes que fallecieron en accidentes han revelado que al principio de la evolución de una EPOC existe una inflamación en las pequeñas vías respiratorias, definidas como los bronquiólos cuyo diámetro no llega a 2 mm. Se observan varios cambios:

1. metaplasia de células caliciformes con tapones de moco en la luz;
2. infiltración inflamatoria de las paredes por neutrófilos, macrófagos, linfocitos B (que en ocasiones configuran folículos) y T CD4 y CD8, y
3. engrosamiento de la pared bronquiolar debido a la hipertrofia del músculo liso y la fibrosis peribronquial.

En suma, estas transformaciones estrechan la luz de los bronquiólos y ayudan a obstruir las vías respiratorias.^{21,25}

Uno de los rasgos desconcertantes de la EPOC es que la inflamación solapada y la lenta destrucción progresiva del parénquima pulmonar suelen continuar durante décadas después de abandonar el tabaco.²²

Aunque no pueda darse una contestación clara, los datos más recientes señalan que la agresión inicial bajo la forma del humo del tabaco u otros irritantes dispara una respuesta inmunitaria contraproducente que se autoperpetúa, en la que intervienen los componentes innato y adaptativo. Todo apunta hacia los linfocitos T_H17 CD4 patógenos, similares a los que participan en otras enfermedades inflamatorias de origen inmunitario como la de Crohn, pero aún queda mucho por saber.

Morfología. El enfisema evolucionado provoca unos pulmones voluminosos, que muchas veces se superponen al corazón y lo ocultan al retirar la pared anterior del tórax. Por regla general, la afectación es más intensa en los dos tercios pulmonares superiores. Las grandes vesículas y bullas son más características del enfisema irregular secundario a una cicatriz y del enfisema acinar distal. En la superficie cortada de un pulmón inflado y fijado con formol es posible ver grandes alvéolos sin ningún problema (v. fig. 15-7).

A un nivel microscópico, los alvéolos tienen un tamaño demasiado grande y están separados por delgados tabiques exclusivamente con una fibrosis centroacinar focal. Estas estructuras han perdido su conexión con la pared externa de las vías aéreas pequeñas. Los poros de Kohn adquieren tales dimensiones que los tabiques parecen flotar o protruir hacia el espacio alveolar con el extremo en forma de bastón. A medida que desaparecen las paredes alveolares, disminuye el lecho capilar. Con la evolución de la enfermedad, los espacios aéreos anormales todavía ganan más tamaño, lo mismo quizá que las vesículas y las bullas, que a menudo deforman y comprimen los bronquiólos respiratorios y los vasos pulmonares. Los cambios inflamatorios de las pequeñas vías respiratorias se describieron antes.

Evolución clínica. Las manifestaciones clínicas del enfisema no surgen hasta verse alterado un tercio del parénquima pulmonar funcional como mínimo. La *disnea* habitualmente es el primer síntoma; empieza de manera gradual pero su progresión es constante. En algunos pacientes, la tos o las sibilancias constituyen el dato fundamental, por lo que resulta fácil de confundir con el asma. La tos y la expectoración son sumamente variables y dependen del alcance de la bronquitis asociada. La *pérdida de peso* es frecuente y puede acentuarse tanto como para hacer pensar en un tumor maligno encubierto. Normalmente, el paciente presenta un tórax en tonel y disnea, con una fase espiratoria claramente prolongada, se sienta hacia delante en una posición encorvada, y respira frunciendo los labios. La *limitación del flujo de aire en la espiración, mejor aún si se mide por espirometría, representa la clave para llegar al diagnóstico*.

En las personas con un enfisema grave, la tos suele ser escasa, la hiperinsuflación intensa, la capacidad de difusión baja y los valores de la gasometría relativamente normales en reposo. A veces estos casos hiperventilan y conservan una buena oxigenación, por lo que reciben la denominación un tanto ignominiosa de *sopladores rosados* (tabla 15-4). La aparición de un *cor pulmonale*, y a la larga de una insuficiencia cardíaca congestiva, ligada a la hipertensión vascular pulmonar secundaria, acarrea un pronóstico malo. La muerte en la mayoría de los pacientes con enfisema se debe a las siguientes circunstancias: 1) acidosis respiratoria y coma; 2) insuficiencia cardíaca derecha, y 3) colapso masivo de los pulmones a raíz de un neumotórax. Las opciones terapéuticas consisten en broncodilatadores, corticosteroides, una bullectomía, y en determinadas ocasiones una

TABLA 15-4 Enfisema y bronquitis crónica

	Predominio de la bronquitis	Predominio del enfisema
Edad (años)	40-45	50-75
Disnea	Ligera; tardía	Intensa; temprana
Tos	Temprana; expectoración abundante	Tardía; expectoración escasa
Infecciones	Frecuentes	Esporádicas
Insuficiencia respiratoria	Repetida	Terminal
<i>Cor pulmonale</i>	Frecuente	Infrecuente; terminal
Resistencia de las vías respiratorias	Mayor	Normal o un poco mayor
Retracción elástica	Normal	Baja
Radiografía de tórax	Vasos destacados; corazón grande	Hiperinsuflación; corazón pequeño
Aspecto	<i>Congestivo azulado</i>	<i>Soplador rosado</i>

operación para reducir el volumen pulmonar y un trasplante de pulmón. El tratamiento de sustitución con α_1 -AT está en examen.²³

Otras formas de enfisema. A continuación pasamos a estudiar unos trastornos en los que el término *enfisema* se aplica de modo menos riguroso, y otros que guardan una relación muy íntima.

Hiperinsuflación (enfisema) compensadora. Este nombre se emplea en algún momento para designar una dilatación de los alvéolos sin destrucción de las paredes de los tabiques como resultado de la desaparición del parénquima pulmonar en otro lugar. Su mejor ejemplo lo ofrece la hiperexpansión del tejido residual que sigue a la resección quirúrgica de un lóbulo o de todo un órgano enfermo.

Hiperinsuflación obstructiva. En este cuadro el pulmón se ensancha porque el aire queda retenido en su interior. Una causa corriente es la obstrucción parcial por un tumor o por un cuerpo extraño. Otro ejemplo es la *hiperinsuflación lobular congénita* en los lactantes, que probablemente obedece a una hipoplasia de los cartílagos bronquiales y es posible su asociación a otras anomalías cardíacas y pulmonares congénitas. La hiperinsuflación de las lesiones obstructivas sucede por dos razones: 1) debido a la acción valvular del agente implicado, por lo que el aire entra durante la inspiración, pero no puede salir en la espiración, o 2) por una oclusión total del bronquio con una ventilación a través de *colaterales* que introduce aire procedente de un punto distal. Estos colaterales son los *poros de Kohn* y otras *conexiones bronquioloalveolares* accesorias directas (los conductos de Lambert). La hiperinsuflación obstructiva llega a ser una urgencia potencialmente mortal, porque la porción afectada se expande lo suficiente como para comprimir el pulmón normal restante.

Enfisema bulloso. Esta es una expresión descriptiva para las grandes vesículas o bullas subpleurales (espacios con un diámetro mayor de 1 cm en su estado de distensión) que surgen en cualquier tipo de enfisema (fig. 15-9). Representan una acentuación circunstancial del enfisema y se dan cerca del vértice, a veces ligadas a una antigua cicatriz tuberculosa. La rotura de las bullas puede ser origen de un neumotórax.

Enfisema intersticial. La entrada de aire en el estroma de tejido conjuntivo correspondiente al pulmón, el mediastino o el tejido celular subcutáneo se denomina *enfisema intersticial*. En la mayoría de los casos, los desgarros alveolares en un enfisema pulmonar proporcionan la vía para el paso de aire hacia el estroma de este órgano, pero en alguna ocasión una herida torácica que permita su aspiración o la fractura de una costilla que se clave en el parénquima pulmonar son los elementos subyacentes a este trastorno. Los desgarros alveolares suelen ocurrir con la combinación de tos más una obstrucción bronquiolar, lo que genera una brusca elevación de las presiones en el interior de los sacos alveolares. Están en peligro los niños con tos ferina y bronquitis, los pacientes con un cierre de las vías respiratorias (por coágulos sanguíneos, tejido o cuerpos extraños) o los que estén sometidos a ventilación artificial, y las personas que de repente inhalen gases irritantes.

BRONQUITIS CRÓNICA

La *bronquitis crónica* se define en la clínica como la presencia de tos constante con producción de esputo durante un mínimo de 3 meses al menos 2 años consecutivos, sin ninguna otra causa identificable. Este cuadro, tan frecuente entre los fumadores empedernidos y los habitantes de las ciudades con contaminación industrial, dista mucho de ser tan banal como se pensaba en el pasado. Cuando persiste durante años, puede suceder lo siguiente: 1) evolucionar a una EPOC; 2) dar lugar a un *cor pulmonale* e insuficiencia cardíaca, o 3) provocar una metaplasia y una displasia atípica del epitelio respiratorio, que ofrece un terreno abonado para su transformación cancerosa.

Patogenia. El factor primordial o desencadenante de la génesis de una bronquitis crónica parece ser una irritación mantenida por la inhalación de sustancias, como el *humo del tabaco* (el 90% de los pacientes fuman) y polvo de cereales, algodón y sílice. Su primer rasgo es la *hipersecreción de moco* en las grandes vías respiratorias, vinculada a la hipertrofia de las glándulas submucosas en la tráquea y los bronquios.²⁴ Las proteinasas liberadas por los neutrófilos, como la elastasa de los neutrófilos y la catepsina, así como las metaloproteinases de la matriz, estimulan este proceso. Si continúa, también hay un acusado aumento de las células caliciformes en las pequeñas vías respiratorias (los bronquios pequeños y los bronquiólos) que conduce



FIGURA 15-9 Enfisema bulloso con grandes bullas subpleurales (arriba a la izquierda).

a la elaboración excesiva de moco, lo que favorece la obstrucción de las vías respiratorias. Se cree que tanto la hipertrofia de las glándulas submucosas como la hiperplasia de las células caliciformes son reacciones metaplásicas de carácter protector contra el humo del tabaco y otros contaminantes (p. ej., el dióxido de azufre y de nitrógeno).

Aunque la hipersecreción de moco en las grandes vías respiratorias es el origen de la hiperproducción de esputo, hoy en día se cree que las alteraciones acompañantes en las pequeñas vías respiratorias del pulmón (los bronquios pequeños y los bronquiolos, cuyo diámetro no llega a 2 o 3 mm) pueden ser las responsables de las manifestaciones tempranas de la oclusión prolongada de las vías respiratorias provistas de una importancia funcional.^{25,26} Esta característica es semejante a la descrita antes en el enfisema y aparentemente es un denominador común de la EPOC.

La intervención de las infecciones da la impresión de ser secundaria. No es responsable de poner en marcha una bronquitis crónica, pero probablemente sea notable para su mantenimiento y decisiva para generar las reagudizaciones. El humo de los cigarrillos predispone a contraerlas de más de un modo. Interfiere con la acción de los cilios en el epitelio respiratorio, puede ocasionar un daño directo sobre este tejido e inhibe la propiedad de los leucocitos bronquiales y alveolares de eliminar bacterias. Asimismo, las infecciones víricas son otra posible causa que agrava una bronquitis crónica.

Morfología. A escala macroscópica, existe una hiperemia, una tumefacción y un edema de las mucosas, a menudo unido a una secreción mucinosa o mucopurulenta exagerada. A veces, moldes densos de secreciones y pus llenan los bronquios y los bronquiolos. Sus particularidades histológicas típicas son la inflamación crónica de las vías respiratorias (de predominio linfocítico) y el aumento de tamaño de las glándulas secretoras de moco en la tráquea y en los bronquios. A pesar de que el número de células caliciformes aumenta un poco, la **modificación principal se da en el tamaño de las glándulas mucosas (hiperplasia)**. Este incremento puede evaluarse mediante el cociente entre el grosor de la capa que ocupan estas glándulas y el de la pared que va del epitelio al cartílago (**índice de Reid**). Su valor (normalmente de 0,4) aumenta en la bronquitis crónica, por regla general en proporción a la gravedad y la duración de la enfermedad. El epitelio bronquial en ocasiones presenta una metaplasia y displasia escamosa. Hay un acusado estrechamiento de los bronquiolos provocado por los tapones de moco, la inflamación y la fibrosis. En los casos más graves, la luz se puede obliterar por la fibrosis (**bronquiolitis obliterante**).

Características clínicas. El síntoma cardinal de la bronquitis crónica es una tos persistente productiva. A lo largo de muchos años no se produce ninguna otra perturbación respiratoria funcional, pero a la larga aparece una disnea de esfuerzo. Con el paso del tiempo, y habitualmente con el uso ininterrumpido del tabaco, otros elementos de la EPOC hacen su aparición, como la hipercapnia, la hipoxemia, y una ligera cianosis («*abotargado azul*»). En un ejemplo clásico, es factible establecer la diferencia de una bronquitis crónica pura con la asociada a un enfisema (v. tabla 15-4), pero, tal como se ha mencionado, muchos pacientes con EPOC tienen ambos procesos. Una bronquitis crónica grave de larga evolución suele desembocar en un *cor pulmonale* con insuficiencia cardíaca. En otras circunstancias, la muerte también llega por un deterioro mayor del funcionamiento respiratorio a raíz de alguna infección aguda superpuesta.

ASMA

El asma es un trastorno inflamatorio crónico de las vías respiratorias que origina episodios repetidos de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, sobre todo por la noche y/o de madrugada. A menudo, estos síntomas están ligados a una broncoconstricción y a una limitación del flujo de aire generalizada pero variable, que al menos es en parte reversible, de manera espontánea o con tratamiento. Las características distintivas de la enfermedad son las siguientes: mayor reactividad de las vías respiratorias frente a toda una diversidad de estímulos, que se traduce en una broncoconstricción episódica; inflamación de las paredes bronquiales; y aumento de la secreción de moco. Algunos de los estímulos que desencadenan las crisis en los pacientes tendrían unos efectos escasos o nulos en las personas con unas vías respiratorias normales. Muchas células intervienen en la respuesta inflamatoria, en especial los linfocitos, eosinófilos, mastocitos, macrófagos, neutrófilos y células epiteliales.²⁷

Los individuos asmáticos sufren ataques de disnea, tos y sibilancias con una intensidad dispar, debidos a un episodio súbito de broncoespasmo. Rara vez, una situación de crisis incesante, llamada *estado asmático*, resulta mortal; por regla general, estos pacientes tienen una enfermedad de larga evolución. Entre cada ataque, los enfermos pueden estar prácticamente asintomáticos. *Durante las cuatro últimas décadas se ha producido un notable incremento en la incidencia del asma en los países industrializados.*

Se puede clasificar en *atópico* (con signos de sensibilización a alérgenos, habitualmente en un paciente con antecedentes de rinitis alérgica o eccema) y *no atópico* (sin estos signos de sensibilización a alérgenos). En cualquiera de los tipos, los episodios de broncoespasmo se disparan por diferentes mecanismos, como las infecciones respiratorias (ante todo víricas), la exposición ambiental frente a irritantes (p. ej., humo, vapores), el aire frío, el estrés y el ejercicio. Los estudios más recientes han indicado que puede ser útil la identificación de subfenotipos del asma, según la pauta seguida por la inflamación de las vías respiratorias. Hay resultados novedosos sobre la diversidad de patrones inflamatorios en las vías respiratorias: asma eosinófila, neutrófila, inflamatoria mixta y paucigranulocítica. Estos subgrupos muestran divergencias en su etiología, inmunopatología y respuesta al tratamiento.²⁸ También cabe catalogar el asma en función de los agentes o los fenómenos que suscitan la broncoconstricción. Así hay un asma estacional, provocada por el ejercicio, por fármacos (p. ej., el ácido acetilsalicílico) y profesional, además de la bronquitis asmática en los fumadores.

Asma atópico. Es la clase más frecuente de asma y un *ejemplo clásico de reacción de hipersensibilidad mediada por IgE de tipo I*, que se explica con detalle en el capítulo 6. La enfermedad suele comenzar en la infancia y se desencadena a partir de alérgenos ambientales, como el polvo, los pólenes, la caspa de procedencia animal o las cucarachas, y los alimentos. Es habitual la existencia de antecedentes familiares, y en estos pacientes un examen cutáneo con el antígeno causal da lugar a una reacción inmediata con ronchas y eritema. Asimismo, otra opción consiste en basar el diagnóstico de asma atópico en datos de sensibilización a los alérgenos mediante pruebas de radioalergoadsorción sérica (denominadas RAST), que detectan la presencia de IgE específica para una batería de estos compuestos.

Asma no atópico. El segundo grupo de asmáticos no muestra indicios de sensibilización a los alérgenos, y los resultados de los exámenes cutáneos normalmente son negativos. Los antecedentes familiares positivos de asma son menos comunes en estos pacientes. Las infecciones respiratorias debidas a virus (p. ej., rinovirus, virus paragripal) son desencadenantes acostumbrados en el asma no atópico.²⁹ En estos casos, la hiperirritabilidad del árbol bronquial tal vez esté detrás de este tipo de asma. *Se cree que la inflamación de la*

mucosa respiratoria a partir de un virus reduce el umbral de los receptores vagales subepiteliales frente a los irritantes. La inhalación de contaminantes atmosféricos, como el dióxido de azufre, el ozono y el dióxido de nitrógeno, es otro aspecto que puede contribuir a la inflamación crónica y la hiperreactividad de las vías respiratorias observadas en algunas circunstancias.

Asma provocada por fármacos. Varios productos farmacológicos ocasionan asma. El *asma sensible al ácido acetilsalicílico* es un tipo insólito muy interesante, que se da en personas con rinitis y pólipos nasales de repetición. Su susceptibilidad frente a pequeñas dosis de este fármaco es excepcional, lo mismo que con otros antiinflamatorios no esteroideos, y no sólo sufren crisis asmáticas, sino también urticaria. Es probable que el ácido acetilsalicílico dispare su asma al inhibir la vía de la ciclooxigenasa en el metabolismo del ácido araquidónico, sin afectar a la ruta de la lipooxigenasa, lo que decanta el equilibrio hacia la elaboración de los leucotrienos broncoconstrictores.

Asma profesional. Esta forma de asma está estimulada por los vapores (epoxirresinas, plásticos), polvos orgánicos y químicos (madera, algodón, platino), gases (tolueno) y otras sustancias químicas (formaldehído, preparados penicilínicos). Bastan unas cantidades minúsculas de estos elementos para propiciar el ataque, que a menudo sucede tras una exposición repetida. Los mecanismos subyacentes varían en función del estímulo y consisten en reacciones de tipo I, liberación directa de broncoconstrictores y respuestas de hipersensibilidad de origen desconocido.

Patogenia. Los principales factores causales del asma atópico son una predisposición genética a la hipersensibilidad de tipo I («atopia») y la exposición a algún detonante ambiental que sigue sin precisarse del todo.³⁰ Se plantea que la herencia de genes de riesgo hace al individuo propenso a desarrollar potentes reacciones T_H2 contra antígenos ambientales (alérgenos) que en la mayoría de las demás personas pasan desapercibidas o despiertan respuestas inocuas. En las vías respiratorias esta reacción aparece en situaciones de sensibilización inicial frente a los alérgenos inhalados, que estimula la inducción de los *linfocitos T_H2* (fig. 15-10). Estas células segregan citocinas que favorecen la inflamación alérgica y activan los linfocitos B para fabricar IgE y otros anticuerpos. Entre estas citocinas figuran IL-4, que pone en marcha la síntesis de IgE; IL-5, que activa los eosinófilos de procedencia local; e IL-13, que induce la secreción de moco por las glándulas submucosas bronquiales y además fomenta la producción de IgE por los linfocitos B. Al igual que en otras reacciones alérgicas (v. capítulo 6), la IgE recubre los mastocitos de la submucosa y la exposición reiterada al alérgeno desencadena la expulsión del contenido de sus gránulos y la producción de citocinas y otros mediadores, que en conjunto suscitan las *reacciones de las fases temprana (hipersensibilidad inmediata) y tardía*. La reacción inmediata viene dominada por la broncoconstricción, el aumento de la presencia de moco y un grado variable de vasodilatación con mayor permeabilidad vascular. La broncoconstricción está provocada por estimulación directa de los receptores vagales (parasimpáticos) subepiteliales a través de reflejos tanto centrales como locales (incluidos aquellos en los que actúan fibras sensitivas C amielínicas).

La reacción de la fase tardía consta en gran medida de una inflamación con reclutamiento de leucocitos, en particular eosinófilos, neutrófilos y más linfocitos T. La atracción de los leucocitos está estimulada por las quimiocinas generadas por los mastocitos, las células epiteliales y los linfocitos, además de por otras citocinas (v. capítulo 2). Se sabe que las células epiteliales elaboran una gran variedad de citocinas ante la llegada de agentes infecciosos, fármacos y gases, así como frente a los mediadores inflamatorios.³¹ Esta segunda oleada de sustancias pone en marcha la reacción tardía. Por ejemplo, la *eo-*

taxina, elaborada por las células epiteliales de las vías respiratorias, es un potente factor quimiotáctico y activador de los eosinófilos.³² A su vez, la *proteína básica mayor de los eosinófilos* ocasiona un *daño epitelial*³¹ y una mayor *constricción de las vías* respiratorias.³³ La respuesta asmática se ha achacado a numerosos mediadores, pero cuesta determinar la importancia relativa de cada supuesto componente en el proceso humano real. La larga lista de «sospechosos» en el asma aguda puede subdividirse según la eficacia clínica de la intervención farmacológica con inhibidores o antagonistas de los mediadores.

- El primer grupo (decepcionantemente pequeño) abarca los presuntos mediadores cuya actuación en el broncoespasmo está claramente corroborada por los resultados de las medidas farmacológicas: 1) *leucotrienos C_4 , D_4 y E_4* , compuestos potentes que dan lugar a una broncoconstricción prolongada, aparte de incrementar la permeabilidad vascular y la secreción de moco, y 2) *acetilcolina*, liberada por los nervios motores intrapulmonares, que es capaz de causar la constricción del músculo liso en las vías respiratorias por estimulación directa de los receptores muscarínicos.
- Un segundo grupo reúne los agentes que pueblan la *escena del crimen* y ejercen efectos contundentes de carácter asmático, pero cuya auténtica participación en el asma alérgico agudo parece relativamente secundaria a la vista del escaso rendimiento obtenido con potentes antagonistas o inhibidores de su síntesis: 1) *histamina*, un enérgico broncoconstrictor; 2) *prostaglandina D_2* , que induce broncoconstricción y vasodilatación, y 3) *factor activador de las plaquetas*, responsable de la agregación plaquetaria y la liberación de histamina y serotonina desde sus gránulos. Con todo, estos mediadores podrían resultar importantes en otros tipos de asma crónico o no alérgico.
- Por último, un gran tercer grupo comprende aquellos *sospechosos* para los que aún no hay inhibidores o antagonistas específicos disponibles o que por ahora no han recibido los estudios suficientes. Se trata de numerosas citocinas, como IL-1, TNF e IL-6 (algunas de las cuales aparecen en un estado ya formado en el interior de los gránulos de los mastocitos),³⁴ quimiocinas (p. ej., *eo-taxina*), neuropéptidos, óxido nítrico, bradicinina y endotelinas.

Así pues, queda claro que múltiples sustancias cooperan en la respuesta del asma aguda. Por ende, la composición de esta «sopa» de mediadores tal vez varíe según los distintos individuos o clases de asma. La apreciación de la trascendencia de las células y los productos inflamatorios en el asma ha propiciado una mayor insistencia en el tratamiento del asma mediante fármacos antiinflamatorios, como los corticoesteroides.

Con el tiempo, las crisis reiteradas de exposición al alérgeno y reacciones inmunitarias desembocan en cambios estructurales de la pared bronquial, designados «*remodelación de las vías respiratorias*». Estas modificaciones, descritas más adelante con gran detalle, engloban una hipertrofia e hiperplasia del músculo liso bronquial, lesión epitelial, aumento de la vascularización en las vías respiratorias, mayor hipertrofia/hiperplasia de las glándulas mucosas subepiteliales y depósito subepitelial de colágeno. Las enrevesadas interacciones entre el sistema inmunitario, el epitelio de las vías aéreas y sus tejidos mesenquimatosos no se conocen bien. Las infecciones por patógenos respiratorios corrientes, como el virus respiratorio sincitial y el de la gripe, pueden agravar las transformaciones duraderas y provocar un grave empeoramiento de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Aunque las infecciones a menudo constituyen un desencadenante del asma, paradójicamente algunas pueden tener un carácter

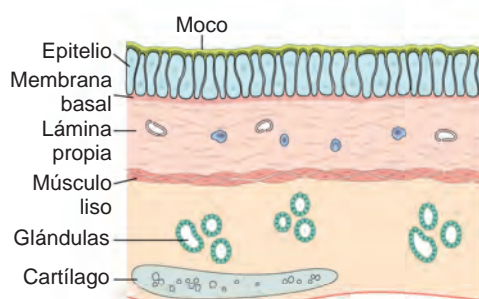
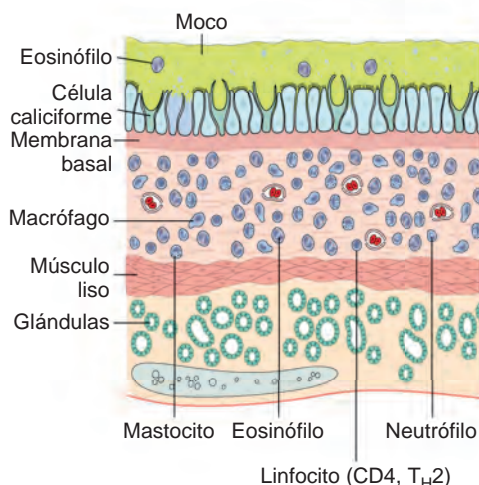
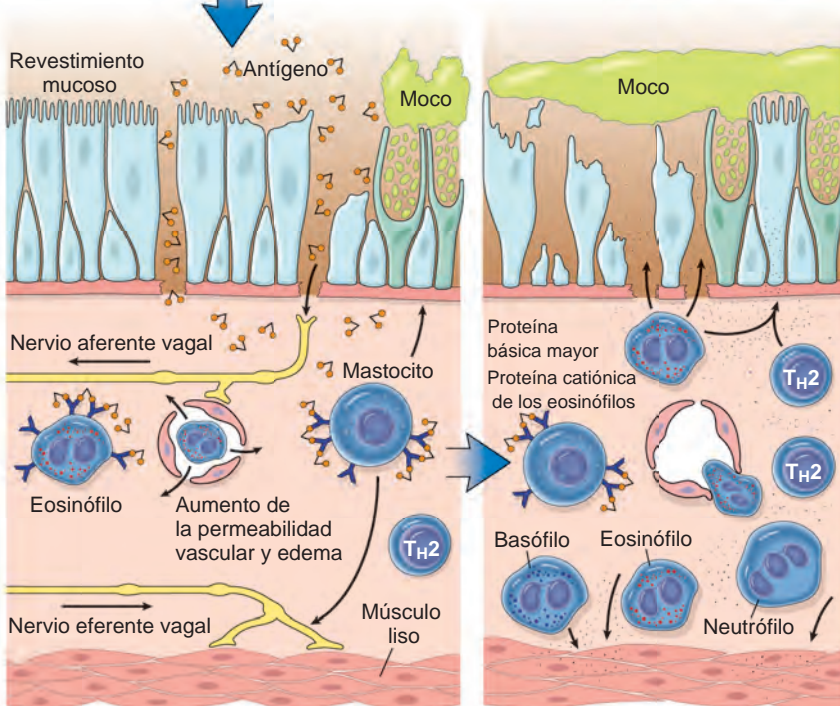
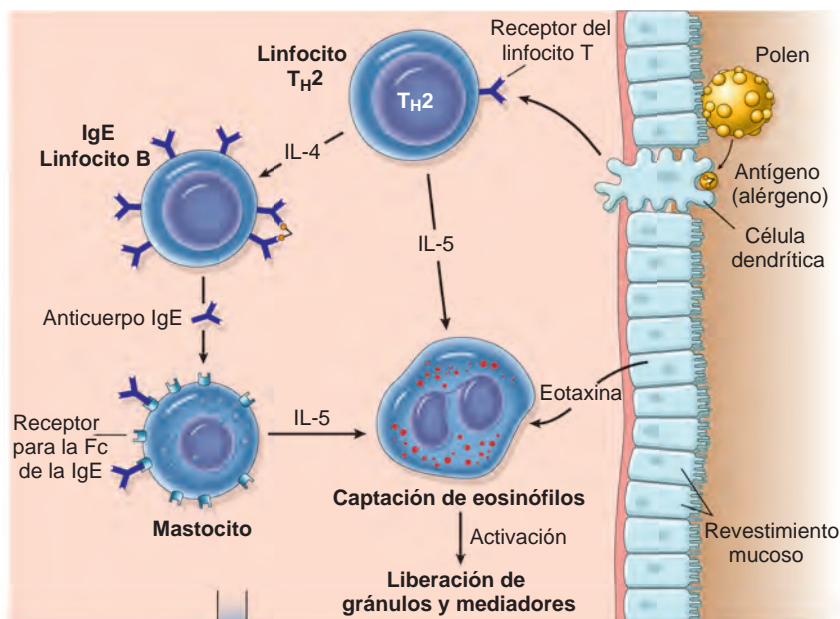
A. VÍA RESPIRATORIA NORMAL**B. VÍA RESPIRATORIA EN EL ASMA****C. DESENCADENAMIENTO DEL ASMA****D. FASE INMEDIATA (MINUTOS)****E. FASE TARDÍA (HORAS)**

FIGURA 15-10 A y B. Comparación de un bronquio normal con el de un asmático. Obsérvese la acumulación de moco en la luz bronquial a raíz del aumento en el número de células caliciformes que lo segregan en la mucosa y de la hipertrofia de las glándulas submucosas. Además, existe una intensa inflamación crónica debida a la captación de eosinófilos, macrófagos y otras células inflamatorias. La membrana basal bajo el epitelio de la mucosa está engrosada, y hay una hipertrofia e hiperplasia de los miocitos lisos. C. La inhalación de alérgenos (antígeno) despierta una respuesta dominada por los T_H2 que favorece la producción de IgE y la atracción de eosinófilos (sensibilización o estimulación previa). D. Con la reexposición al antígeno (Ag), se desencadena la reacción inmediata por el establecimiento de puentes cruzados de la IgE ligada a sus receptores en los mastocitos inducida por el Ag. Estas células expulsan mediadores ya formados. En conjunto, por vía directa o a través de los reflejos neuronales, los mediadores determinan un broncoespasmo, una mayor permeabilidad vascular y fabricación de moco, e incorporan más células liberadoras de mediadores procedentes de la sangre. E. La llegada de los leucocitos recolectados (neutrófilos, eosinófilos y basófilos; linfocitos y monocitos) señala el inicio de la fase tardía del asma y una nueva tanda de mediadores salen de los leucocitos, el endotelio y las células epiteliales. Los factores, sobre todo de los eosinófilos (p. ej., la proteína básica mayor, la proteína catiónica de los eosinófilos) también causan daños en el epitelio. GM-CSF, factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos.

protector. Los estudios epidemiológicos indicaron en primer lugar que la incidencia del asma era superior en las poblaciones que no estaban expuestas a los microbios que en las que vivían en un ambiente donde fueran abundantes, y esta relación permite explicar su crecimiento en los países desarrollados.³⁵ Estos datos han inspirado la «hipótesis de la higiene», que afirma la posibilidad de que la erradicación de las infecciones sirva para favorecer las respuestas inmunitarias alérgicas y perjudiciales de otro tipo. Si bien esta idea puede resultar fascinante, no existe una interpretación convincente para la relación inversa entre las infecciones y el asma.

Genética del asma. El asma es un rasgo hereditario complejo en el que interaccionan numerosos genes de predisposición con factores ambientales para poner en marcha la reacción patológica. Igual que en otros rasgos complejos (v. capítulo 5), hay una considerable variabilidad en la expresión de estos genes y en las combinaciones de polimorfismos presentes en cada paciente, y hasta en el alcance y la reproducibilidad de los polimorfismos comunicados. De los más de 100 genes cuya asociación a la enfermedad se ha publicado, relativamente pocos se han repetido en múltiples poblaciones de pacientes. Muchos de ellos repercuten sobre la respuesta inmunitaria o la remodelación tisular. Algunos genes influyen sobre la aparición del asma, mientras que otros trastocan su intensidad o la respuesta del paciente al tratamiento.³⁶ A continuación se exponen parte de ellos:

- Uno de los *locus* de predisposición para el asma más repetido está en el cromosoma 5q, cerca del complejo génico que codifica las citocinas IL-3, IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, y el receptor de IL-4. El receptor de lipopolisacáridos (LPS) (CD14) y otro gen candidato, el receptor adrenérgico β_2 , también se localizan aquí. Esta región cobra un gran interés debido a la conexión entre varios de los genes situados en ella y los mecanismos de regulación sobre la IgE y de crecimiento y diferenciación de los mastocitos y los eosinófilos. De los componentes de este complejo, los polimorfismos en el gen *IL-13* ofrecen la vinculación más acusada y constante con el asma o las enfermedades alérgicas.

El nexo del asma y otras formas de atopía con un polimorfismo en el gen que codifica el receptor de endotoxinas en los monocitos, *CD14*, merece mayores comentarios, ya que resulta paradigmático para los estudios de las interacciones entre los genes y el ambiente. En algunos trabajos, el genotipo TT de *CD14* se ha visto ligado a un descenso en la cantidad de IgE y un menor peligro de asma y de atopía. Otros han revelado lo contrario, es decir, un mayor riesgo de atopía. Un análisis más detallado ha descubierto que el genotipo TT protege frente al asma o la sensibilización alérgica en las personas expuestas a unos niveles bajos (en el hogar) de endotoxinas, mientras que ese mismo genotipo va unido a un riesgo más alto en ambos casos si sus valores son elevados (tal como puede suceder entre los habitantes de una granja). Estos cambios tal vez guarden una relación con la influencia de las concentraciones de endotoxinas sobre la regulación de las respuestas de T_H1 y T_H2 . En los individuos con el genotipo TT, un gran contenido de endotoxinas inclina la respuesta hacia el tipo T_H2 , lo que favorece una producción más rápida de IgE y una predisposición hacia la alergia. Estas investigaciones indican que la relación entre el genotipo y el fenotipo depende del contexto, y sirven para explicar parte de los resultados discrepantes obtenidos con los estudios de asociación en distintas poblaciones.^{37,38}

- La tendencia a elaborar anticuerpos IgE contra ciertos antígenos pero no contra todos, como el polen de ambrosía, en ocasiones está vinculada con alelos concretos del HLA de clase II.

- **ADAM-33:** ADAM-33 pertenece a una subfamilia de metaloproteinasas que tiene relación con las MMP, como las colagenasas (v. capítulo 3). Aunque aún no está aclarada la función exacta que cumple, se sabe que se expresa en los fibroblastos pulmonares y en las células musculares lisas bronquiales. Se conjetura que los polimorfismos de ADAM-33 aceleran la proliferación de las células musculares lisas en los bronquios y los fibroblastos, lo que contribuye a la hiperreactividad bronquial y la fibrosis subepitelial.³⁹ ADAM-33 también está relacionado con el deterioro de la función pulmonar.
- **Gen del receptor adrenérgico β_2 :** otro elemento situado en 5q y cuyas variaciones acompañan a un contraste en la hiperreactividad de las vías respiratorias *in vivo* y de la respuesta *in vitro* a la estimulación agonista β . Por tanto, el conocimiento del genotipo tiene un posible valor para pronosticar la respuesta al tratamiento.⁴⁰
- **Gen del receptor de IL-4:** múltiples variantes polimorfas del gen que codifica la cadena α en el receptor de IL-4 están vinculadas con la atopía, el incremento de la IgE sérica total y el asma.
- **Familia de las quitinasas de los mamíferos:** las quitinasas son enzimas que degradan la quitina, un polisacárido contenido en muchos parásitos humanos y en las paredes celulares de los hongos. En el hombre, la familia de las quitinasas cuenta con miembros que poseen actividad enzimática o no. Uno de los activos, la quitinasa ácida de los mamíferos, está aumentado en la inflamación por T_H2 y coopera con ella. Otro componente sin actividad enzimática, YKL-40, está ligado con el asma. Las concentraciones séricas de YKL-40 guardan una correlación con la gravedad del asma.⁴¹

Morfología. En los pacientes que mueren a causa de un estado asmático, los pulmones se encuentran hiperdistendidos debido a una hiperinsuflación, con pequeñas zonas de atelectasia. El dato macroscópico más llamativo es la oclusión de los bronquios y los bronquiolos por tapones mucosos espesos y adherentes. Desde el punto de vista histológico, estos tapones de moco incluyen remolinos de epitelio desprendido, que dan origen a los célebres tapones mucosos con forma helicoidal llamados **espirales de Curschmann** (producidos por el moco que obstruye los conductos de las glándulas mucosas subepiteliales y más tarde sufre su extrusión o por los tapones de los bronquiolos). Existen numerosos eosinófilos y **cristales de Charcot-Leyden**; estos últimos son acumulaciones de cristaloideos ensamblados por una proteína fijadora de la lisofosfolipasa de los eosinófilos denominada galectina 10.⁴² Las otras observaciones histológicas características del asma, que en conjunto llevan el nombre de **«remodelación de las vías respiratorias»** (fig. 15-10B) son las siguientes:

- Engrosamiento global de las paredes de las vías respiratorias
- Fibrosis bajo la membrana basal (debida al depósito de colágeno de tipo I y III a un nivel inferior a la clásica membrana basal compuesta por colágeno de tipo IV y laminina) (fig. 15-11)
- Mayor vascularización
- Aumento del tamaño de las glándulas submucosas y metaplasia mucosa de las células epiteliales en las vías respiratorias
- Hipertrofia y/o hiperplasia muscular en la pared bronquial (esto ha dado lugar a tratamientos innovadores como la termoplastia bronquial, en la que se aplica una corriente

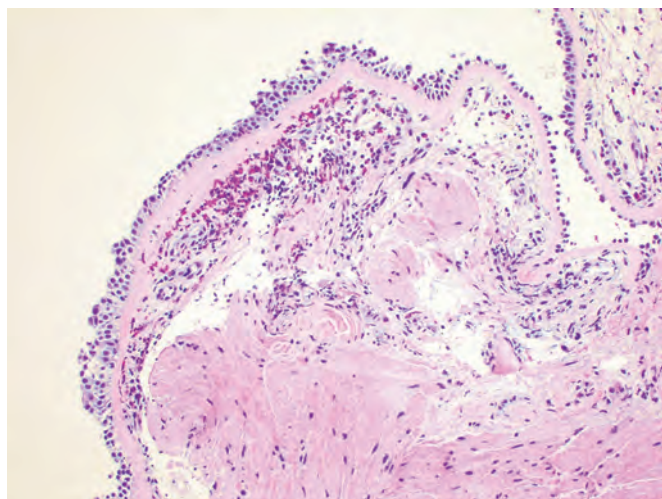


FIGURA 15-11 Pieza de biopsia bronquial procedente de un asmático que muestra una fibrosis bajo la membrana basal, inflamación eosinófila e hiperplasia muscular.

de radiofrecuencia sobre las paredes de las vías respiratorias centrales a través de una sonda introducida por broncoscopia, que reduce la hiperreactividad hasta un plazo mínimo de un año).⁴³

Aunque la oclusión aguda de las vías respiratorias puede atribuirse fundamentalmente a una broncoconstricción muscular, al edema agudo y a los tapones de moco, también contribuye la remodelación. En general, se cree que este proceso interviene asimismo en su obstrucción irreversible crónica, aunque esto sea difícil de comprobar.

Evolución clínica. La crisis asmática súbita típica dura varias horas como máximo. En algunos pacientes estos síntomas de opresión torácica, disnea, sibilancias y tos, productiva o no, persisten constantemente en un grado atenuado. En su forma más grave, el *estado asmático*, el paroxismo repentino e intenso, dura días y hasta semanas, y en tales circunstancias el impedimento al flujo del aire podría ser tan extremo como para provocar una gran cianosis e incluso la muerte. El diagnóstico clínico se ve facilitado si se demuestra que el obstáculo al paso del aire se ha acentuado (a partir de la situación inicial), hay problemas para exhalar el aire (espiración prolongada, sibilancias) y un incremento de la cifra de eosinófilos en la sangre periférica, así como el descubrimiento de eosinófilos, espirales de Curschmann y cristales de Charcot-Leyden en el esputo (sobre todo en los pacientes con asma atópico). En el caso más habitual, con sus intervalos sin dificultades respiratorias, la enfermedad es más desmoralizadora e incapacitante que mortal, afectando en los adultos más a menudo a las mujeres que a los hombres. Con el tratamiento oportuno para calmar las crisis, la mayoría de los asmáticos son capaces de llevar una vida productiva. Hasta el 50% del asma infantil remite al llegar a la adolescencia, aunque en una cantidad apreciable de pacientes reaparece en la edad adulta. En otras ocasiones, existe un deterioro variable en el funcionamiento basal del pulmón.

BRONQUIECTASIAS

Las bronquiectasias son una enfermedad caracterizada por una dilatación permanente de los bronquios y los bronquíolos originada por la destrucción del tejido muscular y elástico, que deriva de una infec-

ción necrosante crónica o está asociada a ella. Para considerarla como tal, la dilatación debe ser permanente; las alteraciones bronquiales reversibles suelen acompañar a las neumonías víricas y bacterianas. Sin embargo, dado que las infecciones pulmonares ya se controlan mejor, en la actualidad se trata de un trastorno infrecuente. Las bronquiectasias surgen en conexión con toda una serie de entidades, entre las que figuran las siguientes:^{44,45}

- Procesos congénitos o hereditarios, como la fibrosis quística, el secuestro intralobular del pulmón, los estados de inmunodeficiencia⁴⁶ y los síndromes de discinesia ciliar primaria y de Kartagener.
- Los cuadros *postinfecciosos*, como la neumonía necrosante ocasionada por bacterias (*Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas*), virus (adenovirus, virus de la gripe, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]) y hongos (género *Aspergillus*).
- Una *obstrucción bronquial*, debida a un tumor, a cuerpos extraños y de vez en cuando a la retención de moco, en la que las bronquiectasias quedan limitadas al segmento pulmonar taponado.
- Otras afecciones, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad inflamatoria intestinal, así como los trasplantes (rechazo pulmonar tardío y enfermedad crónica del injerto contra el anfitrión después de un trasplante de médula ósea).

Etiología y patogenia. La *obstrucción* y la *infección* son los principales problemas ligados a las bronquiectasias, y es probable que sea necesaria la presencia de ambos para que se constituya una lesión completamente desarrollada, aunque cualquiera de ellos pueda ser el primero en aparecer. Tras la obstrucción bronquial, los mecanismos de limpieza normal se ven perturbados y se produce una aglutinación de las secreciones en las zonas distales a su nivel, así como una inflamación de las vías respiratorias. Al revés, las infecciones intensas de los bronquios conducen a una inflamación, a menudo con necrosis, fibrosis y, a la larga, dilatación de las vías respiratorias.

Estos mecanismos de la infección y la obstrucción quedan de manifiesto con mayor facilidad en la forma grave de las bronquiectasias vinculada a la fibrosis quística (v. capítulo 10). En este caso, el defecto primario en el transporte iónico da lugar a un funcionamiento mucociliar deficiente y una acumulación de secreciones viscosas y espesas que ocluyen las vías respiratorias. Esto determina una notable propensión a las infecciones bacterianas que multiplican los daños en estas estructuras. Las infecciones repetidas determinan lesiones generalizadas de las paredes, con destrucción del músculo liso y el tejido elástico de sostén, fibrosis, y una dilatación posterior de los bronquios. Los bronquíolos más pequeños sufren un cierre progresivo, a raíz de la fibrosis (bronquiolitis obliterante).⁴⁷

En la *discinesia ciliar primaria*, un síndrome autosómico recesivo de penetrancia variable con una frecuencia de 1 por cada 15.000-40.000 partos, las alteraciones en el funcionamiento de los cilios contribuyen a la retención de las secreciones y a las infecciones recidivantes, que a su vez desembocan en la bronquiectasia. Los brazos de la dineína, responsables de la inclinación coordinada de los cilios, faltan o son más cortos. Alrededor de la mitad de los pacientes con discinesia ciliar primaria tienen un *síndrome de Kartagener* (bronquiectasias, sinusitis y transposición visceral completa o una anomalía parcial en el proceso de lateralización).⁴⁸ La ausencia de la actividad ciliar altera la eliminación bacteriana, predispone a la infección de los senos y de los bronquios, e influye sobre la motilidad celular durante la embriogénesis, lo que determina la transposición visceral. Los hombres afectados tienden a ser estériles, como fruto de la dismotilidad de los espermatozoides.

La *aspergilosis broncopulmonar alérgica* es un trastorno producido por una reacción de hipersensibilidad frente al hongo *Aspergillus fumigatus*. Asimismo, representa una complicación importante del asma y la fibrosis quística.⁴⁹ Sus características consisten en una elevación de las concentraciones séricas de IgE, anticuerpos séricos contra *Aspergillus*, una intensa inflamación de las vías respiratorias con eosinófilos y la formación de tapones de moco, que desempeñan una misión fundamental en su patogenia. Existen pruebas de que también puede intervenir la inflamación a cargo de los neutrófilos y una deficiencia relativa de citocinas antiinflamatorias, como IL-10.⁵⁰ Desde el punto de vista clínico se distinguen períodos de empeoramiento y de remisión, con el peligro de que acaben en bronquiectasias proximales y una fibrosis pulmonar.

Morfología. Las bronquiectasias suelen presentar una distribución bilateral en los lóbulos inferiores, sobre todo en los conductos para el paso del aire que sean verticales, y es más acusada en los bronquios más distales y en los bronquiólos. Cuando los tumores o la aspiración de cuerpos extraños dan lugar a una bronquiectasia, su localización podría quedar estrictamente circunscrita a un solo segmento del pulmón. **Las vías respiratorias están dilatadas, en ocasiones hasta cuatro veces su tamaño normal.** De forma peculiar, el ensanchamiento de los bronquios y los bronquiólos es suficiente para permitir su seguimiento casi hasta la superficie pleural. Por el contrario, en el pulmón normal no es posible la disección macroscópica de los bronquiólos hasta un punto situado a 2 o 3 cm de distancia de la pleura. En el plano de corte del pulmón, las secciones transversales de los bronquios dilatados tienen el aspecto de quistes llenos de secreciones mucopurulentas (fig. 15-12).

Los datos histológicos varían según la actividad y la cronicidad de la enfermedad. En los casos activos plenamente desarrollados, se produce un abundante exudado inflamatorio agudo y crónico dentro de las paredes de los bronquios y los bronquiólos, ligado a la descamación del epitelio de revestimiento y a amplias zonas con úlceras necrosantes. Es posible que aparezca una pseudoestratificación de las células cilíndricas o una metaplasia escamosa del epitelio residual. En algunas circunstancias la necrosis destruye por completo las paredes bronquiales y bronquiolares y da origen a un absceso pulmonar. En las situaciones más crónicas se produce una fibrosis de estas paredes y peribronquiolar, lo que desemboca en diversos grados de oclusión subtotal o total de la luz de los bronquiólos.

En el tipo más habitual de bronquiectasias, el cultivo de los bronquios afectados muestra una flora mixta, con estafilococos, estreptococos, neumococos, microorganismos intestinales, bacterias anaerobias y microaerófilas, y (ante todo en los niños), *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*.⁵¹ En la aspergilosis broncopulmonar alérgica las tinciones especiales permiten observar unas cuantas hifas micóticas entre el contenido mucoinflamatorio de los bronquios segmentarios con una dilatación cilíndrica. En las últimas fases, el hongo llega a infiltrar la pared bronquial.

Evolución clínica. Las bronquiectasias generan una tos intensa y constante; expectoración de un esputo fétido, que puede ser hemoptoico; disnea y ortopnea si es grave, y hemoptisis esporádica,

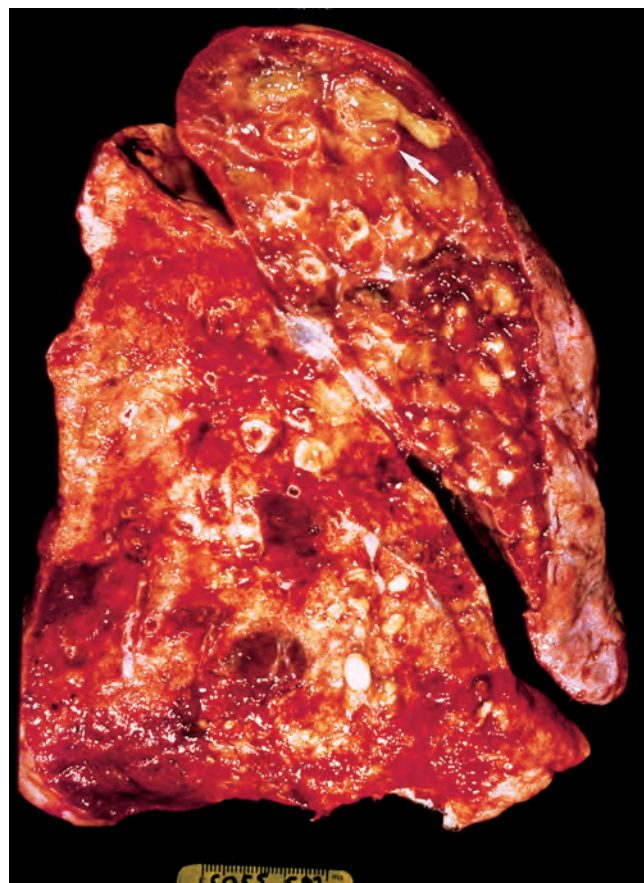


FIGURA 15-12 Bronquiectasia en un paciente con fibrosis quística, que recibió un trasplante pulmonar. La superficie cortada del pulmón muestra unos bronquios periféricos sensiblemente dilatados, llenos de secreciones mucopurulentas.

potencialmente mortal. Estos síntomas suelen ser episódicos y los desencadenan las rinitis o la entrada de nuevos agentes patógenos. Los paroxismos de tos alcanzan su mayor frecuencia cuando el paciente se levanta por la mañana, pues al cambiar de posición fluyen hacia los bronquios el pus y las secreciones acumuladas. La insuficiencia respiratoria obstructiva puede provocar una notable disnea con cianosis. Otras complicaciones menos corrientes de las bronquiectasias son el *cor pulmonale*, los abscesos cerebrales y la amiloidosis. Sin embargo, debido al tratamiento actual con mejores antibióticos y fisioterapia, los resultados son considerablemente mejores y la esperanza de vida casi se ha duplicado.

Enfermedades intersticiales (restrictivas) difusas crónicas

Las enfermedades intersticiales crónicas constituyen un grupo heterogéneo de trastornos *caracterizados de manera predominante por una inflamación y una fibrosis del tejido conjuntivo pulmonar, sobre todo el intersticio más periférico y delicado de las paredes alveolares*. Se desconoce la causa y patogenia de muchas de las entidades; algunas tienen un componente intraalveolar y también intersticial, y a menudo coinciden los rasgos histológicos de los distintos procesos. Estos cuadros explican alrededor del 15% de los trastornos no infecciosos observados por los neumólogos.

TABLA 15-5 Principales categorías de la neumopatía intersticial crónica**FIBROSANTE**

Neumonía intersticial usual (fibrosis pulmonar idiopática)
 Neumonía intersticial inespecífica
 Neumonía organizativa criptógena
 Asociada a enfermedades del tejido conjuntivo
 Neumoconiosis
 Reacciones frente a fármacos
 Neumonitis por radiaciones

GRANULOMATOSA

Sarcoidosis
 Alveolitis alérgica

EOSINÓFILA**RELACIONADA CON EL TABACO**

Neumonía intersticial descamativa
 Neumopatía intersticial ligada a una bronquiolitis respiratoria

OTRAS

Proteinosis alveolar pulmonar

Por regla general, las variaciones funcionales clínicas y pulmonares son las de una *neumopatía restrictiva* (v. la exposición anterior sobre las neumopatías obstructivas y restrictivas). Los pacientes presentan disnea, taquipnea, estertores al final de la inspiración y una cianosis final, sin sibilancias ni otros signos de obstrucción en las vías respiratorias. Los datos fisiológicos clásicos son una reducción en la capacidad de difusión del monóxido de carbono, en el volumen pulmonar y en la distensibilidad. *Las radiografías torácicas ponen de manifiesto unas lesiones infiltrativas bilaterales en forma de pequeños nódulos, líneas irregulares o sombras en vidrio esmerilado*, de donde procede el término *infiltrante*. Con el tiempo, puede aparecer una hipertensión pulmonar secundaria y una insuficiencia cardíaca derecha con *cor pulmonale*. A pesar de que en sus primeras etapas normalmente se puede distinguir cada afección de las demás, cuesta hacerlo en momentos avanzados dado que determinan una cicatrización con destrucción global del pulmón, que suele designarse como *pulmón en fase terminal* o *pulmón en panal*. Las enfermedades restrictivas difusas se clasifican según sus características histológicas y clínicas (tabla 15-5).

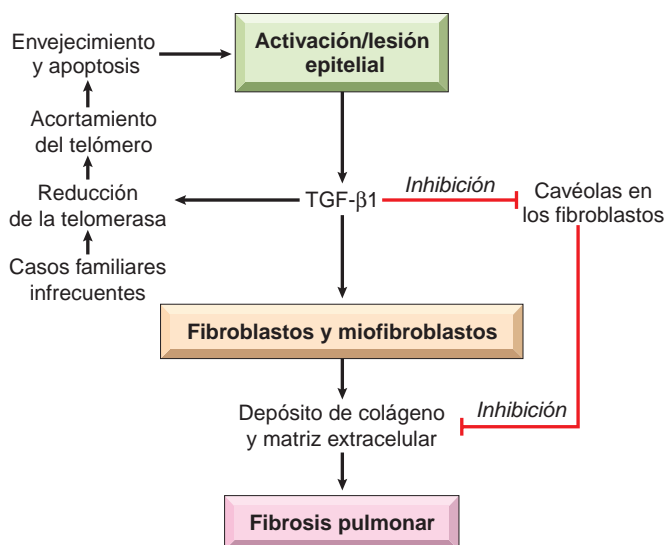
ENFERMEDADES FIBROSANTES**Fibrosis pulmonar idiopática**

La denominación *fibrosis pulmonar idiopática* (FPI) señala un síndrome clínico-patológico con unos atributos clínicos, clínico-patológicos y radiológicos peculiares. En Europa es más popular la expresión *alveolitis fibrosante criptógena*. El patrón histológico de la fibrosis recibe el nombre de *neumonía intersticial usual* (NIU), condición que es necesaria para el diagnóstico de FPI, pero asimismo aparece en otras enfermedades, por encima de todo en las del tejido conjuntivo, la alveolitis alérgica crónica y la asbestosis. La International Multidisciplinary Consensus Classification constituye una referencia excelente para la definición y la comprensión de las neumonías intersticiales idiopáticas.^{52,53}

Patogenia. Aunque el(los) agente(s) causal(es) de la FPI sigue(n) sin conocerse, nuestras nociones sobre su patogenia han evolucionado durante los últimos años.⁵⁴ Las primeras ideas decían que la FPI

se ponía en marcha por una agresión sin identificar que daba origen a una inflamación crónica cuyo resultado era la fibrosis. El fracaso total de los potentes tratamientos antiinflamatorios para modificar el curso del trastorno no respaldaba esta opinión. *El concepto actual es que la FPI está ocasionada por «ciclos repetidos» de activación/lesión epitelial a partir de algún desencadenante ignorado.* Hay una inflamación y una respuesta de inducción a cargo de los linfocitos T de tipo T_H2 caracterizada por la existencia de eosinófilos, mastocitos, IL-4 e IL-13 en la zona. Se ignora la trascendencia de esta reacción inflamatoria. La reparación epitelial anormal de dichas áreas da lugar a una proliferación fibroblástica/miofibroblástica exuberante, que genera los «focos fibroblásticos» tan típicos de la FPI (fig. 15-13). No se entienden del todo los circuitos que impulsan estos mecanismos aberrantes de reparación, pero todas las pruebas apuntan hacia el *TGF- β 1 como el motor del proceso*. Según los datos que se poseen, el TGF- β 1 tiene un carácter fibrógeno y se libera desde las células epiteliales alveolares de tipo I alteradas (v. fig. 15-13). Además favorece la transformación de los fibroblastos en miofibroblastos y el depósito de colágeno y otras moléculas de la matriz extracelular.⁵⁵

El planteamiento de que en la FPI aparece una perturbación intrínseca en la reparación tisular está apoyado en el descubrimiento de que algunos pacientes con fibrosis pulmonar familiar tienen mutaciones que acortan los telómeros. Recuerde que los telómeros controlan la duplicación celular (v. capítulos 1 y 7) y debido a su disminución las células epiteliales de los alvéolos experimentan un rápido envejecimiento con apoptosis.^{56,57} Curiosamente, *el TGF- β 1 ejerce una regulación negativa sobre la actividad de la telomerasa*, lo que facilita la apoptosis de las células epiteliales y el ciclo de muerte y reposición.⁵⁸ Otra molécula sometida a la modulación del TGF- β 1 es la *caveolina 1*, la proteína estructural que predomina en las cavéolas, unas invaginaciones de la membrana plasmática con forma de matraz que presentan muchas células acabada su diferenciación. *La caveolina 1 actúa como un inhibidor endógeno de la fibrosis pulmonar* al restringir la producción de matriz extracelular provocada por el TGF- β 1 y restituir los sistemas para la reconstitución del epitelio alveolar. La caveolina 1 disminuye en las células epiteliales y en los fibroblastos de los pacientes con FPI, y su hiperexpresión en un modelo de ratón limita la fibrosis.⁵⁹ La capacidad del TGF- β 1 para aminorar la expresión de la caveolina 1 en los fibroblastos puede intervenir en esta reducción. Por

**FIGURA 15-13** Representación esquemática de los conocimientos actuales sobre la patogenia de la fibrosis pulmonar idiopática.

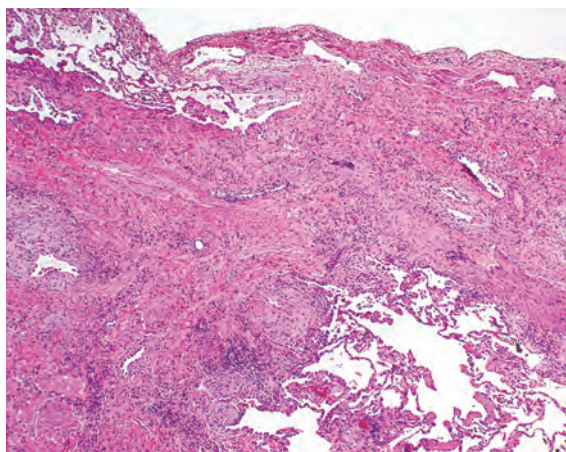


FIGURA 15-14 Neumonía intersticial usual. La fibrosis es más pronunciada en la región subpleural. (Por cortesía de la Dra. Nicole Cipriani, Department of Pathology, University of Chicago, Chicago, IL.)

tanto, parece que el TGF- β 1 influye en múltiples vías que intervienen en la fibrosis pulmonar. Las medidas encaminadas a neutralizar el TGF- β 1, a fomentar la actividad de la telomerasa, a retrasar el acortamiento del telómero, o a incrementar la caveolina, son una posible fuente de tratamientos innovadores para la FPI en el futuro.⁶⁰

Morfología. Desde el punto de vista macroscópico, las caras pleurales del pulmón adoptan un aspecto empedrado a raíz de la retracción que sufren las cicatrices a lo largo de los tabiques interlobulillares. La superficie de corte manifiesta una fibrosis (zonas blancas duras y elásticas) del parénquima pulmonar, especialmente en el lóbulo inferior, y que sigue una distribución inconfundible en las **regiones subpleurales** y por los **tabiques interlobulillares**. A un nivel microscópico el sello distintivo de la NIU es la **fibrosis intersticial parcheada** que varía de intensidad (fig. 15-14) y antigüedad. Las lesiones más incipientes corresponden a una proliferación exuberante de fibroblastos (**focos fibroblásticos**). Con el tiempo, estas regiones adquieren más colágeno y se vuelven menos celulares. Bastante típica es la coexistencia de alteraciones precoces y tardías (fig. 15-15). La densa fibrosis ocasiona la destrucción

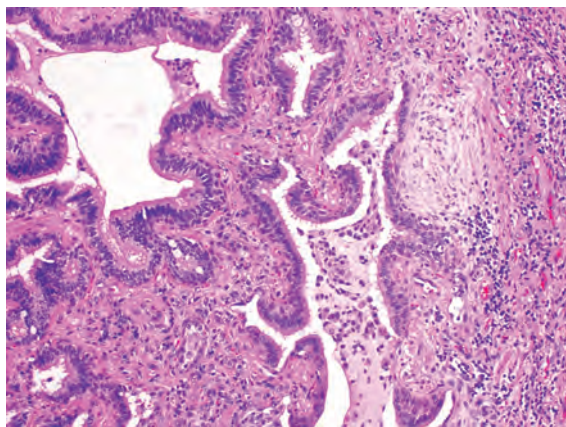


FIGURA 15-15 Neumonía intersticial usual. Foco fibroblástico con fibras de trayecto paralelo a la superficie y una matriz extracelular mixoide de color azulado. A la izquierda se observa su patrón en panal.

de la arquitectura alveolar y la creación de espacios quísticos revestidos por neumocitos de tipo II hiperplásicos o epitelio bronquiolar (**fibrosis en panal**). Si la muestra es suficiente, estos cambios histológicos diagnósticos (es decir, las áreas de fibrosis colágena densa con un pulmón relativamente normal más focos fibroblásticos) pueden identificarse hasta en una FPI avanzada. Hay una inflamación ligera o moderada en los territorios fibróticos, que consta en su mayor parte de linfocitos, con unas cuantas células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos y mastocitos. A veces se observan focos de metaplasia escamosa e hiperplasia del músculo liso. A menudo se encuentran modificaciones debidas a la hipertensión arterial pulmonar (fibrosis de la íntima y engrosamiento de la media). En las exacerbaciones agudas se superpone una lesión alveolar difusa al patrón de la NIU.⁶¹

Evolución clínica. La FPI comienza de manera gradual, con una *disnea de esfuerzo* creciente poco a poco y tos seca. La mayoría de los pacientes tienen de 40 a 70 años en el momento de su inicio. La hipoxemia, la *cianosis* y las acropaquias aparecen más tarde a lo largo de su progresión. La evolución en cada caso es imprevisible. La mayor parte de los pacientes presentan un deterioro paulatino de su situación pulmonar, a pesar del tratamiento farmacológico (esteroides, ciclofosfamida o azatioprina). En algunas personas con FPI se produce un empeoramiento súbito de la enfermedad subyacente, con un deterioro clínico muy rápido. La supervivencia es de 3 años como máximo. El trasplante de pulmón representa la única medida definitiva al alcance en la actualidad.⁶²

Neumonía intersticial inespecífica

El concepto de neumonía intersticial inespecífica (NII) afloró al comprobar que existe un grupo de pacientes con una neumopatía intersticial difusa de causa desconocida cuyas biopsias pulmonares no manifiestan los rasgos diagnósticos correspondientes a cualquiera de los demás procesos intersticiales perfectamente caracterizados. Pese a llevar el nombre de «inespecífica», la NII muestra unas características histológicas y radiológicas inconfundibles y es importante reconocerla, ya que su pronóstico es mucho mejor que el de la NIU.⁶³

Morfología. Según su histología, la NII se divide en dos tipos, celular y fibrosante. El tipo celular consta básicamente de una inflamación intersticial crónica de intensidad ligera a moderada, que contiene linfocitos y unas cuantas células plasmáticas, según una distribución uniforme o parcheada. El fibrosante corresponde a una fibrosis intersticial difusa o parcheada, sin la heterogeneidad temporal que resulta típica de la NIU. Faltan los focos fibroblásticos y la fibrosis en panal. Sin embargo, en determinados casos pueden verse los patrones de la NII y la NIU en zonas distintas del pulmón; el pronóstico en estos últimos coincide con el de la NIU.⁶⁴

Evolución clínica. Los pacientes consultan por disnea y tos de varios meses de evolución. Lo clásico es que tengan de 46 a 55 años. La NII de patrón celular afecta a personas algo más jóvenes que el patrón fibrosante o la NIU. También conlleva un pronóstico mejor que estos dos.⁶⁵

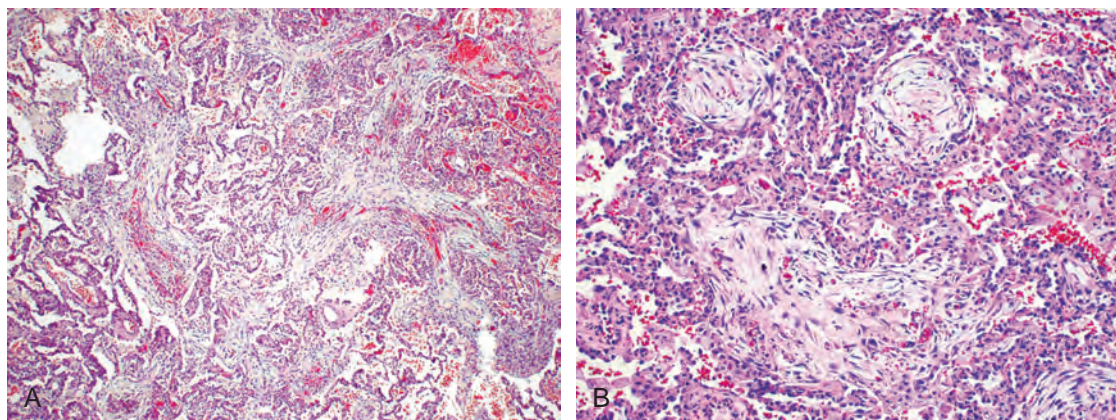


FIGURA 15-16 Neumonía organizativa criptógena. Hay espacios alveolares llenos de ovillos formados por fibroblastos (cuerpos de Masson), mientras que sus paredes permanecen relativamente normales. **A.** Poco aumento. **B.** Gran aumento.

Neumonía organizativa criptógena

La neumonía organizativa criptógena es un sinónimo del término más popular *neumonía organizativa con bronquiolitis obliterante*; no obstante, hoy se prefiere el primero ya que expresa los rasgos fundamentales de un síndrome clínico-patológico de causa desconocida y evita la confusión con las enfermedades de las vías respiratorias, como la bronquiolitis obliterante. Los pacientes acuden con tos y disnea, y presentan áreas subpleurales o peribronquiales discontinuas parcheadas de consolidación radiográfica de los espacios aéreos. Desde el punto de vista histológico, la neumonía organizativa criptógena se caracteriza por la existencia de tapones polipoides de tejido conjuntivo laxo organizado (cuerpos de Masson) en el interior de los conductos alveolares, los alvéolos (fig. 15-16) y muchas veces los bronquiolos. Todo este tejido conjuntivo tiene la misma antigüedad y la arquitectura pulmonar subyacente es normal. No hay fibrosis intersticial ni pulmón en panal. Algunas personas se recuperan espontáneamente, pero la mayoría de ellas necesitan tratamiento con corticoesteroides por vía oral durante 6 meses o más tiempo antes de alcanzar su restablecimiento íntegro.

Conviene conocer que la neumonía organizativa con fibrosis intra-alveolar a menudo también se observa como respuesta a una infección o a una lesión inflamatoria de los pulmones.⁶⁶ Entre ellas figuran la neumonía bacteriana y vírica, la inhalación de sustancias tóxicas, los fármacos, las enfermedades del tejido conjuntivo y la enfermedad injerto contra anfitrión en los receptores de un trasplante de médula ósea. El pronóstico de estos pacientes es el mismo que el del trastorno de base.

Afectación pulmonar en las enfermedades del tejido conjuntivo

Muchas enfermedades del tejido conjuntivo, en especial el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la esclerosis generalizada progresiva (esclerodermia), la dermatomiositis-polimiositis y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo, pueden afectar al pulmón en mayor o menor grado durante algún momento de su evolución. La participación pulmonar sigue diversos patrones; los más frecuentes son la NII, la NIU (semejante a la observada en la FPI), la esclerosis vascular, la neumonía organizativa y la bronquiolitis.

- **Artritis reumatoide:** los pulmones están implicados en un 30 a 40% de los pacientes, en forma de: 1) pleuritis crónica, con derrame o no; 2) neumonitis intersticial difusa con fibrosis; 3) nódulos reumatoideos intrapulmonares, o 4) hipertensión pulmonar

- **Esclerosis generalizada (esclerodermia):** fibrosis intersticial difusa (más habitual el patrón de la NII que el de la NIU)
- **Lupus eritematoso:** infiltrados parenquimatosos parcheados y transitorios, y en algunas ocasiones neumonitis lúpica grave

Los problemas pulmonares de estos procesos suelen ir vinculados a un pronóstico variable, que en parte depende del tipo de neumopatía, aunque es mejor que el de la NIU idiopática.⁶⁷

Neumoconiosis

El término *neumoconiosis* se acuñó en sus orígenes para describir la reacción no neoplásica de los pulmones frente a la inhalación de polvo mineral presente en el lugar de trabajo. En la actualidad, también incluye las alteraciones causadas por partículas orgánicas e inorgánicas, aparte de los humos y vapores químicos. En la tabla 15-6 se ofrece una clasificación simplificada. Las normas que restringen esta exposición de los trabajadores se han traducido en un acusado descenso de los trastornos asociados al polvo.

A pesar de que las neumoconiosis derivan de una exposición laboral perfectamente definida a algún producto concreto suspendido en el aire, la contaminación atmosférica debida a partículas ejerce asimismo unos efectos nocivos en la población en general, sobre todo en las zonas urbanas. Los trabajos realizados han descubierto unas tasas de morbilidad (p. ej., en la incidencia del asma) y mortalidad superiores cuando existe un gran contenido de partículas aéreas en el ambiente,^{68,69} lo que mueve a hacer un llamamiento para redoblar los esfuerzos encaminados a recortar estas cifras en el ámbito de las ciudades.

Patogenia. La aparición de una neumoconiosis depende de los siguientes factores: 1) la cantidad de polvo retenido en el pulmón y en las vías respiratorias; 2) el tamaño, la forma y, por tanto, la flotabilidad de las partículas; 3) su solubilidad y reactividad fisicoquímica, y 4) los posibles efectos adicionales de otros irritantes (p. ej., si además se fuma tabaco).

La cantidad de polvo retenido en los pulmones viene determinada por su concentración en el aire ambiental, el tiempo de exposición y la eficacia de los mecanismos de limpieza. Cualquier aspecto que influya sobre la integridad del aparato mucociliar, como el consumo de cigarrillos, acentúa apreciablemente la propensión a que se acumule el polvo. *Las partículas más peligrosas tienen un diámetro que oscila de 1 a 5 µm, pues son capaces de avanzar hasta las vías terminales más estrechas y los alvéolos, y depositarse sobre su revestimiento.*

TABLA 15-6 Enfermedades pulmonares ocasionadas por contaminantes atmosféricos

Agente	Enfermedad	Exposición
POLVOS DE ORIGEN MINERAL		
Polvo de carbón	Antracosis Máculas Fibrosis masiva progresiva Síndrome de Caplan	Minería del carbón (sobre todo de antracita)
Sílice	Silicosis Síndrome de Caplan	Trabajo en fundiciones, con chorros de arena, minería de rocas duras, cantería, otros
Amianto	Asbestosis Placas pleurales Síndrome de Caplan Mesotelioma	Minería, molienda, manufactura e instalación y retirada de aislantes
Berilio	Carcinoma de pulmón, laringe, estómago y colon Beriliosis aguda Granulomatosis por berilio Carcinoma de pulmón (¿?)	Minería, manufactura
Óxido de hierro	Siderosis	Soldadura
Sulfato de bario	Baritosis	Minería
Óxido de estaño	Estannosis	Minería
POLVOS DE ORIGEN ORGÁNICO QUE PROVOCAN ALVEOLITIS ALÉRGICA		
Heno enmohecido	Pulmón del granjero	Agricultura
Bagazo	Bagazosis	Elaboración de paneles de construcción, papel
Excrementos de aves	Pulmón del avicultor	Manipulación de aves
POLVOS DE ORIGEN ORGÁNICO QUE PROVOCAN ASMA		
Algodón, lino, cáñamo	Bisinosis	Confección textil
Serrín de cedro rojo	Asma	Serrería, carpintería
HUMOS Y VAPORES DE ORIGEN QUÍMICO		
Óxido nitroso, dióxido de azufre, amoníaco, benceno, insecticidas	Bronquitis, asma Edema de pulmón SDRA Lesión de la mucosa Intoxicación fulminante	Exposición laboral y accidental

SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda.

En condiciones normales hay una pequeña reserva de macrófagos intraalveolares, que se amplifica mediante la atracción de otros nuevos al irrumpir el polvo en los espacios alveolares. Sin embargo, la protección aportada por la fagocitosis de las partículas puede verse superada cuando el volumen de polvo sea elevado, debido a las interacciones químicas específicas entre las partículas y las células.

La *solubilidad y la citotoxicidad de las partículas*, que en gran medida tienen que ver con sus dimensiones, modifican la naturaleza de la respuesta en el pulmón. Por regla general, cuanto menor sea la partícula es más probable su presencia en los líquidos pulmonares hasta alcanzar concentraciones tóxicas con rapidez, por supuesto según la solubilidad del agente. Así pues, las partículas más pequeñas tienden a generar una lesión aguda en este órgano. Las más grandes se oponen a su disolución y de esta manera pueden persistir en el interior del parénquima pulmonar durante años. Estas últimas son las que más tienden a inducir neumoconiosis colágenas fibrosantes, cosa característica de la silicosis. Algunas partículas acaban siendo captadas por las células epiteliales o atraviesan la capa con la que tapizan las paredes, para entablar una interacción directa con los fibroblastos y los macrófagos intersticiales. Una proporción llega a los linfáticos por drenaje directo o contenidas en los macrófagos que están migrando, lo que pone en marcha una respuesta inmunitaria frente a los componentes de las partículas, frente a proteínas del propio individuo transformadas por las partículas o ambas a la vez. Esta situación

dilata la intensidad y la duración de la reacción local. Aunque el tabaco agrava los efectos de todos los polvos inhalados de origen mineral, esto sucede especialmente en el caso del amianto. Las consecuencias de su entrada no se encuentran restringidas sólo al pulmón, ya que los solutos derivados de las partículas pueden penetrar en la sangre, y la inflamación pulmonar provoca respuestas sistémicas.⁷⁰

En conjunto, únicamente un pequeño porcentaje de las personas expuestas contraen enfermedades laborales del pulmón, lo que supone la intervención de una predisposición genética en su aparición.⁷¹ En un estudio quedó demostrada la correlación entre la variación genética de las proteínas séricas y eritrocíticas y el riesgo de sufrir una silicosis, una bronquitis crónica y un asma profesional.⁷² Muchas de las recogidas en la tabla 15-6 son bastante infrecuentes. De ahí que a continuación tan sólo se presenten unas cuantas escogidas entre las que generan fibrosis.

Neumoconiosis de los trabajadores del carbón

Las medidas adoptadas para disminuir el polvo en las minas de carbón de todo el mundo han reducido radicalmente la incidencia de la neumoconiosis de los trabajadores del carbón (NTC). El espectro de datos pulmonares en estos obreros es amplio y abarca desde: 1) una antracosis asintomática; 2) hasta una NTC simple con una escasa disfunción pulmonar o sin ella, y 3) una NTC complicada,

o fibrosis masiva progresiva (FMP), en la que hay un deterioro del funcionamiento pulmonar.⁷³ No se conoce por completo la patogenia de la NTC complicada, en especial qué causa la evolución de la NTC simple a la FMP. La contaminación por sílice del polvo del carbón favorece la enfermedad progresiva. En la mayoría de los casos, el propio polvo del carbón es el principal culpable, y las investigaciones han revelado que las lesiones complicadas contienen una cantidad mucho mayor que las simples.

Morfología. La **antracosis** es la alteración pulmonar más inocua ocasionada por el carbón entre los mineros que lo extraen y también se observa hasta cierto punto en los habitantes de las ciudades y los fumadores de tabaco. El pigmento del carbón inhalado resulta englobado por los macrófagos alveolares o intersticiales, que acto seguido se acumulan en el tejido conjuntivo a lo largo de los linfáticos, entre ellos los pleurales, o en el tejido linfático organizado que recorre los bronquios o en el hilio del pulmón.

La **NTC simple** se caracteriza por las **máculas de carbón** (cuyo diámetro es de 1-2 mm) y los **nódulos de carbón** algo mayores. La mácula de carbón consta de macrófagos repletos de carbón; el nódulo además contiene pequeñas cantidades de una delicada red de fibras colágenas. A pesar de que estos procesos están dispersos por todo el pulmón, los lóbulos superiores y las zonas altas de los inferiores experimentan una mayor afectación. Primordialmente ocupan un lugar adyacente a los bronquiolos respiratorios, el punto donde comienza la acumulación del polvo. A su debido tiempo se dilatan los alveólos vecinos, una situación a veces denominada **enfisema centrolobulillar**.

La **NTC complicada** (fibrosis masiva progresiva) se produce sobre un sustrato de NTC simple, y por regla general tarda muchos años en formarse. Se distingue por unas cicatrices intensamente ennegrecidas que superan los 2 cm y en ocasiones llegan hasta los 10 cm de diámetro mayor. Suelen ser múltiples (fig. 15-17). Desde el punto de vista microscópico, esta lesión está compuesta de colágeno denso y pigmento. A menudo su centro está necrótico, posiblemente por la isquemia local.

Evolución clínica. La NTC normalmente es una enfermedad benigna que produce poco deterioro de la función pulmonar. Ni siquiera las formas leves de la NTC complicada se asocian a anomalías de la actividad pulmonar. En una minoría de los casos (menos del 10%) aparece una FMP, que da origen a una disfunción creciente de este órgano, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*. Una vez contraída, puede cursar de forma progresiva, incluso si se evita una nueva exposición al polvo. A diferencia de la silicosis (que se expone más adelante), no se han aportado pruebas convincentes de que el polvo del carbón aumente la propensión a la tuberculosis. Si se dispone de determinados indicios indicativos de que su exposición incrementa la incidencia de la bronquitis crónica y el enfisema, con independencia del tabaco. Sin embargo, por ahora no se han obtenido datos convincentes de que la NTC predisponga al cáncer sin la intervención del tabaco.

Silicosis

La silicosis es una neumopatía provocada por la inhalación de dióxido de silicio en forma cristalina (sílice).⁷⁴ Como enfermedad profesional crónica con una prevalencia mundial más alta en la actualidad, este

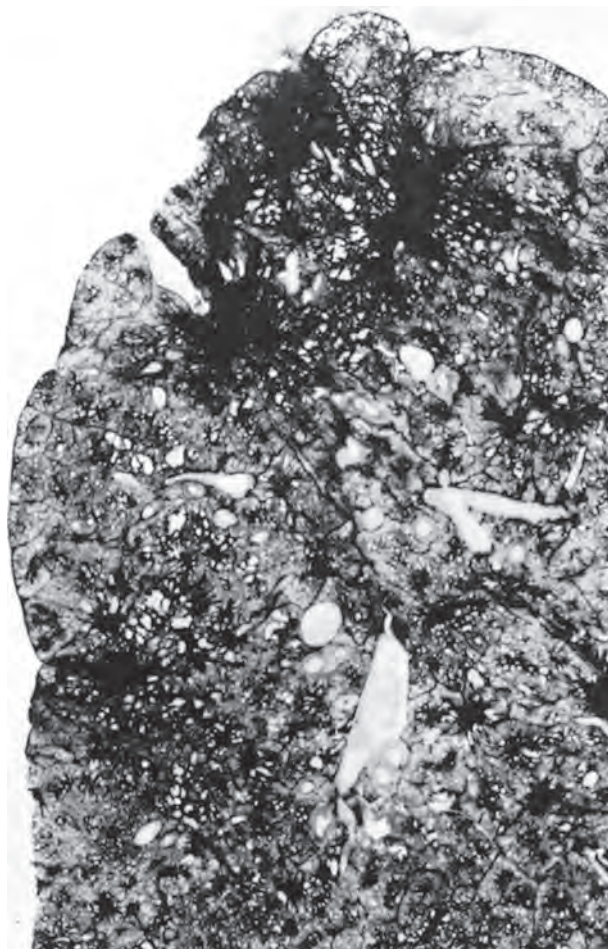


FIGURA 15-17 Fibrosis masiva progresiva superpuesta a una neumoconiosis de los trabajadores del carbón. Las grandes cicatrices ennegrecidas sobre todo están situadas en el lóbulo superior. Obsérvese la extensión de las cicatrices alrededor del parénquima y la retracción de la pleura adyacente. (Por cortesía de los Drs. Werner Laquer and Jerome Kleinerman, the National Institute of Occupational Safety and Health, Morgantown, WV.)

cuadro por lo común no aflora hasta pasadas décadas de exposición, siendo una neumoconiosis fibrosante nodular de lenta progresión. Según recoge la tabla 15-6, los trabajadores dedicados a un gran número de oficios están en peligro, sobre todo los pulidores con chorros de arena y muchos mineros. Menos habitual es que una exposición cuantiosa durante meses o unos años desemboque en una silicosis aguda, un trastorno marcado por la acumulación de abundante material lipoproteínico en el interior de los alvéolos (con un aspecto morfológico idéntico a la proteinosis alveolar, que se explica más tarde).

Patogenia. La sílice adopta una disposición cristalina y otra amorfa, pero la cristalina (que incluye el cuarzo, la cristobalita y la tridimita) es mucho más fibrógena. De ellas, el cuarzo es el que está implicado con mayor asiduidad en la silicosis. Tras su inhalación, las partículas interaccionan con las células epiteliales y los macrófagos. Dentro de estos últimos, *dispara su activación y la liberación de mediadores*. Entre ellos figuran la IL-1, el TNF, la fibronectina, mediadores lipídicos, radicales libres derivados del oxígeno y citocinas fibrógenas.^{75,76} Especialmente sugerentes son los signos que incriminan al TNF, pues los anticuerpos monoclonales anti-TNF permiten impedir la acumulación pulmonar de colágeno en ratones que han recibido sílice intratraqueal. Se ha señalado que al mezclarlo con otros minerales, el cuarzo ejerce un efecto fibrógeno menor. Este fenómeno tiene una importancia práctica dado que pocas veces se encuentra puro en el puesto de

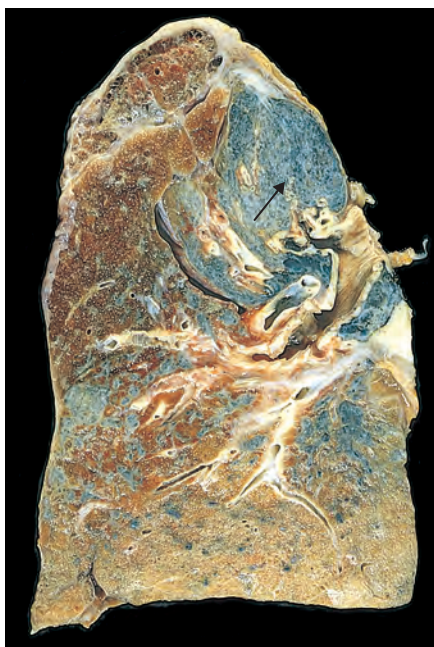


FIGURA 15-18 Silicosis avanzada (corte del pulmón). La cicatrización ha contraído el lóbulo superior en una pequeña masa oscura (flecha). Obsérvese el denso engrosamiento pleural. (Por cortesía del Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

trabajo. Por lo tanto, los mineros de hematita, mena que contiene hierro, pueden tener más cuarzo en sus pulmones que algunos trabajadores expuestos a este último y aún así padecer una neumopatía relativamente leve porque la hematita realiza de algún modo una acción protectora. Aunque los silicatos amorfos presentan menor actividad biológica que la sílice cristalina, una gran sobrecarga de estos minerales sobre el pulmón también es una posible fuente de lesiones.

Morfología. La silicosis se caracteriza a escala macroscópica durante sus primeras etapas por unos nódulos diminutos, apenas palpables, aislados, pálidos o ennegrecidos (si también hay polvo de carbón) en las zonas altas de los pulmones. Al avanzar el cuadro, su confluencia llega a constituir **cicatrices colágenas duras** (fig. 15-18). Algunos sufren un reblandecimiento central con cavitación. Este cambio es atribuible

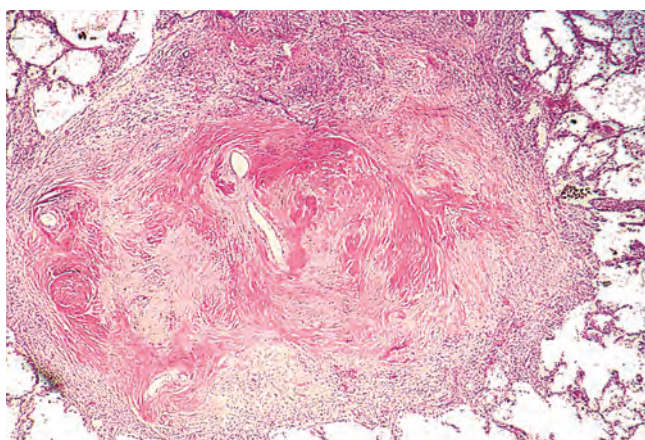


FIGURA 15-19 Confluencia de varios nódulos silicóticos colágenos. (Por cortesía del Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

a una tuberculosis superpuesta o a una isquemia. Asimismo, en los ganglios linfáticos hiliares y en la pleura en ocasiones aparecen alteraciones fibróticas. Esporádicamente se encuentran finas calcificaciones laminares a nivel de los ganglios linfáticos, que se observan en las radiografías como una calcificación **en cáscara de huevo** (es decir, el calcio rodea una zona no calcificada). Si la enfermedad prosigue su curso, el crecimiento y la fusión de sus distintos focos acaban por provocar una fibrosis masiva progresiva. El examen histológico muestra que las lesiones nodulares constan de capas concéntricas de colágeno hialinizado, rodeadas por una cápsula densa de colágeno más condensado (fig. 15-19). La exploración de los nódulos mediante un microscopio de luz polarizada revela las partículas de sílice birrefringentes.

Evolución clínica. Las radiografías de tórax muestran una delicada nodularidad en las zonas superiores del pulmón, pero el pulmón cumple sus funciones con normalidad o sólo experimenta una moderada afectación. La mayoría de los pacientes no presentan disnea hasta un momento tardío de su evolución, tras producirse la fibrosis masiva progresiva. La entidad va a seguir su progresión aunque la exposición se haya suprimido. Tarda un tiempo en causar la muerte, pero el deterioro de la función pulmonar puede limitar la actividad de manera acusada. La silicosis se asocia a un aumento de la susceptibilidad a sufrir una *tuberculosis*. Se plantea que reduce la inmunidad celular, aparte de que la sílice en su forma cristalina inhibe la capacidad de los macrófagos pulmonares para destruir las micobacterias fagocitadas. Los nódulos de la silicotuberculosis con frecuencia muestran una zona central de caseificación. La relación entre la sílice y el *cáncer de pulmón* es discutible. En 1997, la International Agency for Research on Cancer (FARC) publicó que *la sílice cristalina procedente de fuentes laborales es carcinógena en el hombre*. Sin embargo, todavía está abierto el debate sobre este tema.

Enfermedades relacionadas con el amianto

El amianto constituye una familia de silicatos hidratados cristalinos que forman fibras. Su empleo está sometido a serias restricciones en muchos países desarrollados; no obstante, en las regiones menos avanzadas del mundo el control al respecto es escaso o nulo.⁷⁷ Según los estudios epidemiológicos, la *exposición laboral* al amianto se asocia a:⁷⁸

- Placas fibrosas circunscritas o, menos veces, una fibrosis pleural difusa
- Derrames pleurales
- Fibrosis intersticial parenquimatosa (*asbestosis*)
- Carcinoma de pulmón
- Mesoteliomas
- Neoplasias laríngicas o quizás otras extrapulmonares, incluidos los carcinomas de colon

La mayor incidencia del cáncer asociado al amianto entre los familiares de personas que trabajan con este mineral ha alertado a la población general sobre los peligros potenciales que supone en el medio ambiente. Está pendiente de adoptarse una política de salud pública hacia la exposición de pequeño grado con la que podría tropezarse en los edificios antiguos o en los colegios; algunos expertos ponen en duda la prudencia de los costosos programas para su supresión ambiental con unos valores de fibras suspendidas en el aire que son hasta 100 veces menores que los permitidos según los criterios laborales.

Patogenia. La concentración, tamaño, configuración y solubilidad de las diversas clases de amianto son las que determinan si provoca una enfermedad o no.⁷⁹ Hay dos tipos geométricos distintos: *serpentina* y *anfíbol*. La forma química de crisotilo de serpentina representa la mayor parte del amianto utilizado en la industria. Los anfíboles, aun cuando están menos difundidos, son más patógenos que los crisotilos, sobre todo con respecto a la inducción de tumores pleurales malignos (mesoteliomas).

Al parecer, la mayor patogenicidad de los anfíboles tiene que ver con sus propiedades aerodinámicas y su solubilidad. Es más fácil que los crisotilos, con su estructura ondulada más flexible, queden retenidos en las vías respiratorias altas y sean eliminados por el mecanismo de ascensor mucociliar. Además, una vez atrapados en los pulmones, se filtran poco a poco desde los tejidos porque son más solubles que los anfíboles. En cambio, estos últimos, rectos y rígidos, pueden alinearse con la corriente del aire y así distribuirse por zonas más profundas de estos órganos, donde tienen la capacidad de penetrar en las células epiteliales y alcanzar el intersticio. Tanto anfíboles como serpentininas son fibrógenos, y a grandes dosis están relacionados con un incremento en la incidencia de todas las enfermedades vinculadas al amianto excepto el mesotelioma, que sólo está ligado con la exposición al anfíbol.

Al revés que otros polvos inorgánicos, el amianto también actúa como un desencadenante y favorecedor tumoral. En una parte de sus efectos *oncogénicos* participan los radicales libres reactivos generados por sus fibras, con una localización predominante en los territorios distales del pulmón, cerca de las capas mesoteliales. Lo más probable es que los productos químicos de naturaleza tóxica que estén adsorbidos sobre las fibras de amianto contribuyan a su carácter oncogénico. Por ejemplo, la adsorción de los carcinógenos presentes en el humo del tabaco puede contribuir a la notable *sinergia* entre el consumo de tabaco y la aparición de un carcinoma de pulmón en los trabajadores del amianto. Un estudio sobre esta población observó un aumento hasta de cinco veces cuando la exposición al amianto se daba en solitario, mientras que el riesgo subía 55 veces al combinarse con el hábito de fumar.⁸⁰

El comienzo de la asbestosis, como el de otras neumoconiosis, depende de la interacción de las fibras inhaladas con los macrófagos pulmonares y otras células parenquimatosas. La primera lesión tiene lugar en las bifurcaciones de los conductos y las vías respiratorias pequeñas, donde van a parar y penetran estas fibras. Los macrófagos, tanto alveolares como intersticiales, tratan de ingerirlas y suprimirlas, aparte de activarse para liberar factores quimiotácticos y mediadores fibrógenos que amplifican la respuesta. El depósito prolongado de fibras y la salida constante de mediadores a la larga conducen a una inflamación pulmonar intersticial generalizada y una fibrosis intersticial.

Morfología. La asbestosis se caracteriza por una **fibrosis intersticial pulmonar difusa**, que resulta indistinguible de la fibrosis intersticial difusa derivada de otras causas, salvo por la existencia de múltiples **cuerpos de asbestos**. Estos cuerpos tienen el aspecto de unos **bastones fusiformes o arrosariados de color marrón dorado, con un centro translúcido, que constan de fibras de amianto cubiertas por un material proteináceo que contiene hierro** (fig. 15-20). Su formación sucede cuando los macrófagos intentan fagocitar las fibras de amianto se supone que el hierro procede de la ferritina de los fagocitos. Otras partículas inorgánicas pueden quedar revestidas por unos complejos similares de hierro-proteínas, y reciben la denominación de **cuerpos ferruginos**. En los pulmones de

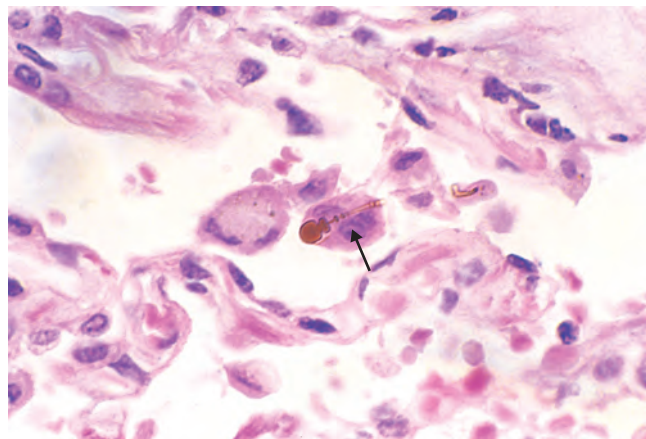


FIGURA 15-20 Detalle a gran aumento de un cuerpo de asbesto, que deja ver sus típicos extremos arrosariados y nudosos (flecha).

las personas normales se pueden encontrar aislados cuerpos de asbestos con poca frecuencia.

La asbestosis empieza como una fibrosis en torno a los bronquiolos respiratorios y los conductos alveolares, para extenderse hasta afectar a los sacos alveolares y los alvéolos adyacentes. El tejido fibroso deforma la arquitectura y crea espacios aéreos dilatados que están rodeados por gruesas paredes fibrosas; con el tiempo, las regiones implicadas adoptan una disposición en panal de abeja. El patrón de fibrosis es semejante al que se ve en la NIU, con focos fibroblásticos y diversos grados de fibrosis; la única diferencia es la presencia de numerosos cuerpos de asbestos. Al revés que la NTC y la silicosis, la asbestosis se inicia en los lóbulos inferiores y en áreas subpleurales. Los lóbulos medio y superior de los pulmones sufren el proceso al progresar la fibrosis. La cicatrización a veces aprisiona y estrecha las arterias y las arteriolas pulmonares, lo que origina una hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*.

Las **placas pleurales**, la manifestación más frecuente de la exposición al amianto, son placas bien circunscritas de colágeno denso (fig. 15-21), que a menudo contienen calcio. Es más habitual que surjan sobre las caras anterior y postero-lateral de la **pleura parietal** y sobre las cúpulas del diafragma.

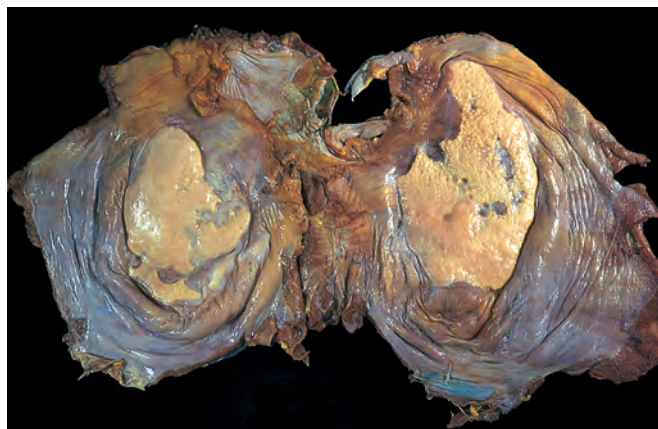


FIGURA 15-21 Placas pleurales relacionadas con el amianto. En la superficie pleural del diafragma se observan grandes placas fibrocalcificadas separadas. (Por cortesía del Dr. John Godleski, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Su tamaño y su número no guardan una correlación con el nivel de la exposición al amianto ni con el tiempo transcurrido desde entonces.⁸¹ Tampoco muestran cuerpos de asbestos; sin embargo, sólo rara vez se dan en personas sin antecedentes ni signos de exposición a este compuesto. En pocas ocasiones la exposición al amianto produce derrames pleurales, que suelen ser de tipo seroso, pero también los hay hemorrágicos. Asimismo, es insólita la fibrosis difusa de la pleura visceral que, en los casos avanzados, une el pulmón a la pared de la cavidad torácica.

Los trabajadores expuestos al amianto contraen carcinomas de pulmón y mesoteliomas (pleurales y peritoneales). El riesgo del carcinoma pulmonar aumenta unas cinco veces en estos operarios; el riesgo relativo de sufrir mesoteliomas, que suele ser un tumor raro (2 a 17 casos por millón de habitantes), es más de 1.000 veces superior. El consumo simultáneo de cigarrillos acentúa mucho el riesgo del carcinoma pulmonar, pero no el del mesotelioma.

Evolución clínica. Los signos de la asbestosis son muy parecidos a los correspondientes a otras neumopatías intersticiales difusas (comentadas antes). La disnea en general es su primera manifestación; al principio, está suscitada por el ejercicio, pero más tarde se encuentra hasta en reposo. Normalmente aparece acompañada de una tos productiva. Estos rasgos no suelen aparecer hasta que han transcurrido 10 años desde el contacto inicial, y son más probables transcurridos un mínimo de 20 años. Las radiografías torácicas ofrecen unas densidades lineales irregulares, sobre todo en ambos lóbulos inferiores. Con la evolución de la neumoconiosis, se forma un patrón en panal de abeja. La enfermedad puede permanecer estacionaria o proseguir hacia una insuficiencia respiratoria, un *cor pulmonale* y la muerte. La mayoría de las placas pleurales son asintomáticas y se detectan en las radiografías como unas densidades delimitadas. La asbestosis complicada con un cáncer de pulmón o de pleura conlleva un pronóstico especialmente sombrío.

Complicaciones de los tratamientos

Neumopatías provocadas por los fármacos. Los fármacos pueden causar toda una serie de alteraciones inmediatas y duraderas en la estructura y el funcionamiento respiratorios, fibrosis intersticial, bronquiolititis obliterante y neumonía eosinófila (tabla 15-7).⁸² Por ejemplo, los antineoplásicos empleados en el tratamiento del cáncer

(p. ej., bleomicina) determinan un daño pulmonar con fibrosis como consecuencia de la toxicidad directa ejercida y al estimular la afluencia de células inflamatorias hacia los alvéolos. La amiodarona, utilizada para tratar las arritmias cardíacas, se concentra de manera preferente en el pulmón y propicia una neumonitis significativa en el 5 al 15% de los pacientes que la reciben.

Neumopatías provocadas por las radiaciones. La neumonitis por radiación es una complicación de sobra conocida tras administrar radioterapia a los tumores torácicos (pulmón, esófago, mama o mediastino).⁸³ Lo más habitual es que afecte al pulmón contenido en el campo de irradiación, pero a veces se extiende hacia otras zonas del mismo pulmón o incluso del órgano contralateral. Se asocia a la administración breve y prolongada. Después de uno a seis meses de una irradiación fraccionada, del 10 al 20% de los pacientes contraen una *neumonitis aguda por radiación* (alveolitis linfocítica o neumonitis por hipersensibilidad). Cursa con fiebre, disnea desproporcionada al volumen pulmonar irradiado, derrame pleural e infiltrados radiográficos, que suelen corresponder a un área de irradiación previa. Con el tratamiento corticosteroide estos síntomas se resuelven por completo en algunos pacientes sin efectos a largo plazo,⁸⁴ mientras que en otros se da una progresión hacia la *neumonitis crónica por radiación* (fibrosis pulmonar). Esta última es una consecuencia de la reparación de las células endoteliales y epiteliales lesionadas en el campo irradiado. Los cambios morfológicos corresponden a un proceso alveolar difuso, con atipia grave de las células de tipo II hiperplásicas y los fibroblastos. Las atipias de las células epiteliales y las células espumosas en las paredes vasculares también son típicas de las lesiones por radioterapia.

ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS

Sarcoidosis

La *sarcoidosis* es una enfermedad sistémica de causa desconocida, caracterizada por unos granulomas no caseificantes en múltiples tejidos y órganos. Esta entidad presenta múltiples patrones clínicos, pero la linfadenopatía hilar bilateral o la participación pulmonar se encuentra en la radiografía de tórax en un 90% de los pacientes. Siguen en frecuencia los trastornos oculares y cutáneos. Dado que otros cuadros, como las infecciones por micobacterias, las micosis y la beriliosis, igualmente pueden producir granulomas no caseificantes (*duros*), el diagnóstico histológico de la sarcoidosis se efectúa por exclusión.⁸⁵

Su prevalencia es más alta en las mujeres que en los hombres, pero varía mucho entre los diferentes países y poblaciones. En EE. UU. las cifras son superiores en el sureste; los negros la sufren 10 veces más que los blancos. En cambio, su aparición es rara entre los chinos y las personas del sureste asiático.

Etiología y patogenia. Aunque la etiología de la sarcoidosis no se conoce todavía, varias líneas de datos indican que se trata de una alteración que perturba la regulación inmunitaria en individuos con una predisposición genética expuestos a determinados agentes ambientales.⁸⁶ A continuación se resume la intervención de cada uno de estos tres factores contribuyentes.

Factores inmunitarios. Existen diversas *anomalías inmunitarias* en el medio local de los granulomas sarcoideos que apuntan hacia la aparición de una respuesta celular frente a un antígeno sin identificar.⁸⁷ Este mecanismo viene dirigido por los linfocitos T cooperadores CD4. Entre dichas anomalías figuran las siguientes:⁸⁸

- Acumulación intraalveolar e intersticial de linfocitos T CD4, lo que determina unos cocientes de linfocitos T CD4/CD8 entre 5:1 y 15:1. Hay una expansión oligoclonal de subgrupos de linfocitos T tal como señala el análisis del reordenamiento del receptor de los

TABLA 15-7 Ejemplos de neumopatías provocadas por fármacos

Fármaco	Neumopatía
Bleomicina	Neumonitis y fibrosis
Metotrexato	Neumonitis por hipersensibilidad
Amiodarona	Neumonitis y fibrosis
Nitrofurantoína	Neumonitis por hipersensibilidad
Aspirina	Broncoespasmo
Betabloqueantes	Broncoespasmo

linfocitos T, lo que hace pensar en una proliferación controlada por antígenos.

- Aumento de las concentraciones de citocinas T_H1 procedentes de los linfocitos T, como la IL-2 y el IFN- γ , que se traduce en una expansión de los linfocitos T y una activación de los macrófagos, respectivamente.
- Aumento de las concentraciones de distintas citocinas en el entorno local (IL-8, TNF, proteína inflamatoria de los macrófagos 1α) que favorecen la captación de nuevos linfocitos T y monocitos, y colaboran en la formación de granulomas. En particular, los macrófagos alveolares activados liberan grandes cantidades de TNF, y sus concentraciones en el líquido broncoalveolar constituyen un marcador de la actividad patológica.

Además en los pacientes con sarcoidosis se describen *anomalías inmunitarias sistémicas*:

- Anergia frente a los antígenos de las pruebas cutáneas comunes, como *Candida* o el derivado proteico purificado (PPD) de la tuberculosis.
- Hipergammaglobulinemia policlonal, otra manifestación más de la disregulación en los linfocitos T cooperadores.

Factores genéticos. Las pruebas sobre la influencia genética son la agregación familiar y racial de los casos y la asociación con ciertos genotipos de HLA (p. ej., HLA-A1 y HLA-B8).

Factores ambientales. Tal vez estos sean los que presenten una vinculación menos clara con la patogenia de la sarcoidosis. Al igual que en otras muchas enfermedades de causa desconocida, las sospechas recaen sobre los microbios. En efecto, se han propuesto varios presuntos microorganismos como elemento provocador de la sarcoidosis (p. ej., micobacterias, *Propionibacterium acnes* y el género *Rickettsia*).⁸⁹ Desgraciadamente *no existen datos inequívocos de que la sarcoidosis esté ocasionada por ningún agente infeccioso*.

Morfología. Desde el punto de vista histológico, todos los tejidos afectados muestran los clásicos **granulomas no caseificantes** perfectamente formados (fig. 15-22), compuestos por un conjunto de células epitelioides muy densas, a menudo con células de Langhans o gigantes de cuerpo extraño. La necrosis central es infrecuente. Con el tiempo, estos granulomas pueden quedar limitados por un borde fibroso

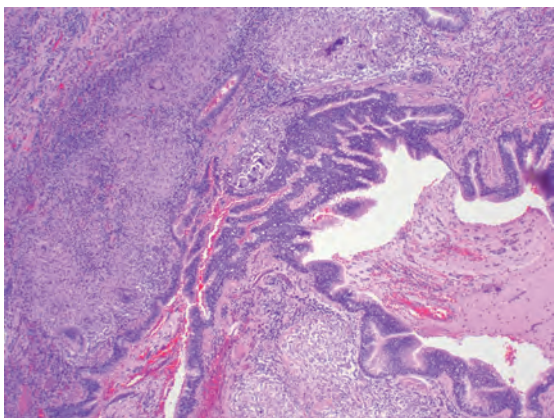


FIGURA 15-22 Granulomas sarcoides no caseificados característicos, peribronquiales, con muchas células gigantes.

o finalmente verse sustituidos por cicatrices fibrosas hialinas. Más o menos en el 60% de los granulomas se observan acumulaciones laminadas integradas por calcio y proteínas que reciben el nombre de cuerpos de Schaumann e inclusiones estrelladas llamadas cuerpos asteroides, rodeados de células gigantes. Pese a ser característicos, estos rasgos microscópicos no son patognomónicos de la sarcoidosis, pues los cuerpos asteroides y los de Schaumann aparecen asimismo en otras enfermedades granulomatosas (p. ej., la tuberculosis). La participación clínico-patológica prácticamente de todos los órganos del cuerpo se ha mencionado en un momento u otro.

Los **pulmones** son un lugar habitual de afectación.⁹⁰ A nivel macroscópico normalmente no hay ninguna alteración demostrable, aunque en los procesos avanzados la confluencia de los granulomas produce pequeños nódulos palpables o visibles como consolidaciones no cavitadas ni caseificadas de 1 a 2 cm. En el estudio histológico, las lesiones se distribuyen fundamentalmente a lo largo de los linfáticos, en torno a los bronquios y los vasos sanguíneos, aunque también se ven en los alvéolos. La frecuencia relativa de los granulomas en la submucosa bronquial explica el gran rendimiento diagnóstico de las biopsias broncoscópicas. Parece existir una acusada tendencia a su cicatrización en los pulmones, por lo que muchas veces se descubren diversas etapas de hialinización y fibrosis. En ocasiones están afectadas las superficies pleurales.

Los **ganglios linfáticos** participan en casi todos los casos, en especial los hiliares y mediastínicos, pero también puede hacerlo cualquier otro del cuerpo. Los ganglios están separados, aumentados de tamaño y a veces calcificados. Las amígdalas están afectadas en una cuarta o tercera parte de los casos.

El **bazo** presenta alteraciones microscópicas en torno a tres de cada cuatro casos, pero está aumentado de tamaño sólo en uno de cada cinco. A veces, los granulomas confluyen para formar pequeños nódulos que apenas son visibles a nivel macroscópico. La cápsula permanece respetada. El **hígado** está dañado con una frecuencia algo inferior a la del bazo. También puede experimentar un crecimiento moderado y contiene granulomas dispersos, más en las tríadas portales que en el parénquima lobulillar. La biopsia por punción es diagnóstica.

La **médula ósea** se ve implicada más o menos en la quinta parte de los casos de sarcoidosis sistémica. Las lesiones óseas visibles en las radiografías tienen una tendencia especial a centrarse en las falanges de las extremidades, lo que crea pequeñas zonas circunscritas de resorción de hueso en la cavidad medular y un patrón reticulado difuso por todo este espacio, con ensanchamiento de la diáfisis o formación de hueso nuevo sobre la cara superficial.

Las **lesiones cutáneas** aparecen entre un tercio y la mitad de las veces. La sarcoidosis de la piel adopta toda una diversidad de aspectos macroscópicos (p. ej., nódulos subcutáneos separados, placas eritematosas algo elevadas o lesiones planas ligeramente enrojecidas y descamativas, y recuerdan a las del lupus eritematoso). También se las observa en la mucosa de la cavidad oral, la laringe y las vías respiratorias superiores. Los **ojos**, **sus glándulas asociadas y las glándulas salivales** se ven involucrados en torno a la quinta parte o la mitad de los casos. La afectación ocular adopta la forma de una iritis o una iridociclitis, bilateral o unilateral. Por consi-

guiente, puede provocar opacidades corneales, glaucoma y pérdida total de la visión. Estos procesos oculares a menudo van acompañados de una inflamación de las glándulas lagrimales que anula la secreción de las lágrimas. La sarcoidosis bilateral de las glándulas parótidas, submaxilares y sublinguales constituye la alteración uveoparotídea combinada que recibe el nombre de síndrome de Mikulicz (v. capítulo 16). La afectación **muscular** pasa muchas veces desapercibida, ya que puede ser asintomática. La debilidad muscular, las mialgias, la hipersensibilidad y el cansancio deberían llamar la atención hacia una miositis sarcoidea oculta.⁹¹ La biopsia muscular sirve para hacer el diagnóstico cuando el cuadro clínico apunta hacia una sarcoidosis. Los granulomas sarcoideos en ocasiones asientan en el corazón, los riñones, el sistema nervioso central y las glándulas endocrinas, sobre todo en la hipófisis, así como en otros tejidos del organismo.

Evolución clínica. Debido a su variada intensidad y a la distribución inconstante de las lesiones, la sarcoidosis es una enfermedad de clínica variopinta. Puede descubrirse de forma inesperada en una radiografía torácica sistemática como una adenopatía hiliar bilateral o manifestarse con linfadenopatías periféricas, lesiones cutáneas, afectación ocular, esplenomegalia o hepatomegalia. Sin embargo, en la inmensa mayoría de los casos las personas acuden al médico debido al comienzo gradual de unas alteraciones respiratorias (disnea, tos, dolor torácico, hemoptisis) o de signos y síntomas sistémicos (fiebre, cansancio, adelgazamiento, anorexia o sudoración nocturna).

La sarcoidosis sigue una evolución imprevisible caracterizada por un curso crónico progresivo o por períodos de actividad intercalados con fases de remisión, a veces permanente, que pueden surgir de manera espontánea o provocadas por el tratamiento esteroideo. En conjunto, del 65 al 70% de los pacientes afectados se restablecen sin manifestaciones residuales o acaso mínimas. El 20% sufre algún deterioro definitivo del funcionamiento pulmonar o de la visión. En el 10-15% restante de casos, los pacientes pueden fallecer por las alteraciones cardíacas o del sistema nervioso central, pero la mayoría lo hacen por una fibrosis pulmonar progresiva y *cor pulmonale*.

Alveolitis alérgica

El término *alveolitis alérgica* o neumonitis por hipersensibilidad describe todo un abanico de trastornos pulmonares de predominio intersticial y origen inmunitario, producidos por una exposición intensa y a menudo prolongada a la inhalación de antígenos orgánicos.⁹² Las personas afectadas presentan una sensibilidad anormal o una mayor reactividad al antígeno que, al revés de lo que pasa en el asma, se da sobre todo en los *alvéolos* (de ahí su nombre).⁹³ *Conviene identificar estos procesos al principio de su evolución porque es posible prevenir su progresión a una neumopatía fibrótica crónica grave mediante la eliminación del agente ambiental.*

Lo más habitual es que la hipersensibilidad se produzca por la inhalación de polvo orgánico que contiene antígenos constituidos por esporas de bacterias termófilas, eumicetos, proteínas de procedencia animal o productos bacterianos. Se señalan numerosos síndromes con denominaciones específicas, según el trabajo o la exposición a la que se encuentre sometido cada individuo. El *pulmón del granjero* depende de la exposición a los polvos generados por la recogida de heno húmedo a cierta temperatura, que permite la rápida

proliferación de las esporas correspondientes a actinomicetos termófilos. El *pulmón del avicultor* (enfermedad del colomófilo) está desencadenado por las proteínas presentes en el suero, los excrementos o las plumas de las aves. El *pulmón del humidificador* o del *aire acondicionado* está causado por bacterias termófilas que están en reservorios de agua caliente.

Varias series de datos hacen pensar que la alveolitis alérgica es una enfermedad inmunitaria:

- Las muestras de lavado broncoalveolar recogidas durante la fase aguda muestran altas concentraciones de quimiocinas proinflamatorias, como la proteína inflamatoria de los macrófagos 1 α y la IL-8.
- En estas muestras se encuentra también de manera constante un incremento en el número de linfocitos T de los fenotipos CD4 y CD8.
- La mayoría de los pacientes tienen anticuerpos específicos en su suero, rasgo indicativo de una hipersensibilidad de tipo III (por inmunocomplejos).
- Por inmunofluorescencia se han observado factores del complemento e inmunoglobulinas en las paredes vasculares, lo que de nuevo apunta hacia una hipersensibilidad de tipo III.

Por último, la existencia de granulomas no caseificantes en dos tercios de los casos sugiere el desarrollo de una hipersensibilidad tardía mediada por linfocitos T (tipo IV) contra el(los) antígeno(s) implicado(s).

Morfología. Los cambios histológicos de las formas subaguda y crónica se centran de modo característico en los bronquiolos.⁹⁴ Son los siguientes: 1) neumonitis intersticial que consta sobre todo de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos; 2) granulomas no caseificantes en dos tercios de los pacientes (fig. 15-23), y 3) fibrosis intersticial, patrón en panal de abejas y bronquiolitis obliterante (en las fases tardías). Más de la mitad de los pacientes muestran también un infiltrado intraalveolar.

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas son variadas. Las crisis repentinas, que siguen a la inhalación del polvo antigénico en los pacientes sensibilizados, consisten en episodios recidivantes de fiebre, disnea, tos y leucocitosis. En las radiografías torácicas

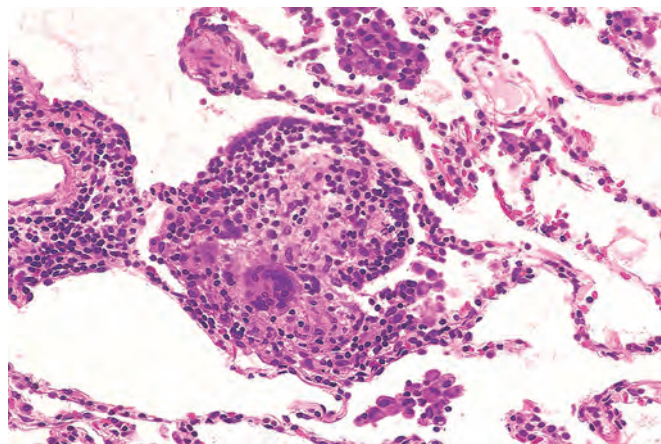


FIGURA 15-23 Alveolitis alérgica: aspecto histológico. Los granulomas intersticiales poco formados y la inflamación crónica son dos rasgos característicos.

aparecen infiltrados nodulares y difusos y las pruebas funcionales pulmonares ponen de manifiesto un trastorno agudo de naturaleza restrictiva. Los síntomas suelen comenzar pasadas 4 a 6 h tras el contacto. Si esta exposición es continua y prolongada, sobreviene una forma crónica del proceso, con insuficiencia respiratoria progresiva, disnea y cianosis, más una reducción de la capacidad pulmonar total y de la distensibilidad, un cuadro semejante a otras formas de enfermedad intersticial crónica.

EOSINOFILIA PULMONAR

Varias entidades pulmonares clínicas y clínico-patológicas se caracterizan por una infiltración de eosinófilos, en parte captados por el incremento de las concentraciones de los factores quimiotácticos para ellos en los alvéolos, como la IL-5.⁹⁵

La eosinofilia pulmonar se divide en las siguientes categorías:⁹⁶

- Neumonía eosinófila aguda con insuficiencia respiratoria
- Eosinofilia pulmonar simple o síndrome de Löffler
- Eosinofilia tropical, ocasionada por una infección por microfilarias
- Eosinofilia secundaria (que se asocia a toda una serie de infecciones por bacterias, hongos y parásitos; en la alveolitis alérgica; en las alergias farmacológicas; y en relación con el asma, la aspergilosis broncopulmonar alérgica o las vasculitis)
- La llamada neumonía eosinófila crónica idiopática

La *neumonía eosinófila aguda con insuficiencia respiratoria* es una enfermedad aguda de causa desconocida. Tiene un comienzo rápido con fiebre, disnea e insuficiencia respiratoria hipoxémica. Las radiografías de tórax muestran unos infiltrados difusos y el líquido de lavado broncoalveolar contiene más de un 25% de eosinófilos. Se produce una respuesta inmediata a los corticoesteroides.

La *eosinofilia pulmonar simple* se caracteriza por unas lesiones pulmonares transitorias, eosinofilia en la sangre y un comportamiento clínico benigno. Las TC a menudo resultan bastante sorprendentes, con sombras de diverso tamaño y forma en cualquiera de los lóbulos, que indican unas densidades intrapulmonares irregulares. Los tabiques alveolares están engrosados por un infiltrado compuesto de eosinófilos y células gigantes dispersas de manera esporádica, pero sin vasculitis, fibrosis ni necrosis.

La *neumonía eosinófila crónica* presenta unas típicas zonas focales de consolidación celular parenquimatosa, distribuidas sobre todo en la periferia de los campos pulmonares. Un aspecto llamativo de estas lesiones son los importantes agregados de linfocitos y eosinófilos contenidos tanto en las paredes de los tabiques como en los espacios alveolares. Estos pacientes sufren una fiebre alta, sudores nocturnos y disnea, que responden al tratamiento con corticoesteroides. La neumonía eosinófila crónica se diagnostica tras haber excluido otras causas de eosinofilia pulmonar crónica.

ENFERMEDADES INTERSTICIALES RELACIONADAS CON EL TABACO

Las enfermedades relacionadas con el tabaco pueden clasificarse en procesos obstructivos (el enfisema y la bronquitis crónica, ya explicados) y restrictivos o intersticiales. La mayoría de las personas con una fibrosis pulmonar idiopática son fumadores; sin embargo, todavía no se ha esclarecido cuál es el papel del consumo de cigarrillos en su patogenia. Se cree que la neumonía intersticial descamativa (NID) y la neumopatía intersticial asociada a la bronquiolitis respiratoria representan dos extremos de todo un espectro de neumopatías intersticiales ligadas al tabaco.⁹⁷

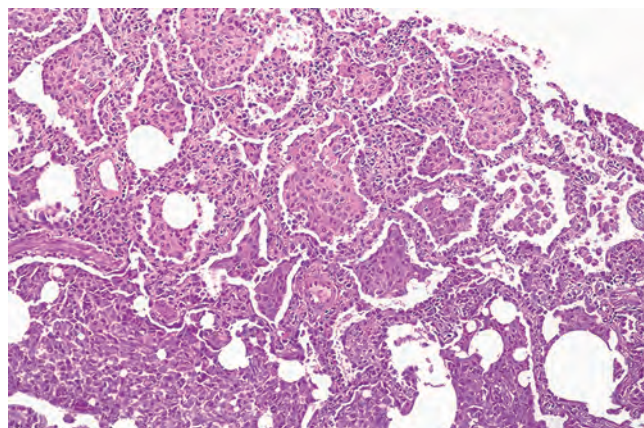


FIGURA 15-24 Neumonía intersticial descamativa. El detalle del pulmón a medio aumento pone de manifiesto la acumulación de una gran cantidad de macrófagos en el interior de los espacios alveolares y tan sólo un ligero engrosamiento fibroso de las paredes alveolares.

Neumonía intersticial descamativa

Al principio se pensaba que los grandes cúmulos de macrófagos presentes en los espacios aéreos que caracterizan a la NID eran neumocitos descamados, de ahí la denominación equivocada de «neumonía intersticial descamativa».

Morfología. El rasgo histológico más llamativo es la acumulación de una gran cantidad de macrófagos con un citoplasma abundante que contiene un pigmento pardo grisáceo (**macrófagos de los fumadores**) en los espacios aéreos. En el citoplasma de los macrófagos pueden observarse finos gránulos de hierro. Parte de los macrófagos contienen cuerpos laminares (constituidos por surfactante) dentro de unas vacuolas fagocíticas, que se supone que derivan de neumocitos de tipo II necróticos. Los tabiques alveolares están engrosados por un escaso infiltrado inflamatorio de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos aislados (fig. 15-24). Los tabiques se encuentran revestidos de neumocitos cúbicos y rechonchos. La fibrosis intersticial, cuando aparece, es leve. A menudo hay enfisema.

La NID suele debutar entre la cuarta y la quinta década de la vida, y es más frecuente en los hombres que en las mujeres con una proporción de 2:1. Prácticamente todos los pacientes fuman. Los síntomas iniciales incluyen disnea y tos seca de comienzo gradual en un plazo de semanas a meses, muchas veces asociada a acropaquias. Por regla general, las pruebas funcionales pulmonares ponen de manifiesto una ligera alteración restrictiva con una reducción moderada de la capacidad de difusión del dióxido de carbono. El pronóstico debe ser bueno, con una respuesta al tratamiento esteroideo y al abandono del tabaco que se acerca al 100%.^{65,98}

Neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria

La bronquiolitis respiratoria es una lesión histológica frecuente entre los fumadores. Se caracteriza por la presencia de macrófagos intraluminales pigmentados en los bronquiolos respiratorios de primer y de segundo orden. En su forma más leve es más fácil descubrirla

como un rasgo histológico fortuito en el pulmón de un fumador o un ex fumador.⁹⁹ La expresión *neumopatía intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria* se aplica a los pacientes que presentan síntomas pulmonares apreciables, problemas en el funcionamiento pulmonar y alteraciones en las pruebas de imagen.

Morfología. Los cambios son focales a poco aumento y presentan una distribución bronquiocéntrica. Los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares y los espacios peribronquiales contienen agregados de macrófagos de color pardo grisáceo (**macrófagos de los fumadores**) parecidos a los correspondientes a la NID. Existe un infiltrado submucoso y peribronquilar irregular de linfocitos e histiocitos. También se observa una fibrosis peribronquilar ligera, que dilata los tabiques alveolares contiguos. El enfisema centrolobulillar es frecuente, pero no es intenso. En distintas partes del mismo pulmón muchas veces se descubre su solapamiento histológico con la NID.

Los síntomas suelen ser leves y consisten en una disnea con tos de comienzo paulatino en pacientes que habitualmente siguen fumando durante la cuarta o la quinta década de la vida, con un promedio superior a los 30 paquetes de cigarrillos anuales. Existe un predominio masculino en su distribución de 2:1. El abandono del tabaco por lo común se asocia a una mejoría.

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una enfermedad infrecuente que se caracteriza desde el punto de vista radiológico por una opacificación pulmonar asimétrica, focal y bilateral, y a nivel histológico por una *acumulación de surfactante acelular en los espacios intraalveolares y bronquiolares*. Hay tres clases distintas de esta entidad, la PAP adquirida, congénita y secundaria, cuya patogenia es distinta, pero con una serie de alteraciones histológicas similares.

La PAP adquirida representa el 90% de todos los casos de PAP y no se asocia a predisposición familiar. De forma inesperada, los investigadores que trabajaban con ratones que tenían inactivado el gen del factor de crecimiento hemopoyético factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) descubrieron que en estos animales estaba alterada la eliminación del surfactante por parte de los macrófagos alveolares, lo que daba lugar a un cuadro similar a la PAP humana. Acto seguido se halló un autoanticuerpo neutralizador del GM-CSF en el suero y en el líquido bronquial de las personas con PAP adquirida, que no aparecía en las formas congénita y secundaria. En la actualidad se piensa que el *anticuerpo anti-GM-CSF* es el responsable de la producción de esta enfermedad.¹⁰⁰ Estas sustancias inhiben la actividad del GM-CSF endógeno, lo que se traduce en un estado de déficit funcional. La elaboración sistémica del anticuerpo también aporta una explicación a la recidiva de la PAP que sigue a un trasplante pulmonar bilateral. Por tanto, la PAP adquirida es un trastorno autoinmunitario.

La PAP congénita es una causa insólita de dificultad respiratoria neonatal de comienzo inmediato. Hasta hoy se han identificado mutaciones en múltiples genes, como los que codifican el miembro proteínico A3 del casete de unión a ATP (ABCA3) (que puede ser el más habitual), la proteína B del surfactante (SP-B), la proteína C del surfactante (SP-C), el GM-CSF y la cadena β del receptor de GM (GM-CSF/IL-3/IL-5). El ABCA3 se sitúa en la membrana del cuerpo laminar y probablemente participa en el transporte de los compo-

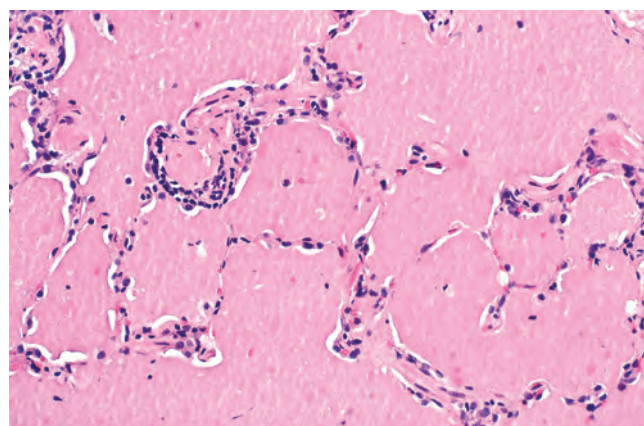


FIGURA 15-25 Proteinosis alveolar pulmonar: aspecto histológico. Los alvéolos están llenos de un precipitado granular proteínico-lipídico que es denso y amorfo, mientras que las paredes alveolares son normales.

nentes del surfactante.¹⁰¹ La deficiencia de SP-B se transmite de manera autosómica recesiva y lo más corriente es que esté originada por una mutación de cambio de pauta en el *gen de la SP-B*. Esto conduce a una inestabilidad en el ARN mensajero de SP-B, un descenso de la SP-B o su ausencia, perturbaciones secundarias de la SP-C y acumulación intraalveolar de SP-A y SP-C.

La PAP secundaria es poco frecuente. Sus causas subyacentes abarcan los trastornos de la hemopoyesis, las neoplasias malignas, las inmunodeficiencias, la intolerancia a la proteína lisínica y la silicosis aguda más otros síndromes por inhalación.

Morfología. El proceso se caracteriza por un peculiar precipitado granular homogéneo en el interior de los alvéolos, que provoca la consolidación focal y confluyente de grandes regiones pulmonares con una mínima reacción inflamatoria (fig. 15-25). Al corte, un líquido turbio exuda de estas zonas. Como consecuencia de ello, el pulmón sube considerablemente de tamaño y de peso. El precipitado alveolar es positivo frente al ácido peryódico de Schiff y también contiene grietas de colesterol. Las tinciones inmunohistoquímicas muestran la presencia de las proteínas A y C del surfactante en la deficiencia congénita de la SP-B y las tres proteínas en la forma adquirida. En la zona ultraestructural pueden observarse alteraciones de los cuerpos laminares en los neumocitos de tipo II cuando hay mutaciones de *SP-B*, *SP-C* y *ABCA3*.¹⁰²

La mayoría de los pacientes adultos acuden con problemas respiratorios inespecíficos de comienzo paulatino, tos y expectoración abundante que suele contener trozos de un material gelatinoso. Algunos tienen síntomas durante años, muchas veces con cuadros febriles. En estos casos se encuentran expuestos al riesgo de contraer infecciones secundarias por toda una serie de microorganismos. Es posible la presencia de disnea progresiva, cianosis e insuficiencia respiratoria, pero algunos casos tienden a seguir un curso benigno, con la resolución definitiva de las lesiones. El lavado de todo el pulmón todavía es el tratamiento de referencia en la actualidad, mientras que la aplicación de GM-CSF resulta eficaz en el 50% de las personas.¹⁰³

La PAP congénita es un trastorno respiratorio mortal que suele manifestarse de inmediato en el recién nacido. Lo más habitual es que afecte a un neonato a término, con la aparición rápida de una dificultad

respiratoria progresiva poco después de nacer. Sin un trasplante pulmonar, la muerte se produce entre los 3 y los 6 meses de edad.

Enfermedades de origen vascular

EMBOLIA, HEMORRAGIA E INFARTO DE PULMÓN

Los coágulos de sangre que taponan las grandes arterias pulmonares casi siempre son de origen embólico. Las trombosis *in situ* de los grandes vasos son raras y sólo aparecen ante la presencia de una hipertensión pulmonar, una aterosclerosis pulmonar y una insuficiencia cardíaca. La fuente habitual de los émbolos pulmonares (los trombos en las venas profundas de la extremidad inferior en más del 95% de los casos) y la magnitud del problema clínico se comentaron en el capítulo 4, en el que se insistió sobre la inquietante frecuencia de la embolia y el infarto pulmonares. La embolia pulmonar causa más de 50.000 muertes anuales en EE. UU. Su incidencia en las autopsias ha variado del 1% de la población general de personas hospitalizadas hasta un 30% entre los que fallecen tras sufrir graves quemaduras, traumatismos o fracturas, y hasta el 65% de los pacientes hospitalizados según un estudio en el que se aplicaron técnicas especiales para descubrir los émbolos en la autopsia. Es el único factor, o un elemento fundamental, que contribuye a la muerte aproximadamente del 10% de los adultos que fallecen de forma repentina en los hospitales.

La embolia pulmonar es una complicación sobre todo en quienes ya sufren algún trastorno subyacente, como una cardiopatía o un cáncer, o que permanecen inmovilizados varios días o semanas, con un gran peligro para las víctimas de una fractura de cadera. Los estados de hipercoagulabilidad, *primarios* (p. ej., factor V de Leiden, mutaciones de la protrombina y síndrome antifosfolípido) o *secundarios* (p. ej., obesidad, una intervención quirúrgica reciente, cáncer, consumo de anticonceptivos orales, embarazo) son un factor de riesgo frecuente. Las vías venosas centrales permanentes pueden constituir un nido de trombos para la aurícula derecha, una posible fuente de embolia pulmonar.

La respuesta fisiopatológica y la importancia clínica de la embolia pulmonar dependen del grado de obstrucción que presente la circulación sanguínea por las arterias pulmonares, el tamaño del(de los) vaso(s) ocluido(s), el número de émbolos, la situación global del aparato cardiovascular y la liberación de factores vasoactivos como el tromboxano A_2 desde las plaquetas, que se acumulan en el punto del trombo. Los émbolos derivan en dos consecuencias fisiopatológicas principales: una *perturbación respiratoria* debida al segmento ventilado pero sin perfusión, y una *perturbación hemodinámica* debida al aumento de la resistencia contra el flujo sanguíneo pulmonar causada por la obstrucción embólica.

Morfología. Los émbolos grandes se alojan en la arteria pulmonar principal o en sus primeras ramas, así como en la bifurcación como un émbolo acabalgado (fig. 15-26). Lo más habitual es que sobrevenga una muerte súbita, sobre todo a raíz de la interrupción del flujo sanguíneo a través de los pulmones. El fallecimiento también puede estar ocasionado por una insuficiencia aguda en el lado derecho del corazón (**cor pulmonale agudo**). Los émbolos de menor tamaño viajan hacia los vasos más periféricos, donde pueden originar una hemorragia o un infarto. En los pacientes con una acti-

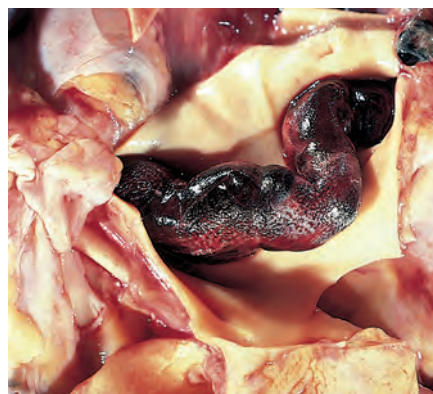


FIGURA 15-26 Gran émbolo encabalgado procedente de la vena femoral, a horcajadas sobre las arterias pulmonares principales izquierda y derecha. (Tomado de teaching collection of the Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

vidad cardiovascular suficiente, la irrigación arterial de los bronquios consigue mantener el parénquima pulmonar. Es posible la producción de una hemorragia, pero no de un infarto. La estructura pulmonar subyacente permanece conservada y la reabsorción de la sangre permite la recuperación de la arquitectura preexistente.

En realidad sólo alrededor del 10% de los émbolos provocan un infarto, que tiene lugar cuando la circulación ya es insuficiente, como sucede en los pacientes con una cardiopatía o una neumopatía. Por tanto, los infartos pulmonares tienden a ser poco corrientes entre las personas jóvenes. Más o menos las tres cuartas partes de los infartos afectan a los lóbulos inferiores, y en más de la mitad hay múltiples lesiones. Sus dimensiones varían desde aquellas apenas perceptibles a simple vista hasta una participación enorme de grandes áreas pertenecientes a un lóbulo íntegro. Lo más habitual es que se extiendan hacia la periferia del parénquima pulmonar como una cuña cuyo vértice señala hacia el hilio del pulmón. En muchos casos, es posible identificar un vaso ocluido cerca de la punta del infarto. El émbolo pulmonar puede distinguirse de un coágulo cadavérico por la presencia de las líneas de Zahn en el trombo (v. capítulo 4).

Lo clásico es que el infarto pulmonar sea de naturaleza hemorrágica y aparezca como una zona elevada de color rojo azulado durante sus primeras fases (fig. 15-27). A menudo,

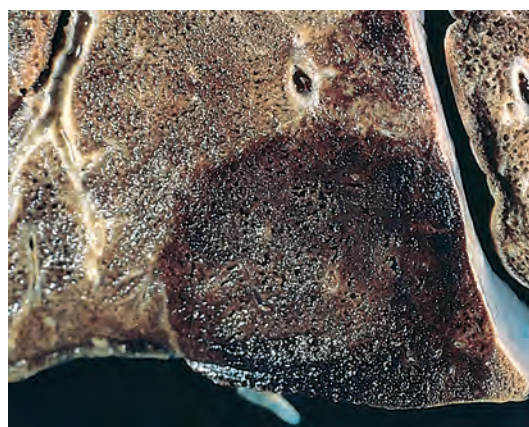


FIGURA 15-27 Infarto pulmonar hemorrágico reciente, de pequeñas dimensiones y con forma similar a una cuña.

la superficie pleural contigua está cubierta por un exudado fibrinoso. Los eritrocitos empiezan a descomponerse en un plazo de 48 h, y el infarto se vuelve más pálido y a la larga adquiere un tono pardo rojizo a medida que se produce hemosiderina. Con el paso del tiempo comienza la sustitución fibrosa por los bordes, como una zona periférica blanca grisácea, que finalmente convierte el infarto en una cicatriz contraída. Desde el punto de vista histológico, el rasgo diagnóstico de un infarto agudo de pulmón es la necrosis isquémica del parénquima pulmonar en el área hemorrágica, que afecta a las paredes alveolares, los bronquiolos y los vasos. Si el infarto está originado por un émbolo infectado, se modifica debido a una reacción inflamatoria neutrofílica más intensa. Estas lesiones reciben la denominación de **infartos sépticos** y algunas se transforman en abscesos.

Evolución clínica. *Los émbolos pulmonares grandes son una de las pocas causas de muerte prácticamente instantánea.* En tales casos, durante la reanimación cardiopulmonar suele decirse que el paciente tiene una *disociación electromecánica* en la que el electrocardiograma mantiene un ritmo pero no se palpan pulsos porque no penetra sangre en la circulación arterial pulmonar. Sin embargo, si el paciente sobrevive tras sufrir un émbolo pulmonar de proporciones considerables, el síndrome clínico puede remedar un infarto de miocardio con intenso dolor torácico, disnea, *shock*, fiebre y aumento en las concentraciones séricas de lactato-deshidrogenasa. Las hemorragias pulmonares debidas a *émbolos pequeños* no inducen más que un dolor torácico transitorio con tos. Los infartos se manifiestan con disnea, taquipnea, fiebre, dolor torácico, tos y hemoptisis. La superposición de una pleuritis fibrinosa puede causar un roce pleural.

Los resultados de la *radiografía torácica* varían y pueden ser normales o revelar un infarto pulmonar, en general pasadas de 12 a 36 h desde su producción, en forma de un *infiltrado en cuña*. El diagnóstico de embolia pulmonar suele realizarse mediante la angiografía por tomografía computarizada helicoidal. Pocas veces hay que recurrir a otros métodos de diagnóstico, como la gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión o la angiografía pulmonar. En cambio, la trombosis venosa profunda puede detectarse a través de la ecografía doble. Tras la primera agresión súbita, los émbolos suelen solucionarse por mecanismos de contracción y fibrinólisis, sobre todo en las personas relativamente jóvenes. *Con el paso del tiempo, los émbolos pequeños múltiples sin resolver pueden dar lugar a una hipertensión pulmonar*, una esclerosis vascular pulmonar y un *cor pulmonale* crónico. Tal vez más importante sea que un émbolo pequeño puede presagiar otro mayor. Ante la presencia de un trastorno predisponente subyacente, *los pacientes con un émbolo pulmonar tienen un 30% de posibilidades de sufrir otro*. Su repetición a veces genera una hipertensión arterial pulmonar.

La prevención de la embolia pulmonar constituye un problema clínico básico para el que no existe ninguna solución sencilla. Los tratamientos profilácticos consisten en la deambulación temprana en el postoperatorio y el puerperio, las medias elásticas y las de compresión gradual para los pacientes encamados, y la anticoagulación en las personas de alto riesgo. A veces hace falta recurrir a la introducción de un filtro («paraguas») dentro de la vena cava inferior o a su ligadura, que en ningún caso son procedimientos banales en un paciente ya gravemente enfermo. El tratamiento de la embolia pulmonar existente a menudo conlleva adoptar medidas de anticoagulación, precedidas en algunos casos por la trombólisis.

HIPERTENSIÓN PULMONAR

En condiciones normales, la circulación pulmonar es de baja resistencia, y la presión sanguínea no representa más que aproximadamente la octava parte de sus valores sistémicos. La hipertensión pulmonar (HP) sucede cuando la presión pulmonar media llega a la cuarta parte de las cifras sistémicas. Su clasificación clínica reúne entidades que comparten semejanzas en cuanto a sus mecanismos fisiopatológicos, su presentación clínica y sus alternativas terapéuticas. Estos grupos son los siguientes: 1) hipertensión arterial pulmonar; 2) HP con cardiopatía izquierda; 3) HP asociada a neumopatías y/o hipoxemia; 4) HP debida a un proceso embólico y/o trombótico crónico, y 5) otras HP.¹⁰⁴

La HP tiene que ver más a menudo con alteraciones cardiopulmonares estructurales que aumentan el flujo sanguíneo pulmonar, su presión (o ambas), la resistencia vascular pulmonar o la resistencia del corazón izquierdo al paso de la sangre. Entre ellas figuran las siguientes:

- *Neumopatías obstructivas o intersticiales crónicas:* los pacientes con estas enfermedades sufren hipoxia, así como destrucción del parénquima pulmonar, y de ahí que tengan menos capilares alveolares. Esto incrementa la resistencia arterial pulmonar y, de manera secundaria, la presión.
- *Una cardiopatía congénita o adquirida precedente:* la HP se da en pacientes con estenosis mitral, por ejemplo, debido al ascenso de la presión en la aurícula izquierda, que determina un incremento de la presión venosa pulmonar y, por consiguiente, de la presión arterial pulmonar.
- *Tromboembolia de repetición:* los pacientes con émbolos pulmonares repetidos pueden desarrollar una HP, básicamente debido a la reducción del área transversal funcional en el lecho vascular pulmonar ocasionada por los émbolos obstructivos que, a su vez, conduce a una elevación de la resistencia vascular pulmonar.
- *Enfermedades del tejido conjuntivo:* varias de estas entidades (la más destacada, la esclerodermia) afectan al sistema vascular pulmonar, generando una inflamación, fibrosis de la íntima, hipertrofia de la media y HP.
- *La apnea obstructiva del sueño* es un proceso frecuente relacionado con la obesidad y en la actualidad se admite su contribución apreciable a la aparición de una hipertensión pulmonar y un *cor pulmonale*.

Pocas veces se encuentra una HP esporádica en pacientes tras haber descartado todas las causas conocidas que hace aumentar la presión pulmonar; esta situación se denomina *hipertensión arterial pulmonar idiopática*. Aún más rara es la forma familiar de hipertensión arterial pulmonar con un modo de herencia autosómico dominante. En estas familias la penetrancia es incompleta, y nada más que del 10 al 20% de sus miembros llegan a presentar de hecho un cuadro declarado.

Patogenia. Tal como sucede con frecuencia, queda mucho por saber acerca de la patogenia de la HP mediante la investigación de las bases moleculares de su infrecuente forma familiar. Estos estudios han puesto de manifiesto que la *HP familiar está producida por mutaciones en la vía señalizadora del receptor de la proteína morfogénica ósea de tipo 2 (BMPR2)*.¹⁰⁵

Para entender cómo dicha mutación provoca una HP, es fundamental analizar la anatomía patológica vascular de la enfermedad y comprender las funciones fisiológicas que cumple la señalización por el BMPR2. La HP está ligada a una obstrucción vascular originada por la proliferación de células endoteliales, de músculo liso y de la íntima, acompañada por una fibrosis laminar concéntrica de la íntima. ¿Cómo provoca estos cambios el BMPR2?

El BMPR2 es una proteína de la superficie celular que pertenece a la superfamilia del receptor del TGF- β , que se une a toda una serie de citocinas, como TGF- β , la proteína morfogénica ósea (BMP), activina e inhibina. Aunque su primera descripción se produjo en el contexto del crecimiento óseo, hoy se sabe que las señales de BMP-BMPR2 son importantes en la embriogénesis, la apoptosis y la proliferación y diferenciación celulares. Sus efectos específicos dependen del tejido y de su microambiente. *En las células musculares lisas vasculares, las señales de BMPR2 provocan inhibición de la proliferación y favorecen la apoptosis.* Por tanto, en su ausencia, cabe esperar un aumento de la supervivencia y la proliferación del músculo liso. En consonancia con esto, *en el 50% de los casos familiares de hipertensión arterial pulmonar y en el 25% de los esporádicos se observan mutaciones inactivadoras de la línea germinal en el gen de BMPR2.* En muchas familias, incluso sin mutaciones en las regiones codificantes del gen BMPR2, puede establecerse la vinculación con el locus BMPR2 en el cromosoma 2q33, lo que indica que podrían intervenir otras posibles lesiones, como los reordenamientos genéticos, las grandes deleciones o las inserciones.

Pese a estos descubrimientos varias cuestiones siguen sin contestación. En primer lugar, *¿cómo es que la pérdida de un solo alelo del gen BMPR2 da lugar a la desaparición absoluta de las señales?* Existen dos posibilidades: la mutación podría actuar de forma negativa dominante (v. capítulo 5), o podría darse la pérdida secundaria del alelo normal en la pared vascular, lo que desembocaría en una pérdida homocigótica de BMPR2. Esto recuerda al modo en que las mutaciones de la línea germinal en los genes oncosupresores originan una neoplasia. Curiosamente, en algunos estudios se ha descrito una inestabilidad de microsatélites en las células endoteliales en proliferación dentro de las lesiones vasculares. Este podría constituir un mecanismo por el que se pierde el alelo normal en los vasos. Obsérvese que un procedimiento similar es capaz de inactivar los receptores de TGF- β en el cáncer de colon hereditario no polipósico (v. capítulos 7 y 17). La segunda pregunta sin respuesta es por qué la enfermedad fenotípica sólo sucede en el 10-20% de las personas con mutaciones de BMPR2. Esto apunta claramente hacia la existencia de *genes modificadores y/o desencadenantes ambientales*. Entre los primeros figuran aquellos que controlan el tono vascular, como la endotelina, la sintetasa de prostaciclina y las enzimas convertidoras de la angiotensina. Todavía no se conoce la naturaleza de los factores ambientales, pero se supone que provocan una disfunción de los mecanismos de regulación vascular. Por tanto, igual que en el caso de los genes oncosupresores, se ha propuesto un modelo bifásico en el que un individuo predispuesto por su genética con una mutación de BMPR2 requiere una agresión genética o ambiental añadida para contraer la enfermedad (fig. 15-28).

En las *formas secundarias de HP*, la disfunción de las células endoteliales se produce por el proceso que pone en marcha el trastorno, como el aumento de las fuerzas de cizallamiento y la lesión mecánica ligadas a los cortocircuitos de izquierda a derecha, o la alteración bioquímica causada por la fibrina en la tromboembolia. La disminución de la elaboración de prostaciclina, la reducción de la producción de óxido nítrico y la mayor liberación de endotelina fomentan la vasoconstricción pulmonar. Asimismo, la menor fabricación de prostaciclina y óxido nítrico facilita la adhesión y la activación de las plaquetas. Es más, la activación endotelial, según se detalla en el capítulo 11, vuelve trombógenas a sus células y promueve la persistencia de la fibrina. Por último, la producción y la liberación de los factores de crecimiento y las citocinas inducen la migración y multiplicación de las células musculares lisas vasculares y la síntesis de matriz extracelular.

Algunas personas con HP presentan un componente vasoespástico; en tales casos, la resistencia vascular pulmonar puede reducirse con rapidez al administrar vasodilatadores. La hipertensión arterial

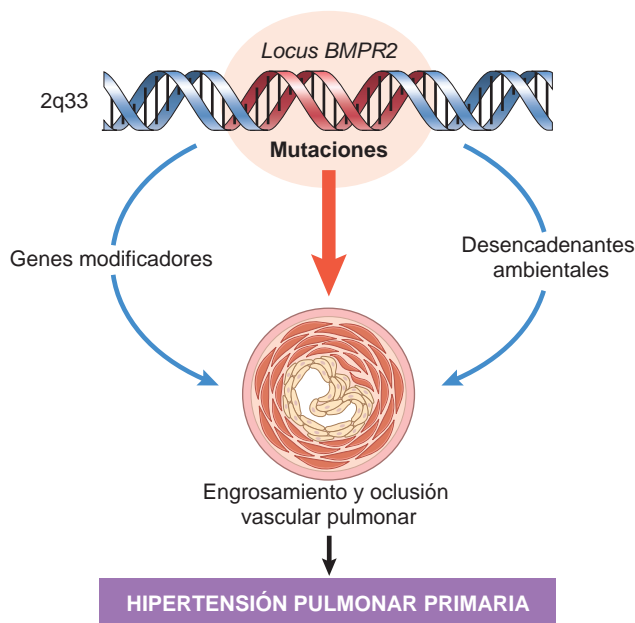


FIGURA 15-28 Patogénesis de la hipertensión pulmonar primaria. Véanse los detalles en el texto.

pulmonar también se ha descrito tras la ingestión de ciertas plantas o medicinas, como la leguminosa *Crotalaria spectabilis*, que es autóctona de los trópicos y se emplea con fines medicinales en el *té de hierbas*; el anorexígeno *aminorex*; el aceite adulterado de oliva; y los fármacos contra la obesidad fenfluramina y fentermina.¹⁰⁶ Se ha propuesto que dichas sustancias podrían actuar a través de sus efectos sobre la expresión del transportador de serotonina o su actividad.

Morfología. Todas las formas de HP comparten determinados rasgos clínico-patológicos sea cual sea su causa, a saber, **la hipertrofia de la media en las arterias musculares y elásticas, los ateromas de la arteria pulmonar** y sus principales ramas, y la hipertrofia ventricular derecha.¹⁰⁷ La presencia de numerosos trombos en fase de organización o recanalizados favorece los émbolos pulmonares recidivantes como su origen, y la coexistencia de una fibrosis pulmonar difusa, o de una bronquitis crónica o un enfisema grave, apunta hacia la hipoxia prolongada como fenómeno inicial. Los cambios vasculares pueden ocupar todo el árbol arterial, desde las arterias pulmonares principales hasta las arteriolas (fig. 15-29). En los casos más graves, se forman depósitos ateromatosos en la arteria pulmonar y sus ramas fundamentales, que recuerdan (pero a menor escala) a una aterosclerosis sistémica. Las arteriolas y las arterias pequeñas (con un diámetro de 40 a 300 μ m) se ven más notablemente afectadas, con un aumento llamativo en el grosor muscular de la media (hipertrofia de la media) y fibrosis de la íntima, que a veces estrecha la luz hasta dejar un conducto puntiforme. Uno de los extremos en el espectro de las modificaciones clínico-patológicas, presente de modo más destacado en la hipertensión arterial pulmonar idiopática y familiar, la cardiopatía congénita sin reparar con cortocircuitos de izquierda a derecha, y la HP asociada a los fármacos y el VIH, es la **lesión plexiforme**, que recibe este nombre debido a que hay un penacho de formaciones

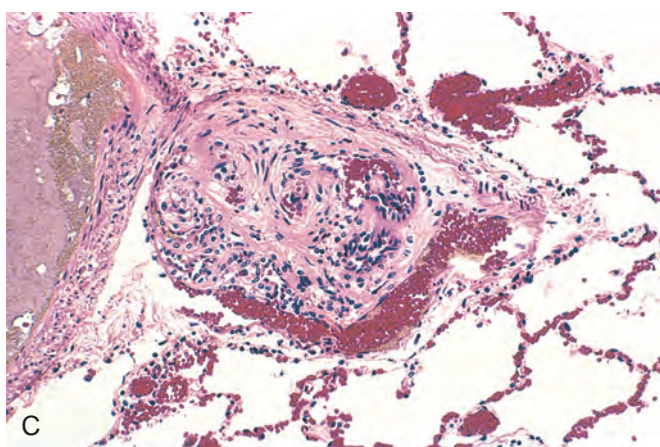
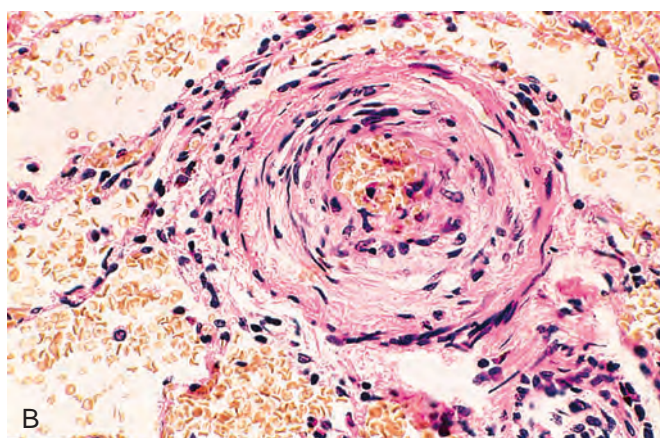


FIGURA 15-29 Cambios vasculares en la hipertensión pulmonar. **A.** Fotografía macroscópica de la formación de un ateroma, observación que suele quedar restringida a los grandes vasos. **B.** Hipertrofia pronunciada de la media. **C.** Lesión plexiforme característica de una hipertensión pulmonar avanzada vista en arterias pequeñas.

capilares, hasta producir una red o una malla, que abarca la luz de las arterias pequeñas dilatadas de pared delgada y puede extenderse fuera del vaso. También se pueden encontrar vasos dilatados y arteritis. Pocas veces, la causa de una HP es la oclusión amplia de las venas por tejido fibroso.¹⁰⁸

Evolución clínica. La HP idiopática es más frecuente en mujeres de 20 a 40 años y en ocasiones también se observa en niños peque-

ños. Los signos y los síntomas clínicos de todas las formas de hipertensión no quedan patentes hasta que haya avanzado la enfermedad. En los casos idiopáticos, los rasgos de aparición suelen ser la disnea y el cansancio, pero algunos pacientes presentan dolor torácico de tipo anginoso. Con el tiempo surge una dificultad respiratoria intensa, cianosis e hipertrofia ventricular derecha, y por regla general sobreviene la muerte en un plazo de 2 a 5 años en el 80% de los pacientes debido a un *cor pulmonale* descompensado, a menudo superpuesto a una tromboembolia y una neumonía.¹⁰⁹

Los tratamientos acostumbrados (los suplementos de oxígeno, los antagonistas del calcio, la anticoagulación, la digoxina y los diuréticos) son útiles a corto plazo.¹¹⁰ Sin embargo, los tratamientos específicos creados en los últimos tiempos, como los análogos de la prostaciclina, los antagonistas de los receptores endoteliales, la inhalación de óxido nítrico y los inhibidores de la fosfodiesterasa 5,¹¹¹⁻¹¹³ han mejorado el pronóstico en muchos pacientes. El trasplante de pulmón constituye el tratamiento definitivo en ciertos pacientes concretos. La terapia génica ha tenido éxito en los animales y en el futuro se podrá realizar en los seres humanos.¹¹⁴

SÍNDROMES HEMORRÁGICOS PULMONARES DIFUSOS

La hemorragia en los pulmones es una complicación alarmante de algunos trastornos pulmonares intersticiales.^{115,116} Entre estos denominados *síndromes hemorrágicos pulmonares* (fig. 15-30) figuran los siguientes: 1) síndrome de Goodpasture; 2) hemosiderosis pulmonar idiopática, y 3) hemorragia asociada a las vasculitis, que aparece en procesos como la angéitis por hipersensibilidad, la granulomatosis de Wegener y el lupus eritematoso (v. capítulo 11).

Síndrome de Goodpasture

El síndrome de Goodpasture es una enfermedad autoinmunitaria infrecuente en la que la lesión renal y pulmonar está causada por los autoanticuerpos circulantes contra el dominio no colágeno de la

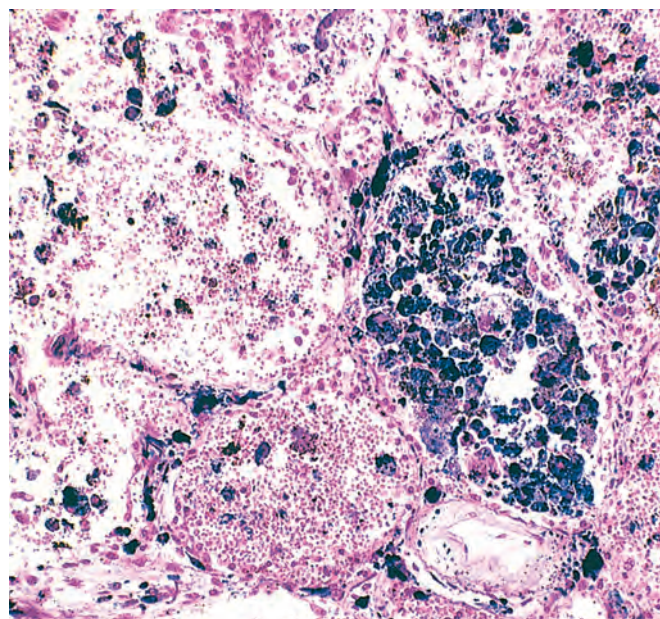


FIGURA 15-30 Síndrome hemorrágico pulmonar difuso. La hemorragia intraalveolar repentina y los macrófagos cargados de hemosiderina, que reflejan una hemorragia anterior, son rasgos frecuentes (tinción con azul de Prusia para el hierro).

cadena $\alpha 3$ de colágeno IV. Los anticuerpos ponen en marcha la destrucción inflamatoria de la membrana basal en los glomerulos renales y los alvéolos pulmonares,¹¹⁷ dando origen a una *glomerulonefritis proliferativa por lo común rápidamente progresiva y una neumonitis intersticial hemorrágica necrosante*. La mayoría de los casos se dan desde la adolescencia hasta la tercera década de la vida, y a diferencia de muchas otras enfermedades autoinmunitarias, hay un predominio masculino. En un estudio, el 89% de los pacientes seguían fumando.¹¹⁸

Patogenia. La inmunopatogenia del síndrome y la naturaleza de los antígenos de Goodpasture se describen en el capítulo 20. Todavía no se conoce el desencadenante que activa los anticuerpos contra la membrana basal. Dado que los epítomos que activan los anticuerpos contra el colágeno se encuentran ocultos en condiciones normales dentro de la molécula, se sospecha que hace falta alguna agresión ambiental como una infección vírica, la exposición a disolventes hidrocarburos (utilizados en la industria de la limpieza en seco) o el tabaco para desenmascarar los epítomos crípticos. Igual que en otros trastornos autoinmunitarios, la predisposición genética viene indicada por su asociación a determinados subtipos de HLA (p. ej., HLA-DRB1*1501 y *1502).

Morfología. En el caso clásico, los pulmones pesan más y muestran zonas de consolidación de color pardo rojizo. Desde el punto de vista histológico, hay una necrosis focal de las paredes alveolares ligada a hemorragias intraalveolares. A menudo, los alvéolos contienen macrófagos cargados de hemosiderina (v. fig. 15-30). En las fases más tardías puede existir un engrosamiento fibroso de los tabiques, una hipertrofia de los neumocitos de tipo II y una organización de la sangre en los espacios alveolares. En muchas circunstancias, los estudios con inmunofluorescencia manifiestan unos depósitos lineales de inmunoglobulinas a lo largo de la membrana basal de las paredes. Los riñones presentan los resultados característicos de la glomerulonefritis progresiva focal en los casos iniciales o la glomerulonefritis con semilunas en pacientes con glomerulonefritis rápidamente progresiva. Los depósitos lineales diagnósticos de inmunoglobulinas y complemento se observan en los estudios de inmunofluorescencia siguiendo las membranas basales glomerulares hasta en los escasos pacientes sin una nefropatía.

Características clínicas. La mayor parte de los casos comienzan a nivel clínico con síntomas respiratorios, sobre todo hemoptisis, y signos radiológicos de consolidaciones pulmonares focales. Pronto se producen manifestaciones de glomerulonefritis que conducen a una insuficiencia renal rápidamente progresiva. La causa más habitual de muerte es la uremia. El pronóstico de esta enfermedad –en tiempos sombrío– ha mejorado acusadamente mediante la *plasmaféresis* intensiva. Se cree que este método es beneficioso al eliminar los anticuerpos circulantes contra la membrana basal, así como los mediadores químicos de la lesión inmunitaria. El tratamiento inmunosupresor simultáneo inhibe una nueva producción de anticuerpos, lo que mejora la hemorragia pulmonar y la glomerulonefritis.

Hemosiderosis pulmonar idiopática

La hemosiderosis pulmonar idiopática es una enfermedad infrecuente caracterizada por una hemorragia alveolar difusa intermitente. La mayoría de los casos se dan en niños pequeños, aunque

también se haya descrito este proceso en los adultos.¹¹⁹ Por lo común comienza de manera paulatina con tos productiva, hemoptisis, anemia y adelgazamiento asociados a infiltrados pulmonares difusos semejantes al síndrome de Goodpasture.

No se conoce ni su causa ni su patogenia, y en el suero no se detectan anticuerpos contra la membrana basal ni tampoco en los tejidos. Sin embargo, la respuesta favorable a la inmunosupresión prolongada mediante prednisona y/o azatioprina indica que un mecanismo inmunitario podría participar en la lesión capilar pulmonar subyacente a la hemorragia alveolar. Además, el seguimiento a largo plazo de los pacientes indica que algunos desarrollan otros trastornos inmunitarios.¹²⁰

Granulomatosis de Wegener

Esta enfermedad autoinmunitaria afecta más a menudo a las vías respiratorias superiores y/o los pulmones, siendo el síntoma de aparición más corriente la hemoptisis. Sus rasgos se explican en el capítulo 11. Aquí, baste con recalcar que una biopsia pulmonar transbronquial podría aportar el único tejido al alcance para el diagnóstico. Ya que la cantidad de material es escasa, no tendría por qué haber necrosis y vasculitis granulomatosa. En cambio, las características más importantes para el diagnóstico son la *capilaritis* y los *granulomas dispersos poco formados* (al revés que los de la sarcoidosis, que son redondeados y están bien delimitados).

Infecciones pulmonares

Las infecciones de las vías respiratorias son más frecuentes que las de cualquier otro órgano y son la causa del mayor número de jornadas laborales perdidas en la población general. La inmensa mayoría afectan a las vías altas y están ocasionadas por virus (catarro, faringitis), pero las infecciones pulmonares por bacterias, virus, micoplasmas y hongos (neumonía) también justifican una enorme proporción de la morbilidad y son responsables de la sexta parte de las muertes en EE. UU.¹²¹ La neumonía puede definirse de manera muy amplia como cualquier infección del parénquima pulmonar.

Los mecanismos de defensa pulmonar se describen en el capítulo 8. La neumonía se produce siempre que se deterioren los mecanismos defensivos locales, o la resistencia general del anfitrión esté menoscabada. Los factores que repercuten sobre la resistencia en general son las enfermedades crónicas, las deficiencias inmunitarias, el tratamiento con inmunodepresores y la leucopenia. Los procedimientos defensivos locales del pulmón pueden sufrir la interferencia de numerosos elementos, como los siguientes:

- *Abolición o reducción del reflejo tusígeno*, a raíz de un coma, la anestesia, los trastornos neuromusculares, los fármacos o el dolor torácico (corre el riesgo de dar lugar a una *aspiración* del contenido gástrico).
- *Lesión del aparato mucociliar*, por alteración de la actividad ciliar o destrucción del epitelio ciliar, debido al humo de los cigarrillos, la inhalación de gases calientes o corrosivos, virosis o defectos genéticos del funcionamiento ciliar (p. ej., el síndrome de inmovilidad ciliar).
- *Acumulación de secreciones* en procesos como la fibrosis quística y la obstrucción bronquial.
- *Interferencia con la acción fagocítica* o bactericida de los macrófagos alveolares por el alcohol, el humo del tabaco, la anoxia o la intoxicación por oxígeno.
- *Congestión y edema* pulmonar.

Los defectos de la inmunidad innata (los neutrófilos y el complemento) y la inmunodeficiencia humoral se asocian a una mayor incidencia de las infecciones por bacterias piógenas. Por otra parte, los problemas de la inmunidad celular (congénitos y adquiridos) aumentan las infecciones por microbios intracelulares como las micobacterias y los virus del herpes, así como por microorganismos de muy baja virulencia, como *Pneumocystis jiroveci*.

Habría que subrayar unos cuantos aspectos más. En primer lugar, un tipo de neumonía en ocasiones predispone a otro, sobre todo en los pacientes debilitados. Por ejemplo, la causa más frecuente de muerte en las epidemias de gripe vírica es la neumonía bacteriana superpuesta. En segundo lugar, aunque la puerta de entrada para la mayoría de las neumonías sean las vías respiratorias, puede producirse una diseminación hematógena de un órgano a otros, y a veces cuesta distinguir entre la siembra secundaria de los pulmones y una neumonía primaria. Por último, muchos pacientes con enfermedades crónicas adquieren neumonías terminales estando hospitalizados (infección nosocomial). Las bacterias habituales del medio hospitalario pueden tener una resistencia adquirida contra los antibióticos; las oportunidades para su propagación crecen; los procedimientos traumáticos, como las intubaciones y las inyecciones, son frecuentes, y las bacterias pueden contaminar el equipo empleado en las unidades de asistencia respiratoria.

Las neumonías se clasifican según el agente etiológico específico que determina el tratamiento o, si no es posible aislar ningún patógeno, según el contexto clínico en el que acontece la infección. Esto último acota considerablemente la lista de patógenos bajo sospecha para la administración de un tratamiento antibiótico empírico. Tal como recoge la tabla 15-8, la neumonía puede nacer en siete marcos clínicos distintos («síndromes neumónicos»), y los patógenos implicados son razonablemente específicos para cada categoría.

NEUMONÍAS AGUDAS EXTRAHOSPITALARIAS

Las neumonías extrahospitalarias pueden ser de origen bacteriano o vírico. Muchas veces, la infección bacteriana sigue a una infección vírica de las vías respiratorias superiores. La invasión bacteriana del parénquima pulmonar hace que los alvéolos se llenen de un exudado inflamatorio que provoca una consolidación («solidificación») del tejido pulmonar. Muchas variables, como el agente etiológico concreto, la reacción del anfitrión y la amplitud de la afectación, determinan la forma exacta de neumonía. Los aspectos predisponentes son las edades extremas, las enfermedades crónicas (insuficiencia cardíaca congestiva, EPOC y diabetes), las inmunodeficiencias congénitas o adquiridas y la disminución de la actividad esplénica o su desaparición (drepanocitosis o esplenectomía, que pone al paciente en situación de riesgo para una infección por bacterias encapsuladas como los neumococos).

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pneumoniae, o *neumococo*, es la causa más frecuente de neumonía aguda extrahospitalaria. El examen del esputo teñido con la técnica de Gram constituye un paso importante en su diagnóstico. La presencia de numerosos neutrófilos que contienen los típicos diplococos grampositivos lanceolados apoya el diagnóstico de neumonía neumocócica, pero hay que recordar que *S. pneumoniae* forma parte de la flora endógena en el 20% de los adultos, y por tanto pueden obtenerse resultados positivos falsos. El aislamiento de los neumococos a partir de los hemocultivos es más específico pero menos sensible (en la primera fase de la enfermedad no son positivos más que en el 20-30% de los pacientes). Las vacunas antineumocócicas

TABLA 15-8 Síndromes neumónicos

NEUMONÍA AGUDA EXTRAHOSPITALARIA

Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae
Moraxella catarrhalis
Staphylococcus aureus
Legionella pneumophila
 Enterobacterias (*Klebsiella pneumoniae*) y género *Pseudomonas*

NEUMONÍA ATÍPICA EXTRAHOSPITALARIA

Mycoplasma pneumoniae
 Género *Chlamydia* (*C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. trachomatis*)
Coxiella burnetti (fiebre Q)
 Virus: virus respiratorio sincitial, virus paragripal (niños); gripe A y B (adultos); adenovirus (reclutas militares); virus del SARS

NEUMONÍA HOSPITALARIA

Bacilos gramnegativos, enterobacterias (género *Klebsiella*, *Serratia marcescens*, *Escherichia coli*) y género *Pseudomonas*
Staphylococcus aureus (en general resistente a la penicilina)

NEUMONÍA POR ASPIRACIÓN

Flora oral anaerobia (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*), mezclada con bacterias aerobias (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*)

NEUMONÍA CRÓNICA

Nocardia
Actinomyces
 Granulomatosa: *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias atípicas, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*

NEUMONÍA NECROSANTE Y ABSCESO PULMONAR

Bacterias anaerobias (sumamente frecuentes) con mezcla de infección por aerobios o no
Staphylococcus aureus, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* y neumococo de tipo 3 (infrecuente)

NEUMONÍA EN UN ANFITRIÓN INMUNODEPRIMIDO

Citomegalovirus
Pneumocystis jiroveci
Mycobacterium avium-intracellulare
 Aspergilosis invasiva
 Candidiasis invasiva
 Microorganismos bacterianos, víricos y fúngicos «habituales» (enumerados más arriba)

SARS, síndrome respiratorio agudo grave.

cicas que llevan polisacáridos capsulares pertenecientes a los serotipos más difundidos se utilizan en los pacientes de alto riesgo.

Haemophilus influenzae

Haemophilus influenzae es un microorganismo gramnegativo polimorfo que representa una causa fundamental de infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores potencialmente mortales y meningitis en los niños pequeños. Entre los adultos es una causa muy frecuente de neumonía aguda extrahospitalaria.¹²² Esta bacteria es un colonizador ubicuo de la faringe, donde habita en dos formas: encapsulada (5%) y no encapsulada (95%). De manera peculiar, la forma encapsulada domina a las otras al segregarse un antibiótico llamado hemocina que los destruye.¹²³ Aunque existen seis serotipos de la forma encapsulada (tipos a a f), el b, que posee una cápsula de polirribosafosfato,

solía ser el agente más habitual en los cuadros invasivos graves. Con la administración ordinaria de vacunas conjugadas frente a *H. influenzae*, la incidencia de la entidad debida al serotipo b ha decaído considerablemente. En cambio, están creciendo las infecciones por formas no encapsuladas. También llamadas no tipables, difunden a lo largo de la superficie de las vías respiratorias altas y producen otitis media (infección del oído medio), sinusitis y bronconeumonía.

Las pilosidades situadas sobre la superficie de *H. influenzae* se encargan de su adhesión al epitelio respiratorio.¹²⁴ Además, este microorganismo segrega un factor que desorganiza el batido de los cilios y una proteasa que degrada la IgA, la clase de anticuerpo fundamental presente en las vías respiratorias. La supervivencia de *H. influenzae* en el torrente circulatorio guarda una correlación con la existencia de cápsula que, al igual que en el neumococo, evita la opsonización a cargo del complemento y la fagocitosis por las células del anfitrión. Los anticuerpos dirigidos contra la cápsula protegen al anfitrión frente a la infección por *H. influenzae*; de ahí que se añada el polisacárido capsular b a la vacuna contra *H. influenzae* administrada a los niños.

La neumonía por *H. influenzae*, que puede producirse tras una infección respiratoria vírica, constituye una urgencia pediátrica y tiene una gran mortalidad. La laringotraqueobronquitis descendente determina una obstrucción de las vías respiratorias cuando los bronquios más pequeños quedan taponados por un exudado denso con abundante fibrina de las células polimorfonucleares, parecido al observado en las neumonías neumocócicas. La consolidación pulmonar suele ser lobulillar y focal, pero también puede confluir y afectar a un lóbulo pulmonar en su integridad. Antes de que hubiera una vacuna de fácil acceso, *H. influenzae* era una causa frecuente de meningitis supurativa entre los niños menores de 5 años. También origina una conjuntivitis purulenta aguda (enrojecimiento ocular) en los niños y, en las personas mayores predispuestas, es capaz de provocar septicemia, endocarditis, pielonefritis, colecistitis y artritis supurativa. Asimismo, *H. influenzae* es el agente bacteriano más frecuente que produce un agravamiento brusco de la EPOC.

Moraxella catarrhalis

Moraxella catarrhalis cada vez está alcanzando mayor reconocimiento como responsable de la neumonía bacteriana, sobre todo en el anciano. Es el segundo agente bacteriano más frecuente en las exacerbaciones agudas de la EPOC. Junto a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, *M. catarrhalis* representa una de las tres causas más habituales de la otitis media en los niños.

Staphylococcus aureus

Staphylococcus aureus es una causa importante de neumonía bacteriana secundaria en los niños y los adultos sanos tras sufrir una enfermedad respiratoria de origen vírico (p. ej., el sarampión en los primeros y la gripe en ambos grupos). La neumonía estafilocócica está ligada a una incidencia elevada de complicaciones, como el absceso pulmonar y el empiema. Los drogadictos por vía parenteral se encuentran en grave peligro de contraer esta neumonía asociada a una endocarditis. También tiene gran relieve su implicación en la neumonía intrahospitalaria, tal como se explicará más adelante.

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella pneumoniae es la causa más habitual de neumonía bacteriana por gramnegativos. Los aquejados suelen ser personas debilitadas y desnutridas, en especial los *alcohólicos crónicos*. Es característico

su esputo espeso y gelatinoso, porque el microorganismo produce un abundante polisacárido capsular viscoso, que crea problemas al paciente para su expectoración.

Pseudomonas aeruginosa

Aunque por lo común *Pseudomonas aeruginosa* provoque infecciones intrahospitalarias, se cita aquí por su presencia en los pacientes con fibrosis quística. Es habitual entre los neutropénicos y muestra tendencia a invadir los vasos sanguíneos con la correspondiente diseminación extrapulmonar. La septicemia por *Pseudomonas* es una enfermedad claramente fulminante.

Legionella pneumophila

Legionella pneumophila es el agente responsable de la enfermedad de los legionarios, un epónimo aplicado a las formas epidémicas y esporádicas de neumonía ocasionada por este microorganismo. También da origen a la fiebre de Pontiac, una infección afín de las vías respiratorias altas de resolución espontánea. Este germen prospera en medios acuáticos artificiales, como las torres de refrigeración y los sistemas de cañerías para el suministro del agua (potable) a los hogares. El modo de transmisión se realiza mediante la inhalación de los microbios en aerosol o la aspiración de agua contaminada destinada al consumo. La neumonía por *Legionella* suele darse en personas predispuestas por alguna circunstancia, como una cardiopatía, una nefropatía, una enfermedad inmunitaria o una hemopatía. *Los receptores del trasplante de algún órgano se encuentran especialmente expuestos*. Puede alcanzar una considerable gravedad, a menudo exige la hospitalización, y los inmunodeprimidos muestran unos índices de mortalidad hasta del 50%. La rapidez en el diagnóstico viene facilitada por la demostración de los antígenos de *Legionella* en la orina o por un resultado positivo de las muestras de esputo frente a su examen con anticuerpos fluorescentes; el cultivo sigue siendo el método de referencia para su diagnóstico.

Morfología. La neumonía bacteriana presenta dos patrones de distribución anatómica: la bronconeumonía lobulillar y la neumonía lobular (fig. 15-31). La consolidación irregular del pulmón es la característica dominante de la **bronconeumonía** (fig. 15-32), mientras que la consolidación fibrinopurulenta de una gran porción de un lóbulo o de su integridad define la **neumonía lobular** (fig. 15-33). Normalmente cuesta aplicar estas divisiones anatómicas pero todavía clásicas a cada caso concreto, pues sus rasgos muchas veces coinciden. La afectación focal puede confluir, lo que deriva en una consolidación lobular prácticamente total; por el contrario, la eficacia en el tratamiento antibiótico de cualquier tipo de neumonía es capaz de limitar su extensión a una consolidación subtotal. Es más, los mismos microorganismos pueden producir un patrón u otro según la vulnerabilidad del paciente. **Más importante desde el punto de vista clínico es la identificación del agente causal y la determinación de la extensión de la enfermedad.**

En la **neumonía lobular** tradicionalmente se han descrito cuatro fases de la respuesta inflamatoria: congestión, hepatización roja, hepatización gris y resolución. Los actuales tratamientos antibióticos eficaces suelen frenar o detener su progresión. En la primera etapa de **congestión**, el pulmón

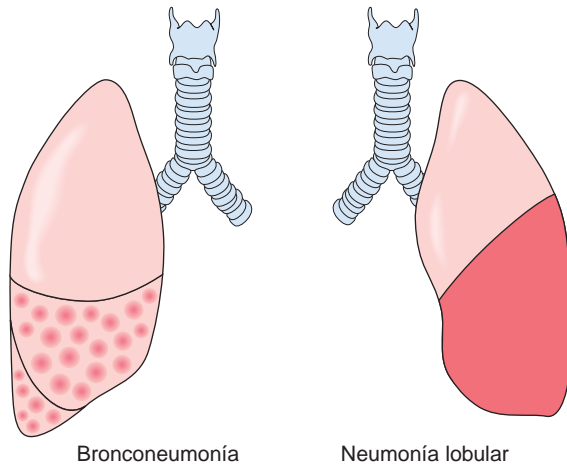


FIGURA 15-31 Comparación entre la bronconeumonía y la neumonía lobular.

tiene un aspecto pesado, encharcado y rojizo. Se caracteriza por una hiperemia vascular, con la presencia de líquido intraalveolar que lleva pocos neutrófilos, y muchas veces tiene numerosas bacterias. La etapa de la **hepatización roja** que la sigue supone una enorme exudación confluyente con neutrófilos, eritrocitos y fibrina que llena los espacios alveolares (fig. 15-34A). En el examen macroscópico, ahora el lóbulo adopta un aspecto claramente rojizo, firme y sin ventilar, cuya consistencia se asemeja a la del hígado, de donde proviene el término **hepatización**. La etapa consecutiva de **hepatización gris** conlleva la desintegración progresiva de los eritrocitos y la persistencia de un exudado fibrinopurulento (fig. 15-34B), que da el aspecto macroscópico de una superficie seca de color pardo grisáceo. En la etapa final de **resolución** el exudado consolidado que está contenido en los espacios alveolares experimenta

una digestión enzimática progresiva que produce unos restos semilíquidos granulares para su reabsorción, su ingestión por los macrófagos, su expectoración o su organización a cargo de los fibroblastos que crecen hacia ellos (fig. 15-34C). La reacción fibrinosa de la pleura frente a la inflamación subyacente, a menudo presente en las primeras fases si la consolidación se extiende hacia la superficie (**pleuritis**), puede resolverse de manera análoga. Más habitual es que se produzca una organización, con un engrosamiento fibroso residual o unas adherencias permanentes.

Los focos de **bronconeumonía** son zonas consolidadas de inflamación supurativa aguda. Esta consolidación puede ser irregular a lo largo de un lóbulo, pero lo más habitual es que sea multilobular y muchas veces bilateral y basal, debido a la tendencia de las secreciones a decantarse hacia los lóbulos inferiores. Las lesiones plenamente formadas están un poco elevadas, son secas, granulares, de color rojo grisáceo a amarillo, y poco delimitadas en sus bordes (v. fig. 15-32). A nivel histológico, por regla general la reacción se asocia a un exudado supurativo con abundantes neutrófilos que llena los bronquios, los bronquiolos y los espacios alveolares adyacentes (v. fig. 15-34A).

Las **complicaciones** de la neumonía incluyen las siguientes: 1) destrucción tisular y necrosis, que genera la **formación de abscesos** (especialmente frecuentes en el caso de las infecciones por neumococos de tipo 3 o por *Klebsiella*); 2) propagación de la infección hacia la cavidad pleural, que provoca la reacción fibrinopurulenta intrapleural denominada **empiema**, y 3) **diseminación bacteriémica** hacia las válvulas cardíacas, el pericardio, el encéfalo, los riñones, el bazo o las articulaciones, que crea abscesos metastásicos, endocarditis, meningitis o artritis supurativa.



FIGURA 15-32 Bronconeumonía. El corte macroscópico del pulmón muestra focos de consolidación (flechas).



FIGURA 15-33 Neumonía lobular: hepatización gris en una imagen macroscópica. El lóbulo inferior presenta una consolidación uniforme.

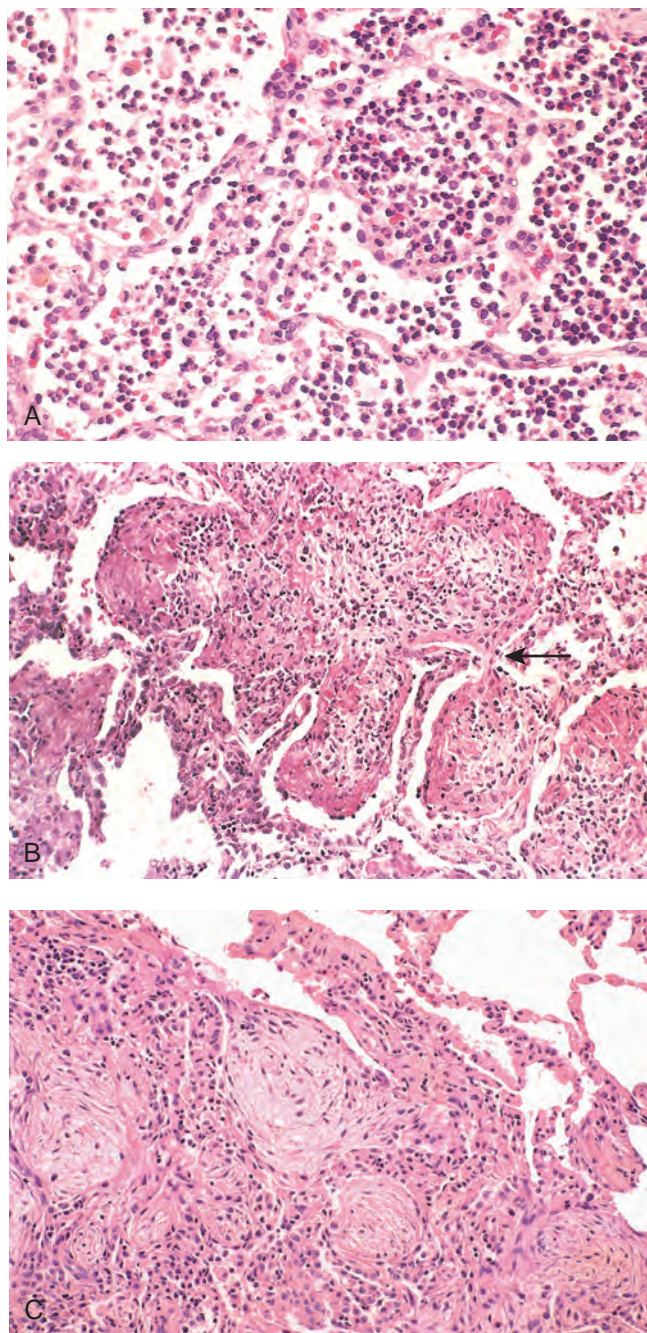


FIGURA 15-34 Fases de la neumonía bacteriana. **A.** Neumonía aguda. Los capilares septales congestionados y el gran exudado de los neutrófilos hacia los alvéolos corresponden a la hepatización roja incipiente. Aún no se han formado las redes de fibrina. **B.** Organización inicial del exudado intraalveolar, observado en zonas que van a fluir a través de los poros de Kohn (flecha). **C.** Neumonía organizativa avanzada que presenta la transformación de los exudados en masas fibromixoides con abundantes infiltrados de macrófagos y fibroblastos.

Evolución clínica. Los principales síntomas de la neumonía aguda extrahospitalaria son el comienzo brusco de una fiebre alta, escalofríos violentos y tos productiva de un esputo mucopurulento; algunos pacientes aislados pueden presentar hemoptisis. Cuando hay una pleuritis fibrinopurulenta, va acompañada de dolor y roce pleurales. En la neumonía lobular todo el lóbulo es radiopaco, mientras que en la bronconeumonía existen opacidades focales.

El cuadro clínico queda notablemente modificado con la administración de los antibióticos. Los pacientes tratados pueden permanecer relativamente afebriles y manifestar escasos signos clínicos de 48 a 72 h después de iniciar su toma. La identificación del microorganismo y la determinación del antibiograma son la piedra angular para un proceder adecuado. En la actualidad, menos del 10% de los pacientes con una neumonía de la suficiente gravedad para merecer su hospitalización fallecen, y en la mayoría de tales casos la muerte puede achacarse a cualquiera de las complicaciones, como el empiema, la meningitis, la endocarditis o la pericarditis, o a la influencia de algún elemento predisponente, como la debilidad o el alcoholismo crónico.

NEUMONÍAS ATÍPICAS EXTRAHOSPITALARIAS (VÍRICAS Y POR MICOPLASMAS)

El término *neumonía atípica primaria* se aplicó en un primer momento a una enfermedad respiratoria febril aguda caracterizada por cambios inflamatorios focales en los pulmones, básicamente restringidos a los tabiques alveolares y el intersticio del órgano. La palabra *atípica* denota la cantidad moderada de esputo, la ausencia de signos físicos de consolidación, la elevación sólo ligera de la cifra de leucocitos y la falta de un exudado alveolar. La neumonía está ocasionada por toda una serie de microorganismos, entre los que destaca por su frecuencia *Mycoplasma pneumoniae*. Las infecciones por *Mycoplasma* son especialmente habituales entre los niños y los adultos jóvenes. Se dan de manera esporádica o como una epidemia local en comunidades cerradas (colegios, campamentos militares y cárceles). Otros agentes patógenos son los virus, como el de la gripe de los tipos A y B, los virus respiratorios sincitiales, el metaneomovirus humano, el adenovirus, el rinovirus, el virus de la rubéola y de la varicela; *Chlamydia pneumoniae* y *Coxiella burnetii* (fiebre Q).^{124,125} En algunos casos no se consigue determinar su origen. Cualquiera de estos agentes es capaz de ocasionar una mera infección de las vías respiratorias altas, conocida como catarro o resfriado, o una infección más grave de las vías respiratorias bajas. Los factores que favorecen su extensión son la edad extrema, la desnutrición, el alcoholismo y la presencia subyacente de alguna enfermedad debilitante.

El mecanismo patógeno común consiste en la fijación de los microbios al epitelio de las vías respiratorias altas, seguida de la necrosis celular y de una respuesta inflamatoria. Cuando el proceso llega hasta los alvéolos, suele producirse una inflamación intersticial, pero también puede haber una salida de líquido hacia los espacios alveolares, de modo que los cambios de la radiografía torácica imiten una neumonía bacteriana. El daño sufrido por el epitelio respiratorio y su denudación inhiben los efectos de limpieza mucociliar y predisponen a contraer infecciones bacterianas secundarias.

Morfología. Todos los agentes patógenos producen básicamente unos patrones morfológicos semejantes. La participación pulmonar puede ser bastante irregular o invadir lóbulos enteros de forma bilateral o unilateral. Las zonas afectadas adoptan un tono rojo azulado y están congestionadas. La pleura es lisa y pocas veces hay una pleuritis o un derrame pleural.

El patrón histológico depende de la gravedad de la enfermedad. **Predomina la naturaleza intersticial de la reacción inflamatoria, prácticamente circunscrita a las paredes de los alvéolos.** Los tabiques alveolares están ensanchados y edematosos, y suelen presentar infiltrados inflamatorios mononucleares formados por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas sueltas.

En los casos agudos también puede haber neutrófilos. Los alvéolos están desprovistos de exudados, aunque en muchos pacientes aparece un material proteináceo intraalveolar y un exudado celular. Si hay una complicación como el SDRA, surgen unas membranas hialinas con un típico color rosa que revisten las paredes alveolares (v. fig. 15-3). La erradicación de la infección va seguida de la recuperación de su arquitectura normal en el pulmón.

La superposición de una infección bacteriana modifica el cuadro histológico al originar una bronquitis ulcerosa, bronquiolititis y neumonía bacteriana. Algunos virus, como el del herpes simple, la varicela y los adenovirus, pueden vincularse a una necrosis del epitelio bronquial y alveolar con inflamación aguda. En el capítulo 8 se describen las típicas transformaciones citopáticas de los virus.

Evolución clínica. Su evolución clínica es variadísima. Muchos casos se confunden con una infección grave de las vías respiratorias altas o un «catarro de pecho». Hasta las personas con una neumonía atípica perfectamente desarrollada tienen pocos síntomas de localización. La tos puede faltar y sus principales manifestaciones no consistir más que en fiebre, cefalea, mialgias y dolores en las extremidades inferiores. El edema y la exudación se encuentran estratégicamente situados para provocar un desequilibrio entre la ventilación y el flujo sanguíneo, y suscitar así unos síntomas desproporcionados a los escasos signos físicos.

La forma esporádica más corriente de la enfermedad suele ser leve, con una mortalidad pequeña, inferior al 1%. Sin embargo, la neumonía intersticial puede asumir unas proporciones epidémicas que intensifiquen su gravedad y eleven la mortalidad, tal como quedó comprobado en las devastadoras pandemias gripales de 1915 y 1918, y en muchas epidemias menores registradas desde entonces. La infección bacteriana secundaria por estafilococos y estreptococos es frecuente en tales circunstancias.

Infecciones gripales

El genoma del virus de la gripe está compuesto de ocho hélices de ARN monocatenario, cada una de las cuales codifica un solo gen y está ligada a una nucleoproteína que determina el tipo de virus (A, B o C). La superficie esférica de este agente es una bicapa lipídica (cubierta) que contiene la hemaglutinina vírica y neuraminidasa, responsables de adjudicar el subtipo vírico (H1 a H3; N1 o N2). Los anticuerpos del anfitrión frente a la hemaglutinina y la neuraminidasa evitan y mejoran, respectivamente, una futura infección por el virus de la gripe. Dos mecanismos explican la eliminación de una infección primaria por este patógeno: los linfocitos T citotóxicos destruyen las células infectadas por el virus, y una proteína intracelular antigripal (llamada Mx1) se pone en marcha en los macrófagos por las citocinas IFN- α e IFN- β .¹²⁶

Los virus de la gripe del tipo A infectan a los hombres, los cerdos, los caballos y las aves, y son la principal causa de las infecciones gripales pandémicas y epidémicas. En cada momento predomina un solo subtipo del virus de la gripe A en todo el mundo.¹²⁷ Las epidemias de gripe tienen lugar por las mutaciones de la hemaglutinina y la neuraminidasa que permiten al germen escapar de la mayoría de los anticuerpos generados por el anfitrión (*variación antigénica menor*). Las pandemias, que duran más y son más extensas

que las epidemias, pueden surgir cuando tanto la hemaglutinina como la neuraminidasa quedan sustituidas por recombinación de segmentos del ARN con los de virus animales, lo que deja expuesta a toda la población frente al nuevo virus de la gripe (*variación antigénica mayor*). El análisis mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del virus de la gripe procedente de los pulmones de un soldado que murió en la pandemia gripal de 1918 que acabó con la vida de unos 20 a 40 millones de personas en todo el mundo identificó un agente porcino perteneciente a la misma familia de virus de la gripe responsable de la enfermedad hoy en día.¹²⁸ Los antivíricos actuales son eficaces contra los virus de la gripe recombinantes que llevan la hemaglutinina, la neuraminidasa y los genes de la matriz de 1918.¹²⁹ Los tipos B y C del virus de la gripe, que no manifiestan variaciones antigénicas mayores ni menores, infectan sobre todo a los niños, que generan anticuerpos útiles para evitar su reinfección. Pocas veces el virus de la gripe provoca una miocarditis intersticial o, tras recibir un tratamiento con ácido acetilsalicílico, un síndrome de Reye (v. capítulo 18).

La gripe aviar designa las cepas de la gripe que infectan especialmente a las aves. Una de ellas con el tipo *antigénico H5N1* tiene gran interés porque la infección muchas veces es mortal en el hombre (más o menos el 60%), y desde 2003 se ha diseminado por todo el mundo a través de las aves salvajes y domésticas. En otoño de 2008, se han comunicado a la OMS un total de 387 infecciones por el virus de la gripe H5N1 en el hombre. Casi todos los casos se han adquirido tras un contacto íntimo con pájaros domésticos. La gravedad de la enfermedad obedece a la capacidad del virus para originar infecciones generalizadas en el cuerpo humano, en vez de quedar limitada al pulmón. *El tropismo tisular del virus de la gripe H5N1 aumenta por la estructura atípica de su proteína hemaglutinina.* Hace falta la escisión de la hemaglutinina vírica por las proteasas del anfitrión para que el virus penetre en sus células. La proteína hemaglutinina perteneciente al virus de la gripe H5N1, y de otros virus de la gripe muy patógenos, es insólita en el sentido de que puede descomponerse por las proteasas ubicuas del hombre, mientras que las de las cepas menos virulentas sólo pueden degradarse por proteasas presentes en pocos órganos, como el pulmón. Por suerte, la transmisión del actual virus H5N1 no resulta eficiente. La mayoría de los pacientes infectados acuden con neumonía. Sin embargo, si se da una recombinación antigénica entre el virus de la gripe H5N1 y una cepa de la gripe muy infecciosa para el hombre, la transmisión continua de un hombre a otro podría desencadenar una pandemia, similar a la pandemia «española» de 1918. Esta inquietud ha espolado los afanes por elaborar una vacuna.¹³⁰

Morfología. Las infecciones víricas de las vías respiratorias altas se caracterizan por una hiperemia y tumefacción de las mucosas con un infiltrado de la submucosa de predominio linfomonocítico y plasmocítico, acompañado de hiperproducción de secreciones de moco. La mucosa edematosa y el exudado viscoso pueden taponar las vías nasales, los senos o las trompas de Eustaquio, y dar lugar a una infección bacteriana secundaria de carácter supurativo. La amigdalitis provocada por el virus con crecimiento del tejido linfático perteneciente al anillo de Waldeyer es frecuente en los niños, aunque la hiperplasia linfática no suele asociarse a supuración ni a la formación de abscesos, como la correspondiente a los estreptococos o estafilococos.

En la **laringotraqueobronquitis** y la **bronquiolititis** hay un edema de las cuerdas vocales y un exudado abundante de moco.

El deterioro del funcionamiento broncociliar propicia una sobreinfección bacteriana con una supuración más pronunciada. Los tapones de las vías respiratorias pequeñas pueden engendrar una atelectasia pulmonar focal. En una afectación bronquiolar más intensa la obstrucción generalizada de las vías respiratorias secundarias y terminales por residuos celulares, fibrina y exudado inflamatorio puede desencadenar su organización y fibrosis, si se prolonga en el tiempo, hasta desembocar en una bronquiolititis obliterante y una alteración pulmonar permanente.

Metaneumovirus humano (MNV)

El MNV humano, un paramixovirus descubierto en 2001, está repartido por todo el mundo y se asocia a infecciones de las vías respiratorias altas y bajas, más frecuentes en los niños pequeños, los ancianos y los pacientes inmunodeprimidos. Puede producir infecciones graves como una bronquiolititis y una neumonía, y es el responsable del 5 al 10% de las hospitalizaciones y del 12 al 20% de las visitas ambulatorias realizadas por niños que sufren infecciones agudas de las vías respiratorias. Estos cuadros son indistinguibles por su clínica de los correspondientes al virus respiratorio sincitial humano. La infección inicial por el MNV humano tiene lugar durante la primera infancia, pero las reinfecciones son habituales a lo largo de la vida, sobre todo en los ancianos. Los métodos moleculares como la transcriptasa inversa-RCP son la modalidad diagnóstica preferida debido a lo exigente que es su crecimiento en un cultivo celular. Todavía no se dispone de ningún tratamiento comercial para el MNV humano, aunque la ribavirina ha mostrado su actividad *in vitro* y en modelos con animales. Las vacunas atenuadas con microorganismos vivos elaboradas con virus modificados en su genética también han manifestado una buena eficacia en los animales.¹³¹

Síndrome respiratorio agudo grave (SRAG)

El SRAG apareció por primera vez en noviembre de 2002 en la provincia china de Cantón y acto seguido se propagó por Hong Kong, Taiwán, Singapur, Vietnam y Toronto, donde también hubo grandes brotes.¹³² La facilidad para viajar entre continentes favoreció claramente esta pandemia. Entre el otoño de 2002 y la primavera de 2003, se registraron más de 8.000 casos de SRAG, contando 774 fallecimientos. La epidemia mundial se detuvo, tal vez en parte debido a las medidas adoptadas de higiene pública, y los últimos casos fueron unas infecciones vinculadas a los laboratorios y comunicadas en abril de 2004.¹²⁵

Tras un período de incubación de 2 a 10 días, el SRAG comienza con una tos seca, malestar general, mialgias, fiebre y escalofríos. Una tercera parte de los pacientes mejoran y resuelven su infección, pero los demás evolucionan hacia una neumopatía grave con disnea, taquipnea y pleuritis, y casi el 10% mueren debido a la enfermedad, para la que no hay ningún tratamiento específico.

La causa del SRAG es un coronavirus desconocido hasta ahora. Casi un tercio de las infecciones respiratorias altas están ocasionadas por coronavirus, pero el virus del SRAG difiere de los ya identificados en que infecta las vías respiratorias bajas y se disemina por todo el organismo. El virus del SRAG parece haberse transmitido por primera vez al hombre a través del contacto con civetas salvajes enmascaradas de palmera que se consumen en China. Los casos posteriores pasaron de una persona a otra, en especial por medio de secreciones respiratorias infectadas, aunque algunos puedan haberse contraído a partir de las heces.

El SRAG puede diagnosticarse mediante la detección del virus por RCP o de los anticuerpos frente al mismo. La cantidad de microorganismos es baja al principio y llega a su máximo pasados 10 días desde que comenzara la enfermedad, por lo que puede ser preciso examinar diversas muestras (secreciones respiratorias, sangre y heces) recogidas a lo largo de varios días para detectar su presencia. La identificación de anticuerpos específicos frente al virus del SRAG es una prueba muy sensible y específica; sin embargo, los pacientes no tienen por qué provocar una respuesta de anticuerpos cuantificable hasta 28 días después de sufrir la infección.

La fisiopatología del SRAG no se conoce y tampoco se sabe por qué el virus de los animales pasó al hombre. La mayor parte de los coronavirus humanos del SRAG presentan una delección de 29 nucleótidos en el ARN en comparación con el virus correspondiente a los animales salvajes, lo que puede favorecer su transmisión o su patogenicidad. En los pacientes que han fallecido por el SRAG, los pulmones muestran un daño alveolar difuso y células gigantes multinucleadas. Con el microscopio electrónico es posible observar coronavirus en el interior de los neumocitos.

NEUMONÍA INTRAHOSPITALARIA

Las neumonías intrahospitalarias se definen como infecciones pulmonares adquiridas a lo largo de la estancia en un hospital. Son frecuentes en los pacientes con una enfermedad subyacente grave, inmunodeprimidos, sometidos a un tratamiento antibiótico prolongado o con dispositivos de acceso traumáticos, como los catéteres intravasculares. El riesgo es especialmente alto en el caso de la ventilación mecánica. Al superponerse a una enfermedad de fondo (que motivó la hospitalización), las infecciones intrahospitalarias son una complicación grave y a menudo potencialmente mortal. Los bacilos gramnegativos (enterobacterias y el género *Pseudomonas*) y *S. aureus* son las colonias aisladas más a menudo; a diferencia de lo que pasa en las neumonías extrahospitalarias, *S. pneumoniae* no es un patógeno importante.

NEUMONÍA POR ASPIRACIÓN

La neumonía por aspiración se da en pacientes claramente debilitados o en los que aspiran el contenido gástrico estando inconscientes (p. ej., tras sufrir un ictus) o durante los vómitos repetidos. Estos casos presentan alteraciones en los reflejos faríngeo y de deglución, que predisponen a la aspiración. La neumonía resultante en parte es de origen químico debido a los efectos sumamente irritantes del ácido gástrico, y en parte bacteriana (a partir de la microflora oral). El rasgo peculiar consiste en aislar más de un microorganismo en el cultivo, siendo más habituales los aerobios que los anaerobios. Este tipo de neumonía suele tener un carácter necrosante, sigue un curso clínico fulminante y constituye una causa frecuente de muerte. En aquellos que sobreviven, el absceso pulmonar representa una complicación corriente.

ABSCESO PULMONAR

El término «absceso pulmonar» describe un proceso supurativo local en el pulmón, caracterizado por necrosis del tejido de este órgano. Las intervenciones quirúrgicas sobre la orofaringe, las infecciones sinobronquiales, la sepsis dental y las bronquiectasias ocupan un lugar importante en su formación.

Etiología y patogenia. Aunque en las circunstancias oportunas cualquier patógeno es capaz de producir un absceso, los microorganismos aislados más a menudo son los estreptococos aerobios y anaerobios, *S. aureus* y una multitud de gramnegativos. Lo más habitual son las infecciones mixtas, debido a la función tan

importante que cumple la inhalación de sustancias extrañas para su patogenia.¹³³ Los *gérmenes anaerobios* observados en condiciones normales en la cavidad oral, como los miembros de los géneros *Bacteroides*, *Fusobacterium* y *Peptococcus*, son las colonias aisladas exclusivamente más o menos en el 60% de los casos. Los microbios causales llegan por los siguientes mecanismos:

- **Aspiración de material infeccioso** (la causa más frecuente): esto es algo especialmente claro en circunstancias como el alcoholismo crónico, el coma, la anestesia, las sinusitis, la sepsis gingivodental y la debilitación en la que están deprimidos los reflejos tusígenos.
- **Antecedentes de infección pulmonar primaria:** la formación de abscesos tras una neumonía suele tener que ver con *S. aureus*, *K. pneumoniae* y el neumococo de tipo 3. Las personas sometidas a un trasplante o inmunodeprimidas por alguna otra razón se encuentran expuestas a un riesgo especial.
- **Embolia séptica:** los émbolos infectados procedentes de una tromboflebitis en cualquier tramo de la circulación venosa sistémica o de las vegetaciones correspondientes a una endocarditis infecciosa bacteriana en el lado derecho del corazón quedan retenidos en el pulmón.
- **Neoplasia:** la infección secundaria es especialmente frecuente en el segmento broncopulmonar obstruido por un tumor maligno primario o secundario (*neumonía postobstructiva*).
- **Otros:** las penetraciones traumáticas directas de los pulmones; la diseminación de una infección desde algún órgano vecino, como una supuración en el esófago, la columna vertebral, el espacio subdiafragmático o la cavidad pleural; y la siembra hematógena del pulmón por microorganismos piógenos pueden dar lugar a la formación de un absceso pulmonar.

Una vez descartadas todas estas causas, aún quedan casos en los que no hay modo de identificar un fundamento razonable para la formación del absceso. Son los que se denominan *abscesos pulmonares criptógenos primarios*.

Morfología. Los abscesos varían de diámetro desde lesiones que miden unos pocos milímetros hasta grandes cavidades de 5 a 6 cm. Pueden afectar a cualquier parte del pulmón y ser únicos o múltiples. Los abscesos pulmonares debidos a una aspiración se dan más veces a la derecha (porque el bronquio principal derecho es más vertical) y con mayor frecuencia están aislados. Los que surgen en el curso de una neumonía o de las bronquiectasias suelen ser múltiples, basales y están esparcidos de manera difusa. Los émbolos sépticos y los abscesos septicémicos son múltiples y pueden darse en cualquier región de los pulmones.

La cavidad del absceso podría llenarse de restos supurativos. Si existe una comunicación con una vía aérea, el exudado contenido en su interior será evacuado de modo parcial para crear un hueco al que llegue el aire. Las infecciones saprofíticas superpuestas manifiestan una propensión a prosperar sobre los residuos ya necróticos de la coqueidad del absceso. La infección ininterrumpida abre espacios grandes, fétidos, multiloculares de color negro verdoso con una demarcación borrosa de sus bordes, lo que se designa **gangrena del pulmón**. El cambio histológico cardinal en todos los abscesos es la destrucción purulenta del parénquima pulmonar en el territorio central de la cavidad (fig. 15-35). En los casos crónicos la considerable proliferación fibroblástica produce una pared fibrosa.

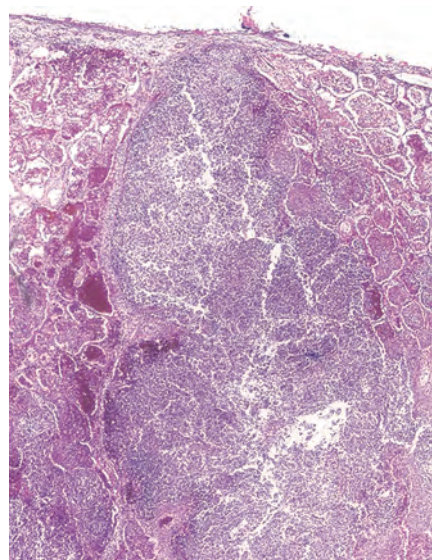


FIGURA 15-35 Absceso pulmonar septicémico (centro) con destrucción total del parénquima subyacente dentro del foco de afectación.

Evolución clínica. Las manifestaciones de los abscesos pulmonares guardan un gran parecido con las de las bronquiectasias, y sobre todo se caracterizan por tos, fiebre y grandes cantidades de un esputo sanguíneo o purulento maloliente. La fiebre, el dolor torácico y el adelgazamiento son menos frecuentes. Las acropaquias en ambos miembros pueden surgir en el plazo de unas cuantas semanas tras iniciarse el absceso. El diagnóstico de este proceso sólo puede sospecharse a partir de los datos clínicos y hay que confirmarlo con radiografías. Siempre que se descubra un absceso en una persona mayor, es importante descartar un carcinoma subyacente, pues su presencia se descubre en el 10-15% de los casos.

La evolución de los abscesos es variable. Con un tratamiento antibiótico, la mayoría de ellos se resuelven dejando una cicatriz. Sus complicaciones consisten en la extensión de la infección hacia la cavidad pleural, la hemorragia, la aparición de *abscesos cerebrales* o *meningitis* a partir de émbolos sépticos y (pocas veces) una amiloidosis secundaria (de tipo AA).

NEUMONÍA CRÓNICA

La neumonía crónica suele corresponder a una lesión localizada de un paciente inmunocompetente, con afectación ganglionar regional o sin ella. La reacción inflamatoria típica es granulomatosa y está provocada por bacterias (p. ej., *M. tuberculosis*) u hongos (p. ej., *Histoplasma capsulatum*). La tuberculosis del pulmón y de otros órganos se describió en el capítulo 8. Aquí explicaremos las neumonías crónicas de origen micótico.

La *histoplasmosis*, la *blastomycosis* y la *coccidioidomycosis* se estudian en conjunto por las siguientes razones: 1) son enfermedades granulomatosas de los pulmones que pueden recordar a la tuberculosis; 2) están originadas por hongos dimorfos desde el punto de vista térmico, pues crecen como hifas que producen esporas a la temperatura ambiental, pero como levaduras (esférulas o elipses) a la temperatura corporal en el interior de los pulmones, y 3) cada hongo sigue una distribución geográfica en el sentido de que es el responsable de la enfermedad, principalmente entre las personas inmunocompetentes que viven a lo largo de los ríos Ohio y Mississippi y en el Caribe (*Histoplasma*), en las regiones centrales y sudorientales de EE. UU. (*Blastomyces*) y en el sudoeste y el lejano oeste además de México (*Coccidioides*).

Histoplasmosis

La infección por *Histoplasma capsulatum* se adquiere por inhalación de partículas de polvo procedentes de tierra contaminada por residuos de aves o murciélagos que contengan pequeñas esporas (microconidios), la forma infecciosa del hongo. Al igual que *M. tuberculosis*, *H. capsulatum* es un parásito intracelular de los macrófagos. La forma clínica de presentación y las alteraciones morfológicas de la histoplasmosis también se parecen sorprendentemente a las de la tuberculosis, con los siguientes rasgos: 1) una afectación pulmonar primaria de resolución espontánea y a menudo latente, que puede desembocar en unas lesiones numulares en la radiografía de tórax; 2) una neumopatía secundaria crónica y progresiva, limitada a los vértices pulmonares y que genera tos, fiebre y sudores nocturnos; 3) lesiones circunscritas en puntos extrapulmonares, como el mediastino, las suprarrenales, el hígado o las meninges, y 4) un proceso muy diseminado en los pacientes inmunodeprimidos.

La patogenia de la histoplasmosis no se conoce del todo. Se sabe que los macrófagos son el blanco fundamental de la infección. *H. capsulatum* puede penetrar en su interior tras su opsonización con un anticuerpo. Su forma de levadura es capaz de multiplicarse dentro del fagosoma y destruir las células anfitrionas. Las infecciones por *Histoplasma* se controlan mediante los linfocitos T cooperadores que identifican los antígenos presentes en la pared celular del hongo y las proteínas del shock térmico, y a continuación segregan IFN- γ , que activa a los macrófagos para acabar con las levaduras intracelulares. Además, *Histoplasma* hace que los macrófagos produzcan TNE, que a su vez atrae a otros macrófagos y los estimula para luchar contra él. Al carecer de la inmunidad celular, los pacientes con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida están expuestos a sufrir una infección diseminada por *Histoplasma*, que es un patógeno oportunista en esta enfermedad.

Morfología. En los pulmones de adultos por lo demás sanos, las infecciones por *Histoplasma* generan unos granulomas de células epitelioides, que suelen sufrir una necrosis caseosa y confluyen para producir grandes zonas de consolidación, pero también pueden licuarse para formar cavidades (observadas en los pacientes con EPOC). Tras la corrección espontánea o

farmacológica de la infección, estas lesiones experimentan una fibrosis y una calcificación concéntrica (aspecto en corteza de árbol) (fig. 15-36A). La distinción histológica de la tuberculosis, la sarcoidosis y la coccidioidomicosis exige la identificación de su forma como levadura de paredes delgadas que miden de 3 a 5 μm , capaces de persistir en los tejidos durante años.

En la **histoplasmosis fulminante diseminada**, que afecta a personas inmunodeprimidas, no se observan granulomas de células epitelioides; en cambio, hay acumulaciones focales de fagocitos mononucleares llenos de levaduras del hongo por todos los tejidos y órganos del cuerpo (fig. 15-36B).

El diagnóstico de la histoplasmosis se establece mediante el cultivo o la identificación del hongo en las lesiones tisulares. Además, también existen pruebas serológicas para los anticuerpos y antígenos. La detección del antígeno en los líquidos corporales resulta más útil en las primeras etapas, pues los anticuerpos se elaboran de 2 a 6 semanas después de contraer la infección.¹³⁴

Blastomicosis

Blastomyces dermatitidis es un hongo dimorfo habitante del suelo que resulta singularmente difícil de aislar. Provoca enfermedades en las personas que viven las regiones centrales y sudorientales de EE. UU. o que las visitan; la infección también se da en Canadá, México, Oriente Próximo, África y la India. Existen tres formas clínicas: *blastomicosis pulmonar*, *blastomicosis diseminada* y una forma *cutánea primaria infrecuente* que obedece a la inoculación directa de los microorganismos en la piel. Lo más habitual es que la blastomicosis pulmonar aparezca como una enfermedad repentina con tos productiva, cefalea, dolor torácico, adelgazamiento, fiebre, dolor abdominal, sudores nocturnos, escalofríos y anorexia. Las radiografías de tórax muestran una consolidación lobular, infiltrados multilobulares, infiltrados perihiliares, múltiples nódulos o infiltrados miliares. Los lóbulos superiores se afectan más a menudo. El proceso puede resolverse de manera espontánea, persistir o progresar hasta una lesión crónica.

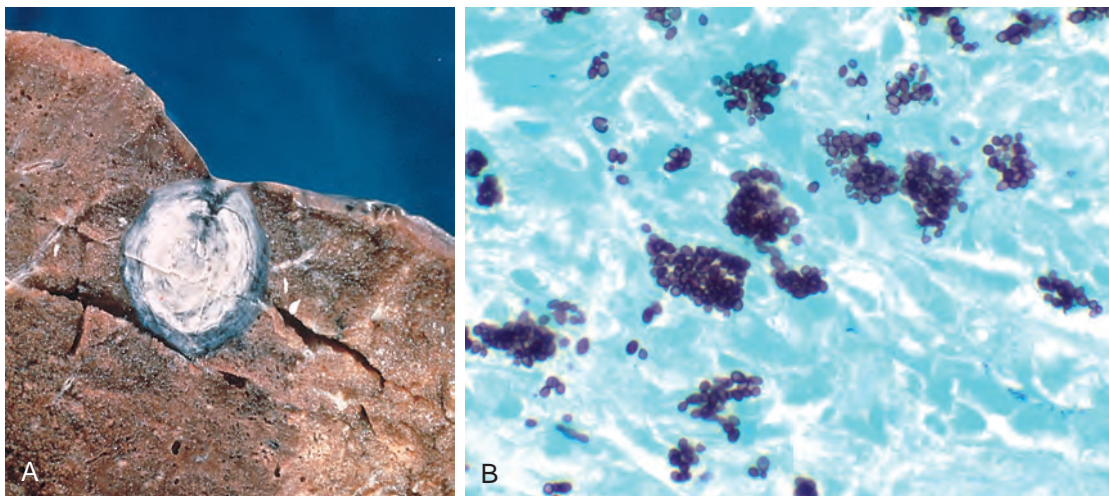


FIGURA 15-36 Histoplasmosis. **A.** Granuloma laminado debido a *Histoplasma* en el pulmón. **B.** Las formas de *Histoplasma capsulatum* en levaduras llenan los fagocitos en el pulmón de un paciente con histoplasmosis diseminada (tinción de plata).

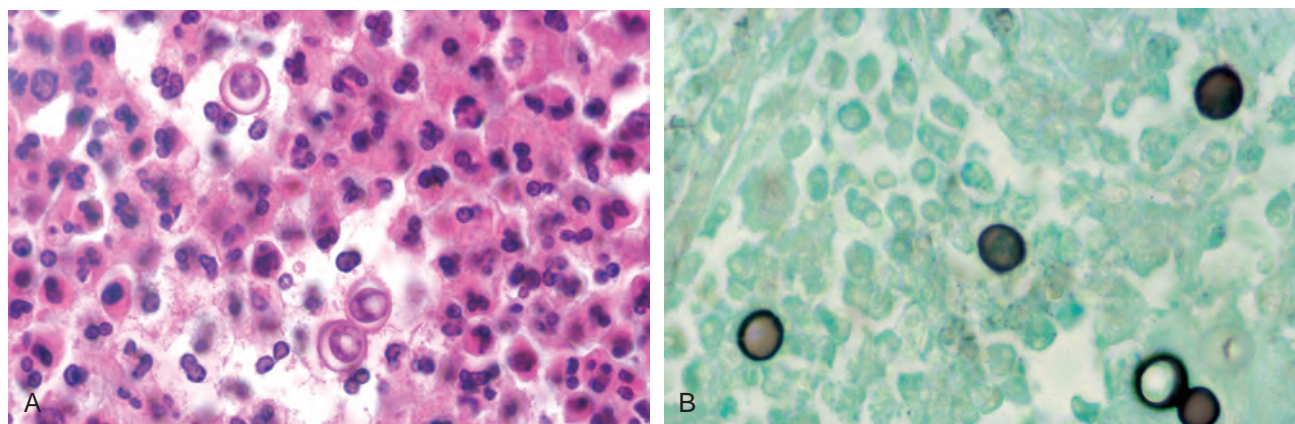


FIGURA 15-37 Blastomicosis. **A.** Levaduras redondeadas en gemación, mayores que los neutrófilos. Obsérvense los núcleos y la pared gruesa característica (no observados en otros hongos). **B.** Tinción de plata.

Morfología. En el anfitrión normal, las lesiones pulmonares de la blastomicosis son granulomas supurativos. Los macrófagos tienen una capacidad reducida para ingerir y destruir *B. dermatitidis* y la persistencia de su forma de levadura da lugar a un reclutamiento constante de neutrófilos. En el tejido, *B. dermatitidis* es una levadura redonda de 5 a 15 μm que se divide mediante yemas de base ancha. Posee una pared celular gruesa de doble contorno y múltiples núcleos (fig. 15-37). La afectación de la piel y la laringe se asocia a una notable hiperplasia epitelial, que puede confundirse con un carcinoma epidermoide.

pulmones, las meninges, la piel, los huesos, las suprarrenales, los ganglios linfáticos, el bazo o el hígado. En todos estos lugares, la respuesta inflamatoria puede ser puramente granulomatosa, piógena o mixta. Las lesiones purulentas predominan en los pacientes con una menor resistencia y con una diseminación generalizada.

Coccidioidomicosis

Prácticamente todas las personas que inhalan esporas de *Coccidioides immitis* se infectan y adquieren una hipersensibilidad retardada frente al hongo, por lo que más del 80% de las personas residentes en zonas endémicas del suroeste y el oeste de EE. UU. presentan una reacción positiva frente a la prueba cutánea. Una razón que explica el carácter tan infeccioso de *C. immitis* es que los artroconidios infectantes ingeridos por los macrófagos alveolares bloquean la fusión del fagosoma y el lisosoma, y así se oponen a su destrucción intracelular. Lo mismo que en el caso de *Histoplasma*, la mayoría de las infecciones primarias por *C. immitis* son asintomáticas, pero el 10% de las personas tienen lesiones pulmonares, fiebre, tos y dolores pleurales, acompañados de eritema nudoso o eritema multiforme (el complejo febril del valle de San Joaquín). Menos del 1% de los pacientes desarrollan una infección diseminada por *C. immitis*, que muchas veces afecta a la piel y las meninges.

Morfología. Las lesiones pulmonares primarias y secundarias de *C. immitis* son similares a las granulomatosas ocasionadas por *Histoplasma*. En el interior de los macrófagos o de las células gigantes, *C. immitis* está presente bajo la forma de esférulas de pared gruesa y sin yemas con un diámetro de 20 a 60 μm , a menudo llenas de pequeñas endosporas. Cuando las esférulas se rompen para soltar las endosporas, se superpone una reacción piógena (fig. 15-38). La poca frecuente enfermedad progresiva por *C. immitis* afecta a los

NEUMONÍA EN UN ANFITRIÓN INMUNODEPRIMIDO

La aparición de un infiltrado pulmonar, con signos de infección (p. ej., fiebre) o no, es una de las complicaciones más frecuentes y más graves en los pacientes cuyas defensas inmunitarias se encuentran reducidas por una enfermedad, la aplicación de un tratamiento inmunosupresor para el trasplante de un órgano, la quimioterapia para los tumores o la radioterapia.¹³⁵ Una gran variedad de los llamados agentes infecciosos oportunistas, muchos de los cuales pocas veces causan una infección en los anfitriones normales, pueden generar estas neumonías, y lo habitual es que participe más de uno. La mortalidad correspondiente a estas infecciones oportunistas es alta. La tabla 15-9 recoge algunos de estos patógenos según su prevalencia

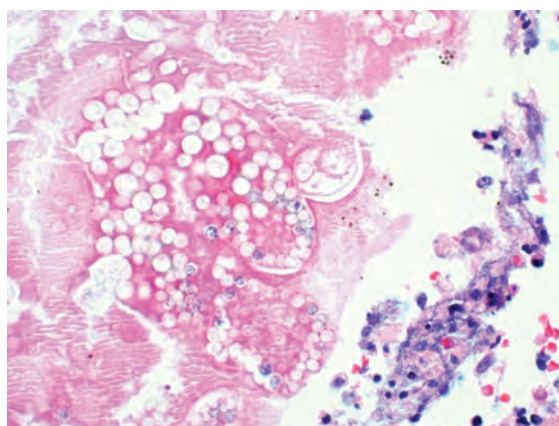


FIGURA 15-38 Coccidioidomicosis con esférulas íntegras y rotas.

TABLA 15-9 Causas de los infiltrados pulmonares en los anfitriones inmunodeprimidos

Infiltrado difuso	Infiltrado focal
FRECUENTES	
Citomegalovirus <i>Pneumocystis jiroveci</i> Reacción farmacológica	Bacilos gramnegativos <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Aspergillus</i> <i>Candida</i> Tumor maligno
INFRECUENTES	
Bacterias <i>Aspergillus</i> <i>Cryptococcus</i> Tumor maligno	<i>Cryptococcus</i> <i>Mucor</i> <i>Pneumocystis jiroveci</i> <i>Legionella pneumophila</i>

y si dan lugar a infiltrados pulmonares locales o difusos. El diagnóstico diferencial de dichos infiltrados incluye las reacciones farmacológicas y la afectación tumoral del pulmón. En el capítulo 8 se exponen las infecciones específicas. De ellas, las que afectan con mayor frecuencia al pulmón pueden clasificarse según el agente causal: 1) bacterias (*P. aeruginosa*, el género *Mycobacterium*, *L. pneumophila* y *Listeria monocytogenes*); 2) virus (citomegalovirus [CMV] y herpesvirus), y 3) hongos (*P. jiroveci*, género *Candida*, género *Aspergillus*, fomicetos y *Cryptococcus neoformans*).

NEUMOPATÍA EN LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La neumopatía sigue siendo la principal causa de la morbilidad y la mortalidad en las personas infectadas por VIH. Aunque el empleo de potentes antirretrovíricos y la eficacia de la quimioprofilaxis han modificado sensiblemente la incidencia y el pronóstico de esta complicación, la plétora de agentes infecciosos y de otras lesiones pulmonares convierte su diagnóstico y su tratamiento en un problema inequívoco. Parte de los microbios específicos que aquejan a los pacientes con el VIH ya se han comentado; este apartado sólo se centrará en los principios generales de la neumopatía relacionada con este patógeno.

- Pese al énfasis puesto en las infecciones «oportunistas», hay que recordar que las infecciones bacterianas de las vías respiratorias bajas ocasionadas por los patógenos «corrientes» constituyen uno de los trastornos pulmonares más serios en el marco de la infección por el VIH. Entre los microorganismos implicados figuran *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae* y los bacilos gramnegativos. Las neumonías bacterianas de las personas infectadas por el VIH son más frecuentes, más graves y están asociadas más a menudo a una bacteriemia que en el resto.
- No todos los infiltrados pulmonares presentes en los individuos infectados por el VIH son de origen infeccioso. Un sinnúmero de enfermedades no infecciosas, como el sarcoma de Kaposi (v. capítulos 6 y 11), el linfoma pulmonar no hodgkiniano (v. capítulo 13) y el cáncer primario de pulmón se dan con mayor frecuencia y han de excluirse.
- Las cifras de linfocitos T CD4 permiten precisar el riesgo de infección por un microorganismo específico. Como regla general, las infecciones bacterianas y tuberculosas son más probables con valores más altos (superiores a 200 células/mm³). La neumonía por *Pneumocystis* suele producirse cuando estas cantidades están por debajo de 200 células/mm³, mientras que las infecciones por citomegalovirus y el complejo *Mycobacterium avium* son raras

hasta etapas muy tardías de la inmunodepresión (con un número de CD4 inferior a 50 células/mm³).

Por último, conviene recordar que en las personas infectadas por el VIH la neumopatía puede obedecer a más de una causa, y hasta los patógenos comunes van a ofrecer manifestaciones atípicas. Por tanto, las investigaciones diagnósticas de estos pacientes a veces van a ser más amplias (y caras) que lo necesario en una persona inmunocompetente.

Trasplante de pulmón

Las indicaciones para el trasplante pueden abarcar casi todas las neumopatías terminales sin un carácter neoplásico, siempre que el paciente no tenga ninguna otra enfermedad grave, que impida un tratamiento inmunosupresor para toda la vida. Las indicaciones más habituales son el enfisema terminal, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis quística y la hipertensión arterial pulmonar idiopática/familiar. Aunque los trasplantes pulmonares bilaterales y cardiopulmonares sean posibles, en muchos casos se efectúa el de un solo pulmón, lo que ofrece una mejora suficiente del funcionamiento pulmonar en los dos receptores a partir de un único donante (en conjunto demasiado escasos). Cuando hay una infección crónica bilateral (p. ej., en la fibrosis quística o las bronquiectasias), deben sustituirse los dos pulmones del receptor para eliminar el reservorio de la infección.

Morfología. Por suerte, al haber mejorado las técnicas quirúrgicas y de conservación de los órganos, las complicaciones postoperatorias (p. ej., dehiscencia de las anastomosis, trombosis vascular o disfunción primaria del injerto) se están volviendo raras. El pulmón trasplantado se encuentra sometido a dos complicaciones fundamentales: la infección y el rechazo.

Las infecciones pulmonares de los pacientes con un trasplante de pulmón son básicamente las de un anfitrión inmunodeprimido ya señaladas antes. En el período inicial tras el trasplante (las primeras semanas), son más habituales los procesos bacterianos. Mediante la profilaxis con ganciclovir y la compatibilidad de la situación respecto al CMV entre donante y receptor, la neumonía por CMV ha descendido en frecuencia y gravedad, aunque estén surgiendo algunas cepas resistentes. La mayoría de las infecciones suceden del tercer al duodécimo mes después del trasplante. La neumonía por *Pneumocystis jiroveci* es inhabitual, ya que casi todos los pacientes reciben una profilaxis adecuada, en general con trimetoprim-sulfametoxazol. Las micosis se deben, básicamente, a los géneros *Candida* y *Aspergillus* y afectan la zona de la anastomosis bronquial y/o el pulmón.

El rechazo agudo del pulmón se da en alguna medida en todos los pacientes pese a la inmunosupresión sistemática. Muchas veces sucede durante las primeras semanas o primeros meses tras la intervención, pero puede llegar años más tarde en el momento de rebajar esta inmunosupresión. Los pacientes acuden con fiebre, disnea, tos e infiltrados radiológicos. Como esto se parece al cuadro de las infecciones, el diagnóstico suele basarse en la biopsia transbronquial. Los rasgos morfológicos del rechazo agudo sobre todo son los correspondientes a los infiltrados inflamatorios (linfocitos, células plasmáticas y unos cuantos neutrófilos y eosinófilos) en torno a los vasos pequeños, en la submucosa de las vías respiratorias o en ambos.¹³⁶

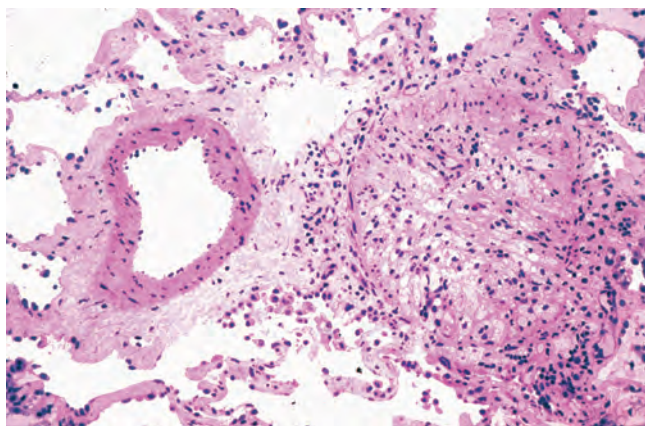


FIGURA 15-39 Rechazo crónico de un aloinjerto pulmonar, con oclusión total del bronquiolo (bronquiolitis obliterante). La rama adyacente de la arteria pulmonar es normal. (Por cortesía del Dr. Thomas Krausz, Department of Pathology, The University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, IL.)

El **rechazo crónico** es un problema importante hacia los 3 a 5 años después en la mitad de los pacientes, como mínimo, que reciben un trasplante de pulmón. Se manifiesta con tos, disnea y un deterioro irreversible de las pruebas funcionales pulmonares. El principal correlato morfológico del rechazo crónico es la **bronquiolitis obliterante**, la oclusión parcial o completa de las vías respiratorias pequeñas por una fibrosis, con inflamación activa o no (fig. 15-39). La bronquiolitis obliterante sigue una distribución irregular y, por tanto, cuesta diagnosticarla mediante una biopsia transbronquial. En los casos de larga evolución pueden formarse bronquiectasias y una fibrosis pulmonar.

Por regla general, el rechazo celular agudo de las vías respiratorias (el presunto precursor de la obliteración fibrosa posterior de estos conductos) responde al tratamiento, pero las medidas contra una bronquiolitis obliterante ya establecida han resultado decepcionantes. Puede frenarse su evolución o hasta interrumpirse durante algún tiempo, pero no revertirla. Otras complicaciones infrecuentes del trasplante pulmonar son la arterioesclerosis pulmonar acelerada en el injerto y la enfermedad linfoproliferativa. Con el constante perfeccionamiento de los métodos quirúrgicos, inmunosupresores y antibióticos, el pronóstico a corto plazo de este procedimiento ha mejorado considerablemente, aunque todavía no es tan bueno como en el trasplante renal o cardíaco. La supervivencia al cabo de uno, cinco y diez años es del 78, el 50 y el 26%, respectivamente.¹³⁷

Tumores

Toda una diversidad de tumores benignos y malignos pueden originarse en el pulmón, pero del 90 al 95% son carcinomas, alrededor del 5% son carcinoides bronquiales y del 2 al 5% son neoplasias mesenquimatosas y de otros tipos.⁶⁰

CARCINOMAS

En la actualidad el cáncer de pulmón es la neoplasia maligna importante diagnosticada más a menudo en todo el mundo y la causa más frecuente de mortalidad por esta causa. Esto se debe sobre todo a los efectos carcinógenos del humo de los cigarrillos. A lo largo de las décadas venideras,

los cambios en los hábitos tabáquicos ejercerán una gran influencia sobre la incidencia y la mortalidad de este proceso, así como en la prevalencia de los distintos tipos histológicos de cáncer de pulmón.¹³⁸

La cantidad de casos nuevos de cáncer de pulmón en EE. UU. durante 2008 se calculó en 215.000 (fijese que en 1950 fue de 18.000), lo que representa alrededor del 15% de los diagnósticos de cáncer y el 29% de las muertes en relación con esta entidad. El número anual de fallecimientos por cáncer de pulmón en EE. UU. se estimó en 161.840 ese mismo año.¹³⁹ Desde comienzos de los años noventa su incidencia y su mortalidad han estado disminuyendo en los hombres, probablemente debido al menor consumo de tabaco registrado durante los últimos 30 años. Sin embargo, la disminución de las pautas de su uso entre las mujeres va a la zaga respecto a la conducta de los hombres. Desde 1987 cada año han muerto más mujeres por cáncer de pulmón que por cáncer de mama, que por un período de 40 años había ocupado el primer puesto entre las muertes por esta enfermedad. El cáncer de pulmón se da más a menudo entre los 40 y los 70 años, con una incidencia máxima en la sexta y séptima décadas. Tan sólo el 2% de los casos aparecen antes de cumplir 40 años. Las perspectivas para las personas diagnosticadas de cáncer de pulmón son sombrías. La supervivencia al cabo de un año ha crecido del 34% en 1975 al 41% en 2007, en especial a raíz de los avances en las técnicas quirúrgicas. Sin embargo, la cifra combinada a los 5 años para todas las fases no es más que del 16%.

Etiología y patogenia. La mayoría de los carcinomas de pulmón, igual que sucede en otros órganos surgen por una acumulación paso a paso de anomalías genéticas que transforman el epitelio bronquial benigno en un tejido neoplásico. Sin embargo, a diferencia de muchos otros cánceres, en este caso se conoce la principal agresión ambiental que inflige el daño genético. Abrimos nuestra exposición con el célebre carcinógeno pulmonar: el humo de los cigarrillos.

Tabaquismo. Las pruebas facilitadas por las observaciones clínicas y estadísticas que demuestran una relación positiva entre el consumo de tabaco y el cáncer de pulmón son abrumadoras. También se han buscado datos experimentales, pero este planteamiento choca con los límites correspondientes a las diferencias entre especies.

Los *datos estadísticos* resultan más convincentes: el 87% de los carcinomas de pulmón aparecen en fumadores o en personas que han dejado de fumar poco tiempo atrás. En numerosos estudios retrospectivos, hubo una asociación estadística invariable entre la frecuencia del cáncer de pulmón y los siguientes aspectos: 1) *el volumen de consumo diario*; 2) *la tendencia a la inhalación*, y 3) *la duración de este hábito*. En comparación con el resto de la población, un fumador medio de cigarrillos tiene un riesgo diez veces mayor de contraer un cáncer de pulmón, y en los fumadores empedernidos (más de 40 cigarrillos al día durante varios años) esta cifra sube hasta las 60 veces. La vulnerabilidad de las mujeres frente a los carcinógenos del tabaco es mayor que en los hombres. El abandono del tabaco hace 10 años reduce el peligro, pero nunca lo rebaja hasta los niveles de referencia. Sin embargo, debería señalarse que pese a las pruebas contundentes que apoyan la actuación del tabaquismo, nada más que el 11% de los fumadores empedernidos padecen la enfermedad a lo largo de su vida. Sin ninguna duda, hay otros factores (genéticos) implicados, tal como se analizará más adelante. Los trabajos epidemiológicos también ponen de manifiesto una vinculación entre el consumo de cigarrillos y el carcinoma de la boca, la faringe, la laringe, el esófago, el páncreas, el cuello del útero, el riñón y la vejiga urinaria. El *humo «prestado»*, o el humo del tabaco presente en el ambiente, contiene numerosos carcinógenos humanos para los que no existe un nivel seguro de exposición. Se calcula que todos los años unos 3.000 adultos no fumadores mueren de cáncer de pulmón a raíz de haber respirado humo «de segunda mano».¹⁴⁰ Los puros o las pipas también aumentan

el peligro, aunque de una manera mucho más modesta que los cigarrillos. El empleo de tabaco sin humo no constituye un sucedáneo seguro de los cigarrillos o los cigarros puros, pues estos productos provocan cáncer de boca y generan adicción a la nicotina.

Los *datos clínicos* proceden básicamente de la observación de los cambios histológicos registrados en el epitelio que reviste el aparato respiratorio en los fumadores empedernidos. Estas modificaciones secuenciales se han comprobado mejor para el carcinoma espinocelular, pero también pueden darse en otros subtipos histológicos. En esencia, existe una correlación lineal entre la intensidad de la exposición al humo de los cigarrillos y la aparición de transformaciones epiteliales cada vez más inquietantes que comienzan por una metaplasia escamosa y siguen hacia la displasia escamosa, el carcinoma *in situ* y el carcinoma invasor. Los tumores pulmonares de los fumadores a menudo muestran una huella molecular típica, aunque no específica, en la forma de mutaciones G:C > T:A en el gen *p53* que probablemente estén ocasionadas por un benzo[a]pireno, uno de los múltiples carcinógenos del humo del tabaco.¹³⁸

Las *investigaciones experimentales* han consistido básicamente en los intentos de provocar un cáncer en animales de laboratorio a partir de extractos del humo del tabaco.¹⁴¹ En los cigarrillos se han recogido más de 1.200 sustancias, muchas de las cuales son carcinógenos en potencia que abarcan desencadenantes (los hidrocarburos aromáticos policíclicos como el benzo[a]pireno) y facilitadores, como los derivados del fenol. También pueden descubrirse elementos radiactivos (polonio 210, carbono 14 y potasio 40), así como otros contaminantes, como arsénico, níquel, mohos y aditivos. La exposición prolongada de los ratones a estos aditivos origina tumores en la piel. Sin embargo, los intentos encaminados a producir un cáncer de pulmón mediante la exposición de los animales al humo del tabaco no se han visto coronados por el éxito. Los escasos cánceres que se han logrado han sido carcinomas bronquioloalveolares, un tipo tumoral que no manifiesta una gran vinculación con el tabaco en el hombre.

Riesgos industriales. Determinadas exposiciones industriales acentúan el riesgo de contraer un cáncer de pulmón. Las *radiaciones ionizantes* a dosis altas son carcinógenas. La incidencia de esta entidad creció entre los supervivientes a la explosión de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki. El *uranio* es débilmente radiactivo, pero las cifras de cáncer de pulmón entre los mineros dedicados a su extracción que no fuman son cuatro veces más elevadas que en la población general, y cuando fuman suben unas 10 veces más.

El peligro de contraer un cáncer de pulmón crece con el *amianto*. Este es el tumor maligno más frecuente entre las personas expuestas a dicha sustancia, sobre todo si se combina con el tabaco.⁸⁰ Los trabajadores del amianto que no fuman tienen un riesgo cinco veces mayor de sufrirlo que las personas de control en las mismas condiciones, y en los que fuman esta cifra sube hasta 50-90 veces. El período de latencia previo a su aparición es de 10 a 30 años.

Contaminación atmosférica. Los contaminantes de la atmósfera pueden desempeñar alguna función en el incremento actual de la incidencia del carcinoma pulmonar. Se ha prestado atención al posible problema planteado por la contaminación del aire en los *espacios cerrados*, sobre todo en relación con el radón.^{142,143} El radón es un gas radiactivo de distribución ubicua que en los estudios epidemiológicos se ha ligado al incremento registrado en el cáncer de pulmón entre los mineros expuestos a concentraciones relativamente altas. Se piensa que el mecanismo patógeno es la inhalación y el depósito bronquial de los productos de la desintegración radiactiva que van unidos a los aerosoles ambientales. Estos datos han despertado la inquietud de que una pequeña exposición en un espacio cerrado (p. ej., en los hogares de las zonas con un elevado contenido de radón en el terreno) también pudiera elevar la incidencia de los

tumores pulmonares; algunos autores atribuyen el grueso de los cánceres de pulmón observados entre los no fumadores a este carcinógeno insidioso (v. capítulo 9).¹⁴⁴

Genética molecular. Antes o después se cree que las exposiciones citadas más arriba actúan provocando alteraciones genéticas en las células del pulmón, que se acumulan y a la larga dan lugar al fenotipo neoplásico. Se ha calculado que en el momento en que un tumor se hace clínicamente notorio ha acumulado de 10 a 20 mutaciones genéticas.¹⁴⁵

Tal como se explicará más adelante, para todos los fines prácticos puede dividirse el cáncer de pulmón en dos subgrupos clínicos: *carcinoma microcítico* y *carcinoma no microcítico*. Algunas lesiones moleculares son comunes para ambos tipos, mientras que otras son relativamente específicas. Los oncogenes predominantes que suelen participar en el cáncer de pulmón son *c-MYC*, *KRAS*, *EGFR*, *c-MET* y *c-KIT*. Los genes oncosupresores que a menudo se encuentran inactivados o sufren una delección son *p53*, *RB1*, *p16(INK4a)* y múltiples locus en el cromosoma 3p. En este lugar hay numerosos genes oncosupresores candidatos, como *FHIT*, *RASSF1A* y otros aún sin identificar. De los diversos genes asociados al cáncer, *C-KIT* (40-70%), *MYCN* y *MYCL* (20-30%), *p53* (90%), 3p (100%), *RB* (90%) y *BCL2* (75-90%) son los que participan con mayor frecuencia en el carcinoma microcítico de pulmón. En comparación, *EGFR* (25%), *KRAS* (10-15%), *p53* (50%) y *p16INK4a* (70%) son los afectados de manera más habitual en los carcinomas no microcíticos de pulmón. Además, los estudios más recientes ponen de manifiesto que *LKB1*, *PTEN* y *TSC*, todos relacionados con la vía de m-TOR, también sufren mutaciones hasta en el 30% de los cánceres de pulmón (básicamente carcinomas pulmonares no microcíticos).¹⁴⁶ Debería señalarse que *C-KIT* está sobreexpresado, pero rara vez aparece mutado. De ahí que los fármacos dirigidos contra su dominio de tirosina cinasa (como imatinib) resulten ineficaces. Recuerde que en los tumores con una mutación en ese dominio de cinasa (p. ej., el del estroma gastrointestinal), este producto sirve para su tratamiento. La actividad de la *telomerasa* está aumentada en más del 80% de los tejidos tumorales del pulmón.

En el cáncer de pulmón hay varias moléculas de transducción de señales activadas, como AKT, fosfatidilinositol-3-cinasa, ERK1/2, STAT5 y las proteínas de adhesión focal como paxilina. Aunque se sabe que determinados cambios genéticos suceden pronto (la inactivación de los genes oncosupresores del cromosoma 3p) o tarde (la activación de *KRAS*), todavía no está bien aclarada la secuencia temporal. Más importante aún, ciertas alteraciones genéticas como la pérdida de material perteneciente al cromosoma 3p pueden observarse en el epitelio bronquial benigno de las personas con cáncer de pulmón, así como en el epitelio respiratorio de los fumadores sin esta enfermedad, lo que quiere decir que grandes zonas de la mucosa respiratoria sufren mutaciones tras su exposición a los carcinógenos («efecto de campo»).¹⁴⁷ Sobre este terreno abonado, las células que acumulan nuevas mutaciones acaban por producir un cáncer.

El *agrupamiento familiar* esporádico ha hecho pensar en una predisposición genética, lo mismo que el riesgo variable hasta entre los fumadores empedernidos. Hay tentativas en marcha para concretar marcadores de vulnerabilidad genética y, por ejemplo, se ha identificado la intervención de los polimorfismos en el gen *CYP1A1* del citocromo P-450 (v. capítulo 7).¹⁴⁸ Las personas con determinados alelos de *CYP1A1* presentan una capacidad mayor para metabolizar los procarcinógenos derivados del humo de los cigarrillos y, posiblemente, sufren el mayor riesgo de contraer un cáncer de pulmón. Análogamente, aquellos cuyos linfocitos experimenten roturas cromosómicas en la sangre periférica tras la exposición a los carcinógenos relacionados con el tabaco (genotipo de sensibilidad a los mutágenos) están expuestos a un peligro diez veces superior de padecer este proceso en comparación con los controles. Por ende,

TABLA 15-10 Clasificación histológica de los tumores pulmonares epiteliales malignos

Carcinoma epidermoide
Carcinoma microcítico
Carcinoma microcítico combinado
Adenocarcinoma
Subtipos acinar, papilar, bronquioloalveolar, sólido, mixto
Carcinoma no microcítico
Carcinoma neuroendocrino no microcítico
Carcinoma adenoescamoso
Carcinomas con elementos polimorfos, sarcomatoides o sarcomatosos
Tumor carcinoide
Típico, atípico
Carcinomas del tipo de las glándulas salivales
Carcinoma sin clasificar

los estudios de ligamiento a gran escala apuntan hacia un *locus* autosómico de predisposición en 6q23-25. Más recientemente, los estudios de asociación a escala genómica han revelado un intrigante vínculo entre los polimorfismos en el gen del receptor nicotínico de la acetilcolina situado en el cromosoma 15q25 y el cáncer de pulmón tanto en los fumadores como en los no fumadores.¹⁴⁹

También debería señalarse que el 25% de los cánceres de pulmón en todo el mundo surgen en personas que no fuman y su patogenia es distinta. Se dan más a menudo en las mujeres, y la mayor parte son adenocarcinomas. Tienden a presentar mutaciones de *EGFR*, casi nunca en *KRAS* y las de *p53*, aunque habituales, son menos frecuentes. La naturaleza de las mutaciones de *p53* también es diferente.¹⁵⁰

Lesiones precursoras. Se conocen tres tipos de lesiones epiteliales precursoras: 1) displasia escamosa y carcinoma *in situ*; 2) hiperplasia adenomatosa atípica, y 3) hiperplasia idiopática difusa de las células neuroendocrinas pulmonares. Debería apuntarse que el término *precursor* no implica que la evolución a cáncer vaya a suceder en todos los casos. En la actualidad no es posible distinguir entre las lesiones precursoras que progresan y las que permanecen circunscritas o retroceden.

Clasificación. La clasificación de los tumores es importante para mantener una uniformidad en el tratamiento de los pacientes y porque aporta las bases para los estudios epidemiológicos y biológicos. La más reciente formulada por la Organización Mundial de la Salud¹³⁸ ha cosechado una gran aceptación (tabla 15-10). Se describen diversas variantes histológicas en cada tipo de cáncer de pulmón; sin embargo, su interés clínico aún no está determinado, salvo en lo mencionado más adelante. Las proporciones relativas de las principales categorías son las siguientes:¹⁵¹

- Adenocarcinoma (hombres: 37%, mujeres: 47%)
- Carcinoma epidermoide (hombres: 32%, mujeres: 25%)
- Carcinoma microcítico (hombres: 14%, mujeres: 18%)
- Carcinoma no microcítico (hombres: 18%, mujeres: 10%)

*La incidencia del adenocarcinoma ha aumentado considerablemente durante las dos últimas décadas; hoy en día es la forma más frecuente de cáncer de pulmón entre las mujeres y, según muchos estudios, también entre los hombres.*¹⁵² Lo que no está claro es cuál es el fundamento de este cambio. Un posible factor reside en la mayor cantidad de mujeres que fuman, pero esto sólo sirve para poner de relieve nuestra falta de conocimientos sobre las razones por las que las mujeres tienden a padecer más adenocarcinomas. Una propuesta interesante sostiene que los cambios en el tipo de cigarrillos (filtros, su contenido bajo de alquitrán y nicotina) han obligado a los fumadores a aspirar más hondo y así dejar expuestas a los carcinógenos las vías respiratorias más periféricas y sus células (con una predilec-

ción por el adenocarcinoma).¹⁵³ Puede haber *mezclas de los patrones histológicos*, hasta en el mismo cáncer. Así pues, los tipos combinados de carcinoma epidermoide más adenocarcinoma o de carcinoma microcítico más espinocelular aparecen aproximadamente en el 10% de los pacientes. Sin embargo, para su uso clínico con asiduidad, los distintos tipos histológicos de cáncer de pulmón pueden reunirse en dos grupos en función de la probabilidad de dar metástasis y de su respuesta frente a los tratamientos al alcance: *carcinomas microcíticos* (casi siempre metastásicos, con una gran respuesta inicial a la quimioterapia) y *carcinomas no microcíticos* (con menos metástasis y menos sensibles). Los carcinomas epidermoides y microcíticos son los que guardan una relación más profunda con el tabaco.

Morfología. Los carcinomas de pulmón se originan más a menudo en el hilio pulmonar o cerca del mismo. Más o menos las tres cuartas partes de las lesiones tienen su origen en bronquios de primer, segundo y tercer orden. Un número creciente de carcinomas primarios de pulmón surgen en la periferia del órgano a partir de las células septales alveolares o de los bronquiolos terminales. En este caso predominan los adenocarcinomas, incluidos los de tipo bronquioloalveolar, que se exponen por separado.

Las lesiones preneoplásicas que preceden, y en general acompañan, a los carcinomas epidermoides infiltrantes están bien caracterizadas. Los carcinomas epidermoides muchas veces tienen como antecedente varios años de **metaplasia o displasia escamosa** en el epitelio bronquial, que a continuación se transforma en un **carcinoma *in situ***, una fase que puede durar varios años (fig. 15-40). Durante este plazo es posible identificar células atípicas en las extensiones citológicas del esputo o en los líquidos de lavado bronquial o en los cepillados, aunque la lesión es asintomática e indetectable en las radiografías. Con el tiempo, el crecimiento neoplásico alcanza una etapa sintomática, cuando una masa tumoral bien delimitada empieza a obstruir la luz de un bronquio principal, y a menudo produce una atelectasia distal con infección. A continuación, el tumor puede sufrir toda una serie de caminos. Una posibilidad consiste en mantener su crecimiento hacia la luz bronquial para generar una masa intraluminal. También puede introducirse con rapidez en la pared bronquial para infiltrar el tejido peribronquial (fig. 15-41) hacia la región adyacente de la carina o el mediastino. En otras circunstancias, el tumor se extiende siguiendo un ancho frente para originar una masa intraparenquimatosa similar a una coliflor que parece empujar el parénquima pulmonar hacia delante. En casi todos estos patrones, el tejido neoplásico tiene un color blanco grisáceo y una consistencia firme o dura. Cuando los tumores son voluminosos, aparecen zonas focales de hemorragia o de necrosis que propician un moteado rojo o blanco amarillento y reblandecimiento. A veces estos focos necróticos forman cavidades. A menudo las lesiones erosionan el epitelio bronquial y pueden diagnosticarse mediante un examen citológico del esputo, el líquido de lavado broncoalveolar o la aspiración con aguja fina (fig. 15-42).

Su extensión puede dirigirse hacia la superficie pleural y después hacia la cavidad pleural o el pericardio. En la mayoría de los casos se observa una diseminación hacia los ganglios traqueales, bronquiales y mediastínicos. La frecuencia de la afectación ganglionar varía algo según el patrón histológico, pero supera el 50% como promedio.

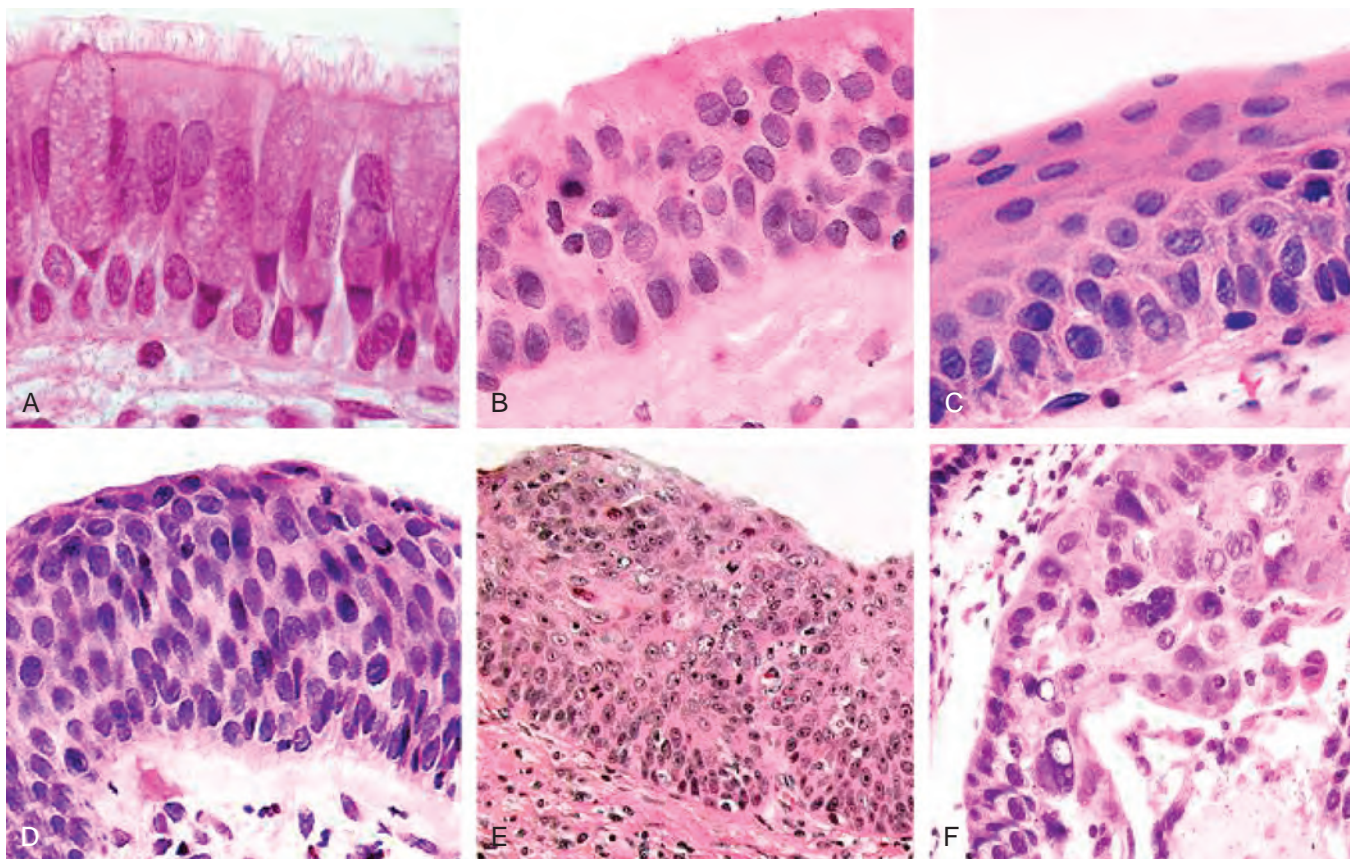


FIGURA 15-40 Lesiones precursoras de los carcinomas epidermoides. Algunos de los cambios más incipientes (y «leves») en el epitelio respiratorio dañado por el tabaco consisten en la hiperplasia de células caliciformes (**A**), la hiperplasia de células basales (o de reserva) (**B**) y la metaplasia escamosa (**C**). Otras transformaciones más amenazadoras son la aparición de una displasia escamosa (**D**), caracterizada por la presencia de un epitelio pavimentoso desordenado, con pérdida de la polaridad nuclear, hiperchromatismo nuclear, pleomorfismo y figuras de mitosis. A su vez, la displasia escamosa puede evolucionar a través de las fases de displasia ligera, moderada e intensa. El carcinoma *in situ* (CIS) (**E**) es la etapa que precede de inmediato al carcinoma epidermoide infiltrante (**F**) y, salvo que en el CIS no se rompe la membrana basal, sus rasgos citológicos son similares a los de un carcinoma franco. Si no se trata, el CIS progresará con el tiempo a un cáncer infiltrante. (**A-E**, por cortesía del Dr. Adi Gazdar, Department of Pathology, University of Texas, Southwestern Medical School, Dallas. **F**, reproducido con autorización de Travis WD, et al [eds]: World Health Organization Histological Typing of Lung and Pleural Tumors. Heidelberg, Springer, 1999.)

La propagación a distancia de un carcinoma pulmonar sigue las vías linfática y hemática. Estos tumores suelen diseminarse pronto por todo el cuerpo, excepto los carcinomas epidermoides que tardan en metastatizar fuera del tórax. La metástasis puede constituir la primera manifestación de una lesión pulmonar oculta subyacente. Ningún órgano o tejido queda respetado en la difusión de estas lesiones, aunque las suprarrenales, por razones inexplicables, participan en más de la mitad de los casos. El hígado (30 a 50%), el encéfalo (20%) y el hueso (20%) son otros puntos preferidos por las metástasis.

Adenocarcinoma. Se trata de un tumor epitelial maligno con diferenciación glandular o producción de mucina por las células tumorales. Los adenocarcinomas crecen según diversos patrones, como el acinar, el papilar, el bronquioloalveolar y el sólido con formación de mucina. De ellos, tan sólo el carcinoma bronquioloalveolar puro posee unos rasgos macroscópicos, microscópicos y clínicos inconfundibles y se explicará de manera independiente.

El adenocarcinoma es el tipo más frecuente de cáncer de pulmón en las mujeres y entre las personas que no fuman. En comparación con los carcinomas epidermoides las lesiones suelen ser más periféricas y tienden a ser más pequeñas. Sus

propiedades histológicas varían desde los tumores bien diferenciados con elementos glandulares evidentes (fig. 15-43A) hasta lesiones papilares parecidas a otros carcinomas papilares o masas sólidas que no tienen más que células y glándulas sueltas productoras de mucina. La mayoría son positivos frente al factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) y alrededor del 80% contienen mucina. En la periferia del tumor suele existir un patrón de diseminación bronquioloalveolar (v. más adelante). Los adenocarcinomas crecen con mayor lentitud que los carcinomas epidermoides, pero tienden a metastatizar antes y de manera amplia. Los de distribución periférica con un pequeño componente central invasor asociado a cicatrización y un patrón de crecimiento bronquioloalveolar de predominio periférico pueden asociarse a un mejor pronóstico que los carcinomas infiltrantes del mismo tamaño. Los adenocarcinomas, incluidos los carcinomas bronquioloalveolares, tienen menos relación con el tabaco (con todo, más del 75% corresponden a fumadores) que los carcinomas epidermoides o microcíticos (más del 98% son fumadores).

Las mutaciones de *KRAS* aparecen sobre todo en los adenocarcinomas y se observan con una frecuencia mucho menor entre las personas que no fuman (5%) que en los fumadores



FIGURA 15-41 Carcinoma de pulmón. Se observa que el tejido tumoral de color blanco grisáceo infiltra el parénquima pulmonar. A nivel histológico, esta gran masa tumoral se identificó como un carcinoma epidermoide.

(30%). Las mutaciones y la inactivación de *p53*, *RB1* y *p16* presentan la misma frecuencia en el adenocarcinoma que en el carcinoma epidermoide. Las mutaciones y las ampliaciones en el gen correspondiente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) se dan en pacientes con adenocarcinoma (sobre todo, mujeres, personas no fumadoras y de origen asiático).¹⁵⁴ Un estudio prospectivo ha puesto de manifiesto que los pacientes con mutaciones de *EGFR* consiguen una supervivencia mejor mediante un tratamiento inhibidor de *EGFR* por adelantado. Las mutaciones de *KRAS* guardan una gran correlación con unos resultados peores y con la resistencia a los inhibidores de *EGFR*.¹⁵⁴ Asimismo, *c-MET* puede amplificarse o mutar en el cáncer de pulmón, y se están elaborando tratamientos dirigidos frente a esta molécula.

Tal como su nombre indica, el **carcinoma bronquioloalveolar** asienta en el parénquima pulmonar de las regiones bronquioloalveolares terminales. En diversas series, representa del 1 al 9% de todos los cánceres de pulmón. Desde el punto de vista macroscópico, casi siempre ocupa las porciones periféricas del pulmón formando un nódulo aislado o, más a menudo, múltiples nódulos difusos que de vez en cuando confluyen para producir una consolidación parecida a la neumonía. Los nódulos parenquimatosos tienen una translucidez mucinosa de color gris cuando hay secreción, pero cuando no es así aparecen como zonas sólidas de color blanco grisáceo que pueden confundirse con una neumonía en su inspección superficial.

A escala histológica, el tumor se caracteriza por un patrón de crecimiento bronquioloalveolar puro, sin signos de invasión vascular, pleural o del estroma. El rasgo clave de los carcinomas bronquioloalveolares es su crecimiento a lo largo de estructuras preexistentes sin destruir la arquitectura alveolar. Esta pauta de desarrollo ha recibido la denominación de *lepidico* en alusión a la semejanza que guardan las células neoplásicas con las mariposas posadas en una valla. Existen dos subtipos: el mucinoso y el no mucinoso. El primero presenta células cilíndricas, altas e inconfundibles con mucina citoplásmica e intraalveolar y un crecimiento a lo largo de los tabiques alveolares (fig. 15-44), mientras que el segundo tiene células cilíndricas, con forma de estaca o cúbicas. A nivel ultraestructural, los carcinomas bronquioloalveolares constituyen un grupo heterogéneo, que consta de

células bronquiales secretoras de mucina, células de Clara o, pocas veces, neumocitos de tipo II.¹⁵⁵

Los carcinomas bronquioloalveolares no mucinosos suelen consistir en un nódulo pulmonar periférico con una diseminación aerógena sólo excepcional y que, por tanto, se prestan a su resección quirúrgica con una supervivencia excelente al cabo de 5 años. En cambio, los carcinomas bronquioloalveolares mucinosos tienden a seguir esta vía de difusión y generar tumores satélite. Su aparición puede darse como un nódulo solitario o como múltiples nódulos, o un lóbulo íntegro quedar consolidado por el tumor, de forma parecida a una neumonía lobular; por tanto, es menos probable su curación mediante la cirugía.

Por analogía con la secuencia adenoma-carcinoma observada en el colon, se propone que el adenocarcinoma de pulmón surge a partir de una **hiperplasia adenomatosa atípica que evoluciona hasta un carcinoma bronquioloalveolar**, y se transforma a continuación en un adenocarcinoma infiltrante. A favor de esta idea habla la observación de que las lesiones de una hiperplasia adenomatosa atípica son monoclonales y comparten muchas aberraciones moleculares como las mutaciones de *EGFR* con los carcinomas bronquioloalveolares no mucinosos y los adenocarcinomas infiltrantes.¹⁵⁶ A nivel microscópico, la hiperplasia adenomatosa atípica se identifica como un foco bien delimitado de proliferación epitelial compuesto de un epitelio cúbico o cilíndrico bajo (fig. 15-45). Estas células manifiestan algunas atipias citológicas pero sin llegar al extremo observado en un adenocarcinoma franco. Sin embargo, debería señalarse que no todos los adenocarcinomas aparecen de esta manera, ni todos los carcinomas bronquioloalveolares se vuelven invásivos si no se los trata.

Carcinoma epidermoide. El carcinoma epidermoide aparece más a menudo en los hombres y **guarda una gran relación con los antecedentes relacionados con el tabaco**. Desde el punto de vista histológico este tumor se caracteriza por la presencia de queratinización y/o puentes intercelulares. La queratinización a veces adopta la forma de perlas escamosas o células independientes con un citoplasma denso fuertemente eosinófilo (v. fig. 15-43B). Estos rasgos sobresalen en los tumores bien diferenciados, se ven con facilidad pero no están extendidos en los tumores con una diferenciación

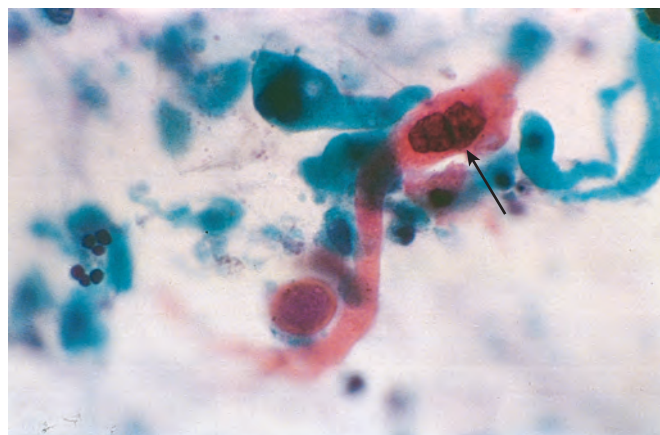


FIGURA 15-42 Diagnóstico citológico de un cáncer de pulmón. La muestra de esputo contiene una célula de un carcinoma epidermoide queratinizada y teñida de naranja, con un núcleo hiperclomático destacado (flecha). Obsérvese el tamaño de las células tumorales en comparación con los leucocitos polimorfonucleares normales en la esquina inferior izquierda.

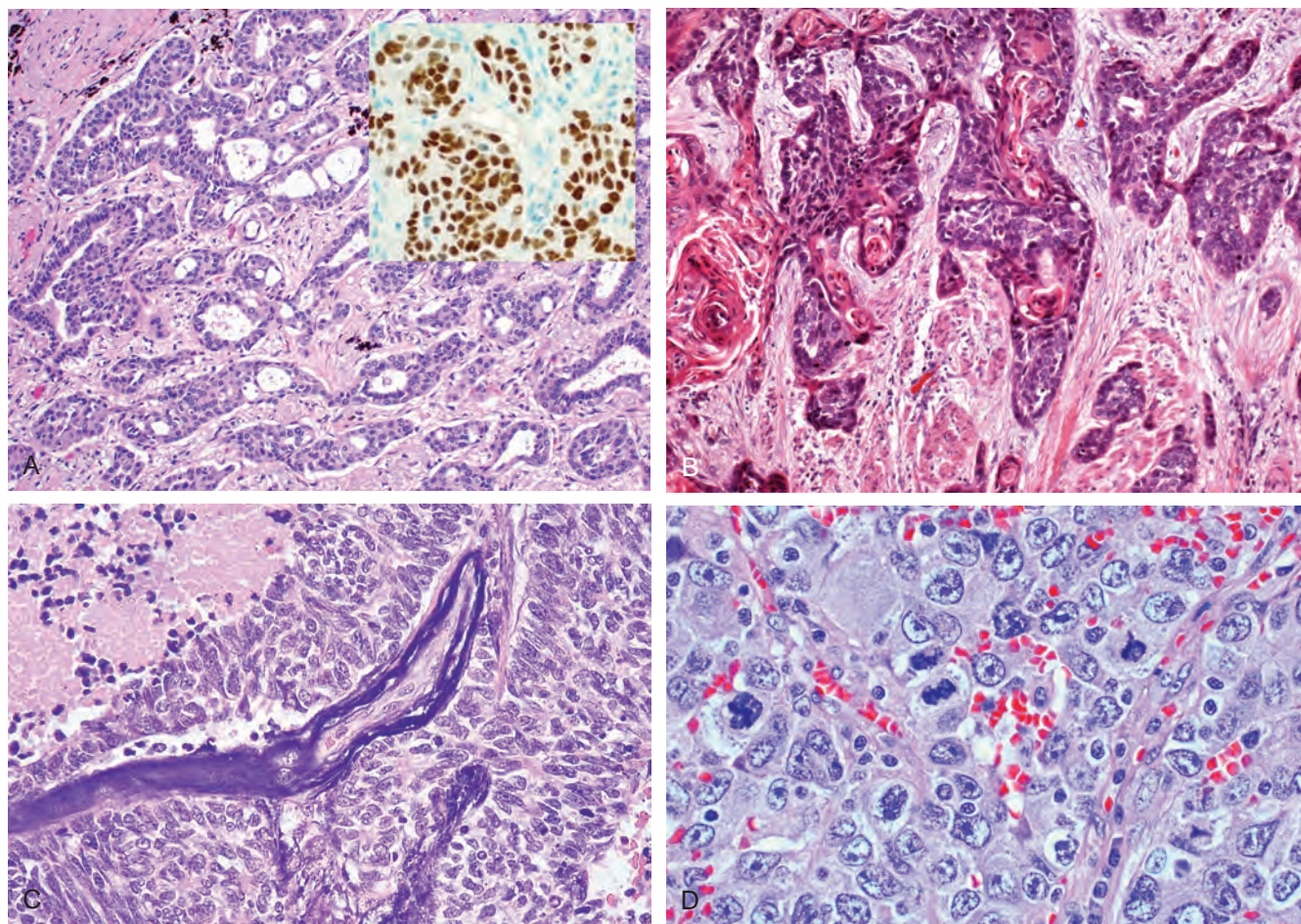


FIGURA 15-43 Variantes histológicas del carcinoma de pulmón. **A.** Adenocarcinoma productor de glándulas; *el detalle* muestra la positividad frente al factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1). **B.** Carcinoma epidermoide bien diferenciado que muestra queratinización. **C.** Carcinoma microcítico con islotes de células pequeñas muy basófilas y zonas de necrosis. **D.** Carcinoma no microcítico que ofrece células tumorales anaplásicas polimorfas sin diferenciación escamosa ni glandular.

moderada y tienen un carácter focal en los tumores poco diferenciados. La actividad mitótica es alta en estos últimos. En el pasado se observaba que la mayoría de los carcinomas epidermoides tenían un origen central a partir de bronquios segmentarios o subsegmentarios. Sin embargo, su incidencia en las zonas periféricas del pulmón está aumentando. En el epitelio bronquial adyacente a la masa tumoral puede apreciarse una metaplasia escamosa, una displasia epitelial y focos claros de un carcinoma *in situ* (v. fig. 15-40).

Los carcinomas epidermoides muestran la mayor frecuencia de mutaciones de *p53* entre todos los tipos histológicos de carcinoma de pulmón. La hiperexpresión de la proteína *p53* y, menos veces, sus mutaciones pueden preceder a la invasión. La acumulación anormal de *p53* se describe en el 10-50% de las displasias. La frecuencia y la intensidad de la inmunotinción para *p53* crecen cuando el grado de displasia es mayor, y su positividad puede comprobarse en el 60-90% de los carcinomas epidermoides *in situ*. La pérdida de la expresión proteica del gen oncosupresor *RB1* se detecta mediante inmunohistoquímica en el 15% de los carcinomas epidermoides. El inhibidor de las cinasas dependiente de ciclina *p16* (*INK4a*) está inactivado, y su producto proteico desaparece en el 65% de los tumores. En los carcinomas epidermoides se manifiestan pérdidas de múltiples alelos de

lugares en los que se alojan genes oncosupresores. Estas alteraciones, sobre todo las que afectan a 3p, 9p y 17p, pueden preceder a la invasión y descubrirse en células de los fumadores normales por su histología. La hiperexpresión de EGFR se ha identificado en el 80% de los carcinomas espinocelulares, pero pocas veces sufre una mutación. HER-2/NEU está muy expresado en el 30% de estos cánceres, pero a diferencia de lo que sucede en el cáncer de mama, la amplificación del gen no es el mecanismo subyacente.¹⁵⁷

Carcinoma microcítico. Este tumor muy maligno posee un tipo de célula peculiar. Las células epiteliales son relativamente pequeñas, con poco citoplasma, límites celulares mal delimitados, una cromatina nuclear granular fina (patrón en sal y pimienta) y nucléolos imperceptibles o ausentes (v. fig. 15-43C). Las células son redondas, ovaladas o fusiformes, y el amoldamiento nuclear sobresaliente. No existe ningún tamaño tajante para las células tumorales, pero en general son menores que tres linfocitos pequeños en reposo. El número de mitosis es elevado. Las células crecen en agregados que no exhiben una organización glandular ni escamosa. La necrosis es habitual y muchas veces extensa. Muchas veces hay una tinción basófila de las paredes vasculares debida a la incrustación por el ADN de las células tumorales necróticas (efecto Azzopardi). Todos los carcinomas microcíticos son de alto grado. No se conoce

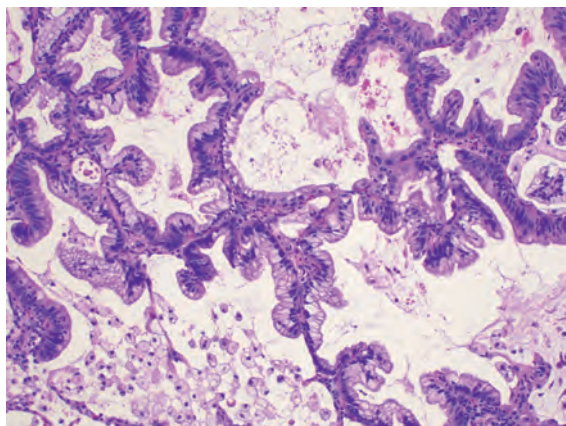


FIGURA 15-44 Carcinoma bronquioloalveolar de subtipo mucinoso, con su crecimiento característico a lo largo de los tabiques alveolares preexistentes, sin invasión.

más que una variante: el carcinoma microcítico combinado, en el que hay una mezcla de carcinoma microcítico más cualquier otro componente no microcítico, como el carcinoma neuroendocrino no microcítico y el sarcoma.

En dos tercios de los casos el microscopio electrónico muestra gránulos de neurosecreción con un núcleo denso, cuyo diámetro mide unos 100 nm. Estos gránulos son similares a los observados en las células neuroendocrinas presentes a lo largo del epitelio bronquial, sobre todo en el feto y en el recién nacido. Aunque sea inconfundible, no hace falta recurrir a esta técnica para hacer el diagnóstico. La existencia de gránulos neurosecretorios, la capacidad de algunos de estos tumores para segregar hormonas polipeptídicas y la presencia de marcadores neuroendocrinos como cromogranina, sinaptofisina y CD57 (en el 75% de los casos), así como una sustancia parecida a la hormona paratiroidea y otros productos activos desde el punto de vista hormonal sugieren la procedencia de este tumor a partir de células progenitoras neuroendocrinas pertenecientes al epitelio bronquial de revestimiento. Este tipo de cáncer de pulmón está relacionado más a menudo con la producción ectópica de hormonas (lo que se comenta más adelante).

Los carcinomas microcíticos guardan una fuerte relación con el consumo de cigarrillos; nada más que el 1%, aproximadamente, afectan a personas que no fuman. Pueden originarse en los bronquios principales o en la periferia del pulmón. No existe una fase preinvasora conocida ni de carcinoma *in situ*. Son los tumores pulmonares más malignos, metastatizan de forma amplia y prácticamente son incurables por medios quirúrgicos.

Los genes oncosupresores *p53* y *RB1* presentan frecuentes mutaciones (del 50 al 80% y del 80 al 100% de los carcinomas microcíticos, respectivamente). La inmunohistoquímica pone de manifiesto unas concentraciones altas de la proteína antiapoptótica BCL2 en el 90% de los tumores, por contraposición a la baja frecuencia de la expresión de la proteína proapoptótica BAX.

Carcinoma no microcítico. Se trata de un tumor epitelial maligno indiferenciado que carece de los rasgos citológicos propios del carcinoma microcítico y de diferenciación glandular o escamosa. Las células tienen específicamente unos núcleos grandes, nucléolos destacados y una cantidad moderada de citoplasma

(v. fig. 15-43D). Los carcinomas no microcíticos probablemente representen carcinomas epidermoides y adenocarcinomas tan indiferenciados que ya no se pueden reconocer con el microscopio óptico. Sin embargo, a escala ultraestructural es habitual una mínima diferenciación glandular o escamosa. Una variante histológica es el carcinoma neuroendocrino no microcítico. Se le identifica por características como los patrones de nidos organoides, trabeculares, en rosetas y en empalizada. Estos atributos hacen pensar en una diferenciación neuroendocrina, que puede confirmarse mediante inmunohistoquímica o con el microscopio electrónico. Este tumor presenta los mismos cambios moleculares que el carcinoma microcítico.

Carcinoma combinado. Más o menos el 10% de todos los carcinomas de pulmón manifiestan una histología combinada que contiene dos de los tipos anteriores como mínimo.

Alteraciones clínico-patológicas secundarias. Los carcinomas de pulmón provocan unos cambios anatómicos correspondientes en el parénquima pulmonar distal al punto de afectación bronquial. **La obstrucción parcial puede determinar un acusado enfisema focal; si es total da lugar a una atelectasia.** Las alteraciones en el drenaje de las vías respiratorias son una causa corriente de **bronquitis supurativa o ulcerosa grave o de bronquiectasias.** Los **abscesos pulmonares** a veces atraen la atención hacia un carcinoma asintomático que haya puesto en marcha la supuración prolongada. La compresión o la invasión de la vena cava superior puede generar una congestión venosa y un edema en la cabeza y en la extremidad superior, y a la larga un problema circulatorio: el **síndrome de la vena cava superior**. La extensión hasta los sacos pericárdico o pleural provocan **pericarditis** (v. capítulo 12) o **pleuritis** con derrames abundantes.

Estadificación. Un sistema TNM uniforme para la estadificación del cáncer según su extensión anatómica en el momento de realizar el diagnóstico resulta sumamente útil, sobre todo para comparar los resultados terapéuticos procedentes de diferentes centros (tabla 15-11).

Evolución clínica. El cáncer de pulmón es una de las neoplasias más graduales e invasoras dentro del reino de la oncología. En las

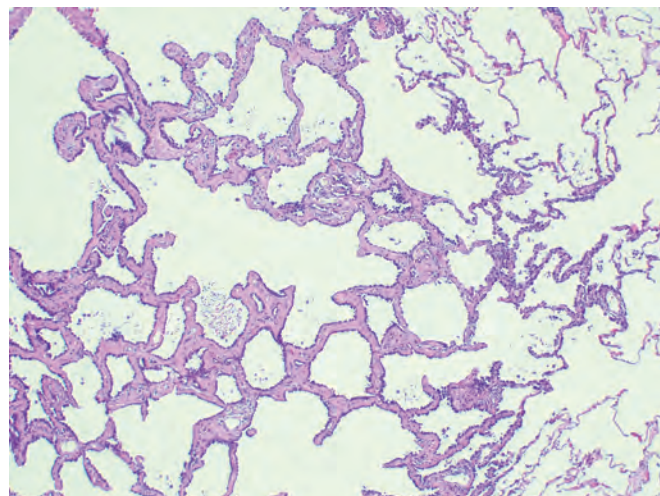


FIGURA 15-45 Hiperplasia adenomatosa atípica con epitelio cúbico y una ligera fibrosis intersticial.

TABLA 15-11 Sistema internacional de estadificación para el cáncer de pulmón

T1	Tumor menor de 3 cm sin afectación pleural ni del tronco del bronquio principal (T1a, <2 cm; T1b, 2-3 cm)
T2	Tumor de 3-7 cm o afectación del tronco del bronquio principal a 2 cm de la carina, de la pleura visceral o atelectasia lobular (T2a, 3-5 cm; T2b, 5-7 cm)
T3	Tumor >7 cm o afectación de la pared torácica (contando los tumores del surco superior), el diafragma, la pleura mediastínica, el pericardio, el tronco del bronquio principal a 2 cm de la carina o atelectasia pulmonar total o nódulo(s) tumoral(es) independiente(s) en el mismo lóbulo
T4	Tumor con invasión del mediastino, el corazón, los grandes vasos, la tráquea, el esófago, los cuerpos vertebrales o la carina, o nódulos tumorales independientes en un lóbulo diferente del mismo lado
N0	Ausencia de metástasis demostrables en los ganglios linfáticos regionales
N1	Afectación ganglionar hiliar o peribronquial en el mismo lado
N2	Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos o subcarinales del mismo lado
N3	Metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos o hiliares contralaterales, el escaleno del mismo lado o contralateral, o ganglios linfáticos supraclaviculares
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia (M1a, nódulo tumoral independiente en el lóbulo contralateral o nódulos pleurales o derrame pleural maligno; M1b, metástasis a distancia)

AGRUPAMIENTO POR ESTADIOS

Estadio Ia	T1	N0	M0
Estadio Ib	T2	N0	M0
Estadio IIa	T1	N1	M0
Estadio IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIa	T1-3	N2	M0
	T3	N1	M0
Estadio IIIb	Cualquier T	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Adaptado de Goldstraw P, et al: The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. J Thorac Oncol 2:706, 2007.

circunstancias más habituales, se descubre en pacientes de 50 a 60 años cuyos síntomas llevan varios meses de duración. *Los principales motivos de consulta son la tos (75%), el adelgazamiento (40%), el dolor torácico (40%) y la disnea (20%).* En la tabla 15-12 se recogen parte de las manifestaciones locales más habituales del cáncer de pulmón y sus bases clínico-patológicas. No es nada raro descubrir el tumor por su diseminación secundaria durante el curso de una investigación en torno a una aparente neoplasia primaria en otro punto. Por definición, los carcinomas bronquioloalveolares no son tumores invasores ni metastatizan; si no se resecan, matan al paciente por asfixia.

Las perspectivas son malas para la mayoría de los pacientes con carcinoma de pulmón. Pese a todo el empeño puesto en el diagnóstico precoz mediante las exploraciones radiográficas frecuentes del tórax, el examen citológico del esputo y los lavados o cepillados bronquiales, así como los numerosos avances de la cirugía torácica, la radioterapia y la quimioterapia, la supervivencia global al cabo de 5 años sólo es del 15%. En muchos grandes hospitales no llegan al 20-30% los pacientes con cáncer de pulmón que tienen lesiones suficientemente circunscritas como permitir siquiera su resección. *Por regla general, el adenocarcinoma y los patrones espinocelulares tienden a permanecer localizados más tiempo y tienen un pronóstico algo mejor que los cán-*

ceres indiferenciados, que suelen ser ya avanzados en el momento de su detección. Las cifras de supervivencia son del 48% para los casos descubiertos cuando la enfermedad aún se encuentra limitada. Sólo el 15% de los cánceres de pulmón se diagnostican en esta etapa incipiente, y algunos pueden curarse mediante una lobulectomía o una neumonectomía. Las etapas tardías de este proceso suelen tratarse con quimioterapia y/o radioterapia paliativa. El tratamiento con inhibidores del EGFR para los pacientes con un adenocarcinoma y mutaciones activadoras en EGFR prolonga la supervivencia. Muchos tumores que recidivan presentan nuevas mutaciones que generan resistencia a estos inhibidores, lo que demuestra que estos fármacos están «dando» en el blanco. Por el contrario, las mutaciones activadoras de KRAS parecen asociadas a un peor pronóstico, con independencia de su tratamiento, en una enfermedad ya nefasta de por sí. Sin adoptar ninguna medida, el plazo de supervivencia en los pacientes con un carcinoma microcítico es de 6 a 17 semanas. Este cáncer resulta especialmente sensible a la radioterapia y a la quimioterapia, y en algunos centros se ha descrito la posibilidad de alcanzar unas cifras de curación del 15 al 25% en una enfermedad limitada. La mayoría de los pacientes presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. Por tanto, incluso con tratamiento la supervivencia media tras el diagnóstico sólo es de 1 año, aproximadamente.

Síndromes paraneoplásicos. El carcinoma de pulmón puede estar vinculado a varios síndromes paraneoplásicos¹⁵⁸ (v. capítulo 7), algunos de los cuales llegan a preceder a la aparición de una lesión pulmonar detectable. Las hormonas o los factores pseudohormonales elaborados son los siguientes:

- *Hormona antidiurética (ADH)* o vasopresina, que induce una hiponatremia debido a la secreción inadecuada de ADH
- *Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)* o corticotropina, que genera el síndrome de Cushing
- *Hormona paratiroidea, péptido relacionado con la hormona paratiroidea, prostaglandina E y ciertas citocinas*, implicadas en todos los casos en la hipercalcemia que se ve a menudo con el cáncer de pulmón

TABLA 15-12 Efectos locales de la extensión de un tumor pulmonar

Característica clínica	Base clínico-patológica
Neumonía, absceso, atelectasia lobular	Obstrucción tumoral de las vías respiratorias
Neumonía lipoidea	Obstrucción tumoral; acumulación de lípidos celulares en macrófagos espumosos
Derrame pleural	Extensión tumoral hasta la pleura
Ronquera	Invasión del nervio laríngeo recurrente
Disfagia	Invasión esofágica
Parálisis diafragmática	Invasión del nervio frénico
Destrucción de las costillas	Invasión de la pared torácica
Síndrome de la VCS	Compresión de la VCS por el tumor
Síndrome de Horner	Invasión de los ganglios simpáticos
Pericarditis, taponamiento	Afectación pericárdica

VCS, vena cava superior.

- *Calcitonina*, que produce hipocalcemia
- *Gonadotropinas*, que dan lugar a una ginecomastia
- *Serotonina y bradisinina*, ligadas al síndrome carcinoide

La incidencia de los síndromes relacionados con estos factores y que tienen alguna importancia clínica oscila entre el 1 y el 10% de todos los pacientes con cáncer de pulmón, aunque una proporción mucho más alta manifiesta una elevación en las concentraciones séricas de estas hormonas peptídicas (y de otras). Cualquiera de los tipos histológicos tumorales puede sintetizar alguna de las hormonas en determinadas ocasiones, pero entre los que originan *ACTH* y *ADH* predominan los carcinomas microcíticos, mientras que los que causan hipercalemia sobre todo son tumores epidermoides. El síndrome carcinoide es más frecuente en los tumores carcinoides –descritos más adelante– y sólo pocas veces se asocia a un carcinoma microcítico. Sin embargo, este último es mucho más habitual; así pues, en conjunto resulta mucho más probable encontrar un síndrome carcinoide en estos pacientes.

Otras manifestaciones sistémicas del carcinoma pulmonar son el *síndrome miasténico de Eaton-Lambert* (v. capítulo 27), en el que la debilidad muscular está causada por autoanticuerpos (tal vez inducidos por los canales iónicos tumorales) dirigidos contra el canal de calcio neuronal,¹⁵⁸ una *neuropatía periférica*, en general de carácter sensitivo puro; alteraciones cutáneas, como la *acantosis pigmentaria* (capítulo 25); problemas sanguíneos, como las *reacciones leucemoides*; y, por último, una anomalía peculiar del tejido conjuntivo llamada *osteoartritis pulmonar hipertrófica*, asociada a acropaquias de los dedos de la mano.

Los carcinomas pulmonares apicales situados en el surco pulmonar superior tienden a invadir las estructuras nerviosas que rodean a la tráquea, como el plexo simpático cervical, y determinan todo un grupo de signos clínicos entre los que figura un dolor intenso en la distribución del nervio cubital y un *síndrome de Horner* (enoftalmos, ptosis, miosis y anhidrosis) en el mismo lado de la lesión. Tales procesos también reciben el nombre de *tumores de Pancoast*.

PROLIFERACIONES Y TUMORES NEUROENDOCRINOS

El pulmón normal contiene células neuroendocrinas en el interior de su epitelio de forma aislada o en grupos, los cuerpos neuroepiteliales. Mientras que prácticamente todas las hiperplasias de las células neuroendocrinas pulmonares son secundarias a una fibrosis y/o inflamación de las vías respiratorias, un trastorno infrecuente

denominado hiperplasia de células neuroendocrinas pulmonares idiopática difusa parece ser el precursor de la aparición de múltiples tumores y carcinoides típicos o atípicos.

Las neoplasias pulmonares de células neuroendocrinas incluyen los tumores benignos, pequeños nidos hiperplásicos intrascendentes de células neuroendocrinas observados en zonas de cicatrización o de inflamación crónica; los *carcinoides*; y el (ya explicado) carcinoma microcítico muy maligno y el carcinoma neuroendocrino no microcítico de pulmón. Los tumores neuroendocrinos se clasifican por separado, ya que existen diferencias considerables entre ellos en cuanto a su incidencia, sus características clínicas, epidemiológicas, histológicas y moleculares, y su supervivencia. Por ejemplo, a diferencia de los carcinomas neuroendocrinos microcíticos y no microcíticos, los carcinoides típicos y atípicos pueden afectar a pacientes con una neoplasia endocrina múltiple de tipo 1. Fíjese también en que la diferenciación neuroendocrina puede ponerse de manifiesto mediante inmunohistoquímica en el 10-20% de los carcinomas pulmonares sin rasgos morfológicos neuroendocrinos con el microscopio óptico, aspecto cuya trascendencia clínica resulta dudosa.

Tumores carcinoides. Los tumores carcinoides representan del 1 al 5% de todos los tumores pulmonares. La mayoría de los pacientes que los sufren no han cumplido 40 años, y su incidencia es equivalente para ambos sexos. Alrededor del 20 al 40% de los pacientes no fuman. Los tumores carcinoides son neoplasias epiteliales malignas de bajo grado que se subclasifican como *carcinoides típicos* y *atípicos*. Los carcinoides típicos no presentan mutaciones de *p53* ni alteraciones en la expresión de *BCL2* y *BAX*, mientras que los atípicos muestran estos cambios en el 20-40% y en el 10-20% de los casos, respectivamente. Algunos carcinoides también manifiestan la desaparición de la heterocigosidad en 3p, 13q14 (*RB1*), 9p y 5q22, que están presentes en todos los tumores neuroendocrinos con una frecuencia creciente desde los carcinoides típicos a los atípicos, el carcinoma neuroendocrino no microcítico y el microcítico.

Morfología. Los carcinoides pueden tener un origen central o ser periféricos. En su examen macroscópico, los tumores centrales crecen como masas digitiformes o polipoides esféricas que suelen sobresalir hacia la luz bronquial, y en general están revestidos por una mucosa indemne (fig. 15-46A). Pocas veces superan los 3 a 4 cm de diámetro. La mayor

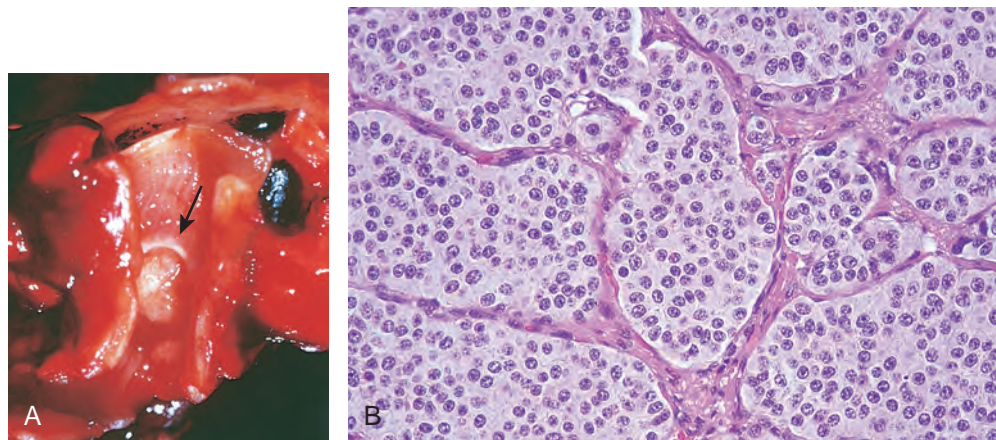


FIGURA 15-46 Carcinoide bronquial. **A.** Crecimiento de un carcinoide como una masa esférica y pálida (flecha) que sobresale hacia la luz del bronquio. **B.** Aspecto histológico, que pone de manifiesto unos núcleos pequeños, uniformes y redondeados, con una cantidad moderada de citoplasma. (Por cortesía del Dr. Thomas Krausz, Department of Pathology, The University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, IL.)

parte de estos tumores se limitan al tronco de los bronquios principales. Sin embargo, otros producen unas masas intraluminales pequeñas, pero en algún lugar atraviesan la pared bronquial para diseminarse por el tejido peribronquial y formar la denominada **lesión en botón de cuello de camisa**. Los tumores periféricos son sólidos y nodulares. La extensión hacia los ganglios linfáticos locales en el momento de la resección es más probable en los carcinoides atípicos.

Desde el punto de vista histológico, el tumor está compuesto por grupos de células organoides, trabeculares, en empalizada, acintados o en roseta, separados por un estroma fibrovascular delicado. En común con las lesiones del tubo digestivo, cada célula es bastante regular y tiene núcleos redondos uniformes y una cantidad moderada de citoplasma eosinófilo (fig. 15-46B). Los carcinoides típicos presentan menos de 2 mitosis por cada 10 campos de gran aumento y carecen de necrosis, mientras que los atípicos tienen entre 2 y 10 mitosis por 10 campos de gran aumento y/o focos de necrosis.¹⁵⁹ Estos carcinoides atípicos también manifiestan un mayor pleomorfismo, sus nucléolos son más destacados y es más probable que crezcan de modo desorganizado e invadan los linfáticos. Con microscopio electrónico, las células exhiben los gránulos de núcleo denso característicos de otros tumores neuroendocrinos, y por inmunohistoquímica se descubre que contienen serotonina, enolasa específica de las neuronas, bombesina, calcitonina u otros péptidos.

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas de los carcinoides bronquiales derivan de su crecimiento intraluminal, su capacidad para metastatizar y la propiedad de algunas lesiones de elaborar aminas vasoactivas. La tos persistente, la *hemoptisis*, la alteración del drenaje de las vías respiratorias por *infecciones secundarias*, las *bronquiectasias*, el *enfisema* y la *atelectasia* son secundarios al crecimiento intraluminal de estas lesiones.

Más interesantes, pese a su rareza, son las lesiones funcionantes capaces de producir el síndrome carcinoide clásico, es decir, crisis intermitentes de diarrea, rubefacción y cianosis. En conjunto, la mayor parte de los carcinoides bronquiales carecen de actividad secretora y no metastatizan hacia zonas alejadas, sino que siguen un curso relativamente benigno durante largos períodos y, por lo tanto, son susceptibles de resección. Las supervivencias descritas al cabo de 5-10 años son del 87 y el 87% para los carcinoides típicos, el 56 y el 35% para los carcinoides atípicos, el 27 y el 9% para los carcinomas neuroendocrinos no microcíticos, y el 9 y el 5% para el carcinoma microcítico, respectivamente.¹⁵⁹

OTROS TUMORES

Pueden producirse lesiones complejas correspondientes a tumores mesenquimatosos benignos y malignos, como tumores miofibroblásticos inflamatorios, fibromas, fibrosarcomas, linfangioleiomiomatosis, leiomiomas, leiomiomasarcomas, lipomas, hemangiomas, hemangiopericitomas y condromas, pero son infrecuentes. Los tumores hematopoyéticos benignos y malignos, similares a los descritos en otros órganos, también pueden afectar al pulmón, bien como lesiones aisladas o, de forma mucho más frecuente, como parte de un trastorno generalizado. Entre ellos se incluyen las histiocitosis de células de Langerhans, los linfomas Hodgkin y no hodgkiniano, las granulomatosis linfomatoides, un linfoma de linfocitos B positivo para VEB poco frecuente y el linfoma B de bajo grado de la zona marginal del tejido linfoide asociado a las mucosas (v. capítulo 13).

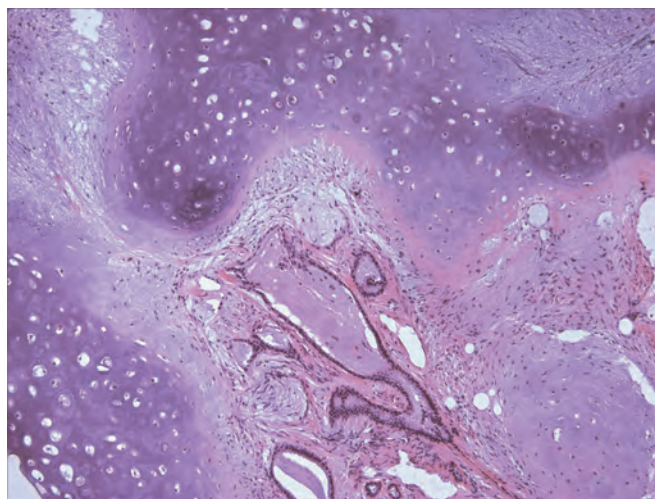


FIGURA 15-47 Hamartoma pulmonar. Se reconocen islotes de cartílago y epitelio respiratorio atrapado. (Por cortesía del Dr. Justine A. Barletta, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

El *hamartoma pulmonar* es una lesión relativamente frecuente que en general se descubre de forma incidental, como un foco redondeado de opacidad radiológica (*lesión numular*) en una radiografía de tórax convencional. La mayor parte de estos tumores son periféricos, solitarios, miden menos de 3-4 cm de diámetro y están bien delimitados. Los hamartomas pulmonares se corresponden con nódulos de tejido conjuntivo atravesados por hendiduras epiteliales. El cartílago es el tejido conjuntivo más frecuente, pero también se puede encontrar tejido fibroso celular y grasa. Las hendiduras epiteliales se revisten de epitelio cilíndrico ciliado o no ciliado y posiblemente se producen por el atrapamiento del epitelio respiratorio (fig. 15-47). El término tradicional *hamartoma* se conserva para esta lesión, aunque diversos rasgos sugieren que se trata de una neoplasia más que de una malformación; entre otros: su rareza en la infancia, el aumento de la incidencia con la edad y la identificación de aberraciones cromosómicas que afectan a 6p21 o 12q14-q15, lo que indica un carácter clonal.¹³⁸

El *tumor miofibroblástico inflamatorio*, aunque infrecuente, es más habitual en niños con una frecuencia similar en varones y mujeres. Los síntomas de presentación incluyen tos, fiebre, dolor torácico y hemoptisis, aunque puede ser asintomático. Los estudios radiológicos muestran una masa solitaria (en raras ocasiones múltiple), redondeada y bien definida, en general periférica con depósitos de calcio en un 25% de los casos. A nivel macroscópico se trata de una lesión firme, de 3-10 cm de diámetro y blanquecina-grisácea. A nivel microscópico se produce una proliferación de miofibroblastos y fibroblastos fusiformes, linfocitos, células plasmáticas y fibrosis periférica. El gen de la cinasa del linfoma anaplásico (*ALK*) situado en 2p23 se ha relacionado con la patogenia de este tumor.

Los *tumores mediastínicos* pueden originarse en estructuras mediastínicas o corresponder a metástasis de origen pulmonar o de otros órganos. Pueden infiltrar o comprimir los pulmones. La tabla 15-13 enumera los tumores más frecuentes de los distintos compartimentos del mediastino. Los tipos de tumores específicos se analizan en detalle en las correspondientes secciones de esta obra.

TUMORES METASTÁSICOS

El pulmón es el asiento más frecuente de tumores metastásicos. Los carcinomas y los sarcomas de cualquier origen pueden alcanzar los

TABLA 15-13 Tumores mediastínicos y otras masas

MEDIASTINO SUPERIOR

Linfoma
Timoma
Lesiones tiroideas
Carcinoma metastásico
Tumores de paratiroides

MEDIASTINO ANTERIOR

Timoma
Teratoma
Linfoma
Lesiones tiroideas
Tumores de paratiroides

MEDIASTINO POSTERIOR

Tumores neurógenos (schwanoma, neurofibroma)
Linfoma
Hernia gastroentérica

MEDIASTINO MEDIO

Quiste broncogénico
Quiste pericárdico
Linfoma

pulmones a través de la sangre o los linfáticos o por continuidad directa. El crecimiento de un tumor contiguo en el pulmón se observa en los carcinomas de esófago y los linfomas mediastínicos.

Morfología. El patrón del crecimiento metastásico dentro de los pulmones es bastante variable. En los casos típicos se reconocen múltiples nódulos delimitados (lesiones en bala de cañón) por todos los lóbulos, sobre todo en la periferia (fig. 15-48). Otros posibles patrones son nódulos solitarios, lesiones endobronquiales o pleurales, consolidación neumónica y mezclas de los anteriores. Se pueden encontrar focos de crecimiento lepidico similares al carcinoma bronquioloalveolar en los carcinomas metastásicos, que se pueden asociar a cualquiera de los demás patrones descritos antes.

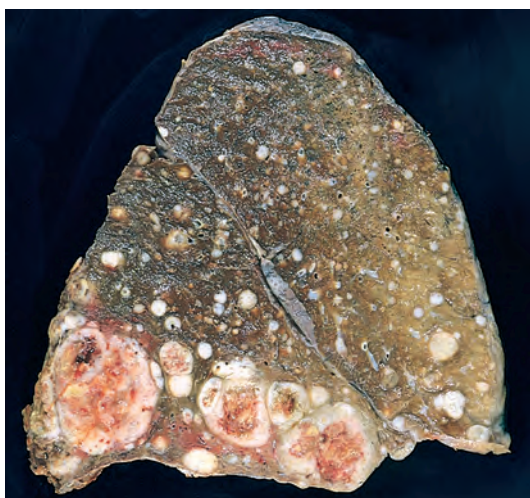


FIGURA 15-48 Numerosas metástasis de un carcinoma renal en el pulmón. (Por cortesía de la Dra. Michelle Mantel, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Pleura

Las alteraciones anatomopatológicas de la pleura suelen ser complicaciones secundarias de una patología de base. Las infecciones secundarias y las adherencias pleurales son especialmente frecuentes en las autopsias. Los trastornos pleurales primarios más importantes son: 1) infecciones bacterianas intrapleurales primarias que indican una siembra de este espacio como foco aislado en el curso de una bacteriemia transitoria, y 2) una neoplasia primaria pleural: el mesotelioma (que se comenta más adelante).

DERRAME PLEURAL

El derrame pleural es una manifestación frecuente de las enfermedades pleurales primarias y secundarias, que pueden ser inflamatorias o no. En condiciones normales la superficie pleural se lubrica gracias a no más de 15 ml de un líquido seroso claro relativamente acelular. La acumulación de líquido pleural se produce en los siguientes procesos:

- Aumento de la presión hidrostática, como sucede en la insuficiencia cardíaca congestiva
- Aumento de la permeabilidad vascular, como en la neumonía
- Menor presión osmótica, como en el síndrome nefrótico
- Aumento de la presión negativa intrapleural, como en la atelectasia
- Reducción del drenaje linfático, como en la carcinomatosis mediastínica

Derrames pleurales inflamatorios

Las *pleuritis serosas*, *serofibrinosas* y *fibrinosas* se deben todas a los mismos procesos básicos. Los exudados fibrinosos suelen reflejar una reacción exudativa más intensa y tardía que, en una fase evolutiva previa, podría haberse manifestado como un exudado seroso o serofibrinoso.

Las causas más habituales de pleuritis son las enfermedades inflamatorias de los pulmones, como la tuberculosis, la neumonía, los infartos pulmonares, el absceso de pulmón y las bronquiectasias. La artritis reumatoide, el lupus eritematoso diseminado, la hiperuremia, las infecciones sistémicas difusas, otros trastornos generalizados y la afectación metastásica de la pleura también pueden provocar una pleuritis serosa o serofibrinosa. Las radiaciones empleadas en los tratamientos contra los tumores de pulmón o de mediastino a menudo generan una pleuritis serofibrinosa. En la mayoría de los casos, la reacción serofibrinosa sólo es mínima y el exudado líquido se reabsorbe con resolución u organización del componente fibrinoso. La acumulación de grandes cantidades de líquido puede invadir el suficiente espacio pulmonar como para ocasionar dificultad respiratoria.

Un exudado pleural purulento (*empiema*) se suele producir por la siembra bacteriana o micótica del espacio pleural. Lo más frecuente es que este fenómeno se relacione con la propagación por contigüidad de los microorganismos a partir de una infección intrapulmonar, pero a veces sucede por diseminación linfática o hematogénica desde una fuente de origen más alejada. Más raro es que una infección situada por debajo del diafragma, como un absceso subdiafragmático o hepático, se extienda por continuidad a través de este músculo hacia los espacios pleurales, sobre todo en el lado derecho.

El empiema se caracteriza por la presencia de pus cremoso, loculado de color amarillo verdoso, combinado con masas de neutrófilos mezclados con otros leucocitos. Aunque el empiema pueda acumularse en grandes volúmenes (hasta 500-1.000 ml), en general su cantidad es

pequeña, y el pus queda circunscrito. El empiema se puede resolver, pero esta evolución es menos habitual que la organización del exudado, con formación de adherencias fibrosas densas y fuertes que con frecuencia obliteran el espacio pleural o rodean a los pulmones; en cualquier caso, esto puede limitar seriamente la expansión pulmonar.

La *pleuritis hemorrágica* auténtica manifestada por unos exudados inflamatorios sanguíneos es poco frecuente y aparece en las diátesis hemorrágicas, rickettsiosis y en la afectación neoplásica de la cavidad pleural. Hay que distinguir el exudado sanguíneo del hemotórax (que se explica más adelante). Cuando se encuentra una pleuritis hemorrágica, habría que efectuar una búsqueda atenta para localizar la presencia de células tumorales exfoliadas.

Derrames pleurales no inflamatorios

Las acumulaciones no inflamatorias de un líquido seroso en el interior de las cavidades pleurales reciben el nombre de *hidrotórax*. Su aspecto es transparente y de color pajizo. El hidrotórax puede ser unilateral o bilateral, según su causa subyacente. La más habitual es la insuficiencia cardíaca y por esta razón suele ir acompañado por congestión pulmonar y edema. A veces se reúnen trasudados en cualquier otra enfermedad sistémica asociada a un edema generalizado y, por lo tanto, se describen en la insuficiencia renal y en la cirrosis hepática.

La salida de la sangre hacia la cavidad pleural se denomina *hemotórax*. Casi siempre es una complicación mortal de la rotura de un aneurisma aórtico o de un traumatismo vascular, o puede darse en el postoperatorio. El hemotórax puro es fácil de identificar debido a los grandes coágulos que acompañan al componente líquido de la sangre.

El *quilotórax* es una acumulación de un líquido lechoso en la cavidad pleural, en general de origen linfático. El quilo es de color blanco lechoso porque contiene grasas emulsionadas en partículas finas. Lo más frecuente es que el quilotórax esté originado por un traumatismo en el conducto torácico o una obstrucción que rompe de manera secundaria los conductos linfáticos principales. Este trastorno aparece en procesos malignos originados en la cavidad torácica que acaban por obstruir dichos conductos. Los cánceres más alejados pueden metastatizar a través de los linfáticos y crecer en el interior del conducto linfático derecho o del conducto torácico hasta producir su obstrucción.

NEUMOTÓRAX

El *neumotórax* designa la presencia de aire o de gas en las cavidades pleurales y su origen puede ser espontáneo, traumático o terapéutico. El neumotórax espontáneo es una posible complicación de cualquier forma de neumopatía que rompa un alvéolo. La cavidad de un absceso que comunique directamente con el espacio pleural o con el tejido intersticial del pulmón también puede dar lugar a la salida de aire. En esta última circunstancia, el aire va a disecar a través del parénquima pulmonar o hacia atrás al mediastino (enfisema intersticial), para acabar por entrar en la cavidad pleural. *Lo más habitual es que el neumotórax esté relacionado con un enfisema, con el asma y con la tuberculosis.* El neumotórax traumático suele estar causado por una lesión perforante de la pared torácica, pero a veces el impacto penetra en el pulmón y abre así dos caminos para la acumulación de aire dentro de los espacios pleurales. La reabsorción se produce lentamente en el caso del neumotórax espontáneo y traumático, siempre que la comunicación primitiva se selle.

De los diversos tipos de neumotórax, el que acapara una mayor atención clínica es el denominado *neumotórax idiopático espontáneo*. Esta entidad se da en personas relativamente jóvenes, parece deberse

a la rotura de pequeñas bullas subpleurales de situación periférica y en general apical, y suele ceder espontáneamente con la reabsorción del aire. Las crisis de repetición son habituales y pueden resultar bastante incapacitantes.

El neumotórax alcanza tanta trascendencia clínica como la acumulación de líquido en los pulmones debido a que también provoca una compresión, un colapso y una atelectasia de este órgano y puede ser el responsable de una notable dificultad respiratoria. A veces la atelectasia pulmonar es importante. Cuando el defecto actúa como una válvula que permite la entrada de aire durante la inspiración, pero impide su salida durante la espiración, se comporta efectivamente como una bomba, lo que da lugar a las presiones cada vez mayores de un *neumotórax a tensión*, que pueden bastar para comprimir las estructuras mediastínicas vitales y el pulmón contralateral.

TUMORES PLEURALES

La pleura puede verse afectada por tumores primarios o secundarios. La afectación metastásica secundaria es mucho más frecuente que los tumores primarios. Las metástasis malignas más frecuentes proceden de neoplasias primarias del pulmón y la mama. Aparte de estos cánceres, las neoplasias malignas de cualquier órgano del cuerpo pueden propagarse hasta los espacios pleurales. Por ejemplo, los carcinomas de ovario tienden a ocasionar implantes generalizados en las cavidades torácica y abdominal. En la mayoría de los procesos metastásicos, a continuación hay un derrame seroso o serosanguinolento, que a menudo contiene células neoplásicas. Por esta razón, el estudio citológico atento del sedimento cobra un valor diagnóstico considerable.

Tumor fibroso solitario

El tumor fibroso solitario, antiguamente llamado «mesotelioma benigno» o «mesotelioma fibroso benigno» en la pleura y «fibroma» en el pulmón, en la actualidad se considera un tumor de partes blandas con tendencia a originarse en la pleura y, menos veces, en el pulmón, así como en otros lugares. El tumor suele estar fijo a la superficie pleural por un pedículo.¹⁶⁰ Puede ser pequeño (1 a 2 cm de diámetro) o llegar a alcanzar unas dimensiones enormes, pero tiende a permanecer limitado a la superficie del pulmón (fig. 15-49). A nivel macroscópico, consta de tejido fibroso denso con quistes



FIGURA 15-49 Tumor fibroso solitario. La superficie de corte es sólida con un aspecto arremolinado. (Por cortesía del Dr. Justine A. Barletta, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

aislados llenos de un líquido viscoso; desde el punto de vista microscópico, el tumor muestra remolinos constituidos por fibras de reticulina y de colágeno entre las que se encuentran células fusiformes intercaladas parecidas a fibroblastos. Es raro que tenga carácter maligno, con pleomorfismo, actividad mitótica, necrosis y gran tamaño (más de 10 cm). Las células tumorales son positivas para CD34 y negativas para queratina en la inmunotinción. Este rasgo puede servir para el diagnóstico porque diferencia estas lesiones de los mesoteliomas malignos (que poseen el fenotipo opuesto). El tumor fibroso solitario no guarda relación con la exposición al amianto.

Mesotelioma maligno

Los mesoteliomas malignos del tórax se originan en la pleura visceral o parietal.^{161,162} Pese a su baja frecuencia, han adquirido una gran importancia durante los últimos años debido a su incidencia creciente entre las personas muy expuestas al amianto (v. «Neumociosis»). En las zonas costeras con industrias navieras de EE. UU. y Gran Bretaña, y en las zonas mineras de Canadá, Australia y Sudáfrica, hasta el 90% de los mesoteliomas descritos guardan relación con el amianto. El riesgo de contraer un mesotelioma a lo largo de la vida entre las personas sometidas a una exposición intensa llega al 7-10%. Existe un largo período de latencia de 25 a 45 años antes de desarrollarse el mesotelioma relacionado con el amianto, y no parece que el riesgo sea mayor entre los trabajadores que además fuman. *Esto es lo opuesto a lo que se describe en relación con el riesgo de sufrir un carcinoma pulmonar ligado al amianto, ya alto, que se ve multiplicado considerablemente por el tabaco. Por tanto, para los trabajadores del amianto (en especial los que también fumen), las posibilidades de morir por un carcinoma pulmonar superan con mucho a las posibilidades de padecer un mesotelioma.*

Los cuerpos de amianto (v. fig. 15-20) aparecen en un número mayor en los pulmones de los pacientes con mesotelioma. Otro marcador de la exposición a esta sustancia, la placa de amianto, ya se ha explicado antes.

Los estudios citogenéticos han demostrado que aproximadamente entre el 60 y el 80% de los mesoteliomas malignos presentan delecio-

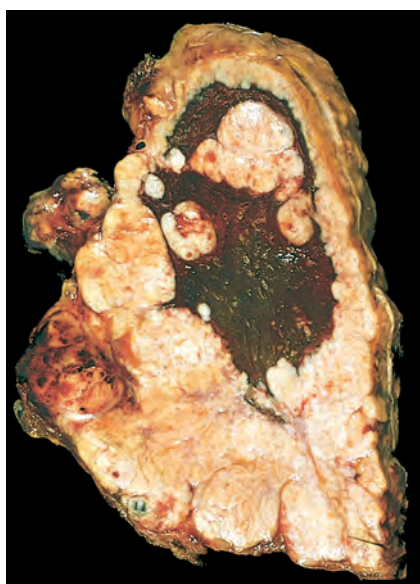


FIGURA 15-50 Mesotelioma maligno. Obsérvese el tejido tumoral pleural blanquecino firme y grueso que rodea al pulmón que se ha cortado en dos a modo de una vaina.

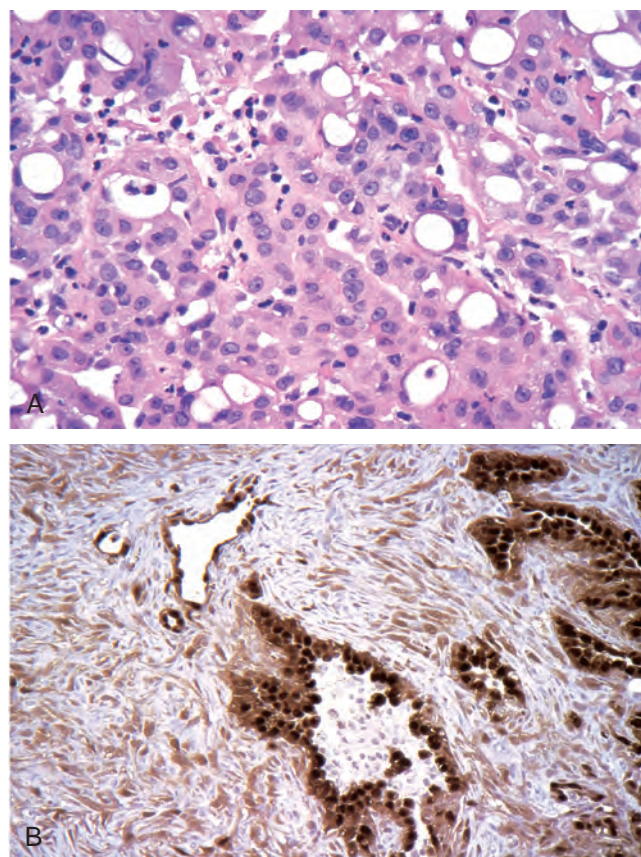


FIGURA 15-51 Variantes histológicas de mesotelioma maligno. **A.** Tipo epitelioide. **B.** Tipo mixto, teñido para calretinina (método de inmunoperoxidasa). El componente epitelial es intensamente positivo (marrón oscuro), mientras que el componente sarcomatoide se tiñe menos. (Por cortesía del Dr. Thomas Krausz, Department of Pathology, The University of Chicago, Pritzker School of Medicine, Chicago, IL.)

nes en los cromosomas 1p, 3p, 6q, 9p o 22q, y el 31% tiene mutaciones de *p16*. La frecuencia de las mutaciones de *p53* es baja, aunque la acumulación de *p53* puede detectarse por técnicas inmunohistoquímicas en el 70% de los mesoteliomas malignos. Algunos trabajos, pero no todos, han puesto de manifiesto la presencia de secuencias del ADN vírico del SV40 (virus de los simios 40) en el 60-80% de los mesoteliomas malignos pleurales y en una proporción más pequeña de los mesoteliomas peritoneales. El antígeno T del SV40 es un potente carcinógeno que se une a varios reguladores decisivos del crecimiento, como *p53* y *RB*, y los inactiva. Se sigue discutiendo sobre la participación de SV40 en la patogenia del mesotelioma.¹⁶³

Morfología. El mesotelioma maligno es una lesión difusa que se extiende ampliamente por el espacio pleural y suele asociarse a un abundante derrame pleural y a la invasión directa de las estructuras torácicas. El pulmón afectado queda rodeado por una gruesa capa de tejido tumoral blando y gelatinoso de color rosa grisáceo a modo de vaina (fig. 15-50).

A nivel microscópico, los mesoteliomas malignos pueden ser epitelioides (60%), sarcomatoides (20%) o mixtos (20%). Esto encaja con el hecho de que las células mesoteliales tienen la capacidad de diferenciarse de células de tipo epitelial o mesenquimatosas del estroma.

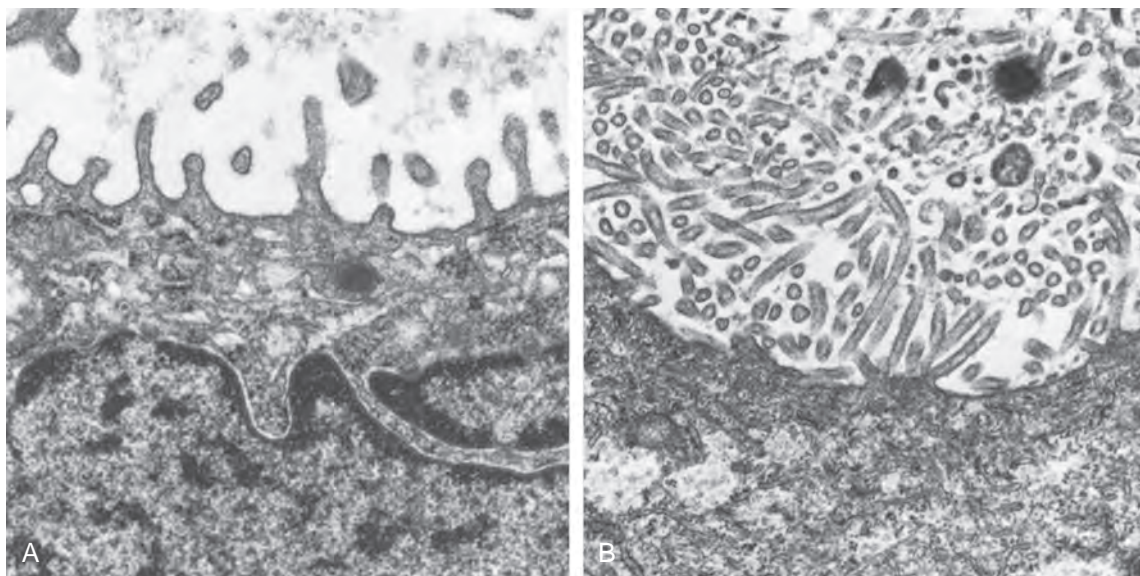


FIGURA 15-52 Rasgos ultraestructurales del adenocarcinoma pulmonar (A), caracterizado por microvellosidades cortas y rechonchas, que contrastan con las del mesotelioma (B), que tiene numerosas microvellosidades, largas y delgadas. (Por cortesía del Dr. Noel Weidner, University of California, San Francisco, School of Medicine, San Francisco, CA.)

El **tipo epitelioide** del mesotelioma está constituido por células cúbicas, cilíndricas o planas, que forman estructuras tubulares o papilares parecidas a las del adenocarcinoma (fig. 15-51A). A veces cuesta distinguir el mesotelioma epitelioide del adenocarcinoma pulmonar a nivel macroscópico e histológico. Los rasgos que apoyan un mesotelioma son los siguientes: 1) tinción positiva para los mucopolisacáridos ácidos, que queda inhibida mediante la digestión previa con hialuronidasa; 2) ausencia de tinción para el antígeno carcinoembrionario y otros antígenos glucoproteicos epiteliales, marcadores expresados en general por el adenocarcinoma; 3) tinción intensa para las proteínas de la queratina, con acentuación de la zona perinuclear en vez de la periférica; 4) tinción positiva para calretinina (fig. 15-51B), tumor de Wilms 1 (WT-1), citoqueratina 5/6 y D2-40, y 5) con el microscopio electrónico, la presencia de largas microvellosidades y abundantes tonofilamentos, pero sin raíces de las microvellosidades ni cuerpos laminares (fig. 15-52). El resultado de las tinciones especiales permite el diagnóstico en la mayoría de los casos si se interpreta en el contexto de sus datos morfológicos y clínicos. El tipo mesenquimatoso del mesotelioma aparece como un sarcoma de células fusiformes, semejante a un fibrosarcoma (**tipo sarcomatoide**). El **tipo mixto** del mesotelioma contiene los dos patrones, epitelioide y sarcomatoide (v. fig. 15-51B).

Evolución clínica. Los motivos de consulta son el dolor torácico, la disnea y, tal como se ha señalado, los derrames pleurales recidivantes. Una asbestosis (fibrosis) pulmonar simultánea sólo está presente en el 20% de las personas con mesotelioma pleural. El pulmón sufre una invasión directa y suele darse una diseminación metastásica hacia los ganglios linfáticos hiliares y, con el paso del tiempo, hacia el hígado y otros órganos alejados. El 50% de los pa-

cientes mueren en un plazo de 12 meses desde el diagnóstico y pocos son los que sobreviven más de 2 años. El tratamiento radical (neumoneumotomía radical, quimioterapia, radioterapia) parece mejorar este mal pronóstico en algunos pacientes con mesotelioma epitelioide.

Los mesoteliomas también pueden originarse en el peritoneo, el pericardio, la túnica vaginal y el aparato genital (tumor adenomatoide benigno; v. capítulo 21). Los *mesoteliomas peritoneales* se relacionan de forma especial con una exposición intensa al amianto; el 50% de estos pacientes también tienen una fibrosis pulmonar. Aunque aproximadamente en el 50% de los casos la enfermedad permanece limitada a la cavidad abdominal, la afectación intestinal suele conducir a la muerte por una obstrucción intestinal o por inanición.

BIBLIOGRAFÍA

1. Askin FB: Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child. 2nd ed St. Louis, Mosby/Elsevier, 2007.
2. Wheeler AP, Bernard GR: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 369:1553, 2007.
3. Suratt BT, Parsons PE: Mechanisms of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 27:579, 2006.
4. Ware LB: Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 27:337, 2006.
5. Rubenfeld GD et al: Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 353:1685, 2005.
6. Ware LB, Matthay MA: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1334, 2000.
7. Vourlekis JS et al: Acute interstitial pneumonitis. Case series and review of the literature. *Medicine* 79:369, 2000.
8. Katzenstein AL et al: Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am J Surg Pathol* 10:256, 1986.
9. Bours D et al: Acute interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 15:412, 2000.
10. Katzenstein AL: Surgical Pathology of Non-Neoplastic Lung Disease. 4th ed. Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2006.
11. Hogg JC et al: The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350:2645, 2004.
12. Marsh SE et al: Proportional classifications of COPD phenotypes. *Thorax* 63:761, 2008.

13. Shaw RJ et al: The role of small airways in lung disease. *Respir Med* 96:67, 2002.
14. Barnes PJ: Novel approaches and targets for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 160:S72, 1999.
15. Snider G: The definition of emphysema: report of the National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Diseases Workshop. *Am Rev Respir Dis* 132:182, 1985.
16. Morbidity and Mortality Chartbook on Cardiovascular Lung and Blood Disease. National Institutes of Health; 2007.
17. Rabe KF et al: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 176:352, 2007.
18. Wright JL: Emphysema: concepts under change—a pathologist's perspective. *Mod Pathol* 8:873, 1995.
19. Cazzola M et al: One hundred years of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 101:1049, 2007.
20. Pauwels RA et al: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1256, 2001.
21. Kim V et al: New concepts in the pathobiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 5:478, 2008.
22. Taraseviciene-Stewart L, Voelkel NF: Molecular pathogenesis of emphysema. *J Clin Invest* 118:394, 2008.
23. Kohnlein T, Welte T: Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med* 121:3, 2008.
24. deMello DE, Reid L: Pathology of Pulmonary Disease. Philadelphia, JB Lippincott, 1994.
25. Hogg JC, Timens W: The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Rev Path Mech Dis* 4:435, 2009.
26. Thurlbeck WM: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
27. Bloemen K et al: The allergic cascade: review of the most important molecules in the asthmatic lung. *Immunol Lett* 113:6, 2007.
28. Green RH et al: The reclassification of asthma based on subphenotypes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7:43, 2007.
29. Corne JM, Holgate ST: Mechanisms of virus induced exacerbations of asthma. *Thorax* 52:380, 1997.
30. Galli SJ et al: The development of allergic inflammation. *Nature* 24:445, 2008.
31. Shelhamer JH et al: NIH conference. Airway inflammation. *Ann Intern Med* 123:288, 1995.
32. Lilly CM et al: Expression of eotaxin by human lung epithelial cells: induction by cytokines and inhibition by glucocorticoids. *J Clin Invest* 99:1767, 1997.
33. Costa JJ et al: The cells of the allergic response: mast cells, basophils, and eosinophils. *JAMA* 278:1815, 1997.
34. Barnes PJ: Severe Asthma: Pathogenesis and Clinical Management. New York, Marcel Dekker, 1996.
35. Schaub B et al: The many faces of hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 117:969, 2006.
36. Moffat MF: Genes in asthma: new genes and new ways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8:411, 2008.
37. Martinez FD: CD14, endotoxin, and asthma risk: Actions and interactions. *Proc Am Thorac Soc* 4:221, 2007.
38. Kubesch M: A glitch the switch? Of endotoxin, CD14, and allergy. *Am J Respir Crit Care Med* 174:365, 2006.
39. Shapiro SD, Owen CA: ADAM-33 surfaces as an asthma gene. *N Engl J Med* 347:936, 2002.
40. Barnes KC: Genetics of asthma. Available at <<http://www.uptodateonline.com/online/content/topic>> (2008). Accessed March 2008.
41. Ober C et al: Effect of variation in *CHI3L1* on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. *N Engl J Med* 358:1682, 2008.
42. Ackerman SJ et al: Charcot-Leyden crystal protein (galectin-10) is not a dual function galectin with lysophospholipase activity but binds a lysophospholipase inhibitor in a novel structural fashion. *J Biol Chem* 277:14859, 2002.
43. Solway J, Irvin CG: Airway smooth muscle as a target for asthma therapy. *N Engl J Med* 356:1367, 2007.
44. Luce L: Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia, WB Saunders, 1994.
45. Barker AF: Bronchiectasis. *N Engl J Med* 346:1383, 2002.
46. Notarangelo LD et al: Genetic causes of bronchiectasis: primary immune deficiencies and the lung. *Respiration* 74:264, 2007.
47. Morrissey BM: Pathogenesis of bronchiectasis. *Clin Chest Med* 28:289, 2007.
48. Bush A et al: Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* 92:1136, 2007.
49. Al-Alawi A et al: *Aspergillus*-related lung disease. *Can Respir J* 12:377, 2005.
50. Lazarus AA et al: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Dis Mon* 54:547, 2008.
51. Parameswaran GI, Murphy TF: Infections in chronic lung diseases. *Infect Dis Clin North Am* 21:673, 2007.
52. Collard HR, King TE, Jr: Demystifying idiopathic interstitial pneumonia. *Arch Intern Med* 163:17, 2003.
53. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165:277, 2002.
54. Noble PW, Homer RJ: Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into pathogenesis. *Clin Chest Med* 25:749, 2004.
55. Scotton CJ, Chambers RC: Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest* 132:1311, 2007.
56. Tsakiri KD et al: Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:7552, 2007.
57. Armanios MY et al: Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 356:1317, 2007.
58. Li H et al: Transforming growth factor beta suppresses human telomerase reverse transcriptase (hTERT) by Smad3 interactions with c-Myc and the hTERT gene. *J Biol Chem* 281:25588, 2006.
59. Wang XM et al: Caveolin-1: a critical regulator of lung fibrosis in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Exp Med* 203:2895, 2006.
60. Verma S, Slutsky AS: Idiopathic pulmonary fibrosis—new insights. *N Engl J Med* 356:1370, 2007.
61. Visscher DW, Myers JL: Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 3:322, 2006.
62. Noth I, Martinez FJ: Recent advances in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 132:637, 2007.
63. Katzenstein AL, Fiorelli RF: Nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis. Histologic features and clinical significance. *Am J Surg Pathol* 18:136, 1994.
64. du Bois R, King TE, Jr: Challenges in pulmonary fibrosis × 5: the NSIP/UIP debate. *Thorax* 62:1008, 2007.
65. Travis WD et al: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 24:19, 2000.
66. Cordier JF: Cryptogenic organising pneumonia. *Eur Respir J* 28:422, 2006.
67. Kim DS: Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 12:346, 2006.
68. Dockery DW et al: An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 329:1753, 1993.
69. Pope CA, 3rd et al: Health effects of particulate air pollution: time for reassessment? *Environ Health Perspect* 103:472, 1995.
70. Borm PJ: Particle toxicology: from coal mining to nanotechnology. *Inhal Toxicol* 14:311, 2002.
71. Yucsoy B, Luster MI: Genetic susceptibility in pneumoconiosis. *Toxicol Lett* 168:249, 2007.
72. Izmerov NF et al: Genetic-biochemical criteria for individual sensitivity in development of occupational bronchopulmonary diseases. *Cent Eur J Public Health* 10:35, 2002.
73. Green F, Vallyathan V: Pathology of Occupational Lung Disease. Philadelphia, JB Lippincott, 1998.
74. Godleski JJ: Pathology of Pulmonary Disease. Philadelphia, JB Lippincott, 1994.
75. Vanhee D et al: Cytokines and cytokine network in silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Eur Respir J* 8:834, 1995.
76. Ding M et al: Diseases caused by silica: mechanisms of injury and disease development. *Int Immunopharmacol* 2:173, 2002.
77. Kazan-Allen L: Asbestos and mesothelioma: worldwide trends. *Lung Cancer* 49:S3, 2005.
78. Becklake MR et al: Asbestos-related diseases of the lungs and pleura: uses, trends and management over the last century. *Int J Tuberc Lung Dis* 11:356, 2007.
79. Kamp DW, Weitzman SA: The molecular basis of asbestos induced lung injury. *Thorax* 54:638, 1999.
80. Hammond EC et al: Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 330:473, 1979.
81. Van Cleemput J et al: Surface of localized pleural plaques quantitated by computed tomography scanning: no relation with cumulative asbestos exposure and no effect on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 163:705, 2001.

82. Rossi SE et al: Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 20:1245, 2000.
83. Movsas B et al: Pulmonary radiation injury. *Chest* 111:1061, 1997.
84. Abratt RP, Morgan GW: Lung toxicity following chest irradiation in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 35:103, 2002.
85. Rosen Y: Pathology of sarcoidosis. *Semin Respir Crit Care Med* 28:36, 2007.
86. Baughman RP et al: Sarcoidosis. *Lancet* 361:1111, 2003.
87. Zissel G et al: Sarcoidosis—immunopathogenetic concepts. *Semin Respir Crit Care Med* 28:3, 2007.
88. Ziegenhagen MW, Muller-Quernheim J: The cytokine network in sarcoidosis and its clinical relevance. *J Intern Med* 253:18, 2003.
89. du Bois RM et al: Is there a role for microorganisms in the pathogenesis of sarcoidosis? *J Intern Med* 253:4, 2003.
90. Ma Y et al: The pathology of pulmonary sarcoidosis: update. *Semin Diagn Pathol* 24:150, 2007.
91. Barnard J, Newman LS: Sarcoidosis: immunology, rheumatic involvement, and therapeutics. *Curr Opin Rheumatol* 13:84, 2001.
92. Sharma OP, Fujimura N: Hypersensitivity pneumonitis: a noninfectious granulomatosis. *Semin Respir Infect* 10:96, 1995.
93. Ismail T et al: Extrinsic allergic alveolitis. *Respirology* 11:262, 2006.
94. Silva CI et al: Hypersensitivity pneumonitis: spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 188:334, 2007.
95. Kita H et al: Cytokine production at the site of disease in chronic eosinophilic pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1437, 1996.
96. Jeong YJ et al: Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics* 27:617, 2007.
97. Hidalgo A et al: Smoking-related interstitial lung diseases: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol* 16:2463, 2006.
98. Nicholson AG et al: The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 162:2213, 2000.
99. Fraig M et al: Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am J Surg Pathol* 26:647, 2002.
100. Uchida K et al: GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 356:567, 2007.
101. Garmany TH et al: Surfactant composition and function in patients with ABCA3 mutations. *Pediatr Res* 59:801, 2006.
102. Hamvas A et al: Genetic disorders of surfactant proteins. *Neonatology* 91:311, 2007.
103. Ioachimescu OC, Kavuru MS: Pulmonary alveolar proteinosis. *Chron Respir Dis* 3:149, 2006.
104. Simonneau G et al: Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43:5S, 2004.
105. Runo JR, Loyd JE: Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 361:1533, 2003.
106. Mark EJ et al: Fatal pulmonary hypertension associated with short-term use of fenfluramine and phentermine. *N Engl J Med* 337:602, 1997.
107. Pietra GG et al: Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 43:25S, 2004.
108. Tuder RM et al: Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 28:23, 2007.
109. Fuster V et al: Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 70:580, 1984.
110. Alam S, Palevsky HI: Standard therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 28:91, 2007.
111. Strauss WL, Edelman JD: Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 28:127, 2007.
112. Langleben D: Endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 28:117, 2007.
113. Klinger JR: The nitric oxide/cGMP signaling pathway in pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 28:143, 2007.
114. O'Callaghan D, Gaine SP: Combination therapy and new types of agents for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 28:169, 2007.
115. Hudson BG et al: Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 348:2543, 2003.
116. Travis WD, Fleming MV: Vasculitis of the lung. *Pathology* 4:23, 1996.
117. Gunnarsson A et al: Molecular properties of the Goodpasture epitope. *J Biol Chem* 275:30844, 2000.
118. Lazor R et al: Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine* 86:181, 2007.
119. Collard HR, Schwarz MI: Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 25:583, 2004.
120. Nuesslein TG et al: Pulmonary haemosiderosis in infants and children. *Paediatr Respir Rev* 7:45, 2006.
121. Pennington JE: *Respiratory Infections: Diagnosis and Management*. 3rd ed. New York, Raven Press, 1994.
122. Bartlett JG et al: Community-acquired pneumonia in adults: guidelines for management. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 26:811, 1998.
123. Roche RJ, Moxon ER: Phenotypic variation of carbohydrate surface antigens and the pathogenesis of *Haemophilus influenzae* infections. *Trends Microbiol* 3:304, 1995.
124. Hasleton P: *Spencer's Pathology of the Lung*. New York, McGraw-Hill, 1996.
125. Kahn JS: Newly identified respiratory viruses. *Pediatr Infect Dis J* 26:745, 2007.
126. Arnheiter H et al: Transgenic mice with intracellular immunity to influenza virus. *Cell* 62:51, 1990.
127. Gorman OT et al: Evolutionary processes in influenza viruses: divergence, rapid evolution, and stasis. *Curr Top Microbiol Immunol* 176:75, 1992.
128. Taubenberger JK et al: Initial genetic characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus. *Science* 275:1793, 1997.
129. Tumpey TM et al: Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:13849, 2002.
130. Gambotto A et al: Human infection with highly pathogenic H5N1 influenza virus. *Lancet* 371:1464, 2008.
131. Deffrasnes C et al: Human metapneumovirus. *Semin Respir Crit Care Med* 28:213, 2007.
132. Peiris JS et al: The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 349:2431, 2003.
133. Lomotan JR et al: Aspiration pneumonia. Strategies for early recognition and prevention. *Postgrad Med* 102:225, 1997.
134. Joseph Wheat L: Current diagnosis of histoplasmosis. *Trends Microbiol* 11:488, 2003.
135. Rosenow EC 3rd: Diffuse pulmonary infiltrates in the immunocompromised host. *Clin Chest Med* 11:55, 1990.
136. Yousem SA et al: Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. *J Heart Lung Transplant* 15:1, 1996.
137. Trulock EP et al: Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report—2007. *J Heart Lung Transplant* 26:782, 2007.
138. Travis WD: *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon, IARC Press, 2004.
139. Jemal A et al: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58:71, 2008.
140. US Environmental Protection Agency: *Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders*. Agency UEP. Washington, D.C., 1992.
141. Marchevsky A: *Surgical Pathology of Lung Neoplasms*. New York, Marcel Dekker, 1990.
142. Samet JM: Indoor radon and lung cancer. Estimating the risks. *West J Med* 156:25, 1992.
143. Pershagen G et al: Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med* 330:159, 1994.
144. Frumkin H, Samet JM: Radon. *CA Cancer J Clin* 51:337, 2001.
145. Mitsuo et al: A translational view of molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Oncol* 2:327, 2007.
146. Makowski L, Hayes DN: Role of LKB1 in lung cancer development. *Brit J Cancer* 99:683, 2008.
147. Wistuba II, Gazdar AF: Lung cancer preneoplasia. Review in *Advance* 1:331, 2006.
148. Schwartz AG et al: Molecular epidemiology of lung cancer. *Carcinogenesis* 28:507, 2007.
149. Hung RJ: A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature* 452:633, 2008.
150. Sun S et al: Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer* 7:778, 2007.
151. Wabbah M et al: Changing trends in the distribution of the histologic types of lung cancer: a review of 4,439 cases. *Ann Diagn Pathol* 11:89, 2007.
152. el-Torky M et al: Significant changes in the distribution of histologic types of lung cancer. A review of 4928 cases. *Cancer* 65:2361, 1990.
153. Hoffmann D et al: The biological significance of tobacco-specific N-nitrosamines: smoking and adenocarcinoma of the lung. *Crit Rev Toxicol* 26:199, 1996.
154. Herbst RS et al: Molecular origins of cancer: Lung Cancer. *N Eng J Med* 359:1367, 2008.

155. Yousem SA, Beasley MB: Bronchioloalveolar carcinoma: a review of current concepts and evolving issues. *Arch Pathol Lab Med* 131:1027, 2007.
156. Sakuma Y et al: Epidermal growth factor receptor gene mutations in atypical adenomatous hyperplasias of the lung. *Mod Pathol* 20:967, 2007.
157. Sekido Y et al: Molecular genetics of lung cancer. *Annu Rev Med* 54:73, 2003.
158. Patel AM et al: Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *Mayo Clin Proc* 68:278, 1993.
159. Travis WD et al: Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 22:934, 1998.
160. Gold JS et al: Clinicopathologic correlates of solitary fibrous tumors. *Cancer* 94:1057, 2002.
161. Corson JM: Pathology of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 9:347, 1997.
162. Greillier L, Astoul P: Mesothelioma and asbestos-related pleural diseases. *Respiration* 76:1, 2008.
163. Rivera Z et al: The relationship between simian virus 40 and mesothelioma. *Curr Opin Pulmon Med* 14:316, 2008.

Cabeza y cuello

MARK W. LINGEN

■ CAVIDAD ORAL

Dientes y sus estructuras de sostén

Caries dental
Gingivitis
Periodontitis

Lesiones inflamatorias/reactivas de tipo pseudotumoral

Lesiones proliferativas fibrosas
Aftas (úlceras orales)
Glositis

Infecciones

Infecciones por el virus herpes simple
Otras infecciones víricas
Candidiasis oral (muguet)
Micosis profundas

Manifestaciones orales de las enfermedades sistémicas

Leucoplasia vellosa

Tumores y lesiones precancerosas

Leucoplasia y eritroplasia
Carcinoma epidermoide

Quistes y tumores odontógenos

■ VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS

Nariz

Inflamaciones
Lesiones necrosantes de la nariz y las vías respiratorias altas

Nasofaringe

Inflamaciones

Tumores de la nariz, los senos y la nasofaringe

Laringe

Inflamaciones
Nódulos reactivos (nódulos y pólipos de las cuerdas vocales)
Papiloma escamoso y papilomatosis
Carcinoma de laringe

■ OÍDO

Lesiones inflamatorias

Otoesclerosis

Tumores

■ CUELLO

Quiste branquial (quiste linfopitelial cervical)

Quiste del conducto tirogloso

Paraganglioma (tumor del cuerpo carotídeo)

■ GLÁNDULAS SALIVALES

Xerostomía

Inflamación (sialoadenitis)

Neoplasias

Adenoma pleomorfo
Tumor de Warthin (cistoadenoma papilar linfomatoso)
Carcinoma mucoepidermoide
Otros tumores de las glándulas salivales

Las enfermedades de la cabeza y el cuello abarcan desde el resfriado hasta las neoplasias raras de la nariz. Las que se han escogido para su explicación se asignan, a veces de manera arbitraria, a una de las

siguientes regiones anatómicas: 1) cavidad oral; 2) vías respiratorias altas, incluidas la nariz, la faringe, la laringe y los senos paranasales; 3) oídos; 4) cuello, y 5) glándulas salivales.

CAVIDAD ORAL

La cavidad oral es un orificio aterrador custodiado por filas de «cuernos» superiores e inferiores (lamentablemente, bastante sometidos a erosión), que reclama una satisfacción constante y está repleta de microorganismos, algunos nocivos en potencia. Entre los numerosos trastornos que sufren sus diversas porciones, sólo se van a examinar los procesos más importantes o frecuentes de los dientes y sus estructuras de sostén, la mucosa oral, los labios y la lengua.

Dientes y sus estructuras de sostén

Los dientes intervienen en varias funciones importantes, como la masticación y la pronunciación correcta. Resulta útil examinar con brevedad la anatomía normal de los dientes antes de ahondar en las entidades patológicas más habituales que los afectan. Como todo el mundo sabe, los dientes están implantados con firmeza en los maxilares y se encuentran envueltos por la mucosa gingival (fig. 16-1). Su corona anatómica sobresale hacia la boca y está cubierta por el *esmalte*, un tejido acelular duro e inerte, que es el más mineralizado de todo el cuerpo. El esmalte se apoya sobre la *dentina*, que es un tipo especializado de tejido conjuntivo que constituye la mayor parte de la porción restante correspondiente a tejido duro en el diente. A diferencia del esmalte, es una estructura celular y contiene numerosos túbulos de la dentina, en cuyo interior hay prolongaciones citoplásmicas de los odontoblastos. Estas células tapizan el límite entre la dentina y la pulpa, y con los estímulos convenientes son capaces

de producir nueva dentina (secundaria) en el interior del diente. La misma cavidad pulpar está rodeada por la dentina y consta de un estroma de tejido conjuntivo laxo con abundantes haces nerviosos, linfáticos y capilares.

Para masticar, los dientes no sólo deben estar compuestos de tejido duro, sino también deben insertarse con fuerza al hueso de los maxilares. Si esta unión fuera demasiado sólida, la presión física impuesta sobre los dientes al morder bastaría para provocar su caída o su fractura. Por tanto, en los mamíferos, el *ligamento periodontal* los liga al borde alveolar de los maxilares, lo que aporta una fijación sólida al tiempo que flexible, capaz de aguantar las fuerzas de la masticación. El ligamento periodontal se ancla en el hueso alveolar del maxilar por un lado, y en el *cemento*, presente en las raíces dentales, que actúa como un «cemento» para sujetarlo al diente.

CARIES DENTAL

La caries dental, originada por una degradación focal de la estructura dentaria, es una de las enfermedades más frecuentes en todo el mundo y la causa más habitual de caída de los dientes antes de los 35 años. Estas lesiones son el resultado de la disolución del mineral que forma el armazón dental debido a los productos metabólicos finales de carácter ácido derivados de las bacterias que existen en la cavidad oral y que tienen la propiedad de fermentar los azúcares. Tradicionalmente, la frecuencia de caries ha sido más alta en los países industrializados, donde no hay ningún problema para acceder a alimentos elaborados que lleven grandes cantidades de hidratos de carbono. Sin embargo, las tendencias globales pueden modificar esta distribución demográfica. Antes que nada, el índice de caries ha experimentado un pronunciado descenso en países como EE. UU., donde la mejora de la higiene bucal y la fluoración del agua potable se han convertido en una práctica corriente. El fluoruro se incorpora a la estructura cristalina del esmalte, da lugar a fluoroapatita y favorece la resistencia contra la degradación por los ácidos bacterianos. En segundo lugar, con la globalización de la economía mundial, las naciones en desarrollo importan cada vez mayores volúmenes de alimentos elaborados con un elevado contenido de hidratos de carbono. Con estas tendencias, cabe esperar un incremento espectacular de las cifras de caries en el mundo menos desarrollado durante las próximas décadas.

GINGIVITIS

Encía es el nombre de la mucosa escamosa que hay entre los dientes y a su alrededor. La gingivitis es la inflamación de la encía y de las partes blandas asociadas a ella. Específicamente, su aparición se debe a una falta de la higiene bucal oportuna, que lleva a una acumulación de la placa bacteriana y el sarro. La *placa bacteriana* es una biopelícula pegajosa habitualmente incolora, que se fragua entre los dientes y sobre su superficie. Está integrada por un complejo de bacterias de la boca, proteínas de la saliva y células epiteliales descamadas. Si sigue añadiéndose y no se elimina, su mineralización da lugar al

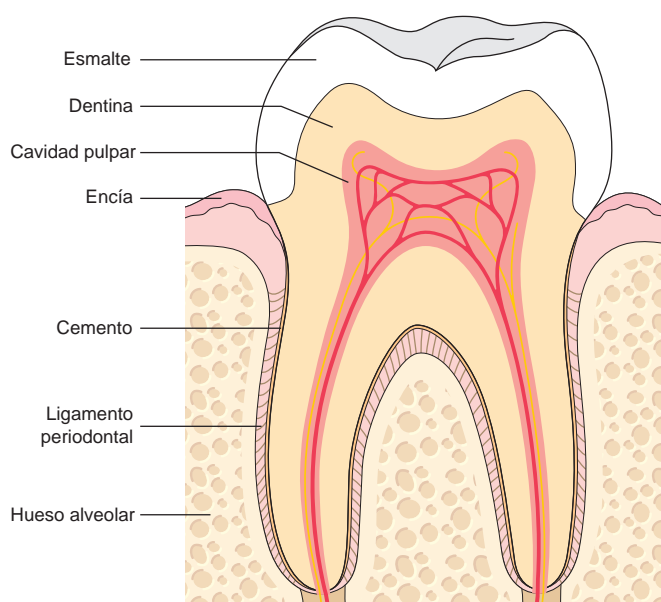


FIGURA 16-1 Representación esquemática de la anatomía normal del diente y los tejidos de sostén a su alrededor.

sarro. Las bacterias de la placa liberan ácidos a partir de los alimentos cargados de azúcares, que socavan la superficie del esmalte dental. Las erosiones repetidas originan una caries dental. La acumulación de la placa bajo la línea de la encía puede ocasionar una gingivitis. La gingivitis crónica se caracteriza por un eritema gingival, edema, hemorragia, cambios del contorno y pérdida de la adaptación de las partes blandas a los dientes. Su aparición se produce a cualquier edad, pero es más frecuente y grave durante la adolescencia (de un 40 a un 60%), a cuyo final su incidencia decae. Se trata de una enfermedad reversible; las medidas aplicadas van primordialmente dirigidas a reducir el agregado de la placa y el sarro a través del cepillado, el uso de la seda dental y la visita periódica al odontólogo.¹

PERIODONTITIS

La periodontitis designa un proceso inflamatorio que afecta a las estructuras de sostén de los dientes: los ligamentos periodontales, el hueso alveolar y el cemento. Con su evolución, esta situación puede dar lugar a secuelas graves, entre ellas la pérdida de su fijación ocasionada por la destrucción total del ligamento periodontal y el hueso alveolar. Es posible que los dientes se aflojen o acaben por caerse. Lo que no está del todo claro es la patogenia de la inflamación periodontal. Hasta la década de los sesenta se creía que las gingivitis prolongadas llevaban sin excepción a una enfermedad periodontal. Sin embargo, hoy ya no se mantiene esta idea. Más bien, en la actualidad se considera que su producción es un fenómeno independiente que, por razones todavía poco claras, sucede ligado a un notable viraje en los tipos y las proporciones de bacterias que pueblan la encía.² Esta mutación, sumada a otras situaciones ambientales, como la escasa higiene oral, parece ser importante en la patogenia de la periodontitis. Dicho punto de vista viene respaldado por las diferencias apreciables en el contenido de la placa dental de las zonas sanas o enfermas periodontales. En su mayor parte, los microorganismos grampositivos facultativos colonizan los lugares sanos, mientras que la placa presente en las regiones de periodontitis activa contiene una microflora gramnegativa oligoaerófila y anaerobia. A pesar de que en la cavidad oral residen 300 clases de bacterias, la periodontitis del adulto está asociada sobre todo a *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* y *Prevotella intermedia*.

Aunque primordialmente se presente sin ningún otro trastorno simultáneo, la enfermedad periodontal también puede ser un componente de varias afecciones sistémicas diferentes, como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), la leucemia, la enfermedad de Crohn, la diabetes mellitus, el síndrome de Down, la sarcoidosis y los síndromes vinculados a anomalías de los polimorfonucleares (síndrome de Chédiak-Higashi, agranulocitosis y neutropenia cíclica). Además de formar parte de determinadas entidades sistémicas, las infecciones periodontales también pueden ser un factor etiológico de distintas patologías sistémicas importantes. Entre ellas se cuentan, por ejemplo, la endocarditis infecciosa, los abscesos pulmonares y cerebrales y una mala evolución de la gestación.^{3,4}

Lesiones inflamatorias/reactivas de tipo pseudotumoral

Diversas lesiones de partes blandas en la cavidad oral, que aparecen como masas tumorales o úlceras, son de naturaleza reactiva y representan inflamaciones desencadenadas por una irritación o por algún mecanismo desconocido. Sin embargo, todas las lesiones sospechosas



FIGURA 16-2 Fibroma. Nódulo exófitico liso de color rosa situado en la mucosa bucal.

deberían someterse a una biopsia. Los nódulos reactivos de la cavidad oral son bastante frecuentes y de aspecto microscópico dispar. Las lesiones proliferativas fibrosas más habituales en esta zona son los fibromas (61%), los fibromas osificantes periféricos (22%), los granulomas piógenos (12%) y los granulomas periféricos de células gigantes (5%).⁵ Las úlceras inflamatorias/reactivas más corrientes en la cavidad oral son de origen traumático y las aftas.

LESIONES PROLIFERATIVAS FIBROSAS

El denominado *fibroma por irritación* (fig. 16-2) se localiza primordialmente en la mucosa bucal a lo largo de la línea de mordida o en el borde gingivodental. Corresponde a una masa nodular de tejido fibroso, con pocas células inflamatorias, cubierta de mucosa escamosa. Su tratamiento es la resección quirúrgica completa.

El *granuloma piógeno* (fig. 16-3) es una lesión pediculada muy vascular, que suele afectar a las encías de los niños, los jóvenes y, muy a menudo, las embarazadas (tumor gravídico). Su superficie está específicamente ulcerada y tiene un color rojo o morado. En algunos casos su crecimiento es inquietantemente rápido y despierta el temor de que sea una neoplasia maligna. Desde el punto de vista histológico, estas entidades manifiestan una proliferación muy vascular, semejante al tejido de granulación. Debido a este aspecto microscópico, algunos expertos consideran los granulomas piógenos como



FIGURA 16-3 Granuloma piógeno. Masa eritematosa, hemorrágica y exófitica originada en la mucosa gingival.

una forma de hemangioma capilar (v. capítulo 11). En su evolución pueden regresar, sobre todo después del parto, o experimentar una maduración fibrosa, y pueden transformarse en un fibroma osificante periférico. Su tratamiento es la extirpación quirúrgica completa.

El *fibroma osificante periférico* es un crecimiento relativamente frecuente de las encías, que se considera de naturaleza reactiva más que neoplásica. Sin embargo, la causa de esta lesión es desconocida. Algunos pueden surgir como consecuencia de la maduración de un granuloma piógeno antiguo. Su incidencia máxima se da entre las jóvenes y las adolescentes, y adoptan el aspecto de una lesión nodular, ulcerada y de color rojo en las encías. En la clínica muchas veces se confunden con granulomas piógenos. Su resección quirúrgica completa hasta el periostio es el tratamiento de elección, ya que estos procesos tienen una tasa de recidiva del 15 al 20%.

El *granuloma periférico de células gigantes* es una lesión de las encías relativamente frecuente. En general, está cubierto de una mucosa gingival intacta, pero que puede encontrarse ulcerada. Su aspecto clínico a veces es parecido al del granuloma piógeno, pero por lo común presenta un color más morado azulado, mientras que este último es más rojo vivo. Sin embargo, desde el punto de vista histológico ambos procesos son distintos. El granuloma periférico de células gigantes está constituido por una llamativa agregación de células gigantes multinucleadas similares a las de tipo cuerpo extraño, separadas por un estroma fibroangiomatoso. A pesar de no estar encapsuladas, si suelen quedar bien delimitadas y por ello son fáciles de resecar. Deberían distinguirse de los granulomas centrales de células gigantes situados en el maxilar o en la mandíbula, así como de los «tumores pardos» observados en el hiperparatiroidismo, cuya histología es similar pero a menudo son múltiples (v. capítulo 24).

AFTAS (ÚLCERAS ORALES)

Estas úlceras superficiales de la mucosa oral frecuentísimas afectan hasta el 40% de la población en EE. UU.⁶ Son más habituales durante las dos primeras décadas de la vida, resultan sumamente dolorosas y a menudo recidivan, aparte de que tienden a predominar en determinadas familias.

Las lesiones se manifiestan como úlceras hiperémicas, superficiales únicas o múltiples, cubiertas por un fino exudado y bordeadas por una estrecha zona de eritema (fig. 16-4). El infiltrado inflamatorio subyacente al principio es en gran medida de tipo mononuclear, pero las infecciones bacterianas secundarias introducen numerosos neutrófilos. Su resolución puede tener lugar de manera espontánea



FIGURA 16-4 Afta. Úlcera aislada con un halo eritematoso que rodea a una membrana fibrinopurulenta amarillenta.

en un plazo de 7 a 10 días o persistir con tenacidad durante semanas. La causa que las origina no está nada clara. La mayor parte de las úlceras son más dolorosas que graves y no necesitan más que un tratamiento sintomático. Las aftas recidivantes a veces se asocian a la celiaquía y la enfermedad inflamatoria intestinal.

GLOSITIS

Aunque la denominación *glositis* quiere decir inflamación de la lengua, a veces se aplica al color rojo carnosos que adquiere en ciertos estados carenciales; esta transformación depende de la atrofia papilar y el adelgazamiento de la mucosa, que deja al descubierto los vasos sanguíneos subyacentes. En algunos casos los cambios atróficos motivan una inflamación real y hasta unas úlceras superficiales. Estas modificaciones pueden aparecer en las deficiencias de vitamina B₁₂ (anemia perniciosa), riboflavina, niacina o piridoxina. A veces se observan alteraciones similares en el esprúe y la anemia ferropénica, tal vez complicadas con la falta de alguna de las vitaminas del complejo B. *La combinación de anemia ferropénica, glositis y disfagia esofágica normalmente ligada a membranas se llama síndrome de Plummer-Vinson o de Paterson-Kelly.* La glositis, caracterizada por lesiones ulcerosas (en ocasiones a lo largo de los bordes laterales de la lengua), también puede verse si hay dientes cariados con picos, una dentadura postiza mal ajustada y, casi nunca, con la sífilis, las quemaduras por inhalación o la ingestión de productos corrosivos.

Infecciones

La mucosa oral es muy resistente a su microflora endógena, al disponer de numerosas defensas, como la eliminación por competición de los posibles patógenos mediante microorganismos de escasa virulencia, la elaboración de IgA secretora y otras inmunoglobulinas en las acumulaciones submucosas de linfocitos y células plasmáticas, los efectos antibacterianos de la saliva y la acción irritante de los alimentos sólidos y líquidos. No obstante, cualquier descenso de estas defensas —por ejemplo en una inmunodeficiencia o la perturbación del equilibrio microbiológico por un tratamiento antibiótico— crea el marco para las infecciones orales. La mayoría de ellas se exponen en el capítulo 8 y aquí sólo vamos a recapitular los principales rasgos de las lesiones orales.

INFECCIONES POR EL VIRUS HERPES SIMPLE

La mayor parte de las infecciones herpéticas orofaciales están ocasionadas por el virus herpes simple de tipo 1 (VHS-1). Sin embargo, debido a los cambios registrados en las costumbres sexuales, se ha observado un incremento del VHS-2 (herpes genital) en la cavidad oral. La infección primaria por el VHS clásicamente afecta a niños de 2 a 4 años, a menudo es asintomática y no provoca una morbilidad apreciable. Más o menos del 10 al 20% de las veces surge como una *gingivostomatitis herpética aguda*, en la que las vesículas y las úlceras aparecen de manera súbita por toda la cavidad oral, en especial en las encías. Estas lesiones también se acompañan de linfadenopatías, fiebre, anorexia e irritabilidad.

Morfología. Las vesículas oscilan desde unas lesiones de unos pocos milímetros hasta grandes ampollas, y al principio están llenas de un líquido seroso y transparente, pero con frecuencia

se rompen para producir unas úlceras poco profundas, sumamente dolorosas con un reborde rojo. En el análisis microscópico, existe un edema intracelular e intercelular (acantólisis), dando lugar a unas grietas que pueden transformarse en vesículas macroscópicas. Las diversas células epidérmicas que hay en los límites de la vesícula o que quedan libres en el interior de su líquido en ocasiones adquieren **inclusiones víricas intranucleares** eosinófilas, o varias pueden fusionarse para generar células gigantes (**poli-carión multinucleado**), cambios que se ponen de manifiesto mediante la **prueba diagnóstica de Tzanck**, basada en el examen microscópico del líquido que contiene la vesícula. Las vesículas y las úlceras superficiales suelen desaparecer espontáneamente en un plazo de 3 a 4 semanas, pero el virus viaja a través de los nervios regionales y en última instancia permanece acantonado en los ganglios locales (p. ej., el del trigémino).

Un gran volumen de los adultos albergan el VHS-1 latente, pero en algunas personas, en general jóvenes, se reactiva para originar las *calenturas* tan frecuentes, aunque habitualmente leves. Se conocen mal cuáles son las influencias que predisponen a su activación, aunque se piensa en los traumatismos, las alergias, la exposición a la luz ultravioleta, las rinofaringitis, la gestación, la menstruación, la inmunodepresión y el padecimiento de temperaturas extremas.

La *estomatitis herpética recidivante* (al revés que la gingivoestomatitis aguda) afecta al punto de inoculación primario o a las zonas adyacentes de la mucosa vinculadas al mismo ganglio; adopta la forma de grupos de pequeñas vesículas (1-3 mm). Los labios (*herpes labial*), los orificios nasales, la mucosa bucal, las encías y el paladar duro son los lugares más frecuentes donde asientan las lesiones recidivantes, que se parecen a las ya descritas a propósito de las infecciones primarias, pero son mucho más limitadas en duración, más leves, normalmente se secan del todo en 4 a 6 días, y cicatrizan en un plazo de una semana a 10 días.

OTRAS INFECCIONES VÍRICAS

Otras infecciones víricas que pueden observarse en la cavidad oral, así como en la región de la cabeza y el cuello, son el herpes zóster, el virus de Epstein-Barr (VEB; mononucleosis infecciosa), el citomegalovirus, los enterovirus (la herpangina, el exantema vírico de manos, pies y boca o la faringitis linfonodular aguda) y el sarampión.

CANDIDIASIS ORAL (MUGUET)

Las múltiples localizaciones de la infección candidiásica se describen en detalle en el capítulo 8 y por esa razón esta explicación se restringe a su presentación en la cavidad oral. La candidiasis es, con mucho, la micosis más frecuente de la cavidad oral. *Candida albicans* es un elemento normal de la microflora oral aproximadamente en el 50% de la población. Tres factores parecen influir sobre la probabilidad de que se produzca una infección clínica: 1) el estado inmunitario del individuo; 2) la cepa de *C. albicans* existente, y 3) la composición de la microflora oral particular. Asimismo, son tres las formas clínicas principales de la candidiasis oral, la seudomembranosa (muguet), la eritematosa y la hiperplásica, con diversas variaciones dentro de estos grupos. Aquí sólo se comenta la seudomembranosa, la más frecuente de todas. También denominada «*muguet*», la candidiasis seudomembranosa adopta la forma característica de una membrana inflamatoria superficial de color gris a blanco como requesón, integrada por

microorganismos enmarañados que están entretreídos en un exudado fibrinopurulento que puede desprenderse con facilidad para descubrir una base inflamatoria eritematosa subyacente. Este hongo no causa daños más que en las personas que sufran alguna clase de inmunodepresión, cosa que sucede en los pacientes con diabetes mellitus, los que hayan recibido un trasplante de médula ósea o de algún órgano, los que tengan una neutropenia, en la inmunodepresión provocada por la quimioterapia o el sida. Además, los antibióticos de amplio espectro que eliminan o modifican la microflora bacteriana normal de la boca también pueden causar una candidiasis oral.

MICOSIS PROFUNDAS

Aparte de sus lugares más frecuentes de infección, determinadas micosis profundas presentan una notable predilección por la cavidad oral y la región de la cabeza y el cuello. Entre estos procesos figuran la histoplasmosis, la blastomicosis, la coccidioidomicosis, la criptococosis, la cigomicosis y la aspergilosis. Dada la creciente cantidad de pacientes inmunodeficientes por enfermedades como el sida o por los tratamientos contra el cáncer y para los trasplantes de órganos, la prevalencia de las micosis en la cavidad oral también ha aumentado durante los últimos años.

Manifestaciones orales de las enfermedades sistémicas

Según se esfuercen por resaltar los facultativos especializados en la cavidad oral, la boca forma parte del cuerpo y no es una mera vía de acceso para los manjares. Así pues, como es lógico, muchas enfermedades sistémicas están asociadas a una lesión oral. En realidad, no es raro que su presencia sea el primer signo de algún proceso generalizado subyacente. En la tabla 16-1 se citan parte de las entidades patológicas más frecuentes con una relación de este tipo, junto a unas pocas líneas sobre los cambios orales producidos. Tan sólo una de ellas, la leucoplasia vellosa, se define con mayor detalle.

LEUCOPLASIA VELLOSA

La leucoplasia vellosa es una lesión oral característica que suele verse en pacientes inmunodeprimidos. Más o menos el 80% de los que la sufren tienen una infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); la aparición de este proceso a veces llama la atención sobre la existencia de dicha infección. Sin embargo, el 20% se observa en pacientes inmunodeficientes por otras causas, como el tratamiento anticanceroso o la inmunodepresión para un trasplante. La leucoplasia vellosa adopta la forma de *manchas blancas confluyentes de engrosamientos hiperqueratósicos sedosos* («vellosos»), casi siempre situados en el borde lateral de la lengua. A diferencia del muguet, su contenido no puede rasparse. Su aspecto microscópico inconfundible consiste en una *hiperparaqueratosis* más *acantosis* con «*células balonizadas*» en la *capa espinosa superior*. A veces hay una coilocitosis de las células epidérmicas nucleadas superficiales, lo que hace pensar en una infección por el virus del papiloma humano (VPH), y esporádicamente se han descubierto transcritos del VPH en su interior. Sin embargo, el VEB está presente en la mayoría de las células y hoy se acepta que es la causa de este trastorno.⁷ En ocasiones hay una infección candidiásica superpuesta sobre la superficie de las lesiones, lo que se suma a su carácter «velloso». Los pacientes infectados por el VIH con una leucoplasia vellosa desarrollan los síntomas del sida en 2 o 3 años.

TABLA 16-1 Manifestaciones orales de algunas enfermedades sistémicas

Enfermedad sistémica	Cambios orales asociados
ENFERMEDADES INFECCIOSAS	
Escarlatina	Lengua de color rojo vivo con papilas prominentes (lengua en frambuesa); lengua saburral blanca a través de la que sobresalen unas papilas hiperémicas (lengua en fresa)
Sarampión	Enantema irregular en la cavidad oral que habitualmente precede a la erupción cutánea; úlceras en la mucosa bucal alrededor del conducto de Stensen que producen las manchas de Koplik
Mononucleosis infecciosa	Amigdalitis y faringitis agudas pueden dar lugar al recubrimiento con una membrana exudativa de color blanco grisáceo; linfadenomegalias cervicales, petequias en el paladar
Difteria	Membrana inflamatoria resistente, fibrinopurulenta, de color blanco sucio característico situada sobre las amígdalas y la retrofaringe
Virus de la inmunodeficiencia humana	Predisposición a las infecciones orales oportunistas, en especial por el herpesvirus, <i>Candida</i> y otros hongos; lesiones orales del sarcoma de Kaposi y leucoplasia vellosa (descrita en el texto)
PROCESOS CUTÁNEOS*	
Liquen plano	Lesiones queratósicas reticuladas de color blanco en forma de encaje que pocas veces se ulceran y forman ampollas; observadas en más del 50% de los pacientes con liquen plano cutáneo; casi nunca es su única manifestación
Pénfigo	Vesículas y ampollas proclives a la rotura, que dejan erosiones hiperémicas cubiertas de exudados
Penfigoide ampollosa	Lesiones orales que se parecen a las del pénfigo a nivel macroscópico, pero que puede diferenciárselas por su aspecto histológico
Eritema multiforme	Erupción maculopapular vesiculoampollosa que a veces sigue a una infección en otro lugar, a la administración de fármacos, a la aparición de un cáncer o a una enfermedad del tejido conjuntivo vascular; cuando afecta a los labios y la mucosa oral, se denomina <i>síndrome de Stevens-Johnson</i>
TRASTORNOS SANGUÍNEOS	
Pancitopenia (agranulocitosis, anemia aplásica)	Infecciones orales graves en forma de gingivitis, faringitis o amigdalitis; puede extenderse hasta producir una celulitis cervical (<i>angina de Ludwig</i>)
Leucemia	Con una reducción de los neutrófilos, pueden surgir lesiones orales como en la pancitopenia
Leucemia monocítica	Infiltración leucémica y aumento de las encías, a menudo con una periodontitis acompañante
OTROS	
Pigmentación melánica	Puede aparecer en la enfermedad de Addison, la hemocromatosis, la displasia fibrosa de los huesos (síndrome de Albright) y el síndrome de Peutz-Jeghers (poliposis gastrointestinal)
Administración de fenitoína	Llamativa hipertrofia fibrosa de las encías
Embarazo	Granuloma piógeno friable de color rojo que sobresale de la encía («tumor gravídico»)
Síndrome de Rendu-Osler-Weber	Trastorno autosómico dominante con múltiples telangiectasias aneurismáticas congénitas bajo las superficies mucosas de la cavidad oral y de los labios

*Véase el capítulo 25 para consultar los detalles.

Tumores y lesiones precancerosas

Muchos tumores de los tejidos epitelial y conjuntivo situados en la región de la cabeza y el cuello (p. ej., papilomas, hemangiomas, linfomas) también aparecen en otro lugar del cuerpo y se describen suficientemente en otros capítulos. Por tanto, esta exposición sólo atenderá al carcinoma epidermoide oral y sus lesiones precancerosas asociadas.

LEUCOPLASIA Y ERITROPLASIA

Tal como se analiza con mayor detalle más adelante, los cánceres orales son frecuentes en todo el mundo, con una mortalidad bastante alta. Se ha propuesto la detección selectiva y la detección rápida en las poblaciones de riesgo como medio para reducir la morbilidad y la mortalidad ligadas a ellos.^{8,9} Sin embargo, la identificación visual

de las lesiones orales ciertamente premalignas resulta problemática. Esta situación muestra un marcado contraste con lo que sucede en la piel, pues se ha demostrado que el examen visual de los melanomas cutáneos alcanza unas tasas de sensibilidad y especificidad del 93 y el 98%.^{10,11} Una explicación de esta discrepancia estriba en que sus etapas más incipientes a menudo no manifiestan ninguna de las características clínicas observadas en un cáncer oral avanzado, como la ulceración, la induración, el dolor o las linfadenopatías cervicales.¹² Además, la presentación clínica de una posible lesión premaligna situada en la cavidad oral es muy heterogénea. Comenzamos nuestro estudio con dos lesiones premalignas: la leucoplasia y la eritroplasia.

La Organización Mundial de la Salud define el término *leucoplasia* como «una mácula o una placa blanca que no puede desprenderse por raspado ni caracterizarse como ninguna otra enfermedad según criterios clínicos o anatomopatológicos». Dicho con sencillez, si una



FIGURA 16-5 Eritroplasia. **A.** Lesión de la encía maxilar. **B.** Lesión de la cresta alveolar mandibular de color rojo. La biopsia de ambas lesiones reveló un carcinoma *in situ*.

lesión de color blanco ubicada en la cavidad oral puede recibir un diagnóstico específico, no es una leucoplasia. Este término clínico queda reservado para los procesos presentes en la cavidad oral sin una razón evidente. En estas circunstancias, las manchas blancas ocasionadas por entidades como el liquen plano y la candidiasis no son leucoplasias. Aproximadamente el 3% de la población mundial tiene lesiones leucoplásicas, y entre el 5 y el 25% de ellas son premalignas.¹³ *Por tanto, mientras no se demuestre lo contrario mediante un examen histológico, todas las leucoplasias deben considerarse precancerosas.*

Emparentada con la leucoplasia, aunque mucho menos frecuente y con un pronóstico mucho peor, la *eritroplasia* constituye una zona aterciopelada de color rojo tal vez erosionada en el interior de la cavidad oral, que suele mantenerse al nivel de la mucosa que la rodea o está un poco deprimida (fig. 16-5). El epitelio de dichas lesiones tiende a ser considerablemente atípico, y acarrea un riesgo mucho mayor de transformación maligna que el observado en la leucoplasia. A veces se encuentran formas intermedias que poseen las características de ambas, llamadas *leucoeritroplasia moteada*.

La leucoplasia y la eritroplasia pueden verse en adultos a cualquier edad, pero normalmente aparecen entre los 40 y los 70 años, con un predominio masculino de 2:1. *Aunque estas lesiones tengan un origen multifactorial, el consumo de tabaco (cigarrillos, pipa, puros y tabaco de mascar) es el antecedente más frecuente.*

Morfología. Las leucoplasias pueden darse en cualquier punto de la cavidad oral (sus lugares preferidos son la mucosa bucal, el suelo de la boca, la cara ventral de la lengua, el paladar y las encías). Aparecen como máculas o placas blancas solitarias o múltiples, a menudo con unos bordes claramente delimitados. Pueden estar un poco engrosadas y lisas, o fruncidas y agrietadas, o formar unas placas elevadas, a veces onduladas, verrugosas (fig. 16-6). En su estudio histológico presentan todo un espectro de alteraciones epiteliales que van desde la hiperqueratosis que cubre un epitelio mucoso engrosado, acantótico pero ordenado hasta lesiones con cambios notablemente displásicos en ocasiones combinados con carcinoma *in situ* (fig. 16-7). Cuanto más displásico o anaplásico sea el proceso, más probabilidades hay de que exista un infiltrado inflamatorio subyacente de linfocitos y macrófagos.

La transformación histológica en una **eritroplasia** casi nunca consiste en una maduración epidérmica ordenada;

prácticamente todas (alrededor del 90%) revelan erosiones superficiales con displasia, carcinoma *in situ* o un carcinoma ya formado en los márgenes periféricos. Muchas veces se observa una intensa reacción inflamatoria subepitelial con dilatación vascular, que posiblemente contribuya a su aspecto clínico rojizo.

CARCINOMA EPIDERMÓIDE

Al menos el 95% de los cánceres de la cabeza y el cuello son carcinomas epidermoides (CECC), y lo más frecuente es que nazcan en la cavidad oral. El resto corresponden a adenocarcinomas (originados en las glándulas salivales), melanomas, diversos carcinomas y otros más excepcionales. Desde el punto de vista biológico, los carcinomas epidermoides de la cavidad oral son bastante parecidos a los que asientan en otros puntos de la cabeza y el cuello, de ahí que aquí se les describa juntos. En la siguiente explicación se mencionan los rasgos aplicables al carcinoma epidermoide en lugares específicos de la cabeza y el cuello. Los carcinomas epidermoides de la laringe se estudian más adelante.

El CECC es un tumor maligno epitelial invasor que representa la sexta neoplasia más frecuente del mundo en la actualidad. Según las cifras actuales, cada año se diagnosticarán alrededor de 45.000 casos en EE. UU. y más de 650.000 en todo el mundo.^{14,15-17} A pesar de los numerosos adelantos terapéuticos que sacan partido a los protocolos quirúrgicos, radioterápicos y quimioterápicos más recientes, la supervivencia total a largo plazo no ha superado el 50% durante los últimos 50 años.¹⁶ La supervivencia al cabo de 5 años está en torno al 80% en los cánceres orales incipientes, mientras que se desploma hasta el 19% cuando la enfermedad está en una fase tardía. Esta perspectiva tan sombría se debe a diversos factores, entre ellos el hecho de que a menudo los cánceres orales se diagnostiquen cuando la enfermedad ya ha alcanzado una etapa avanzada. Además, la frecuente aparición de tumores primarios múltiples disminuye sensiblemente la supervivencia. Se ha descrito que la tasa de segundos tumores primarios en estos pacientes es del 3 al 7% al año, superior a la de cualquier otra neoplasia maligna.^{18,19} Esta observación ha dado lugar al concepto de «cancerización de campo». Se propone que cada uno de los tumores primarios múltiples se forma de manera

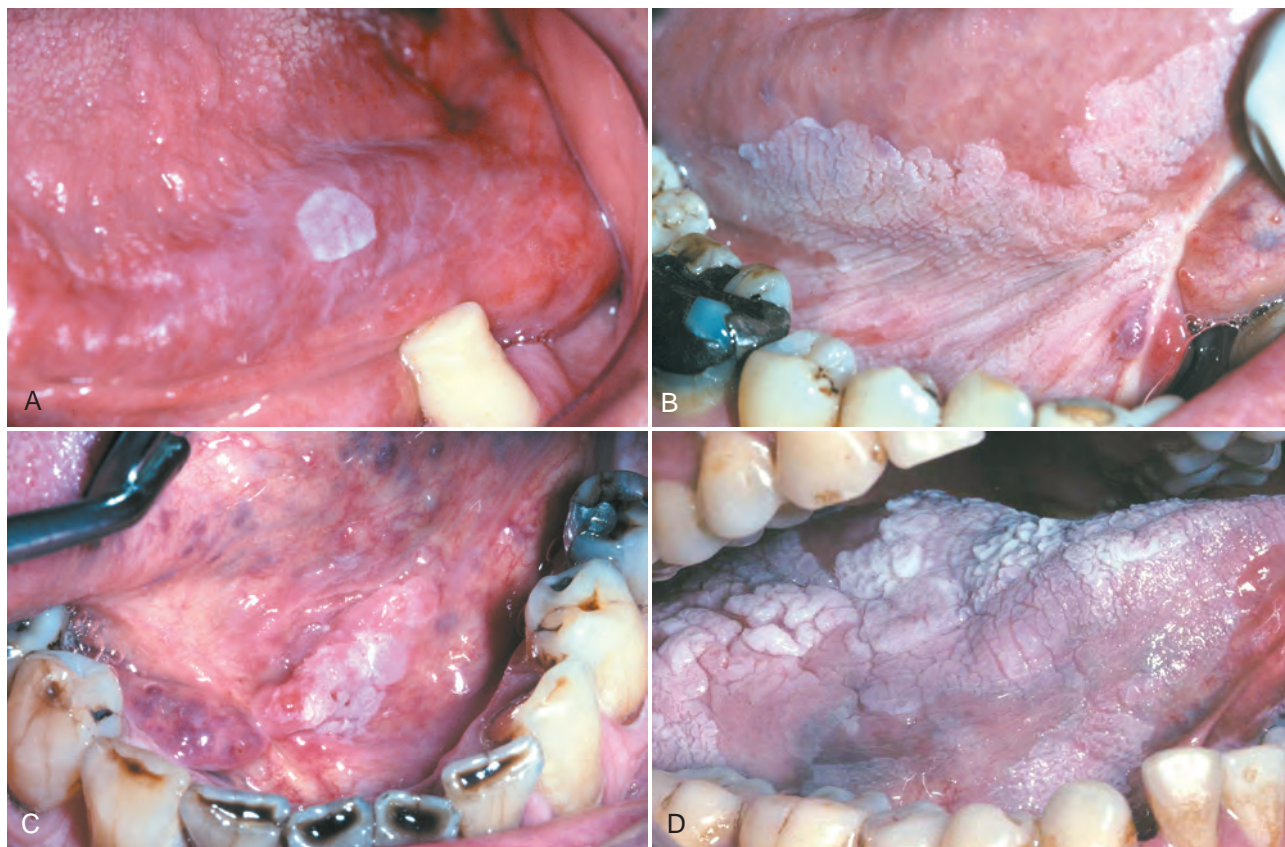


FIGURA 16-6 Leucoplasia. El aspecto clínico de las leucoplasias es muy variable y puede oscilar desde una lesión lisa y delgada de bordes bien delimitados (A), difusa y gruesa (B), irregular con una superficie granular (C) hasta difusa y ondulada (D). (Por cortesía de los Drs. Neville, Damm, Allen, Bouquot [eds], Oral and Maxillofacial Pathology. Philadelphia, WB Saunders, 2008.)

independiente en las vías aerodigestivas altas después de años de exposición prolongada de la mucosa a los carcinógenos.^{20,21} Debido a esta cancerización de campo, una persona que tenga la suerte de vivir 5 años tras el tumor primario inicial presenta hasta un 35% de probabilidades de desarrollar al menos un nuevo tumor primario a lo largo de ese período. Su irrupción puede resultar especialmente devastadora en los individuos con lesiones primitivas pequeñas. La supervivencia al cabo de 5 años tras el primer tumor primario es considerablemente superior al 50%, pero en tales casos los segundos tumores primarios son la causa más frecuente de la muerte.²² Por tanto, la detección rápida de todas las lesiones premalignas es decisiva para la supervivencia a largo plazo de estos pacientes.

Patogenia. La patogenia del carcinoma epidermoide es multifactorial. En Norteamérica y en Europa clásicamente se ha considerado una enfermedad de los hombres de mediana edad que hayan fumado o bebido alcohol en exceso de manera prolongada. El peligro se multiplica en los que fuman y a la vez beben alcohol. Por tanto, no es de extrañar que a la par que aumenta el consumo de cigarrillos, la incidencia del cáncer oral vaya en aumento entre las mujeres.

Hoy se sabe que al menos un 50% de los cánceres orofaríngeos, en especial los que afectan a las amígdalas, la base de la lengua y la orofaringe, albergan variantes oncógenas del VPH.²³ Los pronósticos dicen que la incidencia del CECC asociada al VPH superará a la del cáncer cervicouterino durante la década siguiente, en parte porque sus lugares anatómicos de origen (las criptas amigdalinas, la base de la lengua y la orofaringe) no son de fácil acceso ni pueden someterse a un cribado citológico (a diferencia del cuello uterino). Sin embargo, debería señalarse que los pacientes con un CECC que presente VPH evolucionan mejor

que los demás. La vacuna contra el VPH, que sirve como protección frente al cáncer cervicouterino, ofrece la esperanza de frenar la marea del CECC ligado al VPH, aunque su uso aún no está aprobado.

Cada vez hay más datos epidemiológicos indicativos de que los antecedentes familiares de cáncer de cabeza y cuello constituyen un factor de riesgo para contraer la enfermedad, posiblemente en relación con una inestabilidad genómica hereditaria.²⁴ Por último, se sabe que la radiación actínica (la luz solar) y, sobre todo, el hábito de fumar en pipa ejercen una influencia predisponente para el cáncer del labio inferior. Fuera de Norteamérica y Europa, otro factor fundamental de este tipo con un alcance regional es la masticación de betel y paan en la India y en partes de Asia. El betel es un «brebaje» que contiene diversos ingredientes, como nuez de areca, cal muerta y tabaco, que se envuelve en una hoja de betel. Aunque ya no se piensa que la irritación constante por las dentaduras postizas mal ajustadas, los dientes con picos o las infecciones crónicas sea un antecedente directo del cáncer oral, la dilatación en el tiempo de este problema sobre la mucosa podría actuar como mecanismo «impulsor» del cáncer básicamente del mismo modo que lo hace el alcohol.

La incidencia del cáncer oral entre las personas menores de 40 años que carezcan de factores de riesgo conocidos ha ido aumentando a lo largo de los últimos años.²⁵⁻²⁷ Se ignora la patogenia de este grupo de pacientes que no fuman ni están infectados por el VPH.

Biología molecular del carcinoma epidermoide. Igual que todas las neoplasias epiteliales, se cree que la formación de un carcinoma epidermoide es un proceso multifásico que entraña la activación sucesiva de oncogenes y la desactivación de genes supresores de tumores en una población clonal de células. En el CECC se han

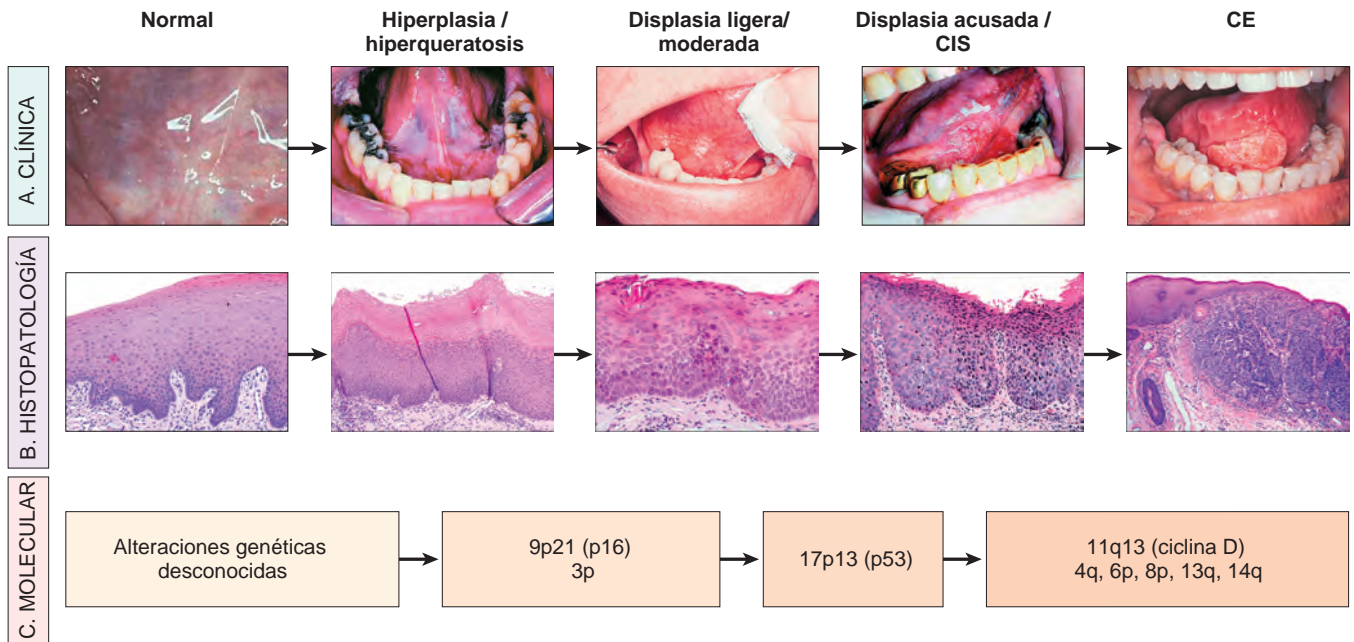


FIGURA 16-7 Evolución clínica, histológica y molecular del cáncer oral. **A.** Evolución clínica típica del cáncer oral. **B.** Evolución histológica del epitelio pavimentoso desde la normalidad hacia una hiperqueratosis, una displasia ligera/moderada, una displasia acusada y un cáncer. **C.** Lugares de las alteraciones genéticas más frecuentes implicadas de forma importante en la aparición del cáncer. CE, carcinoma epidermoide; CIS, carcinoma *in situ*. (Fotografías clínicas por cortesía de Sol Silverman, MD, from Silverman S: Oral Cancer. Hamilton, Ontario, Canada, BD Dekker, 2003.)

descubierto varias alteraciones genéticas, algunas identificadas con certeza y otras deducidas a partir de modificaciones cromosómicas específicas del tumor. Aunque no se hayan precisado todas las mutaciones concretas necesarias para su progresión, se ha creado un modelo molecular como prototipo (v. fig. 16-7). La primera transformación es la desaparición de regiones cromosómicas en 3p y 9p21.²⁸ La pérdida de la heterocigosidad (LOH) sumada a la hipermetilación del promotor en este locus da lugar a la desactivación del gen *p16*, un inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina (v. capítulo 7). Esta variación guarda relación con la transición desde la normalidad hasta una hiperplasia/hiperqueratosis y sucede antes de que surjan atipias histológicas, lo que pone de relieve las limitaciones de los estudios microscópicos para el diagnóstico inmediato. La LOH posterior en 17p con mutación del gen supresor de tumores *p53* está vinculada a la evolución hacia la displasia.²⁹ Recientemente, se ha demostrado que los problemas genómicos pronunciados, así como las deleciones en 4q, 6p, 8p, 11q, 13q y 14q, pueden actuar como factor pronóstico en la evolución hacia un cáncer manifiesto.³⁰ Por último, la amplificación e hiperexpresión del gen de la ciclina D1 (situado en el cromosoma 11q13), que se encarga de la activación constitutiva del avance del ciclo celular, es un fenómeno tardío frecuente. Los datos indican que las perturbaciones de este gen otorgan la capacidad invasora a ciertos clones.^{31,32}

Sin embargo, aunque este modelo sea un buen esquema de trabajo sobre los cambios moleculares implicados en la producción de un CECC, aún es incompleto. En primer lugar, mientras que algunos de los problemas genómicos pronunciados guardan una correlación con genes de importancia conocida en el CECC (como *p16*, *p53* y *ciclina D1*), todavía no se conocen muchos de los genes específicos. En segundo lugar, este modelo no tiene en cuenta trastornos en genes como el del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que está hiperexpresado en un elevado porcentaje de los CECC y frente al que se han dirigido tratamientos satisfactorios de esta enfermedad. Finalmente, tal como se ha indicado antes, cada

vez está más claro que el CECC es una entidad heterogénea en cuanto a su etiología y sus mecanismos moleculares de aparición.

Morfología. El carcinoma epidermoide puede originarse en cualquier punto de la cavidad oral, pero sus lugares preferidos son la cara ventral de la lengua, el suelo de la boca, el labio inferior, el paladar blando y las encías (fig. 16-8). Los propios tumores malignos se ven característicamente precedidos por la presencia de lesiones premalignas que pueden ser muy heterogéneas en su presentación (v. más arriba).

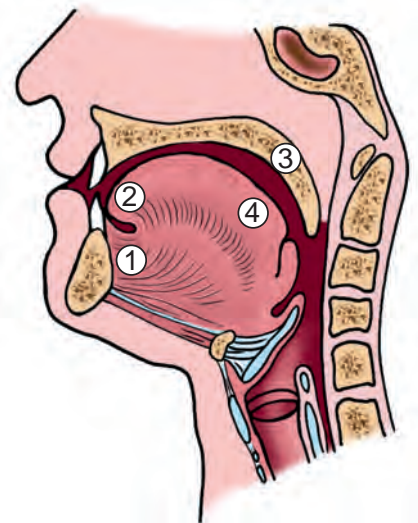


FIGURA 16-8 Representación esquemática de los lugares de origen del carcinoma epidermoide en la cavidad oral, en orden numérico de frecuencia.

TABLA 16-2 Clasificación histológica de los quistes odontógenos

1. INFLAMATORIOS
Quiste periapical
Quiste residual
Quiste paradental
2. CONGÉNITOS
Quiste dentígero
Queratoquiste odontógeno
Quiste gingival del recién nacido
Quiste gingival del adulto
Quiste de erupción
Quiste periodontal lateral
Quiste odontógeno glandular
Quiste odontógeno epitelial calcificante (quiste de Gorlin)

Durante las primeras etapas, los cánceres de la cavidad oral aparecen como placas elevadas, nacaradas, de consistencia firme, o como zonas de mucosa engrosada irregulares, ásperas o verrugosas, que pueden confundirse con una leucoplasia. Ambos patrones pueden superponerse sobre un fondo de leucoplasia o eritroplasia aparente. A medida que crecen estas lesiones, crean unas masas características ulceradas y sobresalientes, que tienen unos bordes irregulares e indurados (enrollados).

En su examen histológico, estos cánceres empiezan como lesiones displásicas, que pueden progresar a una displasia de grosor completo (carcinoma *in situ*) o no antes de invadir el estroma subyacente de tejido conjuntivo (v. fig. 16-7). Estas diferencias en su evolución deberían contrastarse con el cáncer cervicouterino (v. capítulo 22), en el que, de forma peculiar, la displasia de grosor completo, que representa un carcinoma *in situ*, aparece antes de la invasión. Los carcinomas epidermoides varían desde neoplasias queratinizantes bien diferenciadas hasta tumores anaplásicos, a veces sarcomatoides, y desde procesos de crecimiento lento hasta tumores de crecimiento rápido. Sin embargo, el grado de diferenciación histológica, determinado por el nivel relativo de queratinización, no guarda una correlación con su comportamiento. Como grupo, estos tumores tienden a la infiltración local antes de metastatizar hacia otros puntos. Las vías de propagación dependen de su localización primaria. Las zonas preferidas de metástasis local son los ganglios linfáticos cervicales, mientras que las metástasis a distancia más frecuentes afectan a los ganglios linfáticos mediastínicos, los pulmones, el hígado y los huesos. Por desgracia, su presencia a menudo permanece oculta en el momento de descubrirse la lesión primaria.

Quistes y tumores odontógenos

Al contrario que en el resto del esqueleto, los quistes revestidos de epitelio son bastante frecuentes en los maxilares. Una mayoría aplastante de estos quistes derivan de vestigios de epitelio odontógeno presentes en su interior. Por regla general, suelen subclasificarse como inflamatorios o congénitos (tabla 16-2). A continuación se describen solamente las más habituales de estas lesiones.

El *quiste dentígero* se define como un quiste originado en torno a la corona de un diente retenido y se cree que es el resultado de una degeneración del folículo dental. Desde el punto de vista radiográfico, se trata de lesiones uniloculares y lo más frecuente es que estén asociadas a una inclusión de los terceros molares (muelas del juicio). En el aspecto histológico están tapizados por una fina capa de epitelio pavimentoso estratificado. Muchas veces hay un infiltrado mantenido muy denso de células inflamatorias en el estroma de tejido conjuntivo. La resección total de la lesión tiene carácter curativo. Esto es importante, ya que su extirpación incompleta puede traducirse en una recidiva o, casi nunca, en su transformación neoplásica en un ameloblastoma o un carcinoma epidermoide.

El *queratoquiste odontógeno* (QQO) es una entidad que conviene distinguir de otros quistes odontógenos debido a su capacidad de invasión local y a su elevada tasa de recidiva. Los QQO pueden observarse a cualquier edad, pero su diagnóstico es más habitual en pacientes entre 10 y 40 años. Aparecen más a menudo en los hombres y se localizan en la parte posterior de la mandíbula. En las radiografías se manifiestan como zonas radiotransparentes uniloculares o multiloculares bien definidas. Desde el punto de vista histológico, el revestimiento del quiste consta de una capa delgada de epitelio pavimentoso estratificado con paraqueratosis u ortoqueratosis, con una capa de células basales prominente y un aspecto ondulado de la superficie epitelial. Su tratamiento requiere la extirpación completa y radical de la lesión, porque las recaídas debidas a su eliminación insuficiente pueden llegar hasta el 60%. También hay QQO múltiples; en estos pacientes debería valorarse la existencia de un síndrome de carcinoma basocelular nevoide (síndrome de Gorlin) que, como veremos, está relacionado con las mutaciones del gen supresor de tumores *PTCH* situado en el cromosoma 9q22 (v. capítulo 25).

TABLA 16-3 Clasificación histológica de los tumores odontógenos

1. TUMORES DEL EPITELIO ODONTÓGENO
Benignos
Ameloblastoma
Tumor odontógeno epitelial calcificante (tumor de Pindborg)
Tumor odontógeno escamoso
Malignos
Carcinoma ameloblástico
Ameloblastoma maligno
Carcinoma odontógeno de células claras
2. TUMORES DEL ECTOMESÉNQUIMA ODONTÓGENO
Fibroma odontógeno
Mixoma odontógeno
Cementoblastoma
3. TUMORES DEL EPITELIO Y DEL ECTOMESÉNQUIMA ODONTÓGENO
Benignos
Fibroma ameloblástico
Fibroodontoma ameloblástico
Fibrosarcoma ameloblástico
Tumor odontógeno adenomatoideo
Odontoameloblastoma
Odontoma complejo
Odontoma compuesto
Malignos
Fibrosarcoma ameloblástico

El *quiste periapical*, al contrario que los quistes congénitos descritos antes, tiene un origen inflamatorio. Se trata de una entidad frecuentísima, observada en el vértice de los dientes. Surgen como consecuencia de una pulpitis antigua, ocasionada a su vez por lesiones cariadas avanzadas o por un traumatismo del diente en cuestión. El proceso inflamatorio puede culminar en una necrosis del tejido pulpar, capaz de atravesar la longitud de la raíz y salir por el vértice del diente hacia el hueso alveolar circundante, lo que da origen a un absceso periapical. Con el paso del tiempo, lo mismo que cualquier alteración inflamatoria crónica, acabará por formarse una lesión con tejido de granulación (revestido de epitelio o no). Aunque el término *granuloma periapical* no es la denominación más adecuada (pues la lesión no muestra una auténtica inflamación granulomatosa), los viejos nombres, como las malas costumbres, son difíciles de eliminar. Las lesiones inflamatorias periapicales persisten debido a la presencia continua de bacterias u otros agentes causales en la zona. Por tanto, un tratamiento satisfactorio exige la extirpación completa del material responsable y la restitución oportuna del diente o su extracción.

Los *tumores odontógenos* forman un complejo grupo de lesiones con un aspecto histológico y un comportamiento clínico variados.³³ Algunos son verdaderas neoplasias (benignas y malignas), mientras que otras lo más probable es que sean hamartomas. Los tumores odontógenos derivan del epitelio odontógeno, el ectomesénquima o ambos (tabla 16-3). Los dos más frecuentes e importantes en la clínica son los siguientes:

- **Ameloblastoma**, originado a partir del epitelio odontógeno y que *no* manifiesta diferenciación ectomesenquimatosa. Habitualmente es quístico, de lento crecimiento e invasivo a nivel local, pero en la mayoría de los casos sigue un curso poco agresivo.
- **Odontoma**, el tipo más frecuente de tumor odontógeno, que surge del epitelio pero muestra amplios depósitos de esmalte y dentina. Los odontomas probablemente son hamartomas en vez de auténticas neoplasias, y se curan mediante su resección local.

VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS



El término *vías respiratorias altas* se emplea aquí para incluir la nariz, la faringe y la laringe, más sus partes relacionadas. Los trastornos de estas estructuras figuran entre las afecciones más frecuentes de los hombres, pero por suerte en su aplastante mayoría son más un incordio que una amenaza.

Nariz

Las enfermedades inflamatorias, sobre todo bajo la forma del resfriado, como todo el mundo sabe, son los trastornos más frecuentes de la nariz y sus senos aéreos auxiliares. La mayoría de estos procesos inflamatorios son de origen vírico, pero a menudo se complican con infecciones bacterianas superpuestas que tienen un interés considerablemente mayor. Mucho menos habituales son las escasas enfermedades nasales inflamatorias de carácter destructivo y los tumores primarios de la cavidad nasal o de los senos paranasales.

INFLAMACIONES

Rinitis infecciosa. La rinitis infecciosa, la manera más elegante de decir «resfriado común», en la mayoría de los casos está causada por un virus o más. Los principales responsables son el adenovirus, el ecovirus y el rinovirus. Su presencia suscita una abundante secreción catarral que resulta familiar a todo el mundo y es la pesadilla de los maestros en los jardines de infancia. Durante las etapas iniciales repentinas, la mucosa nasal está engrosada, edematosa y de color rojo; las cavidades nasales se estrechan; y los cornetes aumentan de tamaño. Estos cambios pueden extenderse y generar una faringoamigdalitis simultánea. La infección bacteriana secundaria potencia la reacción inflamatoria y produce un exudado básicamente mucopurulento o a veces francamente supurativo. Sin embargo, como cualquier persona ha aprendido a partir de la experiencia propia, estas infecciones se curan con rapidez: como reza el dicho, en una semana con tratamiento y en 7 días si no se hace nada.

Rinitis alérgica. La rinitis alérgica (fiebre del heno) se activa a partir de una reacción de hipersensibilidad frente a alguno de los miembros del gran grupo de alérgenos, de los que son más habituales los pólenes de las plantas, los hongos, los alérgenos animales y los ácaros del polvo.³⁴ En EE. UU. afecta al 20% de la población. Lo mismo que pasa con el asma, la rinitis alérgica es una reacción inmunitaria mediada por IgE, con una respuesta de fase inicial y otra tardía (v. «Hipersensibilidad inmediata (de tipo I)» en el capítulo 6). La reacción alérgica se caracteriza por un notable edema de la mucosa, enrojecimiento y secreción de moco, acompañada de una infiltración leucocítica en la que destacan los eosinófilos.

Pólipos nasales. Las crisis repetidas de rinitis con el tiempo pueden conducir a unas elevaciones focales de la mucosa, que producen los llamados *pólipos nasales*, que a veces llegan a medir de 3 a 4 cm de longitud. En su análisis histológico, estos pólipos constan de una mucosa edematosa que tiene un estroma laxo, a menudo poblado de glándulas mucosas hiperplásicas o quísticas, infiltradas por toda una diversidad de células inflamatorias, entre ellas neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas, con conglomerados esporádicos de linfocitos (fig. 16-9). Si no existe una infección bacteriana, el recubrimiento mucoso de estos pólipos permanece íntegro, pero al prolongarse en el tiempo pueden ulcerarse o infectarse. Cuando sean múltiples o grandes, llegan a invadir las vías respiratorias y perturban el vaciamiento de los senos. Aunque los rasgos de los pólipos nasales apuntan hacia su origen alérgico, la mayoría de las personas que los tienen no son atópicas y tan sólo el 0,5% de los atópicos los sufren.³⁵

Rinitis crónica. La rinitis crónica es una secuela de las crisis repetidas de la rinitis aguda, de origen microbiano o alérgico, con la producción final de una infección bacteriana superpuesta. La desviación del tabique nasal o los pólipos nasales que deterioran el drenaje de las secreciones favorecen la probabilidad de sufrir una invasión microbiana. Con frecuencia existe una descamación o una ulceración superficial del epitelio mucoso, más un infiltrado inflamatorio subyacente que es variable y está formado por neutrófilos,

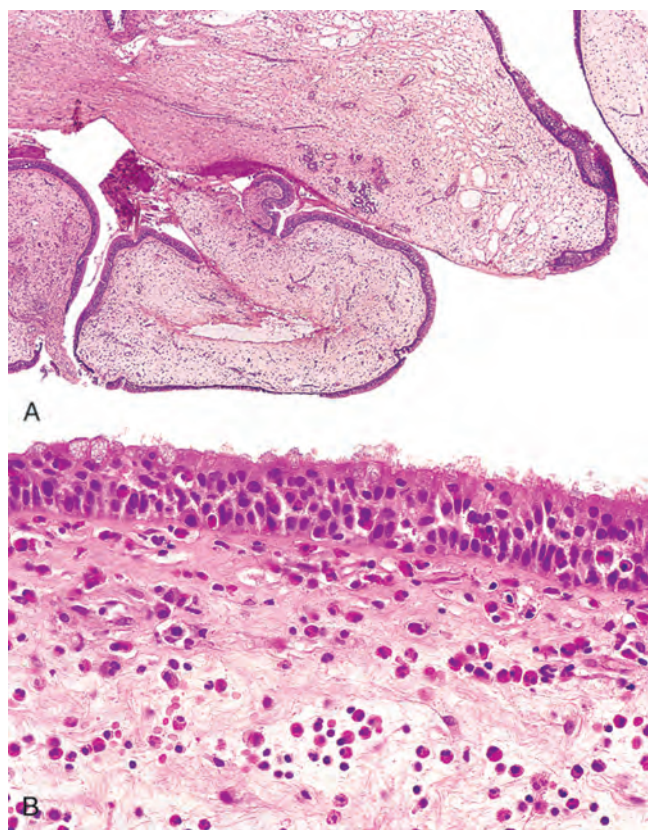


FIGURA 16-9 A. Pólipos nasales. Con pequeño aumento se reconocen masas edematosas revestidas de epitelio. B. Imagen a gran aumento que muestra edema e infiltrado inflamatorio con abundantes eosinófilos.

linfocitos y células plasmáticas. A veces estas infecciones supurativas se extienden hacia los senos aéreos.

Sinusitis. Lo más habitual es que la sinusitis aguda venga precedida de una rinitis aguda o crónica, pero a veces la sinusitis maxilar surge por la propagación de una infección periapical a través del suelo óseo del seno. Los agentes responsables suelen ser huéspedes de la cavidad oral y la reacción inflamatoria es absolutamente inespecífica. El deterioro del vaciamiento sinusal por el edema inflamatorio de la mucosa contribuye de forma importante al proceso y, cuando este deterioro es total, puede retenerse el exudado supurativo, y producir un *empiema* del seno. La obstrucción de su salida, más frecuente en el seno frontal y menos en las celdillas etmoidales anteriores, en ocasiones da lugar a una acumulación de las secreciones mucosas sin invasión bacteriana directa, lo que genera el llamado *mucocoele*. Con el tiempo, la sinusitis aguda puede originar una *sinusitis crónica*, en particular cuando exista alguna interferencia con el drenaje. Normalmente se reconoce una microflora mixta, en gran parte integrada por huéspedes acostumbrados de la cavidad oral. Las formas especialmente graves de sinusitis crónica están ocasionadas por hongos (p. ej., la mucormicosis), sobre todo en los diabéticos. Menos corriente es que la sinusitis constituya un componente del *síndrome de Kartagener*, que también incluye bronquiectasias y transposición visceral (v. capítulo 15). Todos estos rasgos son secundarios a un defecto en la acción de los cilios. Aunque la mayoría de los casos de sinusitis crónica son más molestos que incapacitantes o graves, las infecciones se pueden diseminar hacia la órbita o penetrar en el hueso circundante para provocar una osteomielitis o

transmitirse hacia la bóveda craneal, lo que determinará una tromboflebitis séptica de un seno venoso de la duramadre.

LESIONES NECROSANTES DE LA NARIZ Y LAS VÍAS RESPIRATORIAS ALTAS

Las lesiones necrosantes ulcerosas de la nariz y las vías respiratorias altas pueden estar producidas por los siguientes procesos:

- Micosis agudas (entre ellas la mucormicosis; v. capítulo 8), sobre todo en los diabéticos y los pacientes inmunodeprimidos.
- Granulomatosis de Wegener (estudiada en el capítulo 11).
- Un proceso antes denominado *granuloma letal de la línea media* o *reticulosis polimorfa* y que hoy se sabe que es un linfoma de linfocitos citotóxicos naturales infectados por el VEB³⁶ (v. capítulo 14). Las úlceras y las infecciones bacterianas superpuestas complican a menudo este cuadro. En el pasado estas lesiones eran casi siempre mortales en poco tiempo debido al crecimiento incontrolado del linfoma, a veces con entrada en la bóveda craneal, o por la necrosis tumoral con infección bacteriana secundaria y diseminación hemática de los gérmenes. En la actualidad, los casos circunscritos se suelen resolver con radioterapia, pero, una vez que los tumores se propagan, son difíciles de tratar. La mayoría de los afectados mueren por la enfermedad.

Nasofaringe

Aunque la mucosa nasofaríngea, las estructuras linfoides relacionadas y las glándulas pueden verse afectadas por una gran variedad de infecciones específicas (p. ej., la difteria o la mononucleosis infecciosa) y por neoplasias, los únicos trastornos mencionados aquí son inflamaciones inespecíficas; los tumores se exponen aparte.

INFLAMACIONES

La *faringitis* y la *amigdalitis* son frecuentes en las infecciones víricas habituales de las vías respiratorias altas. Los involucrados más a menudo son los innumerables rinovirus, ecovirus y adenovirus y, menos veces, los virus respiratorios sincitiales y las diversas cepas del virus de la gripe. En el caso más corriente surge un enrojecimiento y un ligero edema de la mucosa nasofaríngea, con crecimiento reactivo de las estructuras linfáticas vinculadas. Sobre esta afectación vírica puede superponerse una infección bacteriana, o su invasión tener un carácter primario. Los responsables más comunes son los estreptococos β -hemolíticos, pero en ocasiones participan *Staphylococcus aureus* u otros patógenos. La mucosa nasofaríngea inflamada puede encontrarse tapizada por una membrana exudativa (seudomembrana) y las amígdalas nasopalatina y palatina aumentar de tamaño y cubrirse por un exudado. Un aspecto clásico son unas amígdalas agrandadas, enrojecidas (debido a la hiperplasia linfoide reactiva) salpicadas de puntitos correspondientes al exudado que sale de las criptas amigdalinas, lo que se denomina *amigdalitis folicular*.

La gran importancia de la amigdalitis estreptocócica radica en la posible asociación con secuelas tardías, como la fiebre reumática (v. capítulo 12) y la glomerulonefritis (v. capítulo 20). El debate sobre si los episodios repetidos de amigdalitis aguda favorecen la aparición de una amigdalitis crónica (la amigdalitis crónica verdadera es rarísima) sigue abierto, pero la consecuencia es un incremento residual del tejido linfático, que invita a la misericordiosa intervención del otorrinolaringólogo.

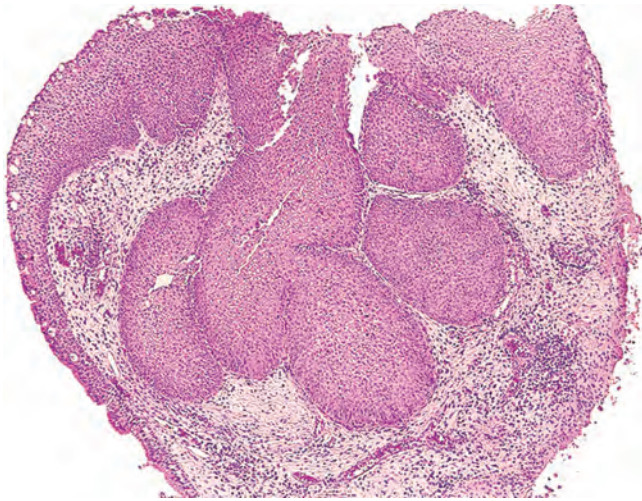


FIGURA 16-10 Papiloma invertido. Las masas de epitelio pavimentoso crecen hacia dentro; de ahí el término *invertido*. (Por cortesía del Dr. James Gulizia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Tumores de la nariz, los senos y la nasofaringe

Los tumores de estos lugares son infrecuentes, pero comprenden toda la gama de neoplasias mesenquimatosas y epiteliales.^{36,37} Se realiza una breve mención de algunos tipos característicos.

Angiofibroma nasofaríngeo. Se trata de un tumor muy vascular que se da casi exclusivamente en varones adolescentes. A pesar de su naturaleza benigna, puede provocar serios problemas clínicos debido a su tendencia a sangrar abundantemente durante la cirugía.

Papiloma nasosinusal (de Schneider). Estas son unas neoplasias benignas que nacen en la mucosa nasosinusal y están compuestas por epitelio pavimentoso o cilíndrico. Aunque su causa aún no se haya confirmado, en su interior se han identificado VPH de los tipos 6 y 11. Estas lesiones adoptan tres formas: *exofítica* (la más frecuente), *invertida* (la más importante desde el punto de vista biológico) y *cilíndrica*. Debido al excepcional carácter invasor de su comportamiento biológico, aquí no se expone más que el segundo de ellos. Los papilomas invertidos son neoplasias benignas pero que producen una invasión local en la nariz y en los senos paranasales. Como su nombre implica, la proliferación papilomatosa del epitelio pavimentoso, se extiende hacia la mucosa, en lugar de generar un crecimiento exofítico (como los papilomas septales y cilíndricos), es decir, está invertida (fig. 16-10). Si su resección no es suficiente, se asocia a una elevada tasa de recidiva, con la grave complicación en potencia de su invasión hacia la órbita o la bóveda craneal; pocas veces también puede aparecer un carcinoma franco.

Neuroblastoma olfativo (estesioneuroblastoma). Estos tumores malignos poco frecuentes están compuestos de pequeñas células redondas, parecidas a neuroblastos, que forman nidos lobulillares rodeados de tejido conjuntivo vascularizado. Lo más frecuente es que nazcan en la zona superior y lateral de la nariz a partir de las células neuroendocrinas dispersas en la mucosa olfatoria. El diagnóstico diferencial de estas neoplasias abarca todos los demás tumores de células pequeñas (v. capítulo 10), como el linfoma, el sarcoma de Ewing y el rhabdomyosarcoma embrionario.³⁸ Sus células

son de origen neuroendocrino y, por consiguiente, con el microscopio electrónico exhiben gránulos secretorios delimitados por una membrana y expresan la enolasa específica de las neuronas, sinaptofisina, CD56 y cromogranina mediante la inmunohistoquímica. Aunque su nombre indique que son tumores neuroectodérmicos primitivos, muchos no comparten la translocación 11;22 ni los productos de fusión génica típicos del sarcoma de Ewing óseo (v. capítulo 26) y de otros tumores neuroectodérmicos primitivos. Algunos revelan una trisomía 8. Según la fase y el grado de una neoplasia concreta, las combinaciones de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia ofrecen una supervivencia al cabo de 5 años del 40 al 90%.³⁹

Carcinoma nasofaríngeo. Este tumor se caracteriza por tener una distribución geográfica particular, una relación anatómica estrecha con el tejido linfático y una conexión con la infección por el VEB.⁴⁰ La nomenclatura de los carcinomas nasofaríngeos se halla en permanente cambio. Sin embargo, en la actualidad se piensa que la enfermedad adopta uno de los tres patrones siguientes: 1) carcinomas epidermoides queratinizantes; 2) carcinomas epidermoides no queratinizantes, y 3) carcinomas indiferenciados que presentan un abundante infiltrado linfocítico no neoplásico. Esta última configuración muchas veces ha recibido la denominación de *linfoepitelioma*. No obstante, pese al amplio uso que se le da en la práctica clínica, este término muy descriptivo debería evitarse.

Tres factores influyen en el origen de estas neoplasias: 1) herencia; 2) edad, y 3) infección por el VEB. Los carcinomas nasofaríngeos son especialmente frecuentes en algunas regiones de África, donde representan el cáncer más difundido en la infancia. Por el contrario, en el sur de China son muy habituales entre los adultos, pero pocas veces se dan en los niños. En EE. UU. son raros tanto en los adultos como en los niños. Aparte de la infección por el VEB, la alimentación con muchas nitrosaminas, como las comidas fermentadas y el pescado salado, lo mismo que otros factores ambientales como el tabaco y los vapores químicos, se han vinculado a la enfermedad. En las células epiteliales tumorales (no en los linfocitos) de los carcinomas nasofaríngeos epidermoides no queratinizantes y más indiferenciados pueden identificarse componentes del genoma del VEB, como EBNA-1, sobre todo cuando se efectúa una hibridación *in situ*.⁴¹

Morfología. En el estudio histológico, las lesiones escamosas queratinizantes y no queratinizantes se parecen a los carcinomas escamosos habituales bien diferenciados y poco diferenciados originados en otros lugares. La variante indiferenciada está integrada por células epiteliales grandes con núcleos vesiculares redondos u ovalados, nucléolos destacados y bordes celulares imprecisos dispuestos en una matriz de tipo sincitial (fig. 16-11). Mezclados con las células epiteliales hay abundantes linfocitos maduros de aspecto normal, entre los que predominan los de tipo T.

Los carcinomas nasofaríngeos primarios muchas veces permanecen ocultos en la clínica durante mucho tiempo, y aparecen como metástasis en los ganglios linfáticos cervicales hasta en el 70% de los pacientes. La radioterapia es la modalidad habitual de tratamiento, que ofrece una supervivencia del 50 al 70% al cabo de 3 años. El carcinoma indiferenciado es el más radiosensible y el epidermoide queratinizante el menos.

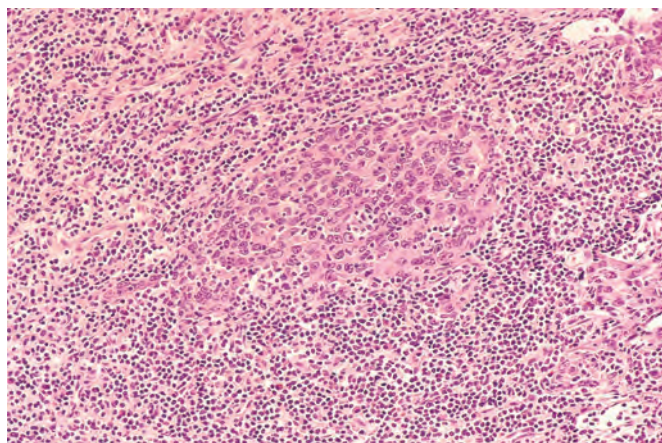


FIGURA 16-11 Carcinoma nasofaríngeo de tipo indiferenciado. Los nidos epiteliales parecidos a un sincitio están rodeados de linfocitos. (Por cortesía del Dr. James Gulizia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Laringe

El trastorno más frecuente que afecta a la laringe es la inflamación. Los tumores son infrecuentes pero reseables, aunque muchas veces con el precio de perder la voz natural.

INFLAMACIONES

La laringitis puede darse como única manifestación de las agresiones alérgicas, víricas, bacterianas o químicas, pero lo más habitual es que forme parte de una infección generalizada de las vías respiratorias altas o que sea el resultado de una intensa exposición a sustancias tóxicas ambientales como el humo del tabaco. También puede aparecer ligada al reflujo gastroesofágico debido al efecto irritante del contenido gástrico. Asimismo, la laringe se afecta en las infecciones sistémicas, como la tuberculosis y la difteria. Aunque la mayoría de las infecciones remiten de manera espontánea, a veces van a ser graves, sobre todo en la lactancia o la infancia, cuando la congestión mucosa, la exudación o el edema son capaces de provocar una obstrucción laríngea. En concreto, la laringoepiglotitis originada por el virus sincitial respiratorio, *Haemophilus influenzae* o los estreptococos β -hemolíticos en los lactantes y los niños pequeños con sus vías respiratorias tan reducidas crea el peligro de producir tal hinchazón súbita de la epiglotis y las cuerdas vocales que acabe por generar una urgencia médica mortal en potencia. Esta forma de la enfermedad es infrecuente en los adultos debido al mayor tamaño de la laringe y a la mayor potencia de la musculatura accesoria de la respiración. *Croup* es el nombre que recibe la laringotraqueobronquitis de los niños, en la que el estrechamiento inflamatorio de las vías respiratorias da lugar al estridor inspiratorio que tanto alarma a los padres. La forma más difundida de laringitis, presente en los fumadores empedernidos, predispone a la metaplasia epitelial escamosa y en ocasiones a un carcinoma manifiesto.

NÓDULOS REACTIVOS (NÓDULOS Y PÓLIPOS DE LAS CUERDAS VOCALES)

Los nódulos reactivos, también llamados pólipos, a veces surgen en las cuerdas vocales, más a menudo en los fumadores empedernidos o en las personas que sometan sus cuerdas vocales a un gran esfuerzo

(*nódulos vocales o del cantante*) (fig. 16-12). Por convenio, los nódulos vocales son lesiones bilaterales y los pólipos unilaterales. Los adultos se afectan más, con un predominio en los varones. Estos nódulos son excrecencias lisas, redondeadas, sésiles o pediculadas, que por regla general sólo miden unos pocos milímetros en su eje mayor, situados por lo común sobre las cuerdas vocales verdaderas. Están cubiertos específicamente por un epitelio pavimentoso que puede volverse queratósico, hiperplásico o hasta un poco displásico. El núcleo del nódulo corresponde a un tejido conjuntivo mixoide laxo, con un componente fibroso variable o que queda interrumpido por numerosos conductos vasculares. Cuando los nódulos de las cuerdas vocales opuestas rozan entre sí, la mucosa se ve expuesta a su ulceración. Debido a su localización estratégica y a la inflamación acompañante, provocan un cambio característico en el timbre de la voz y en ocasiones una ronquera progresiva. Casi nunca dan origen a un cáncer.

PAPILOMA ESCAMOSO Y PAPILOMATOSIS

Los papilomas escamosos de la laringe son neoplasias benignas, normalmente localizadas en las cuerdas vocales verdaderas, que forman unas excrecencias blandas similares a una frambuesa que casi nunca miden más de 1 cm de diámetro (v. fig. 16-12). En su análisis histológico, los papilomas están constituidos por múltiples prolongaciones digitiformes finas apoyadas sobre ejes fibrovasculares centrales y recubiertas por un epitelio pavimentoso estratificado ordenado. Cuando se sitúan sobre el borde libre de la cuerda vocal, los traumatismos pueden dar lugar a su ulceración, acompañada a veces de hemoptisis.

Los papilomas suelen ser únicos en los adultos, pero a menudo son múltiples en los niños y adolescentes, en los que reciben la designación de *papilomatosis laríngea juvenil*.⁴² Sin embargo, en los adultos también hay papilomas recurrentes múltiples. *Las lesiones están ocasionadas por VPH de los tipos 6 y 11*. No se malignizan, pero con frecuencia recidivan. En la pubertad es habitual su remisión espontánea, pero algunos pacientes afectados soportan numerosas operaciones antes de que esto suceda. Su transformación cancerosa es rara.

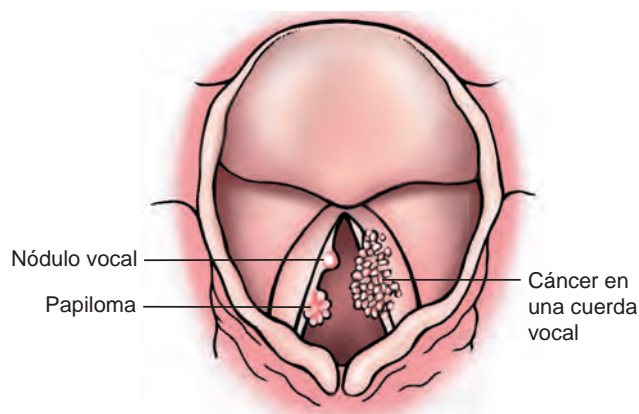


FIGURA 16-12 Comparación esquemática entre un papiloma benigno y un carcinoma exófitico de la laringe para poner de relieve sus aspectos bastante diferentes.

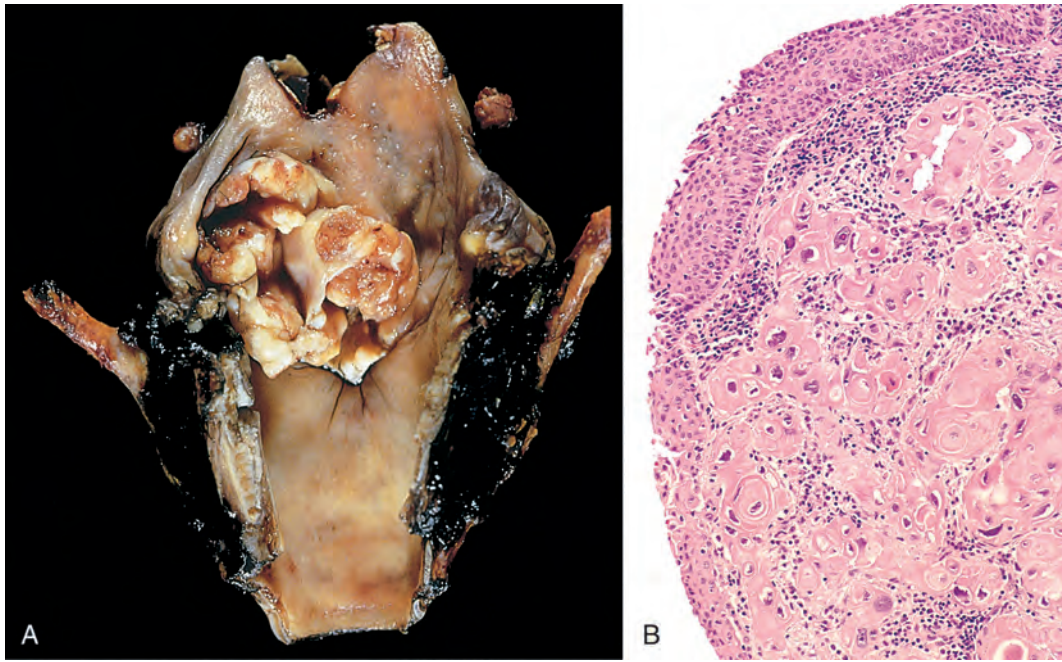


FIGURA 16-13 A. Carcinoma de laringe. Obsérvese la gran lesión ulcerada exofítica que afecta a la cuerda vocal y al seno piriforme. B. Aspecto histológico de un carcinoma escamoso de la laringe. Obsérvese el epitelio de revestimiento atípico y las células cancerosas queratinizantes invasoras en la submucosa.

CARCINOMA DE LARINGE

Secuencia hiperplasia-displasia-carcinoma. En la laringe se observa todo un espectro de alteraciones epiteliales. Abarcan desde la hiperplasia a la hiperplasia atípica, la displasia, el carcinoma *in situ* y el carcinoma invasor.⁴³ A nivel macroscópico, los cambios epiteliales varían desde engrosamientos focales lisos de color blanco o rojizo, a veces ásperos por la queratosis, hasta lesiones verrugosas o ulceradas irregulares de color rosa blanquecino y aspecto parecido al carcinoma.

Existen todas las gradaciones de hiperplasia epitelial de las cuerdas vocales verdaderas, y la probabilidad de que aparezca un carcinoma manifiesto es directamente proporcional al nivel de atipia existente al observar la lesión por primera vez. Las hiperplasias con un tejido bien ordenado carecen casi de capacidad para su transformación maligna, pero el riesgo asciende al 1-2% a los 5 a 10 años con una displasia ligera y al 5-10% con una displasia intensa. Sólo el estudio histológico permite determinar la gravedad de los cambios.

Lo más frecuente es que las distintas variaciones descritas guarden una relación con el humo del tabaco, siendo el peligro proporcional al grado de exposición. En concreto, hasta llegar al cáncer franco, estas modificaciones suelen regresar tras el abandono del tabaco. El alcohol también es un claro factor de riesgo. La acción conjunta de tabaco y alcohol acentúa el peligro apreciablemente. Otros elementos que pueden intervenir en este sentido son los aspectos alimenticios, la exposición al amianto, la irradiación y la infección por el VPH.^{44,45}

Morfología. Alrededor del 95% de los carcinomas laríngeos son tumores epidermoides típicos. Se suelen originar directamente sobre las cuerdas vocales, pero pueden surgir por

encima o por debajo, en la epiglotis o en los pliegues aritenopiglóticos, o en los senos piriformes. Los tumores que están restringidos a la laringe propiamente dicha se denominan **intrínsecos**, mientras que los que nacen o se extienden fuera de ella reciben el nombre de **extrínsecos**. Los carcinomas epidermoides de la laringe siguen la misma pauta de crecimiento que otros carcinomas epidermoides. Empiezan como lesiones *in situ* que más adelante adoptan el aspecto de placas arrugadas de color gris perlado situadas sobre la superficie mucosa, y llegado el momento se ulceran y muestran un crecimiento exofítico (fig. 16-13). El grado de anaplasia en los tumores laríngeos es muy variable. A veces se observan enormes células gigantes tumorales y múltiples figuras de mitosis extrañas. Tal como cabría esperar en unas lesiones derivadas de la exposición repetida a carcinógenos ambientales, la mucosa adyacente puede presentar una hiperplasia escamosa con focos de displasia o incluso carcinoma *in situ*.

El carcinoma de la laringe se manifiesta en la clínica con una ronquera persistente. En su momento inicial, más o menos el 60% de estos cánceres se encuentran limitados a la laringe. Su pronóstico es mejor que en los tumores que se han diseminado hacia las estructuras vecinas. Más tarde pueden producir dolor, disfagia y hemoptisis. Los pacientes también son sumamente vulnerables a una infección secundaria de la lesión ulcerada. Con cirugía, irradiación o tratamientos combinados muchos pacientes se curan, pero alrededor de la tercera parte fallecen por la enfermedad. Las causas más habituales de muerte son la infección de las vías respiratorias distales o las metástasis generalizadas y la caquexia.

OÍDO



Aunque los trastornos del oído casi nunca acortan la vida, muchos deterioran su calidad. Los problemas óticos más frecuentes, en orden descendente de frecuencia, son los siguientes: 1) otitis aguda y crónica (más a menudo en el oído medio y la mastoidea), que a veces conducen a un colesteatoma; 2) otosclerosis sintomática; 3) pólipos óticos; 4) laberintitis; 5) carcinomas, sobre todo del oído externo, y 6) paragangliomas, la mayoría observados en el oído medio. Sólo se describen aquellos procesos que poseen unos rasgos morfológicos característicos (excepto la laberintitis). Los paragangliomas se estudian más adelante.

Lesiones inflamatorias

Las inflamaciones del oído, *otitis media, aguda o crónica*, aparecen básicamente en los lactantes y los niños. Estas lesiones son específicamente de naturaleza vírica y producen un exudado seroso, pero se pueden convertir en supurativas con una infección bacteriana superpuesta. Los responsables más frecuentes son *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae* no tipable y *Moraxella catarrhalis*.⁴⁶

Los accesos repetidos de otitis media aguda que no lleguen a resolverse conducen a una enfermedad crónica. Los agentes causales de esta última suelen ser *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* o un hongo; a veces su origen es una microflora mixta. La infección crónica puede perforar la membrana del tímpano, invadir los huesecillos o el laberinto, propagarse hacia los espacios mastoideos y hasta adentrarse en la bóveda craneal para producir un absceso o una encefalitis temporal. La otitis media en los diabéticos, cuando está ocasionada por *P. aeruginosa*, resulta especialmente activa y se disemina mucho hasta provocar una otitis media necrosante de carácter destructivo.

Los *colesteatomas*, que están ligados a una otitis media crónica, no son neoplasias, ni tampoco contienen siempre colesterol. Más bien, se trata de lesiones quísticas con un diámetro de 1 a 4 cm, tapizadas por un epitelio pavimentoso queratinizante o metaplásico secretor de moco, y llenas de residuos amorfos (derivados en buena medida del epitelio descamado). En ocasiones contienen espículas de colesterol. No está claro qué acontecimientos exactos intervienen en su formación, pero se propone que la inflamación crónica y la perforación de la membrana del tímpano con crecimiento hacia dentro del epitelio pavimentoso o metaplasia del revestimiento epitelial secretor del oído medio son los responsables de la aparición de un nido de células escamosas que se vuelve quístico. Una reacción inflamatoria crónica rodea al quiste queratinizado. A veces se rompe el quiste, lo que acentúa la reacción inflamatoria y desencadena la presencia de células gigantes que engloban en parte las escamas necróticas y otras partículas de desecho. El aumento progresivo de

tamaño de estas lesiones puede erosionar los huesecillos, el laberinto, el hueso adyacente o las partes blandas a su alrededor, y en ocasiones generar masas cervicales visibles.

Otosclerosis

Tal como su nombre indica, la otosclerosis designa un depósito anormal de hueso en el oído medio alrededor del margen que rodea a la ventana oval en el que encaja la base del estribo. Los dos oídos suelen estar afectados. Al principio existe una anquilosis fibrosa de la base del estribo, seguida en el tiempo por un crecimiento óseo excesivo que lo fija a la ventana oval. El grado de inmovilización determina la intensidad de la hipoacusia. Esta entidad suele comenzar en las primeras décadas de la vida; un grado mínimo de esta perturbación es muy frecuente en EE. UU. entre los adultos jóvenes y de mediana edad, pero afortunadamente las otosclerosis sintomáticas más graves son relativamente raras. En la mayoría de los casos es familiar, con una transmisión autosómica dominante y penetrancia variable. El fundamento de la proliferación ósea es absolutamente inexplicable, pero parece representar un desajuste entre la resorción y la formación ósea normales. Así pues, empieza con una resorción ósea, seguida de fibrosis y vascularización del hueso temporal en las inmediaciones de la ventana oval, y sustituida con el tiempo por hueso denso nuevo que ancla la base del estribo. En la mayoría de las circunstancias el proceso lleva una lenta progresión por un período de décadas, dando lugar a la larga a una hipoacusia pronunciada.

Tumores

La larga serie de tumores epiteliales y mesenquimatosos originados en el oído externo, medio e interno son infrecuentes, con la excepción de los carcinomas basocelulares o epidermoides del pabellón auditivo (oído externo). Estos carcinomas tienden a aparecer en hombres ancianos y se cree que están asociados a la radiación actínica. En cambio, los correspondientes al conducto suelen ser carcinomas epidermoides, afectan a mujeres de mediana edad o ancianas y no están ligados a la exposición al sol. Dondequiera que nazcan, en el aspecto estructural se parecen a sus equivalentes en otros lugares de la piel, comenzando como pápulas que se extienden y en última instancia causan una erosión y una invasión local. Las lesiones basocelulares y espinocelulares del pabellón auditivo son invasoras a escala local pero casi nunca se diseminan. Los carcinomas espinocelulares que surgen en el conducto auditivo externo pueden invadir la cavidad craneal o metastatizar hacia los ganglios regionales, lo que explica su mortalidad en torno al 50% al cabo de 5 años.

CUELLO



La mayor parte de los procesos que afectan al cuello se describen en otros lugares (p. ej., los carcinomas epidermoides y basocelulares de la piel, los melanomas o los linfomas) o son un componente de un

trastorno sistémico (p. ej., exantemas generalizados, la linfadenopatía de la mononucleosis infecciosa o la amigdalitis). Lo que queda por tratar aquí son unas cuantas lesiones infrecuentes propias del cuello.

Quiste branquial (quiste linfoepitelial cervical)

Estos quistes benignos suelen aparecer en la cara superolateral del cuello a lo largo del músculo esternocleidomastoideo. Se cree que la inmensa mayoría surgen a partir de vestigios del segundo arco branquial y se observan más a menudo entre los adultos jóvenes de 20 a 40 años. Desde el punto de vista clínico, los quistes están bien delimitados, su diámetro oscila entre 2 y 5 cm y sus paredes son fibrosas y normalmente están revestidas por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado o pavimentoso estratificado. La pared del quiste contiene específicamente tejido linfático con centros germinales destacados. El interior del quiste puede ser un líquido transparente, seroso o mucinoso, o llevar residuos celulares granulares descamados. Los quistes crecen con lentitud, casi nunca sufren una transformación maligna y por regla general se resecan sin problemas. A veces se produce una lesión similar en la glándula parótida o en la cavidad oral debajo de la lengua.

Quiste del conducto tirogloso

Desde el punto de vista embrionario, el primordio tiroideo comienza en la región del agujero ciego en la base de la lengua; a medida que se desarrolla la glándula, desciende hacia su posición definitiva en la parte anterior del cuello. Los vestigios de este conducto embrionario pueden persistir y producir quistes, con un diámetro de 1 a 4 cm, tapizados por un epitelio pavimentoso estratificado cuando estén situados cerca de la base de la lengua, o por un epitelio cilíndrico pseudoestratificado en otros puntos más inferiores. También existen patrones de transición. La pared de tejido conjuntivo del quiste a veces alberga agregados linfáticos o restos de tejido tiroideo identificable. El tratamiento consiste en su extirpación. Se ha descrito la transformación maligna del epitelio de revestimiento, pero es infrecuente.

Paraganglioma (tumor del cuerpo carotídeo)

Los paraganglios son conglomerados de células neuroendocrinas vinculadas a los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Por dicha razón, estas neoplasias pueden observarse a lo largo de diversas regiones corporales. Aunque su localización más frecuente corresponde a la médula suprarrenal, donde dan origen a los feocromocitomas (v. capítulo 24), más o menos el 70% de los paragangliomas extrasuprarrenales asientan en la región de la cabeza y el cuello.⁴⁷ Su patogenia no se conoce del todo. Sin embargo, se han publicado alteraciones en los genes que codifican subunidades de la succinato-oxidoreductasa, una enzima que participa en la respiración mitocondrial, tanto en los paragangliomas hereditarios como en los espontáneos. Sus lugares de formación clásicos son dos:

- Paraganglios paravertebrales (p. ej., los órganos de Zuckerkandl y, pocas veces, la vejiga urinaria).
- Paraganglios relacionados con los grandes vasos de la cabeza y el cuello, la denominada cadena aortopulmonar, que abarca los *cuerpos carotídeos* (los más frecuentes), los cuerpos aórticos, los ganglios yugulotimpánicos, el ganglio nudoso (inferior) del

nervio vago y grupos situados alrededor de la cavidad oral, la nariz, la nasofaringe, la laringe y la órbita. Están inervados por el sistema nervioso parasimpático y rara vez liberan catecolaminas.

Morfología. El **tumor del cuerpo carotídeo** es un prototipo de paraganglioma parasimpático. Pocas veces supera los 6 cm de diámetro y se origina cerca de la bifurcación de la arteria carótida común o la rodea. El tejido tumoral es de color rojo rosáceo a pardo. Los rasgos microscópicos de todos los paragangliomas, dondequiera que surjan, son notablemente uniformes. Están fundamentalmente compuestos por nidos (**zellballen**) de células principales redondas u ovaladas (de origen neuroectodérmico), rodeadas por unos tabiques vasculares finos. Las células tumorales contienen un citoplasma eosinófilo abundante, transparente o granuloso, y núcleos uniformes, redondos u ovalados, a veces vesiculares (fig. 16-14).⁴⁸ En la mayoría de los tumores hay poco polimorfismo celular, y las mitosis son escasas. Las células principales se tiñen con intensidad mediante los marcadores neuroendocrinos como cromogranina, sinaptofisina, enolasa específica de las neuronas, CD56 y CD57. Además, existe una red de sostén formada por células fusiformes del estroma, en conjunto llamadas células sustentaculares, que

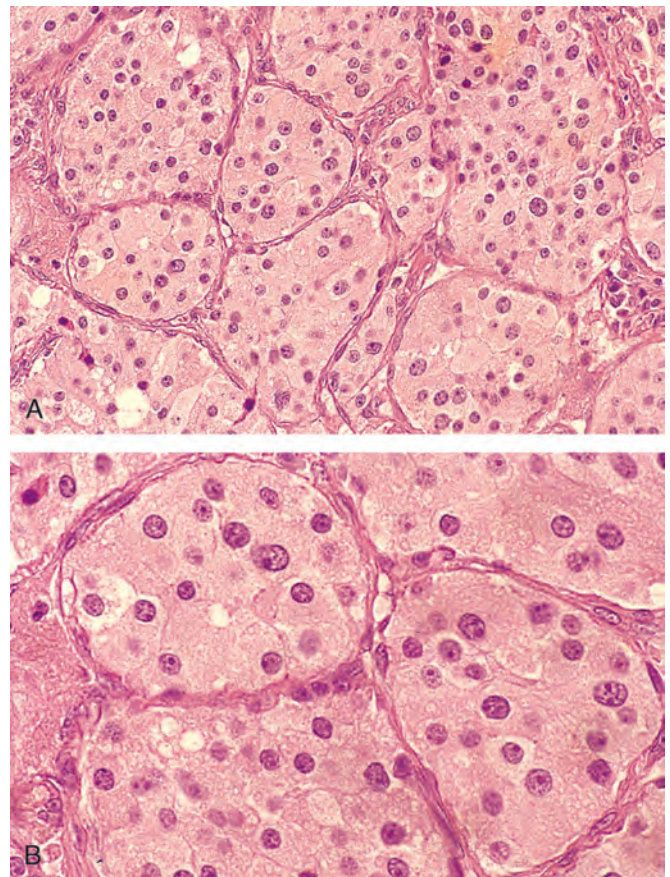


FIGURA 16-14 Tumor del cuerpo carotídeo. **A.** Imagen a pequeño aumento que contiene grupos tumorales separados por tabiques (*zellballen*). **B.** Imagen a gran aumento con grandes células tumorales eosinófilas un poco vacuoladas, más células sustentaculares alargadas en los tabiques.

dan positivo para la proteína S-100. El microscopio electrónico a menudo revela gránulos neuroendocrinos bien delimitados en los tumores paravertebrales, pero su cantidad puede resultar muy variable y tienden a escasear en los tumores inactivos.

Los tumores del cuerpo carotídeo (y los paragangliomas en general) son infrecuentes. Se trata de unas masas indoloras de crecimiento lento que suelen surgir en la quinta o sexta década de la vida. Habitualmente son únicos y esporádicos, pero también pueden ser

familiares, con una transmisión autosómica dominante en el síndrome de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (v. capítulo 24); dentro de este contexto, es más probable que sean múltiples y en ocasiones bilaterales y simétricos. Su recidiva es común tras una resección incompleta y, pese a su aspecto benigno, pueden metastatizar hacia los ganglios linfáticos regionales y hacia lugares alejados. Llegado el momento, más o menos el 50% resultan mortales, en buena medida por el crecimiento infiltrante. Por desgracia, casi es imposible determinar cuál va a ser la evolución clínica de un tumor del cuerpo carotídeo por su histología: las mitosis, el polimorfismo e incluso la invasión vascular no constituyen unos indicadores fiables.⁴⁷

GLÁNDULAS SALIVALES



Hay tres glándulas salivales principales, la parótida, la submandibular y la sublingual, así como innumerables glándulas salivales menores distribuidas por toda la mucosa de la cavidad oral. Todas ellas están expuestas a sufrir una inflamación o una formación de neoplasias.

Xerostomía

La xerostomía se define como una *sequedad de boca* derivada de una menor producción de saliva. Se ha descrito que su incidencia en diversas poblaciones llega hasta el 29%.⁴⁸ Se trata de un rasgo fundamental de un trastorno autoinmunitario, el síndrome de Sjögren, en el que suele aparecer acompañada de xeroftalmía (v. capítulo 6). La falta de secreciones salivales también es una complicación principal de la radioterapia. Sin embargo, la xerostomía se observa más a menudo después de haber recetado muchas de las clases de medicamentos habituales: anticolinérgicos, antidepresivos/antipsicóticos, diuréticos, antihipertensivos, sedantes, miorrelajantes, analgésicos y antihistamínicos.⁴⁸⁻⁵⁰ La cavidad oral puede revelar meramente una mucosa seca y/o atrofia de las papilas linguales, con grietas y úlceras o, como sucede en el síndrome de Sjögren, asociarse a un crecimiento inflamatorio simultáneo de las glándulas salivales. Las complicaciones de la xerostomía consisten en el aumento de la frecuencia de caries dental, candidiasis, así como problemas para tragar y para hablar.

Inflamación (sialoadenitis)

La sialoadenitis puede tener un origen traumático, vírico, bacteriano o autoinmunitario. Los mucocelos son el tipo más frecuente de lesión inflamatoria en las glándulas salivales. La forma más habitual de sialoadenitis vírica son las *paperas*, que afectan a las glándulas salivales principales, sobre todo a las parótidas (v. capítulo 8). También pueden afectarse otras glándulas (p. ej., el páncreas y los testículos). Una enfermedad autoinmunitaria es la base de los cambios inflamatorios que sufren las glándulas salivales en el síndrome de Sjögren, explicado en el capítulo 6. En este proceso la participación generalizada de las glándulas salivales y las secretoras de moco en la mucosa ocasiona una xerostomía. Su extensión asociada hasta las glándulas lagrimales produce xeroftalmía, la llamada *queratoconjuntivitis seca*.

Mucocelo. Esta es la lesión más frecuente de las glándulas salivales. Se produce por la obstrucción o la rotura de uno de sus conductos, con la consiguiente fuga de la saliva hacia el estroma de tejido conjuntivo a su alrededor. Como resultado de un traumatismo, habitualmente estas lesiones se producen en el labio inferior (fig. 16-15A). Lo típico es observarlas en niños pequeños y en los jóvenes, así como en la población anciana (como consecuencia de una caída). Desde el punto de vista clínico, aparecen como tumefacciones fluctuantes en el labio inferior y tienen un tono azul translúcido. Los pacientes pueden relatar antecedentes de variaciones en el tamaño del proceso, sobre todo en relación con las comidas. En el aspecto histológico, los mucocelos manifiestan un espacio de tipo quístico que está revestido por un tejido inflamatorio de granulación o por un tejido conjuntivo fibroso. Los espacios quísticos están llenos de mucina, así como de células inflamatorias, en especial macrófagos (fig. 16-15B). Es necesaria la resección total del quiste junto al lobulillo de origen en la glándula salival menor. Su extirpación incompleta puede dar lugar a una recidiva.

Una *ránula* es idéntica a un mucocelo en el aspecto histológico. Sin embargo, el término queda reservado para los mucocelos originados cuando está dañado el conducto de la glándula sublingual. La *ránula* puede adquirir un tamaño grandísimo y convertirse en una «ránula sumergida» cuando se abre paso disecando el estroma de tejido conjuntivo que conecta los dos ventres del músculo milohioideo.

Sialolitiasis y sialoadenitis inespecífica. La sialoadenitis bacteriana inespecífica, que afecta más a menudo a las glándulas salivales principales, sobre todo a las submandibulares, es un proceso frecuente, normalmente secundario a la obstrucción de un conducto producida por cálculos (*sialolitiasis*). Los responsables habituales son *S. aureus* y *Streptococcus viridans*. La formación de estas concreciones a veces guarda relación con la obstrucción de los orificios de las glándulas salivales por partículas de comida incrustadas o por el edema formado a su alrededor después de una lesión. Por lo común, los cálculos tienen un origen impreciso. La deshidratación y la disminución de la actividad secretora también pueden predisponer a una invasión bacteriana secundaria, tal como pasa en ocasiones entre los pacientes que durante mucho tiempo reciben fenotiacinas, al inhibir la secreción salival. La deshidratación y la reducción de secreción pueden ocasionar una parotiditis supurativa bacteriana en los pacientes ancianos con precedente reciente de una intervención quirúrgica torácica o abdominal mayor.

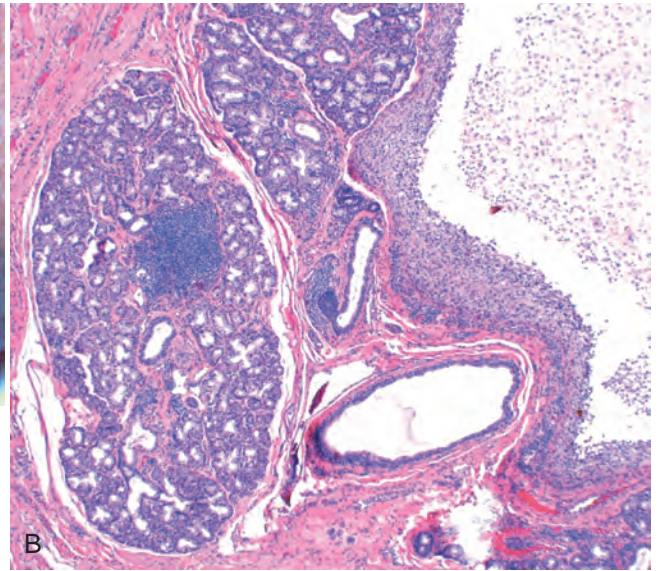


FIGURA 16-15 Mucocelo. **A.** Lesión fluctuante llena de líquido en el labio inferior, después de un traumatismo. **B.** Cavitad de tipo quístico ocupada por un material mucinoso y revestida por un tejido de granulación en proceso de organización.

Sea cual sea su origen, el proceso obstructivo y la invasión bacteriana dan lugar a una inflamación inespecífica de las glándulas correspondientes, que puede ser en buena medida intersticial o, cuando esté provocada por estafilococos u otros piógenos, asociarse a una necrosis supurativa manifiesta y la formación de un absceso. La afectación unilateral de una sola glándula es la norma. Su componente inflamatorio propicia un crecimiento doloroso y un posible flujo purulento por su conducto.

Neoplasias

A pesar de su estructura relativamente sencilla, las glándulas salivales originan no menos de 30 tumores distintos desde el punto de vista histológico.⁵¹⁻⁵³ En la tabla 16-4 se facilita una clasificación de los tumores benignos y malignos con su incidencia relativa; lo que no aparecen son las infrecuentes neoplasias mesenquimatosas benignas y malignas.

TABLA 16-4 Clasificación histológica e incidencia de los tumores benignos y malignos de las glándulas salivales

Benignos	Malignos
Adenoma pleomorfo (50%) (tumor mixto)	Carcinoma mucoepidermoide (15%)
Tumor de Warthin (5-10%)	Adenocarcinoma (SME) (10%)
Oncocitoma (1%)	Carcinoma de células acinares (5%)
Otros adenomas (5-10%)	Carcinoma adenoide quístico (5%)
Adenoma basocelular	Tumor mixto maligno (3-5%)
Adenoma canalicular	Carcinoma epidermoide (1%)
Papilomas ductales	Otros carcinomas (2%)

SME, sin mayor especificación.

Datos tomados de Ellis GL, Auclair PL: Tumors of the Salivary Glands. Atlas of Tumor Pathology, Third Series. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1996.

Tal como queda recogido en la tabla 16-4, un pequeño número de neoplasias constituyen más del 90% de los tumores de las glándulas salivales, y por esa razón nuestra explicación queda restringida a ese grupo. En conjunto, estas neoplasias son relativamente infrecuentes y representan menos del 2% de todos los tumores en el hombre. *Alrededor del 65 al 80% nacen en la glándula parótida, el 10% en la submandibular, y el resto en las glándulas salivales menores, contando las sublinguales.* Entre el 15 y el 30% de los tumores en las glándulas parótidas son malignos. Por el contrario, son cancerosos aproximadamente el 40% de los submandibulares, el 50% en las glándulas salivales menores y del 70 al 90% de los sublinguales. *Así pues, la probabilidad de que sea maligno un tumor en una glándula salival es más o menos inversamente proporcional al tamaño de la glándula.*

Estos tumores suelen darse en los adultos, con un ligero predominio femenino, pero alrededor del 5% corresponden a niños y jóvenes menores de 16 años. Por razones desconocidas, los tumores de Warthin son mucho más frecuentes en los hombres que en las mujeres. Los tumores benignos surgen más a menudo entre la quinta y la séptima década de la vida. Los malignos tienden, como promedio, a aparecer un poco más tarde. Sea cual sea su patrón histológico, las neoplasias de las glándulas parótidas generan unas tumefacciones características delante y debajo de la oreja. Por regla general, cuando se les diagnostica por primera vez, tanto las lesiones benignas como las malignas tienen un diámetro que oscila entre 4 y 6 cm, y son móviles a la palpación excepto en el caso de los tumores malignos descuidados. Aunque se sabe que los tumores benignos han estado presentes habitualmente durante muchos meses o hasta varios años antes de recibir un interés en la clínica, los cánceres parecen reclamar esta atención mucho antes, tal vez debido a su crecimiento más rápido. Sin embargo, en el fondo no hay criterios fiables para diferenciar, por motivos clínicos, los procesos benignos de los malignos, y la evaluación morfológica se hace necesaria.

ADENOMA PLEOMORFO

Debido a su notable diversidad histológica, estas neoplasias también han recibido el nombre de *tumores mixtos*. Representan más o menos el 60% de los tumores parotídeos, son menos frecuentes en las glándulas submandibulares y relativamente raros en las glándulas salivales menores. Se trata de unos tumores benignos que constan de una mezcla de células ductales (epiteliales) y mioepiteliales, y por tanto

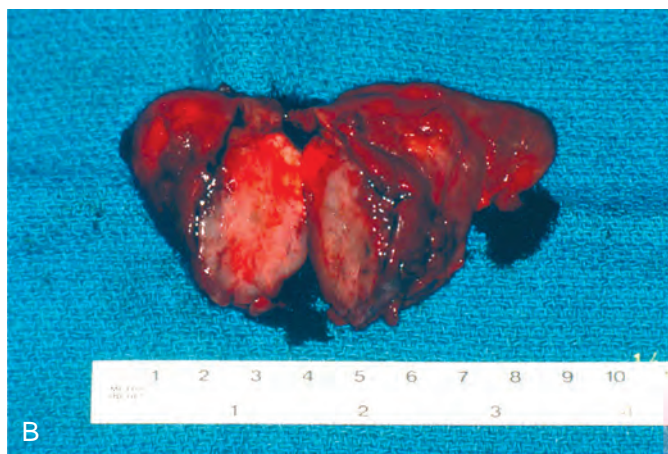


FIGURA 16-16 Adenoma pleomorfo. **A.** Neoplasia de crecimiento lento en la glándula parótida con muchos años de duración. **B.** El tumor cortado por la mitad, nítidamente delimitado, y de color blanco amarillento puede verse rodeado de tejido normal de la glándula salival.

muestran diferenciación tanto epitelial como mesenquimatosa. En su interior existen elementos epiteliales dispersos por toda la matriz junto a cantidades variables de tejido mixoide, hialino, condroide (cartilaginoso) y hasta óseo. En algunos tumores predominan los componentes epiteliales; en otros sólo están presentes en focos muy dispersos.

Se sabe poco sobre los orígenes de estas neoplasias, excepto que la exposición a las radiaciones acentúa el riesgo. Igual de dudosa es la histogenia de sus distintos componentes. Una opinión popular en la actualidad sostiene que todos los constituyentes neoplásicos, incluso los que parecen mesenquimatosos, se originan en células de reserva mioepiteliales o ductales (de ahí su designación de *adenomas pleomorfos*).

Morfología. La mayoría de los adenomas pleomorfos aparecen como masas redondeadas bien delimitadas que casi nunca superan los 6 cm en su eje mayor (fig. 16-16). A pesar de estar encapsulados, en algunos lugares (sobre todo en el paladar) la cápsula no se forma del todo, y su crecimiento expansivo produce elevaciones hacia la glándula que lo rodea, lo que vuelve arriesgada la enucleación tumoral. Al corte, su superficie es de color blanco grisáceo con zonas mixoides y azules translúcidas de tejido condroide (parecido a cartilago).

El rasgo histológico dominante es la gran heterogeneidad mencionada. Los elementos epiteliales que se parecen a células ductales o las células mioepiteliales están dispuestos en conductos, ácinos, túbulos irregulares, hileras o láminas celulares. Estos componentes están dispersos de forma característica dentro de un fondo de tipo mesenquimatoso constituido por tejido mixoide laxo que contiene islotes condroides y, pocas veces, focos de hueso (fig. 16-17). En ocasiones, las células epiteliales conforman conductos perfectamente desarrollados revestidos de células cúbicas o cilíndricas, con una capa subyacente integrada por pequeñas células mioepiteliales intensamente hiper cromáticas. En

otras circunstancias puede haber hileras o sábanas de células mioepiteliales. También es posible la presencia de islotes de epitelio pavimentoso bien diferenciado. En la mayoría de los casos no existe una displasia epitelial ni una actividad mitótica evidente. Tampoco se detectan diferencias entre el comportamiento biológico de los tumores compuestos básicamente de elementos epiteliales y los que tienen sobre todo elementos aparentemente mesenquimatosos.

Características clínicas. Estos tumores aparecen como masas aisladas móviles indoloras de lento crecimiento en el interior de las zonas parotídeas (v. fig. 16-16) o submandibular o en la cavidad bucal. Su índice de recidivas (quizá meses o años después) tras una parotidectomía está en torno al 4%, pero con su simple enucleación se acerca al 25%. Esta elevada cifra se debe a no haber identificado en el momento de la intervención las minúsculas prominencias dirigidas hacia el tejido que los rodea desde su masa principal.

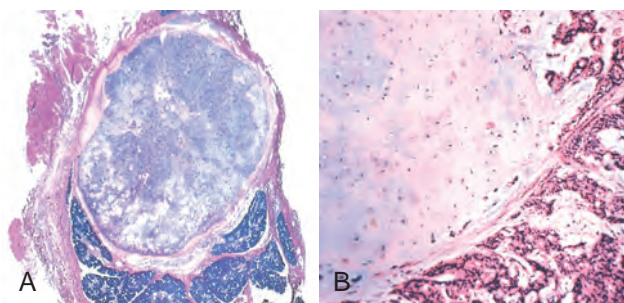


FIGURA 16-17 Adenoma pleomorfo. **A.** Imagen a bajo aumento que muestra un tumor bien delimitado con el parénquima normal vecino de la glándula salival. **B.** Imagen a gran aumento que revela células epiteliales así como células mioepiteliales observadas en el interior de una matriz condroide.

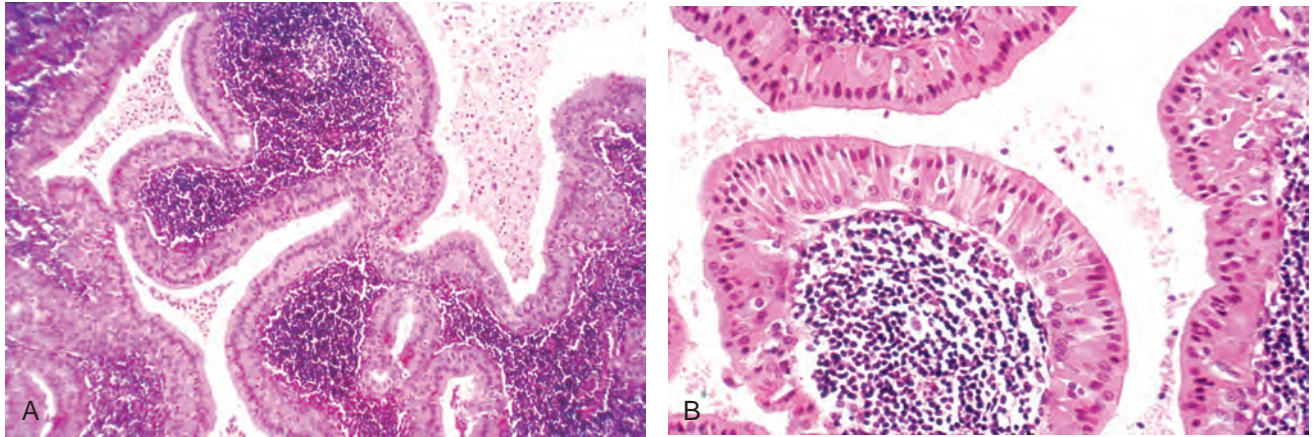


FIGURA 16-18 Tumor de Warthin. **A.** Imagen a bajo aumento que contiene elementos epiteliales y linfocitarios. Obsérvese el centro germinal folicular debajo del epitelio. **B.** Unos espacios quísticos separan lobulillos de epitelio neoplásico que consta de una capa doble de células epiteliales eosinófilas situadas sobre un estroma linfoide reactivo.

Un carcinoma originado en un adenoma pleomorfo se denomina de manera alternativa *carcinoma ex adenoma pleomorfo* o *tumor mixto maligno*. La incidencia de su transformación maligna aumenta al hacerlo la duración del tumor, siendo más o menos de un 2% en los tumores que tengan menos de 5 años y casi del 10% en los que rebasen los 15 años de evolución. El cáncer suele adoptar la forma de un adenocarcinoma o un carcinoma indiferenciado, y por lo común sustituye casi por completo los últimos vestigios correspondientes al adenoma pleomorfo preexistente; para confirmar el diagnóstico de carcinoma ex adenoma pleomorfo, hay que descubrir rastros reconocibles de este último. Por desgracia, estos cánceres, cuando surgen, figuran entre los más invasores de todas las neoplasias malignas de las glándulas salivales, y producen una mortalidad del 30 al 50% en el plazo de 5 años.

TUMOR DE WARTHIN (CISTOADENOMA PAPILAR LINFOMATOSO)

Esta curiosa neoplasia benigna, con ese nombre histológico tan intimidatorio, es la segunda en frecuencia dentro de las glándulas salivales. Surge casi *exclusivamente en la glándula parótida* (es el único tumor prácticamente restringido a la parótida) y se da más a menudo en los hombres que en las mujeres, en general entre la quinta y la séptima décadas de la vida. Alrededor del 10% son multifocales y también el 10% bilaterales. Los fumadores tienen un riesgo ocho veces superior al resto de desarrollar estos tumores.

Morfología. La mayor parte de los tumores de Warthin son masas encapsuladas redondas u ovaladas, con un diámetro de 2 a 5 cm, que normalmente surgen en la zona superficial de la glándula parótida, donde se palpan sin problemas. Su sección transversal revela una zona de color gris pálido interrumpida por estrechos espacios quísticos o parecidos a una grieta, llenos de una secreción mucinosa o serosa. Al análisis microscópico estos huecos aparecen revestidos por una capa doble de células epiteliales neoplásicas apoyada sobre un estroma linfático denso, que a veces contiene centros germinales (fig. 16-18). Con frecuencia las dimensiones de estas cavidades quedan reducidas por unos salientes

polipoideos procedentes de los elementos linfoepiteliales. Las dos capas de células de revestimiento resultan características; constan de una empalizada superficial de células cilíndricas provistas de un citoplasma eosinófilo abundante con un granulado fino, que las dota de un aspecto oncocítico, y descansan sobre una capa de células cúbicas o poligonales. Los oncocitos son células epiteliales rellenas de mitocondrias, lo que justifica ese aspecto granular al citoplasma. En la capa de células cilíndricas hay células secretoras dispersas, que justifican las secreciones presentes en la luz dilatada de los quistes. En ocasiones, existen focos de metaplasia escamosa.

Durante mucho tiempo se ha debatido la histogenia de estos tumores. El hallazgo esporádico de pequeños restos de glándulas salivales en los ganglios linfáticos del cuello sugiere que estos tumores proceden de la incorporación anómala a las parótidas de un tejido linfático portador de inclusiones semejante. Es más, alguna rara vez se ha descrito un tumor de Warthin originado dentro de los ganglios linfáticos cervicales, una observación que no debería confundirse con una metástasis. Estas neoplasias son benignas y sus recidivas no llegan más que al 2% tras la resección.

CARCINOMA MUCOEPIDERMÓIDE

Estas neoplasias están compuestas por una mezcla variable de células escamosas, células secretoras de moco y células intermedias. Representan en torno al 15% del total de los tumores de las glándulas salivales, y aunque afectan sobre todo a las parótidas (60-70%), explican una gran proporción de las neoplasias presentes en otras glándulas, especialmente en las menores. En más de la mitad de los casos, este tumor está vinculado a una translocación cromosómica equilibrada (11;19) (q21;p13) que crea un gen de fusión constituido por fragmentos de los genes *MECT1* y *MAML2*. Se cree que el gen *MECT1-MAML2* ocupa un lugar clave en la génesis de esta lesión, tal vez al perturbar las vías de señalización *Notch* y dependiente del AMPc.^{54,55} En conjunto, se trata de la forma más frecuente de tumor *maligno* primario de las glándulas salivales.

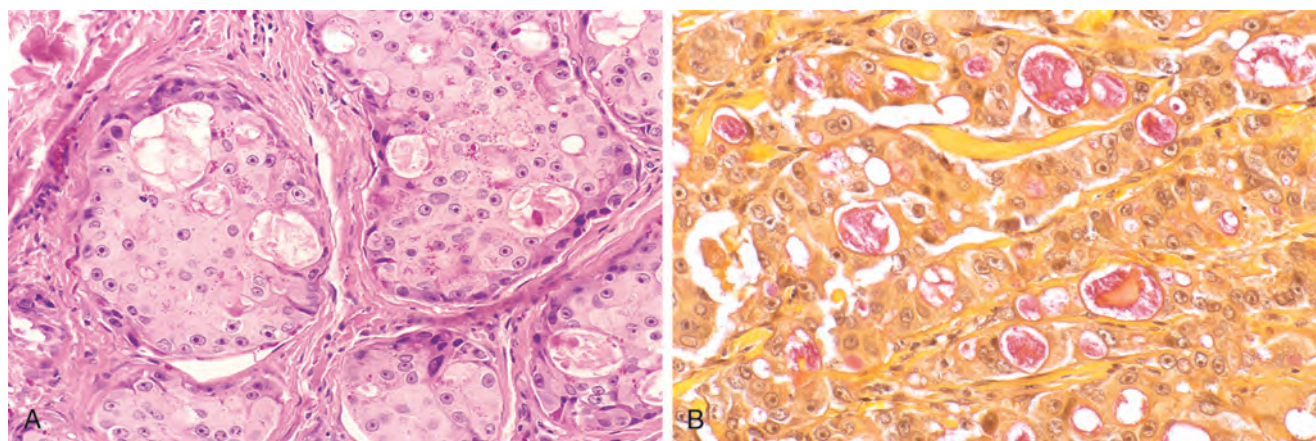


FIGURA 16-19 **A.** Carcinoma mucoepidermoide que crece formando nidos compuestos por células escamosas, así como células vacuoladas claras que contienen mucina. **B.** El mucicarmín tiñe la mucina de color rosa rojizo. (Por cortesía del Dr. James Gulizia, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Morfología. Los carcinomas mucoepidermoides llegan a alcanzar 8 cm de diámetro, y aunque aparentemente están delimitados, carecen de cápsula bien definida y suelen ser infiltrantes por sus bordes. De tono pálido o gris blanquecino al corte transversal, a menudo contienen pequeños quistes llenos de mucina. Su patrón histológico básico es el de cordones, láminas o configuraciones quísticas de células escamosas, mucosas o intermedias. Los tipos celulares híbridos con frecuencia tienen rasgos escamosos, con vacuolas grandes o pequeñas repletas de mucina, que se observan mejor al realzarlas mediante las tinciones para la mucina (fig. 16-19). Las células tumorales pueden adoptar un aspecto uniforme y benigno, o si no, muy anaplásico y sin lugar a dudas maligno. Por consiguiente, los carcinomas mucoepidermoides se subclasifican según su grado en bajo, intermedio o alto.

Su evolución clínica y su pronóstico dependen del grado de la neoplasia. Los tumores de bajo grado pueden provocar una invasión local y recidivar más o menos en el 15% de los casos, pero sólo metastatizan pocas veces, y así se describe una supervivencia superior al 90% al cabo de 5 años. En cambio, las neoplasias de alto grado y, en menor medida las intermedias, son invasoras y cuesta resecarlas,

por lo que sus recaídas están en torno al 25-30% de los casos y, en el 30%, metastatizan hacia zonas alejadas. La tasa de supervivencia a los 5 años de los pacientes con estos tumores sólo es del 50%.

OTROS TUMORES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

Dos neoplasias menos frecuentes merecen una breve descripción: el carcinoma adenoide quístico y el tumor de células acinares.

El *carcinoma adenoide quístico* es un tumor relativamente infrecuente, que aproximadamente en el 50% de los casos aparece en las glándulas salivales menores (sobre todo en el paladar). Entre las glándulas salivales principales, la parótida y la submandibular son sus lugares más habituales. Se han descrito neoplasias similares en la nariz, los senos y las vías respiratorias, y en otros lugares.

Morfología. En su aspecto macroscópico, por regla general son lesiones pequeñas, mal encapsuladas, infiltrantes, de color rosa grisáceo. En su examen histológico, están compuestas de células pequeñas con núcleos compactos oscuros y un citoplasma escaso, que tienden a adoptar una disposición

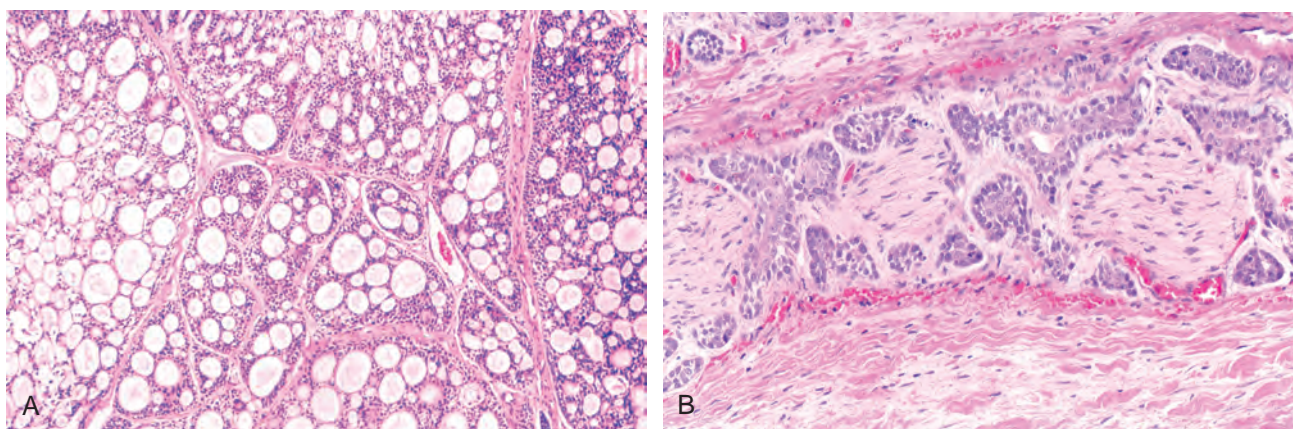


FIGURA 16-20 Carcinoma adenoide quístico de una glándula salival. **A.** Imagen a bajo aumento. Las células tumorales han creado un patrón cribiforme que rodea las secreciones. **B.** Invasión perineural por células tumorales.

en patrones tubulares, sólidos o cribiformes y recuerdan a los cilindromas que nacen en los anejos cutáneos. Los espacios entre las células tumorales suelen estar llenos de un material hialino que se cree que representa la membrana basal sobrante (fig. 16-20A). Otras configuraciones histológicas menos corrientes han recibido la designación de variantes tubular y sólida.

Aunque los carcinomas adenoides quísticos crecen con lentitud, son tumores que progresan y tienen un comportamiento imprevisible, con una tendencia a invadir los espacios perineurales (fig. 16-20B), y resultan tenazmente recidivantes. A la larga, el 50% o más experimentan una amplia diseminación hacia lugares alejados, como el hueso, el hígado y el encéfalo, en ocasiones décadas después de intentar su resección. Por tanto, aunque su supervivencia al cabo de 5 años está alrededor del 60-70%, se hunde hasta más o menos el 30% a los 10 años y el 15% a los 15. Las neoplasias surgidas en las glándulas salivales menores tienen, como promedio, un pronóstico peor que las primarias en las parótidas.

El tumor de células acinares está constituido por elementos parecidos a las células acinares serosas normales de las glándulas salivales. Son relativamente infrecuentes, pues no representan más que el 2 o 3% de los tumores de las glándulas salivales. La mayor parte afectan a las parótidas; el resto lo hacen a las glándulas submandibulares. Casi nunca afectan a las glándulas menores, que en condiciones normales sólo poseen una pequeña cantidad de células serosas. Igual que el tumor de Warthin, algunos son bilaterales o multicéntricos. Por regla general se trata de unas lesiones pequeñas y de límites definidos, que pueden aparecer encapsuladas. En su análisis histológico revelan una estructura y una morfología celular variables. Lo más característico es que las células presentan un citoplasma claro, pero a veces son macizas y otras están vacuoladas. Su disposición forma láminas o patrones microquísticos, glandulares, foliulares o papilares. Suele haber escasa anaplasia y pocas mitosis, pero algunos tumores en ocasiones son un poco más polimorfos.

La evolución clínica de estas neoplasias en parte depende del grado de polimorfismo. En conjunto, su recidiva tras la resección es infrecuente, pero en torno al 10 o 15% metastatizan hacia los ganglios linfáticos. La tasa de supervivencia se encuentra alrededor del 90% a los 5 años y del 60% a los 20 años.

BIBLIOGRAFÍA

- Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology: Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis, and other clinical conditions. *J Periodontol* 72:1790, 2001.
- Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology: Epidemiology of periodontal disease. *J Periodontol* 76:1406, 2005.
- Kinane D: Periodontal disease and health: Consensus report of the sixth European workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 35:333, 2008.
- Persson GR, Persson RE: Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J Clin Periodontol* 35:362, 2008.
- Cawson RA et al. (eds): *Lucas's Pathology of Tumors of the Oral Tissues*, London, Churchill Livingstone, 1998.
- Scully C: The diagnosis and management of recurrent aphthous stomatitis: a consensus approach. *J Am Dent Assoc* 134:200, 2003.
- Hille JJ et al: Mechanisms of expression of HHV8, EBV and HPV in selected HIV-associated oral lesions. *Oral Dis* 8:161, 2002.
- Silverman S: Early diagnosis of oral cancer. *Cancer* 62:1796, 1988.
- Shugars DC, Patton LL: Detecting, diagnosing, and preventing oral cancer. *Nurse Pract* 22:109, 1997.
- Whited JD, Grichnick JM: Does this patient have a mole or a melanoma? *JAMA* 279:696, 1998.
- Rampen FH et al: False-negative findings in skin cancer and melanoma screening. *J Am Acad Dermatol* 33:59, 1995.
- Mashberg A, Feldman LJ: Clinical criteria for identifying early oral and oropharyngeal carcinoma: erythroplasia revisited. *Am J Surg* 156:273, 1988.
- Neville BW et al. (eds): *Oral and Maxillofacial Pathology*, Philadelphia, WB Saunders, 2008.
- Jemal A et al: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58:71, 2008.
- Parkin DM et al: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74, 2005.
- Haddad RI, Shin DM: Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med* 359:1143, 2008.
- Pai SI, Westia WH: Molecular pathology of head and neck cancer: implication for diagnosis and treatment. *Ann Rev Pathol Mech Dis* 4:49, 2009.
- Anderson WF et al: Secondary chemoprevention of upper aerodigestive tract tumors. *Semin Oncol* 28:106, 2001.
- Day GL, Blot WJ: Second primary tumors in patients with oral cancer. *Cancer* 70:14, 1992.
- Slaughter DP et al: "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. *Cancer* 6:962, 1953.
- Braakhuis BJM et al: A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 63:1727, 2003.
- Lippman SM, Hong WK: Second malignant tumors in head and neck squamous cell carcinoma: the overshadowing threat for patients with early-stage disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:691, 1989.
- Chaturvedi AK et al: Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *JCO* 26:612, 2008.
- Jefferies S, Foulkes WD: Genetic mechanisms in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 37:115, 2001.
- Koch WM et al: Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope* 109:1544, 1999.
- Lingen MW et al: Overexpression of p53 in squamous cell carcinoma of the tongue in young patients with no known risk factors is not associated with mutations in exons 5-9. *Head Neck* 22:328, 2000.
- Schantz SP, Yu GP: Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128:268, 2002.
- Mao L et al: Frequent microsatellite alterations at chromosomes 9p21 and 3p14 in oral premalignant lesions and their value in cancer risk assessment. *Nat Med* 2:682, 1996.
- Boyle JO et al: The incidence of p53 mutations increases with progression of head and neck cancer. *Cancer Res* 53:4477, 1993.
- Rosin MP et al: Use of allelic loss to predict malignant risk for low-grade oral epithelial dysplasia. *Clin Cancer Res* 6:357, 2000.
- Michalides R et al: Overexpression of cyclin D1 correlates with recurrence in a group of forty-seven operable squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 55:975, 1995.
- Izzo JG et al: Dysregulated cyclin D1 expression early in head and neck tumorigenesis: in vivo evidence for an association with subsequent gene amplification. *Oncogene* 17:2313, 1998.
- El-Mofty S. (eds): *Odontogenic tumors*. *Semin Diagn Pathol* 16:269, 1999.
- Pinto JM, Naclerio RM: Environmental and allergic factors in chronic rhinosinusitis. *Clin Allergy Immunol* 20:25, 2007.
- Slavin RG: Nasal polyps and sinusitis. *JAMA* 278:1845, 1997.
- Thompson LDR: Malignant neoplasms of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx. In Thompson LDR. (eds): *Head and Neck Pathology*, London, Churchill Livingstone, 2006, p 155-213.
- Perez-Ordóñez B, Huvois AG: Nonsquamous lesions of the nasal cavity, paranasal sinuses and nasopharynx. In Gnep DR. (eds): *Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck*, Philadelphia, W.B. Saunders, 2001, p 79-139.
- Meyers LL, Oxford LE: Differential diagnosis and treatment options in paranasal sinus cancers. *Surg Oncol Clin N Am* 13:167, 2004.
- Klepin HD et al: Esthesioneuroblastoma. *Curr Treat Options Oncol* 6:509, 2005.
- Rabb-Traub N: Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC. *Semin Cancer Biol* 12:431, 2002.
- Thompson LDR: Malignant neoplasms of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx. In Thompson LDR. (eds): *Head and Neck Pathology*, Philadelphia, Churchill Livingstone, 2006, p 155-215.
- Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: still a mystery disease with difficult management. *Head Neck* 29:155, 2007.
- Krist D et al: The spectrum of laryngeal neoplasia: the pathologist's view. *Pathol Res Pract* 198:709, 2002.

44. Loyo M, Pai SI: The molecular genetics of laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 41:657, 2008.
45. Hobbs CG et al: Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol* 31:259, 2006.
46. Rovers MM et al: Otitis media. *Lancet* 363:465, 2004.
47. Capella C et al: Histopathology, cytology, and cytochemistry of pheochromocytomas and paragangliomas including chemodectomas. *Pathol Res Pract* 186:176, 1988.
48. Guggenheimer J, Moore PA: Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc* 134:61, 2003.
49. Ciancio SG: Medications' impact on oral health. *J Am Dent Assoc* 135:1440, 2004.
50. Scully C: Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis* 9:165, 2003.
51. Ellis GL et al: *Surgical Pathology of Salivary Glands*. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
52. Ellis GL, Auclair PL: *Tumors of the salivary glands. Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 17*, Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1996.
53. Dardick I: *Color Atlas/Text of Salivary Gland Pathology*. New York, Igaku-Shoin, 1996.
54. Tonon G et al: t(11;19)(q21;p13) translocation in mucoepidermoid carcinoma creates a novel fusion product that disrupts a Notch signaling pathway. *Nat Genet* 33:208, 2003.
55. Coxon A et al: Mect1-Maml2 fusion oncogene linked to the aberrant activation of cyclic AMP/CREB regulated genes. *Cancer Res* 65:7137, 2005.

Tubo digestivo

JERROLD R. TURNER

■ MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Atresia, fístulas y duplicaciones

Hernia diafragmática, onfalocele y gastrosquisis

Ectopia

Divertículo de Meckel

Estenosis pilórica

Enfermedad de Hirschsprung

■ ESÓFAGO

Obstrucción esofágica

Acalasia

Esofagitis

Laceraciones

Esofagitis química e infecciosa

Esofagitis por reflujo

Esofagitis eosinófila

Esófago de Barrett

Varices esofágicas

Tumores esofágicos

Adenocarcinoma

Carcinoma epidermoide

Tumores esofágicos infrecuentes

■ ESTÓMAGO

Gastritis aguda

Úlcera gástrica aguda

Gastritis crónica

Gastritis por *Helicobacter pylori*

Gastritis autoinmunitaria

Formas infrecuentes de gastritis

■ Complicaciones de la gastritis crónica

Enfermedad ulcerosa péptica

Atrofia mucosa y metaplasia intestinal

Displasia

Gastritis quística

■ Gastropatías hipertróficas

Enfermedad de Ménétrier

Síndrome de Zollinger-Ellison

■ Pólipos y tumores gástricos

Pólipos inflamatorios e hiperplásicos

Pólipos de las glándulas fúndicas

Adenoma gástrico

Adenocarcinoma gástrico

Linfoma

Tumor carcinoide

Tumor del estroma gastrointestinal

■ INTESTINO DELGADO Y COLON

■ Obstrucción intestinal

Hernias

Adherencias

Vólvulo

Intususcepción

■ Enfermedad isquémica intestinal

■ Angiodisplasia

■ Malabsorción y diarrea

Fibrosis quística

Enfermedad celíaca

Esprúe tropical

Enteropatía autoinmunitaria

Deficiencia de lactasa (disacaridasa)

Abetalipoproteinemia

Enterocolitis infecciosa

Cólera

Enterocolitis por *Campylobacter*

Shigelosis

Salmonelosis

Fiebre tifoidea

Yersinia

Escherichia coli

Colitis pseudomembranosa

Enfermedad de Whipple

Gastroenteritis vírica

Enterocolitis parasitaria

Síndrome del intestino irritable

Enfermedad intestinal inflamatoria

Enfermedad de Crohn

Colitis ulcerosa

Colitis indeterminada

Neoplasia asociada a colitis

Otras causas de colitis

Colitis de la derivación

Colitis microscópica

Enfermedad injerto contra anfitrión

Diverticulitis sigmoidea

Pólipos

Pólipos inflamatorios

Pólipos hamartomatosos

Pólipos juveniles

Síndrome de Peutz-Jeghers

Síndrome de Cowden y síndrome de Bannayan-

Ruvalcaba-Riley

Síndrome de Cronkhite-Canada

Pólipos hiperplásicos

Pólipos neoplásicos

Síndromes familiares

Poliposis adenomatosa familiar

Cáncer colorrectal hereditario no polipósico

Adenocarcinoma

Tumores del canal anal

Hemorroides

Apendicitis aguda

Tumores del apéndice

CAVIDAD PERITONEAL

Enfermedad inflamatoria

Infección peritoneal

Retroperitonitis esclerosante

Quistes

Tumores

El tubo digestivo es un tubo hueco que se extiende desde la cavidad oral hasta el ano y que consta de varios segmentos anatómicamente diferenciados, como son el esófago, estómago, intestino delgado, colon, recto y ano. Cada uno de esos segmentos tiene unas funciones únicas, complementarias y altamente integradas que, en conjunto, sirven para regular la ingestión, procesamiento y absorción de los nutrientes ingeridos y la eliminación de los productos diferidos. Las variaciones

regionales de la estructura y de la función se reflejan en las enfermedades del tubo digestivo, que a menudo afectan preferentemente a uno u otro segmento. En consecuencia, después de plantear algunas de las anomalías congénitas más importantes, el comentario se organizará siguiendo el orden anatómico. Los trastornos que afecten a más de un segmento del tubo digestivo, como la enfermedad de Crohn, se comentarán en la región que se afecte con mayor frecuencia.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Dependiendo de la naturaleza y el momento en que se produzca el daño, hay varias anomalías del desarrollo que afectan al tubo digestivo. Es importante recordar que, dado que durante la embriogenia muchos órganos se desarrollan de forma simultánea, la presencia de trastornos digestivos congénitos obliga a valorar otros órganos. Algunos defectos se asocian con frecuencia a lesiones digestivas.



Atresia, fistulas y duplicaciones

Las atresias, fistulas y duplicaciones aparecen en cualquier parte del tubo digestivo. Cuando aparecen en el esófago se descubren poco después del nacimiento porque provocan regurgitación durante la alimentación. Se deben corregir con rapidez, ya que son incompatibles con la vida. La ausencia o *agenesia* del esófago es muy rara,

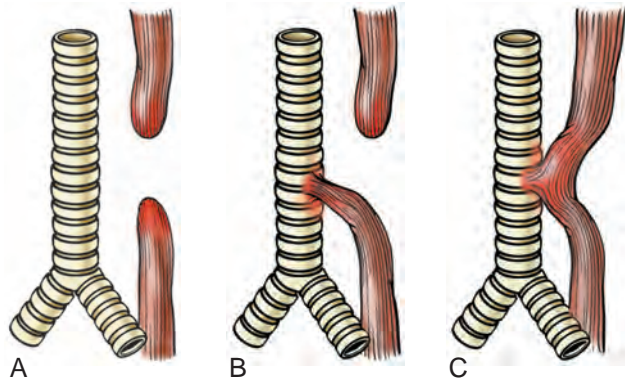


FIGURA 17-1 Atresia esofágica y fistula traqueoesofágica. **A.** Segmentos superior e inferior ciegos del esófago. **B.** Segmento ciego superior con fistula entre el segmento inferior y la tráquea. **C.** Fistula entre el esófago permeable y la tráquea. El Tipo B es el más frecuente. (Adaptado de Morson BC, Dawson IMP, eds: *Gastrointestinal Pathology*, Oxford Blackwell Scientific Publications, 1972, p 8.)

pero la *atresia*, en la que el desarrollo es incompleto, es más frecuente. En la atresia esofágica, un cordón fino y no canalizado reemplaza un segmento de esófago, provocando una obstrucción mecánica (fig. 17-1A). Los sacos ciegos proximal y distal se conectan con la faringe y el estómago, respectivamente. La atresia es más frecuente en la bifurcación traqueal o en sus cercanías, y normalmente se asocia a una *fistula* que conecta las bolsas esofágicas superior o inferior con un bronquio o la tráquea (fig. 17-1B). Las fistulas provocan aspiración, ahogamiento, neumonía y graves desequilibrios hidroelectrolíticos (fig. 17-1C; v. fig. 17-1B). La atresia esofágica se asocia a cardiopatías congénitas, malformaciones genitourinarias y enfermedad neurológica. La atresia intestinal es menos frecuente que la atresia esofágica pero afecta con frecuencia al duodeno y se caracteriza por un segmento de intestino que carece de luz.

La *estenosis* es una forma incompleta de atresia en la que el calibre de la luz está muy reducido como consecuencia del engrosamiento fibroso de la pared, dando lugar a la obstrucción completa o parcial. La estenosis afecta a cualquier parte del tubo digestivo, si bien el esófago y el intestino delgado son los más afectados. El *ano imperforado*, la forma más frecuente de atresia intestinal congénita, se debe al fracaso de involución del diafragma cloacal. La estenosis puede deberse también por cicatrices inflamatorias, como puede suceder en el reflujo gastroesofágico crónico, irradiación, esclerodermia o lesiones cáusticas.

Los quistes *congénitos por duplicación* son masas quísticas saciformes o elongadas que contienen capas redundantes del músculo liso. Pueden estar presentes en el esófago, el intestino delgado o el colon.

Hernia diafragmática, onfalocele y gastrosquisis

La *hernia diafragmática* se produce cuando la formación incompleta del diafragma permite que las vísceras abdominales se hernien en la cavidad torácica. Cuando es grave, el efecto de ocupación de espacio de las vísceras desplazadas causa una hipoplasia pulmonar que es incompatible con la vida después del parto. El *onfalocele* aparece cuando el cierre de la musculatura abdominal es incompleto y las vísceras abdominales se hernian en un saco membranoso ventral.

Este defecto se puede reparar quirúrgicamente, pero hasta el 40% de los lactantes con onfalocele tienen otras malformaciones congénitas, como hernia diafragmática y malformaciones cardíacas. La *gastrosquisis* es otro defecto de la pared ventral similar al onfalocele, excepto porque afecta a todas las capas de la pared abdominal, desde el peritoneo hasta la piel.

Ectopia

Los tejidos ectópicos (*restos del desarrollo*) son frecuentes en el tubo digestivo. El lugar más frecuente de aparición de *mucosa gástrica ectópica* es el tercio superior del esófago, que se conoce como *parche de entrada* (en inglés, *inlet patch*). Aunque normalmente es asintomático, el ácido liberado por la mucosa gástrica dentro del esófago provoca disfagia, esofagitis, esófago de Barrett, o, más raramente, un adenocarcinoma. El *tejido pancreático ectópico* es menos frecuente y se puede encontrar en el esófago o estómago. Al igual que los parches de la zona proximal del esófago, esos nódulos son normalmente asintomáticos, pero pueden provocar lesiones e inflamación local. Cuando hay tejido pancreático ectópico en el píloro, su inflamación y cicatrización pueden provocar obstrucción. Como los restos pueden estar presentes en cualquier capa de la pared gástrica, pueden simular un cáncer infiltrante. La *heterotopia gástrica*, pequeños parches de mucosa gástrica ectópica en el intestino delgado o el colon, puede presentarse como una hemorragia oculta por la ulceración péptica de la mucosa adyacente.¹

Divertículo de Meckel

Un divertículo verdadero es una excrescencia ciega del tubo digestivo que está recubierta de mucosa, que comunica con la luz y que contiene tres capas de pared intestinal. El tipo más frecuente es el *divertículo de Meckel*, que se presenta en el íleon.

El divertículo de Meckel se produce como consecuencia del fracaso de la involución del conducto vitelino, que conecta la luz del intestino en desarrollo con el saco vitelino. Este divertículo solitario es una bolsa pequeña que se origina en el lado antimesentérico del intestino (fig. 17-2). Es un divertículo verdadero, con una pared que incluye mucosa, submucosa y muscular propia. Los divertículos de



FIGURA 17-2 Divertículo de Meckel. El saco ciego está localizado en el lado antimesentérico del intestino delgado.

Meckel se producen en el 2% de la población, se presentan en los 85 cm más cercanos a la válvula ileocecal, miden unos 5 cm de largo, son dos veces más frecuentes en los varones que en las mujeres y son a menudo sintomáticos a los 2 años de edad (aunque sólo el 4% de los divertículos de Meckel llegan a ser sintomáticos). La mucosa de los divertículos de Meckel se parece al intestino delgado normal, pero también puede haber tejido pancreático ectópico o gástrico. Este último puede provocar la aparición de *úlceras pépticas* en la mucosa del intestino delgado adyacente y se presenta con hemorragia oculta o dolor abdominal que se parece a una apendicitis aguda u obstrucción intestinal.

Con menor frecuencia, los divertículos congénitos aparecen en otras partes del intestino delgado y colon ascendente. Prácticamente todos los demás divertículos son adquiridos y carecen por completo de capa muscular o tienen una capa muscular propia atenuada. Aunque los divertículos adquiridos se pueden presentar en el esófago, estómago y duodeno, la localización más frecuente es el colon sigmoide (que se comenta más adelante).

Estenosis pilórica

La *estenosis hipertrófica congénita del píloro* es entre tres y cuatro veces más frecuente en los varones y se presenta en uno de cada 300-900 nacidos vivos. Los gemelos monocigóticos tienen una tasa alta de concordancia, lo que indica una base genética, aparentemente una herencia poligénica compleja según los estudios familiares. El síndrome de Turner y la trisomía 18 también se asocian a la enfermedad. La *estenosis hipertrófica congénita del píloro se presenta en la segunda o tercera semana de vida como regurgitación de nueva aparición y vómitos en escopetazo no biliares persistentes*. La exploración física revela hiperperistaltismo y una masa abdominal ovalada firme. Estos signos se deben a la hiperplasia de la muscular propia pilórica, que obstruye el tracto de salida del estómago. El edema y los cambios inflamatorios de la mucosa y submucosa agravan el estrechamiento. La resección quirúrgica de la capa muscular (miotomía) es curativa. La estenosis pilórica adquirida se presenta en los adultos como consecuencia de una gastritis antral o úlceras pépticas cerca del píloro. Los carcinomas de la zona distal del estómago y el páncreas también estenosan el canal pilórico debido a fibrosis o infiltrado maligno.

Enfermedad de Hirschsprung

La *enfermedad de Hirschsprung* se presenta en 1 de 5.000 nacidos vivos. Puede aparecer aislada o en combinación con otras anomalías del desarrollo. El 10% de todos los casos aparecen en niños con síndrome de Down y anomalías neurológicas graves en otro 5%.

Patogenia. Es posible que usted recuerde que el plexo neuronal entérico se desarrolla a partir de las células de la cresta neural que migran hacia la pared del intestino durante la embriogenia; pues bien, la enfermedad de Hirschsprung, que también se conoce como *megacolon agangliónico congénito*, aparece cuando la migración normal de las células de la cresta neural desde el ciego al recto se detiene prematuramente o cuando las células ganglionares mueren prematuramente. El efecto es un segmento intestinal distal que carece de los plexos de Meissner en la submucosa y de Auerbach en la capa mientérica («aganglionosis»). Las contracciones peristálticas coordinadas están ausentes y se produce una obstrucción funcional, que determina una dilatación proximal en el segmento afectado.

Los mecanismos que subyacen en la migración defectuosa de la cresta neural en la enfermedad de Hirschsprung son desconocidos, aunque se detecta un componente genético prácticamente en todos los casos y el 4% de los hermanos de los pacientes también están afectados.² No obstante, en la mayoría de los casos no se trata de una herencia mendeliana simple. *Las mutaciones heterocigóticas con pérdida funcional en el receptor tirosina cinasa RET explican la mayoría de los casos familiares* y aproximadamente el 15% de los casos esporádicos.³ También aparecen mutaciones en al menos siete genes que codifican las proteínas implicadas en el desarrollo neuronal entérico, incluido el factor neurotrófico del ligando RET derivado de la glía, la endotelina y el receptor de endotelina pero, en su conjunto, explican menos del 30% de los casos, lo que indica que los demás defectos aún están por descubrir. Como la penetrancia es incompleta, los genes modificadores o de los factores ambientales también debe ser importante. Además, está claro que existen factores ligados al sexo, ya que los varones se afectan preferentemente, aunque la enfermedad tiende a ser más extensa en las mujeres.

Morfología. El diagnóstico de la enfermedad de Hirschsprung requiere demostrar la ausencia de células ganglionares en el segmento afectado. Como las migraciones de las células de la cresta neural en los plexos de Meissner y Auerbach están relacionadas, es posible establecer el diagnóstico en el preoperatorio al examinar las muestras de biopsia obtenidas por aspiración. Además de su morfología característica en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H-E), las células ganglionares se pueden identificar con tinciones inmunohistoquímicas para acetilcolinesterasa.

El recto siempre se afecta, pero la longitud de los demás segmentos afectados es muy variable. En la mayoría de los casos, la afectación se limita al recto y colon sigmoide, pero los casos más graves afectan a todo el colon. La región aganglionar puede tener un aspecto macroscópico normal o contraído, mientras que el colon proximal con inervación normal

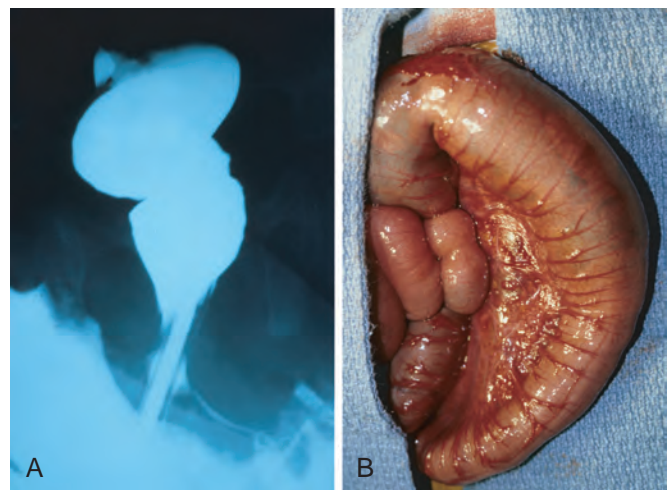


FIGURA 17-3 Enfermedad de Hirschsprung. **A.** Enema de bario en un estudio preoperatorio que muestra un recto estenosado (*parte inferior de la imagen*) y el colon sigmoide dilatado. **B.** Fotografía correspondiente al intraoperatorio que muestra un recto estenosado y dilatación del colon sigmoide. (Por cortesía de la Dra. Aliya Husain, The University of Chicago, Chicago, IL.)

va sufriendo una dilatación progresiva (fig. 17-3). Con el tiempo, el colon proximal se distiende masivamente (**megacolon**), alcanzando diámetros hasta de 20 cm. La dilatación estira y adelgaza la pared del colon hasta el punto de rotura, que es más frecuente cerca del ciego. También puede haber inflamación de la mucosa o úlceras superficiales. Esos cambios proximales al segmento enfermo dificultan la identificación de la extensión de la zona de aganglionosis. En consecuencia, es frecuente realizar estudios intraoperatorios en congelación de todo el espesor de la pared para confirmar la presencia de células ganglionares en el borde anastomótico.

Características clínicas. Los pacientes se detectan en el período neonatal, a menudo por la incapacidad para eliminar el meconio en

el período posnatal inmediato. Después se produce un estreñimiento obstructivo, si bien puede haber emisión ocasional de heces cuando sólo están afectados algunos pocos centímetros. Las mayores amenazas para la vida son la enterocolitis, las alteraciones hidroelectrolíticas, la perforación y la peritonitis. El tratamiento primario es la resección quirúrgica del segmento agangliónico con anastomosis del colon normal en el recto. Incluso después de una cirugía con éxito, puede tardarse años en conseguir una función intestinal normal y la continencia.

Al contrario de lo que sucede con el megacolon congénito de la enfermedad de Hirschsprung, el *megacolon adquirido* aparece a cualquier edad como consecuencia de la enfermedad de Chagas, la obstrucción por una neoplasia o una estenosis inflamatoria, un *megacolon tóxico* que complica una colitis ulcerosa, una miopatía visceral o la asociación con trastornos psicosomáticos funcionales. Entre ellos, sólo la enfermedad de Chagas (que se comenta más adelante) se asocia a la pérdida ganglionar.

ESÓFAGO



El esófago se desarrolla desde la porción craneal del intestino embrionario proximal y se puede reconocer en la tercera semana de gestación. Se trata de un tubo muscular hueco y muy distensible que se extiende desde la epiglotis en la faringe a la unión gastroesofágica. Las enfermedades adquiridas del esófago recorren toda la gama desde un cáncer altamente letal a la pirosis persistente que puede ser crónica e incapacitante, o sólo una molestia ocasional.

Obstrucción esofágica

Para que los alimentos y líquidos pasen de una forma eficiente a través del esófago hacia el estómago, la deglución debe ir acompañada por una onda coordinada de contracciones peristálticas. La dismotilidad esofágica interfiere con este proceso y puede adoptar varias formas. En algunos pacientes pueden verse las contracciones esofágicas de alta amplitud, en las que la capa longitudinal externa del músculo liso se contrae antes que la capa circular interna. Tal ausencia de coordinación da lugar a un síndrome que se denomina *esófago de cascanueces*, que causa una obstrucción esofágica periódica de corta duración.⁴ Otro trastorno motor del esófago es el *espasmo esofágico difuso*, que también da lugar a una obstrucción funcional. Al aumentar la tensión de la pared esofágica, el espasmo esofágico difuso puede causar la formación de pequeños *divertículos*. Esas pequeñas excrescencias de la mucosa, que se describen más precisamente como pseudodivertículos porque carecen de una capa muscular verdadera, son infrecuentes probablemente por el efecto de la musculatura densa y continua del esófago. El *divertículo de Zenker* (*divertículo faringoesofágico*) está localizado inmediatamente por encima del esfínter esofágico superior. El *divertículo por tracción* se produce cerca del punto medio del esófago y el *divertículo epifrénico* se sitúa inmediatamente por encima del esfínter esofágico inferior. El divertículo de Zenker puede alcanzar varios centímetros de tamaño y acumular cantidades significativas de alimentos, produciendo una masa y síntomas como regurgitación.

El paso del alimento también se dificulta en presencia de una *estenosis* esofágica, o estrechamiento de la luz que, en general, se debe al engrosamiento fibroso de la submucosa y se asocia a la atrofia de la capa muscular propia y también a daño epitelial secundario. Aunque a veces es congénita, *la estenosis se debe principalmente a la inflamación y cicatrización que se puede deber al reflujo gastroesofágico crónico, irritación o una lesión por cáusticos*. La disfagia asociada a la estenosis es normalmente progresiva, afectando primero a la capacidad de comer sólidos y sólo después a la capacidad de la ingestión de líquidos. Como la obstrucción evoluciona con lentitud, los pacientes van modificando subconscientemente su dieta a favor de alimentos blandos y líquidos y no son conscientes de su afección hasta que la obstrucción es casi completa.

Las *membranas esofágicas* son unas protrusiones infrecuentes de mucosa que, a modo de crestas, pueden causar obstrucción. La patogenia es desconocida, aunque son más frecuentes en mujeres mayores de 40 años. Se asocian a reflujo gastroesofágico, enfermedad injerto contra anfitrión crónica o enfermedades cutáneas ampollasas. Las membranas esofágicas altas acompañadas de anemia ferropénica, glositis y queilosis forman parte del síndrome de *Paterson-Brown-Kelly* o de *Plummer-Vinson*. Las membranas esofágicas son más frecuentes en la parte alta del esófago, donde son lesiones semicircunferenciales y excéntricas que protruyen menos de 5 mm y tienen un grosor de 2-4 mm. Microscópicamente, las membranas están formadas por tejido conjuntivo fibrovascular recubierto por epitelio. El síntoma principal que producen es disfagia asociada a los alimentos mal masticados.

Los *anillos esofágicos* o *anillos de Schatzki* son similares a las membranas, pero circunferenciales y más gruesos. Los anillos están formados por mucosa, submucosa y, en algunos casos, una muscular hipertrofiada. Cuando se presentan en el esófago distal, por encima de la unión gastroesofágica, se denominan *anillos A* y están cubiertos por mucosa escamosa. Al contrario, los situados en la unión escomocolumnar en el esófago inferior se denominan *anillos B* y pueden tener mucosa gástrica similar a la del cardias por debajo de su superficie.

ACALASIA

El aumento de tono en el *esfínter esofágico inferior* (EEI), como consecuencia de un problema de la relajación muscular, es una causa importante de obstrucción esofágica. La liberación de óxido nítrico y polipéptido intestinal vasoactivo desde las neuronas inhibitorias, junto a la interrupción de la señalización colinérgica normal, hace que el EEI se relaje durante la deglución. La *acalasia se caracteriza por la tríada de relajación incompleta del EEI, aumento del tono del EEI y aperistaltismo del esófago*. La *acalasia primaria* se debe al fracaso de las neuronas inhibitorias del esófago distal y es, por definición, idiopática.⁵ También pueden aparecer cambios degenerativos de la inervación neural, intrínsecos al esófago o relativos al nervio vago extraesofágico o al núcleo motor dorsal del vago. La *acalasia secundaria* se describe en la enfermedad de Chagas, en la que la infección por *Trypanosoma cruzi* causa la destrucción del plexo mientérico, fracaso del peristaltismo y dilatación esofágica. El plexo mientérico duodenal, colónico y uretral también pueden estar afectados en la enfermedad de Chagas. Puede aparecer una enfermedad similar a la *acalasia* en la neuropatía autónoma diabética, trastornos infiltrantes como procesos malignos, amiloidosis o sarcoidosis y lesiones de los núcleos motores dorsales, en particular en la poliomielitis o por ablación quirúrgica. Las opciones de tratamiento de la *acalasia primaria* y *secundaria* comprenden la miotomía laparoscópica y la dilatación neumática con balón. También puede ser eficaz la inyección de la neurotoxina botulínica, que inhibe las neuronas colinérgicas del EEI.

Esofagitis

LACERACIONES

Los desgarros longitudinales del esófago cerca de la unión gastroesofágica se denominan *desgarros de Mallory-Weiss* y se asocian especialmente a arcadas intensas o vómitos como consecuencia de la intoxicación alcohólica aguda. Normalmente, una relajación refleja de la musculatura gastroesofágica precede a la onda contráctil antiperistáltica asociada a los vómitos. Se ha propuesto que esta relajación falla cuando los vómitos son prolongados, lo que provoca que el reflujo del contenido gástrico rebose la entrada gástrica y provoque el estiramiento y los desgarros de la pared esofágica. Las *laceraciones prácticamente lineales del síndrome de Mallory-Weiss siguen una orientación longitudinal y su longitud varía de milímetros a varios centímetros*. Esos desgarros atraviesan la unión gastroesofágica, pero también se pueden localizar en la mucosa gástrica proximal. Hasta el 10% de las hemorragias digestivas altas, que a menudo se presentan como hematemesis (tabla 17-1), se deben a laceraciones esofágicas superficiales como las asociadas al síndrome de Mallory-Weiss. En general, no requieren una intervención quirúrgica y la cicatrización tiende a ser rápida y completa. Por el contrario, el *síndrome de Boerhaave*, que es un episodio catastrófico mucho más infrecuente, se caracteriza por la rotura del esófago distal y mediastinitis.

ESOFAGITIS QUÍMICA E INFECCIOSA

La mucosa escamosa estratificada del esófago puede dañarse por varios agentes irritantes como el alcohol, los ácidos o álcalis corrosivos, líquidos excesivamente calientes y tabaquismo importante. La mucosa del esófago también puede sufrir lesiones cuando los me-

TABLA 17-1 Causas esofágicas de hematemesis

Laceraciones (síndrome de Mallory-Weiss)
Perforación esofágica (cáncer o síndrome de Boerhaave)
Varices (cirrosis)
Fístula esofagoaórtica (normalmente, con cáncer)
Esofagitis química y medicamentosa
Esofagitis infecciosa (<i>Candida</i> , herpes)
Estenosis benigna
Vasculitis (autoinmunitaria, citomegalovirus)
Esofagitis por reflujo (erosiva)
Esofagitis eosinófila
Úlceras esofágicas (muchas etiologías)
Esófago de Barrett
Adenocarcinoma
Carcinoma epidermoide
Hernia hiatal

dicamentos se quedan alojados y se disuelven en el esófago en lugar de continuar hacia el estómago intacto, una afección que se denomina *esofagitis por fármacos*. La *esofagitis* debida a agentes químicos sólo provoca un pequeño dolor autolimitado, en particular, *disfagia* (dolor con la deglución). En casos graves aparece hemorragia, estenosis o perforación. La lesión esofágica iatrogénica se debe a *quimioterapia*, *radioterapia* o *enfermedad injerto contra anfitrión*.

Las infecciones pueden presentarse en sujetos sanos, pero son más frecuentes en pacientes debilitados o inmunodeprimidos como consecuencia de una enfermedad o su tratamiento. En esos casos es frecuente encontrar una infección esofágica por *virus herpes simple*, *citomegalovirus* (CMV) o *microorganismos micóticos*. Entre los hongos, la *candidiasis* es la más frecuente, aunque también se presentan *mucormicosis* y *aspergilosis*. El esófago también se afecta en enfermedades cutáneas descamativas, como el *penfigoide ampolloso* y la *epidermólisis ampollosa* y, más raramente, en la *enfermedad de Crohn*.

Morfología. La morfología de la *esofagitis química e infecciosa* varía con su etiología. En la mayoría de los casos se observan infiltrados densos de neutrófilos, pero están ausentes cuando la lesión ha sido inducida por sustancias químicas (lejía, ácidos o detergente), que provocan una necrosis franca de la pared esofágica. La *esofagitis por fármacos* es frecuente en zonas de estenosis que impiden el paso del contenido en la luz. Cuando aparece, la ulceración se acompaña por necrosis superficial con tejido de granulación y posible fibrosis.

La irradiación esofágica causa daños similares a los que se ven en otros tejidos, con proliferación de la íntima y estrechamiento de la luz de los vasos sanguíneos submucosos y murales. El daño de la mucosa puede ser, en parte, secundario a la lesión vascular por radiación, como se comenta en el capítulo 9.

La infección por hongos o bacterias puede causar daños o complicar una úlcera preexistente. Las bacterias orales no patógenas son frecuentes en los lechos ulcerosos, mientras que los microorganismos patógenos —que causan el 10% de las *esofagitis infecciosas*— invaden la lámina propia y provocan la necrosis de la mucosa supraadyacente. La *candidiasis*, en su forma más avanzada, se caracteriza por **pseudomem-**

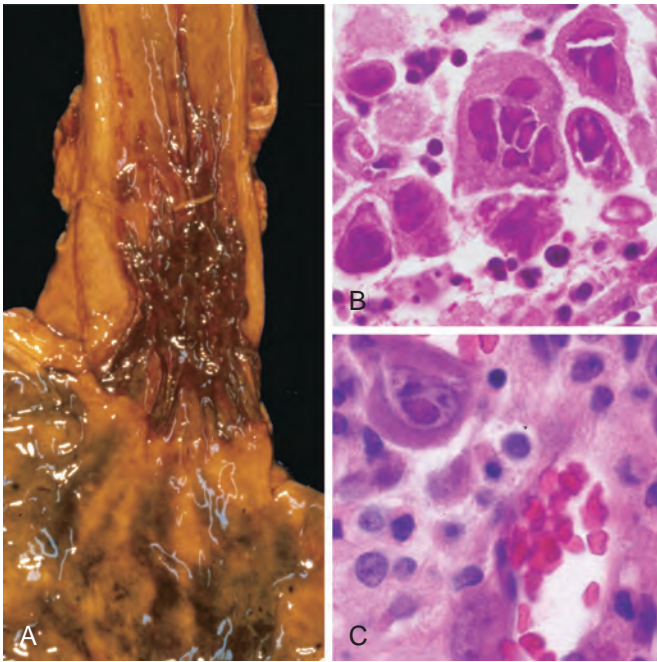


FIGURA 17-4 Esofagitis vírica. **A.** Muestra *post mortem* con múltiples úlceras herpéticas en el esófago distal. **B.** Células escamosas multinucleadas que contienen inclusiones nucleares del herpesvirus. **C.** Células endoteliales infectadas por citomegalovirus con inclusiones nucleares y citoplasmáticas.

branas adherentes grises o blancas, formadas por hifas micóticas densamente apelmazadas y células inflamatorias que cubren la mucosa esofágica.

El aspecto endoscópico a menudo orienta sobre la causa infecciosa en la esofagitis vírica. El virus herpes causa típicamente úlceras en sacabocados (fig. 17-4A). Las muestras de biopsia presentan las inclusiones víricas nucleares dentro de un ribete de células epiteliales degeneradas en el borde de la úlcera (fig. 17-4B). Por el contrario, el CMV causa ulceraciones más superficiales y las inclusiones nucleares y citoplasmáticas características dentro del endotelio capilar y células del estroma (fig. 17-4C). Aunque el aspecto histológico es característico, las tinciones inmunohistoquímicas frente a los antígenos víricos específicos son una herramienta diagnóstica auxiliar sensible y específica.

Las características histológicas de la **enfermedad injerto contra anfitrión** en el esófago son similares a las observadas en la piel y consisten en apoptosis de las células epiteliales basales, atrofia de la mucosa y fibrosis submucosa, sin infiltrados inflamatorios agudos significativos. El aspecto microscópico de la afectación esofágica en el penfigoide ampolloso, la epidermólisis ampullosa y la enfermedad de Crohn también tienen un aspecto similar al de las lesiones cutáneas (v. capítulo 25).

ESOFAGITIS POR REFLUJO

El epitelio escamoso estratificado del esófago es resistente a la abrasión por alimentos, pero es sensible al ácido. Las glándulas submucosas, que son más abundantes en el esófago proximal y distal, contribuyen

a la protección de la mucosa segregando mucina y bicarbonato. El tono constante en el esfínter esofágico inferior impide el reflujo del contenido ácido del estómago, que está sometido a una presión positiva y que, de no existir el esfínter, entraría en el esófago. El reflujo del contenido gástrico en el esófago distal es la causa más frecuente de esofagitis y es el diagnóstico digestivo más frecuente en los pacientes ambulatorios en EE. UU.⁶ El problema clínico asociado se denomina *enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)*.

Patogenia. El reflujo de los jugos gástricos es esencial para el desarrollo de la lesión de la mucosa de la ERGE. En los casos graves, el reflujo biliar desde el duodeno exagera el daño. Los trastornos que disminuyen el tono del esfínter esofágico inferior o que aumentan la presión abdominal contribuyen a la ERGE, como son el consumo de alcohol y tabaco, la obesidad, los depresores que actúan en el sistema nervioso central, el embarazo, una hernia de hiato (que se comenta más adelante), el retraso del vaciamiento gástrico y el aumento del volumen gástrico. En muchos casos no se identifica la causa definitiva.

Morfología. La **hiperemia** simple, que el endoscopista aprecia como enrojecimiento, puede ser la única alteración. En la ERGE leve, la histología de la mucosa no suele mostrar ninguna alteración. En caso de una enfermedad más grave, los eosinófilos se reclutan en la mucosa escamosa seguidos por los neutrófilos, que normalmente se asocian a una lesión más grave (fig. 17-5A). También puede haber una **hiperplasia de la zona basal** que supera un 20% del grosor total del epitelio y elongación de las papilas de la lámina propia, de manera que se extienden hasta el tercio superior del epitelio.

Características clínicas. La ERGE es más frecuente en adultos mayores de 40 años, pero también se presenta en lactantes y niños. Los síntomas clínicos más frecuentes son disfagia, pirosis, y, con menor frecuencia, una regurgitación apreciable del contenido gástrico de sabor amargo. Más raramente, la ERGE crónica se presenta salpicada por crisis de dolor torácico intenso que se puede confundir con una cardiopatía. El tratamiento con inhibidores de la bomba de

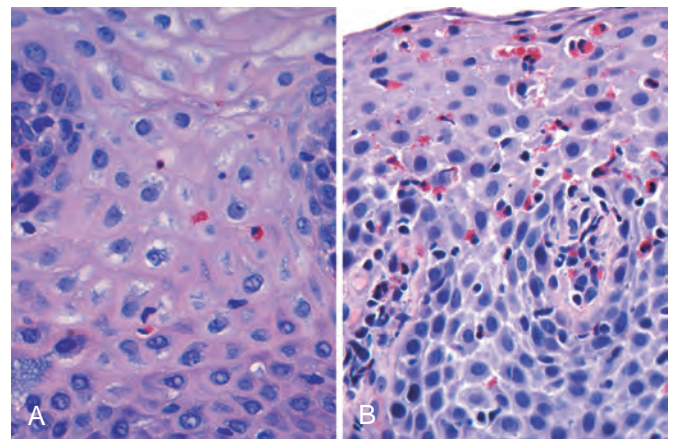


FIGURA 17-5 Esofagitis. **A.** Esofagitis por reflujo con eosinófilos intraepiteliales dispersos. Aunque se puede apreciar una expansión leve en la zona basal, la maduración de las células escamosas es relativamente normal. **B.** La esofagitis eosinófila se caracteriza por numerosos eosinófilos intraepiteliales. También es evidente la maduración escamosa anormal.

protones o antagonistas del receptor H_2 de la histamina, que reducen la acidez gástrica, consigue el alivio sintomático. Si bien la intensidad de los síntomas no está íntimamente relacionada con el grado de daño histológico, este último tiende a aumentar con la duración de la enfermedad. Las complicaciones de la esofagitis por reflujo son la aparición de úlceras esofágicas, hematemesis, melenas, desarrollo de estenosis y esófago de Barrett.

La *hernia de hiato* se caracteriza por la separación de los pilares diafragmáticos y protrusión del estómago hacia el tórax a través del hueco resultante. Las hernias de hiato congénitas se encuentran en lactantes y niños, pero muchas veces se adquieren en años posteriores de la vida. La hernia de hiato es sintomática en menos del 10% de los adultos y esos casos se asocian en general a otras causas de insuficiencia del EEI. Los síntomas, como la pirosis y la regurgitación de los jugos gástricos, son similares a los de la ERGE.

ESOFAGITIS EOSINÓFILA

La incidencia de la esofagitis eosinófila está aumentando a gran velocidad.⁷ Los síntomas incluyen impactación alimentaria y disfagia en adultos e intolerancia alimentaria o síntomas de tipo ERGE en niños. La característica histológica cardinal es la presencia de un gran número de eosinófilos intraepiteliales, en particular en la zona superficial (fig. 17-5B). Su abundancia ayuda a distinguir la esofagitis eosinófila de la ERGE, la enfermedad de Crohn y otras causas de esofagitis. Para el diagnóstico también se necesita la presencia de la clínica característica, en particular el fracaso del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones en dosis altas y la ausencia de reflujo ácido. La mayoría de los sujetos con esofagitis eosinófila tienen atopía y muchos tienen dermatitis atópica, rinitis alérgica, asma o una modesta eosinofilia periférica. El tratamiento consiste en restricciones alimentarias para prevenir la exposición a alérgenos alimentarios, como la leche de vaca y los productos de soja, y corticosteroides tópicos o sistémicos.

Esófago de Barrett

El *esófago de Barrett* es una complicación de la ERGE crónica que se caracteriza por *metaplasia intestinal dentro de la mucosa escamosa del esófago*. La incidencia de esófago de Barrett está en aumento y se estima que aparece hasta en el 10% de los sujetos con ERGE sintomática. El esófago de Barrett es más frecuente en varones de raza blanca y se presenta normalmente entre los 40 y los 60 años de edad. La mayor preocupación relacionada con el esófago de Barrett es que *aumenta el riesgo del adenocarcinoma esofágico*. Los estudios moleculares sugieren que el epitelio de Barrett es más parecido al adenocarcinoma que al epitelio esofágico normal, lo que concuerda con la idea de que el esófago de Barrett es un proceso premaligno. De acuerdo con esta idea, la *displasia* epitelial, que se considera una lesión preinvasiva, se detecta en el 0,2-2% de las personas con esófago de Barrett cada año, se asocia a síntomas prolongados y aumenta con la edad del paciente. Aunque la inmensa mayoría de los adenocarcinomas esofágicos se asocian a esófago de Barrett, es importante recordar que la mayoría de las personas con esófago de Barrett no desarrolla tumores esofágicos.

Morfología. El esófago de Barrett se reconoce como uno o varios parches o lengüetas de mucosa roja aterciopelada que

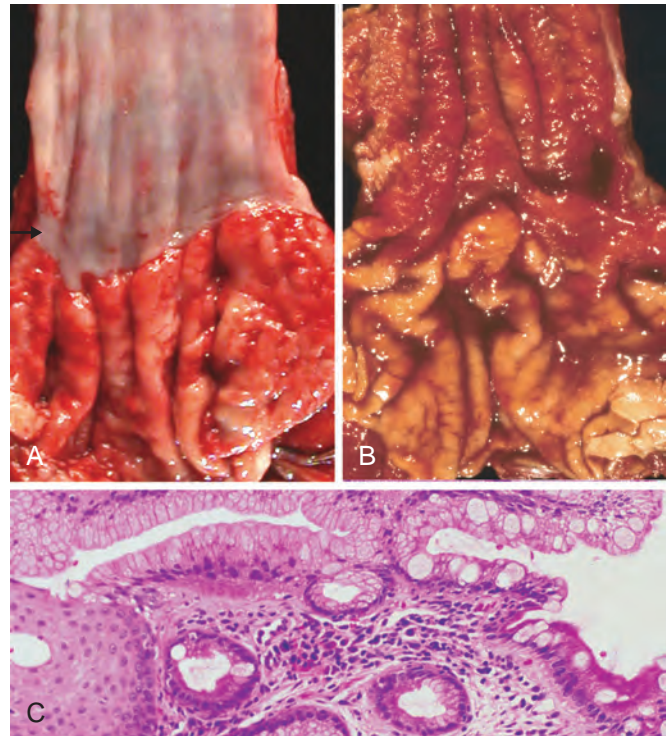


FIGURA 17-6 Esófago de Barrett. **A.** Unión gastroesofágica normal. **B.** Esófago de Barrett. Obsérvense los pequeños islotes de mucosa escamosa más pálida dentro de la mucosa de Barrett. **C.** Aspecto histológico de la unión gastroesofágica en el esófago de Barrett. Obsérvese la transición entre la mucosa escamosa del esófago (*izquierda*) y la metaplasia de Barrett, con abundantes células caliciformes metaplásicas (*derecha*).

se extienden hacia arriba desde la unión gastroesofágica. Esta mucosa hiperplásica alterna con una mucosa escamosa residual pálida y homogénea (esofágica) y que se intercala con la mucosa cilíndrica de color marrón claro (gástrica) distalmente (fig. 17-6A,B). Los endoscopios de alta resolución han hecho que aumente la sensibilidad de la detección del esófago de Barrett, lo que ha llevado a subclasificarlo como un segmento largo en el que se afectan 3 cm o más del esófago, o un segmento corto, en el que se afectan menos de 3 cm. No queda claro si el riesgo de displasia en la enfermedad de Barrett de un segmento corto es menor que en el segmento largo.

El diagnóstico del esófago de Barrett requiere la presencia de indicios endoscópicos de mucosa anormal por encima de la unión gastroesofágica y metaplasia intestinal demostrada histológicamente. Las **células caliciformes**, que tienen vacuolas mucosas diferenciadas que se tiñen de azul claro con H y E y que dan forma de caliz al citoplasma residual, definen la **metaplasia intestinal** y son necesarias para el diagnóstico del esófago de Barrett (fig. 17-6C). El requisito de la metaplasia intestinal refleja el hecho de que esta característica se correlaciona con el riesgo de neoplasia. La presencia de células mucosecretoras foveolares, que no contienen las vacuolas mucosas diferenciadas, no es suficiente para establecer el diagnóstico. La exigencia de una anomalía endoscópica evita el diagnóstico erróneo si se incluyen en la biopsia las células caliciformes metaplásicas situadas dentro del cardias.

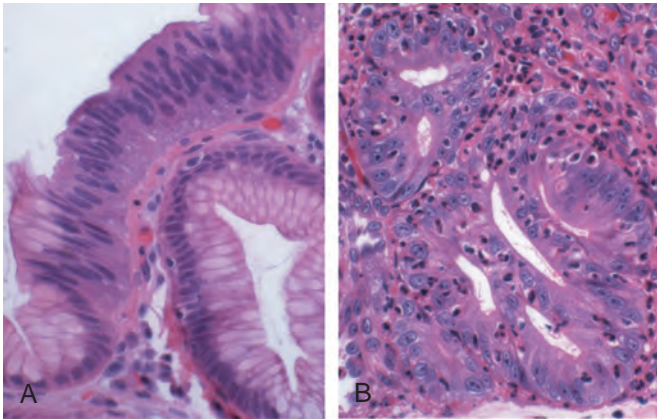


FIGURA 17-7 Displasia en el esófago de Barrett. **A.** Transición brusca de la metaplasia de Barrett a una displasia de bajo grado. Obsérvese la estratificación nuclear y la hiper cromasia. **B.** Irregularidades estructurales, incluidos los perfiles de glándula dentro de glándula, o cribiformes, en la displasia de alto grado.

La presencia de **displasia** se clasifica en bajo grado o alto grado. En ambos grados de displasia puede verse un aumento de la proliferación epitelial, a menudo con mitosis atípicas, hiper cromasia y estratificación nuclear, agrupación irregular de la cromatina, el aumento del índice núcleo-citoplasma y el fracaso de la maduración de las células epiteliales cuando migran hacia la superficie del esófago (fig. 17-7A). La arquitectura glandular es anormal y se caracteriza por gemaciones, formas irregulares y superpoblación celular (fig. 17-7B). La displasia de alto grado muestra cambios citológicos y arquitectónicos más graves. El carcinoma intramucoso se caracteriza por la invasión de las células epiteliales neoplásicas de la lámina propia.

Características clínicas. El esófago de Barrett sólo puede identificarse mediante endoscopia y biopsia, que suelen indicarse ante los síntomas de ERGE. Una vez diagnosticado, el mejor tratamiento del esófago de Barrett sigue siendo motivo de debate. No obstante, la mayoría de los médicos acepta la importancia de la endoscopia periódica con biopsia para detectar la displasia. No obstante, la incertidumbre sobre la posibilidad de que la displasia regrese, espontáneamente o en respuesta al tratamiento, complica las decisiones clínicas cuando se identifica. Por el contrario, el carcinoma intramucoso requiere una intervención terapéutica. Las opciones de tratamiento comprenden la resección quirúrgica o *esofagectomía*, así como otras modalidades más modernas como el tratamiento fotodinámico, la ablación con láser y la mucosectomía endoscópica. La displasia multifocal de alto grado, que comporta un riesgo significativo de progresión a carcinoma intramucoso o invasivo, se trata de igual modo que el carcinoma intramucoso. Muchos médicos proponen vigilar la displasia de bajo grado o un foco aislado de displasia de alto grado mediante endoscopia y biopsia a intervalos frecuentes. Sin embargo, el tratamiento de la displasia esofágica está en clara evolución y se espera que el mejor conocimiento molecular de la progresión neoplásica permita desarrollar métodos farmacológicos preventivos que reduzcan la incidencia de adenocarcinoma de esófago.⁸

VARICES ESOFÁGICAS

En lugar de volver directamente al corazón, la sangre venosa del tubo digestivo llega al hígado a través de la vena porta antes de alcanzar la vena cava inferior. Este patrón circulatorio es responsable del *efecto de primer paso* en el que los fármacos y otros materiales absorbidos en el intestino son procesados por el hígado antes de entrar en la circulación sistémica. Las enfermedades que impiden este flujo provocan hipertensión portal y conducen al desarrollo de varices esofágicas, una causa importante de hemorragia esofágica.

Patogenia. La hipertensión portal da lugar al desarrollo de canales colaterales en los lugares en los que se comunican los sistemas porta y cava. Aunque esas venas colaterales permiten que se produzca algún drenaje, también provocan la congestión de los plexos venosos subepitelial y submucoso dentro del esófago distal. Esos vasos, que se denominan *varices*, se desarrollan en el 90% de los pacientes cirróticos, principalmente en relación con una hepatopatía alcohólica. En todo el mundo, la esquistosomiasis hepática es la segunda causa más frecuente de estas varices. En el capítulo 18 se puede consultar un comentario más detallado sobre la hipertensión portal.

Morfología. Las varices se pueden detectar mediante una venografía (fig. 17-8A) y aparecen como venas **tortuosas** dilatadas que se encuentran principalmente dentro de la submucosa del esófago distal y estómago proximal. Los canales venosos que se encuentran directamente por debajo del epitelio esofágico también pueden dilatarse masivamente. Las varices podrían no ser evidentes macroscópicamente en las muestras quirúrgicas o el estudio post mortem, ya que se colapsan en ausencia de flujo sanguíneo (fig. 17-8B), y cuando no están rotas la mucosa que las recubre permanece intacta (fig. 17-8C). La rotura de las varices da lugar a una hemorragia en la luz o la pared del esófago, en cuyo caso la mucosa aparecerá ulcerada y necrótica. Si la rotura se produjo previamente, también pueden verse indicios de trombosis venosa, inflamación y algún tratamiento previo.

Características clínicas. Aunque las varices son a menudo asintomáticas, se pueden romper provocando hematemesis masiva. Los factores que conducen a la rotura no están bien definidos, pero la erosión inflamatoria de la mucosa supraadyacente adelgazada, el aumento de la tensión en las venas que se han ido dilatando progresivamente y el aumento de la presión hidrostática vascular asociado a los vómitos parecen ser factores contribuyentes. En cualquier caso, la hemorragia debida a la rotura de las varices es una urgencia médica que puede tratarse con cualquiera de los procedimientos siguientes: escleroterapia mediante inyección endoscópica de agentes trombo-santes, taponamiento con balón endoscópico o ligadura endoscópica con banda de caucho. A pesar de esas intervenciones, hasta la mitad de los pacientes fallecen por el primer episodio de hemorragia, como consecuencia directa de la propia hemorragia o por el coma hepático desencadenado por el shock hipovolémico. Más del 50% de los casos que sobreviven presentan nuevos episodios de hemorragia antes de un año. Cada episodio tiene una tasa de mortalidad similar. Por tanto, más de la mitad de las muertes que se producen en sujetos con cirrosis avanzada son consecuencia de la rotura de las varices, aunque se debe recordar que, aunque estén presentes, sólo son una de las muchas causas posibles de hematemesis.

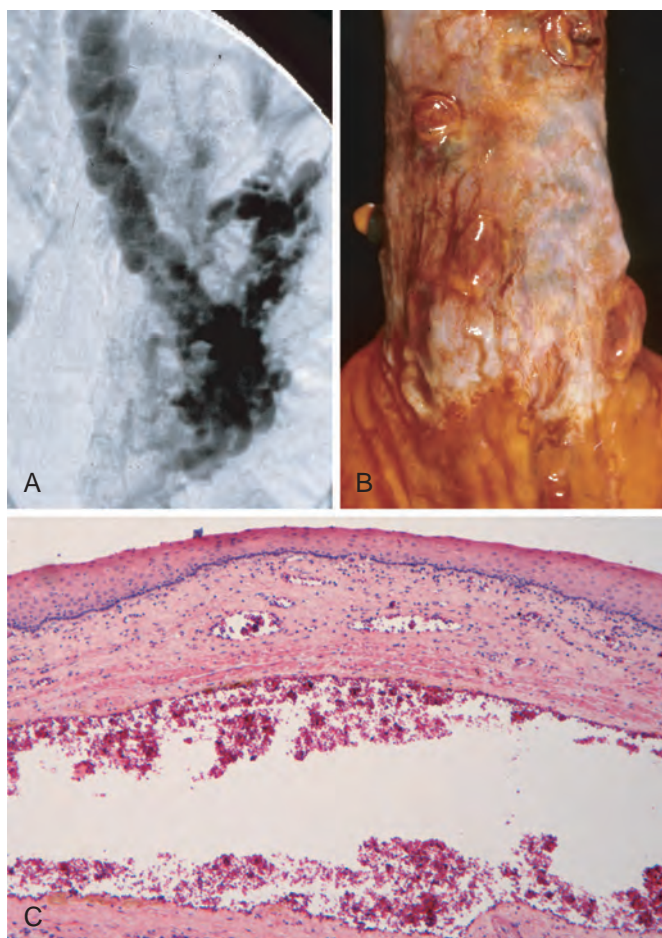


FIGURA 17-8 Varices esofágicas. **A.** En esta angiografía se muestran varias varices esofágicas tortuosas. **B.** Se presentan las varices colapsadas en esta muestra *post mortem* que corresponde al caso mostrado en **A.** Las áreas polipoides representan lugares previos de hemorragia varicosa que se han ligado con bandas. **C.** Variz dilatada bajo una mucosa escamosa intacta.

Tumores esofágicos

Hay dos variantes morfológicas que suponen la mayoría de los cánceres de esófago: el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide. En todo el mundo, el carcinoma epidermoide es más frecuente pero el adenocarcinoma está en aumento en EE. UU. y en los países occidentales. A continuación se comentan las causas posibles de esos incrementos.

ADENOCARCINOMA

El adenocarcinoma de esófago surge normalmente sobre la base de un esófago de Barrett y una ERGE de larga evolución. El riesgo de adenocarcinoma es mayor en los casos de displasia demostrada y aumenta aún más con el consumo de tabaco, obesidad y radioterapia previa.⁹ Por el contrario, el riesgo de adenocarcinoma se reduce con una dieta rica en frutas y verduras frescas. Algunos serotipos de *Helicobacter pylori* se asocian a un menor riesgo de adenocarcinoma, quizás porque causan atrofia gástrica y reducen el reflujo ácido.

El adenocarcinoma de esófago es más frecuente en sujetos de raza blanca y muestra un importante sesgo por sexos, siendo siete veces más frecuente en los varones. No obstante, la incidencia varía en 60 veces en todo el mundo, siendo más alta en algunos países occidentales desarrollados, como EE. UU., Reino Unido, Canadá, Australia, Países Bajos y Brasil, y más baja en Corea, Tailandia, Japón y Ecuador. En países en los que el adenocarcinoma de esófago es más frecuente, la incidencia ha aumentado mucho desde 1970, más rápidamente que cualquier otro cáncer. En consecuencia, el adenocarcinoma de esófago, que representaba menos del 5% de los cánceres de esófago antes de 1970, ahora es responsable de la mitad de todos los cánceres de esófago en EE. UU.

Patogenia. Según los estudios moleculares, la progresión de un esófago de Barrett a un adenocarcinoma tiene lugar durante un período prolongado de tiempo mediante la aparición escalonada de cambios genéticos y epigenéticos. Este modelo se apoya en la observación de que los clones epiteliales identificados en una metaplasia no displásica de Barrett persisten y acumulan mutaciones durante la progresión a displasia y carcinoma invasivo. Las anomalías cromosómicas y la mutación o sobreexpresión del gen *p53* aparecen en las primeras etapas del adenocarcinoma de esófago. Otros cambios genéticos son la amplificación de los genes *c-ERB-B2*, *ciclina D1* y *ciclina E*, la mutación del gen supresor tumoral del retinoblastoma y la pérdida de alelos del inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina *p16/INK4a*. En otros casos, el gen *p16/INK4a* se silencia epigenéticamente mediante hipermetilación. El aumento de la expresión epitelial del factor de necrosis tumoral (TNF) y de los genes dependientes del factor nuclear (NF)-KB sugiere que la inflamación también contribuye a la progresión neoplásica.

Morfología. El adenocarcinoma esofágico se presenta normalmente en el tercio distal del esófago y puede invadir el cardias gástrico adyacente (fig. 17-9A). Aunque inicialmente aparece en forma de parches planos o elevados en mucosa de aspecto intacto, al final puede dar lugar a masas grandes de 5 cm o más de diámetro. Los tumores también pueden infiltrar difusamente o ulcerarse e invadir en profundidad. Microscópicamente, es frecuente encontrar un esófago de Barrett adyacente al tumor. Los tumores producen más frecuentemente mucina y forman glándulas (fig. 17-10A), a menudo con una morfología de tipo intestinal. Con menor frecuencia, los tumores están formados por un infiltrado difuso de células en anillo de sello (similares a las que se ven en los cánceres gástricos difusos) o, en casos más raros, por células pequeñas mal diferenciadas (similares a las del carcinoma microcítico de pulmón).

Características clínicas. Aunque los adenocarcinomas de esófago se descubren accidentalmente al evaluar una ERGE o durante el seguimiento de un esófago de Barrett, se presentan más frecuentemente con dolor o dificultad para tragar, pérdida de peso progresiva, hematemesis, dolor torácico o vómitos. En el momento en que aparecen los síntomas, el tumor se ha extendido normalmente hasta los vasos linfáticos submucosos. Como consecuencia del estadio avanzado, la supervivencia global a 5 años es menor del 25%. Por el contrario, la supervivencia a 5 años se aproxima al 80% en los pocos casos de adenocarcinoma limitado a la mucosa o submucosa.

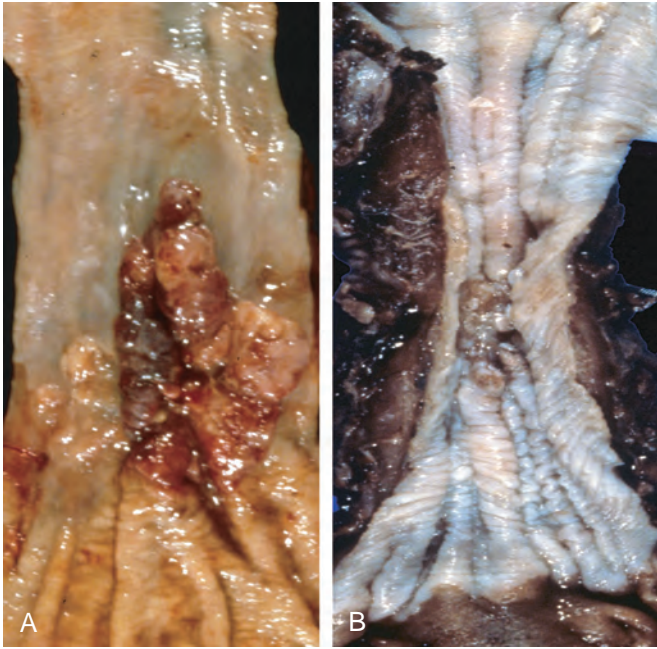


FIGURA 17-9 Cáncer de esófago. **A.** El adenocarcinoma suele aparecer distalmente y, como en este caso, a menudo afecta al cardias gástrico. **B.** El carcinoma epidermoide es más frecuente en la zona media del esófago, donde normalmente provoca estenosis.

CARCINOMA EPIDERMÓIDE

En EE. UU., el carcinoma epidermoide de esófago se presenta en adultos mayores de 45 años y afecta a los varones con una frecuencia cuatro veces mayor que a las mujeres.¹⁰ Los factores de riesgo son el consumo de alcohol y tabaco, pobreza, lesión del esófago por cáusticos, acalasia, tilosis, síndrome de Plummer-Vinson y consumo frecuente de bebidas muy calientes.⁹ Es casi seis veces más frecuente en afroamericanos que en sujetos de raza blanca, una llamativa disparidad del riesgo que refleja las diferencias en las tasas de consumo de alcohol y tabaco y también otros factores aún mal conocidos.¹¹ La radioterapia previa del mediastino también predispone al carcinoma de esófago, normalmente 10 o más años después de la exposición.⁹

La incidencia del carcinoma epidermoide de esófago varía hasta 180 veces entre países y en el mismo país, siendo más frecuente en el medio rural y áreas subdesarrolladas. Las regiones que tienen las incidencias más altas son Irán, China central, Hong Kong, Brasil y Sudáfrica.

Patogenia. La mayoría de los carcinomas epidermoides de esófago en Europa y EE. UU. se puede atribuir, al menos en parte, al consumo de alcohol y tabaco, que actúan sinérgicamente para aumentar el riesgo. No obstante, el carcinoma epidermoide de esófago también es más frecuente en algunas regiones en las que el consumo de alcohol y tabaco es infrecuente. Por tanto, hay que plantearse la presencia de deficiencias nutricionales, así como el consumo de hidrocarburos policíclicos, nitrosaminas y otros compuestos mutagénicos, como los encontrados en alimentos contaminados por hongos. También se ha implicado la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en el carcinoma epidermoide de esófago en áreas de alto riesgo, pero no en las de bajo riesgo.¹² La patogenia molecular del carcinoma epidermoide de esófago aún no se conoce con detalle, pero parece que se pierden varios genes supresores tumorales, como *p53* y *p16/INK4a*.

Morfología. Al contrario de lo que sucede con el adenocarcinoma, la mitad de los carcinomas epidermoides se presenta en el tercio medio del esófago (v. fig. 17-9B). El carcinoma epidermoide comienza como una lesión *in situ* que se denomina **displasia escamosa** (esta lesión se denomina neoplasia intraepitelial o carcinoma *in situ* en otras localizaciones). Las lesiones precoces tienen el aspecto de engrosamientos pequeños de color blanco o gris, a modo de placas. A lo largo de meses o años, crecen formando masas tumorales que pueden ser polipoides o exofíticas y hacer protrusión hacia la luz, obstruyéndola. Otros tumores se pueden ulcerar o bien crear lesiones infiltrantes difusas que se diseminan dentro de la pared del esófago y provocan su engrosamiento y rigidez con estenosis de la luz. Pueden invadir las estructuras circundantes, incluido el árbol respiratorio, con neumonía, la aorta, con exsanguinación catastrófica, o el mediastino y el pericardio.

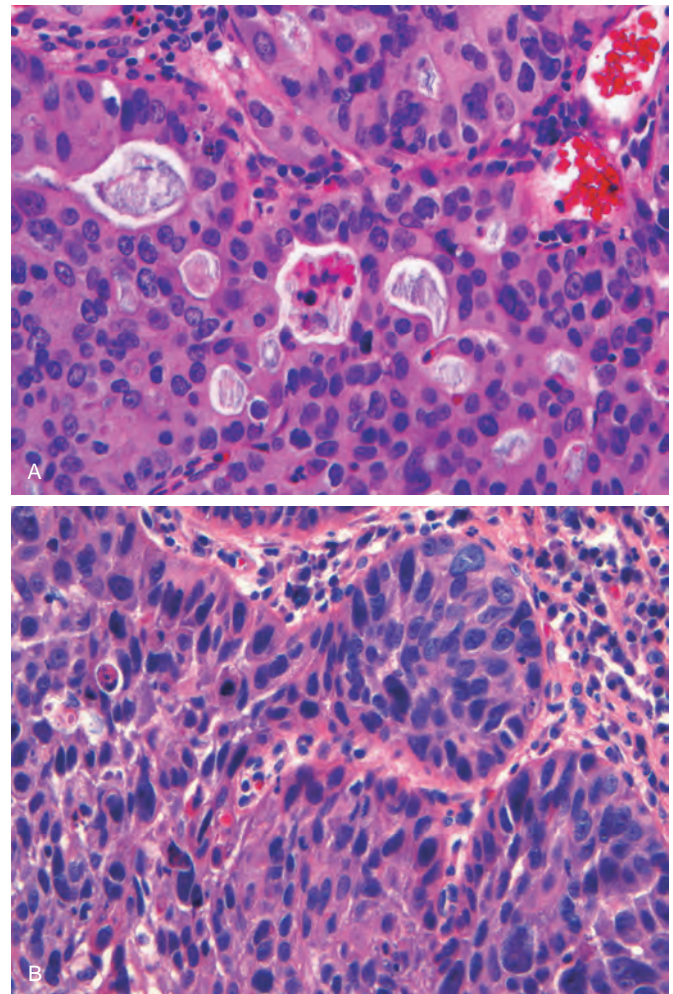


FIGURA 17-10 Cáncer de esófago. **A.** Adenocarcinoma de esófago organizado en glándulas pared con pared. **B.** Carcinoma epidermoide formado por nidos de linfocitos T malignos que resumen la organización del epitelio escamoso.

La mayoría de los carcinomas epidermoides son lesiones moderadamente o bien diferenciadas (fig. 17-10B). Otras variantes histológicas menos frecuentes son el carcinoma epidermoide verrugoso, el carcinoma de células fusiformes y el carcinoma epidermoide basaloide. Sea cual sea la histología, los tumores sintomáticos son muy grandes en el momento del diagnóstico y ya han invadido la pared del esófago. La rica red de linfáticos submucosos favorece la diseminación circunferencial y longitudinal y pueden aparecer nódulos intramurales de tumor a varios centímetros de la masa principal. La localización de las metástasis en ganglios linfáticos varía según la localización del tumor: los cánceres del tercio superior del esófago desarrollan adenopatías cervicales, los del tercio medio son más propensos a las adenopatías mediastínicas, paratraqueales y traqueobronquiales y las del tercio inferior se diseminan hacia los ganglios gástricos y celíacos.

Características clínicas. El inicio del carcinoma epidermoide de esófago es insidioso y, en último término, produce disfagia, odinofagia (dolor al tragar) y obstrucción. Los pacientes se van ajustando subconscientemente al incremento progresivo de la obstrucción, alterando su dieta de alimentos sólidos a líquidos. La pérdida de peso extrema y el debilitamiento se deben al deterioro de la alimentación y a los efectos del propio tumor. La hemorragia y la sepsis acompañan a la ulceración del tumor. En ocasiones, los primeros síntomas se deben a la aspiración del alimento a través de una fistula traqueoesofágica.

El aumento de la prevalencia del despistaje endoscópico ha permitido una detección más precoz del carcinoma epidermoide de esófago, un aspecto fundamental porque las tasas de supervivencia a 5 años son del 75% en sujetos con un carcinoma de esófago superficial pero mucho menor en los tumores más avanzados. Las metástasis en ganglios linfáticos, que son frecuentes, se asocian a un mal pronóstico. La supervivencia global a los 5 años sigue siendo un sombrío 9%.

TUMORES ESOFÁGICOS INFRECIENTES

Otros procesos malignos del esófago son algunas formas de adenocarcinoma, carcinoma indiferenciado, tumor carcinoide, melanoma, linfoma y sarcoma.

Los tumores benignos del esófago tienen generalmente un origen mesenquimatoso y surgen dentro de la pared del esófago. Los tumores originados en el músculo liso, los *leiomiomas*, son más frecuentes, y también pueden verse fibromas, lipomas, hemangiomas, neurofibromas y linfangiomas. Algunos tumores benignos adoptan la forma de pólipos mucosos que, infrecuentemente, están formados por tejido fibroso y vascular o adiposo, y se conocen como *pólipos fibrovasculares* o *lipomas pediculados*, respectivamente. Los *papilomas escamosos* son lesiones sésiles con un núcleo central de tejido conjuntivo y una mucosa escamosa papiliforme hiperplásica. Con menor frecuencia, los papilomas se asocian a la infección por el VPH, en cuyo caso se aplica el término *condiloma*. En casos raros, una masa de tejido de granulación inflamado, que crece como un *pólipo inflamatorio* o una masa infiltrante en la pared del esófago, puede simular una lesión maligna. Estas lesiones benignas se denominan *seudotumores inflamatorios*.

ESTÓMAGO



Los trastornos del estómago son causa frecuente de enfermedad clínica, siendo particularmente frecuentes las lesiones inflamatorias y neoplásicas. En EE. UU. las enfermedades relacionadas con el ácido gástrico son responsables de casi un tercio de todo el gasto sanitario que causan las enfermedades digestivas. Además, y a pesar del descenso de la incidencia en algunas zonas como EE. UU., el cáncer gástrico sigue siendo una causa importante de muerte en todo el mundo.

El estómago se divide en cuatro regiones anatómicas principales: cardias, fondo, cuerpo y antro. El cardias y el antro están recubiertos principalmente por células foveolares secretoras de mucina que forman pequeñas glándulas. Las glándulas antrales son similares, pero también contienen células endocrinas, como las células G, que liberan gastrina para estimular la secreción de ácido hacia la luz por las células parietales dentro del fondo y el cuerpo del estómago. Las glándulas del cuerpo y fondo, bien desarrolladas, también contienen células principales que producen y segregan enzimas digestivas, como la pepsina.

Gastritis aguda

La gastritis aguda es un proceso inflamatorio transitorio de la mucosa que puede ser asintomático o causar grados variables de dolor epigástrico, náuseas y vómitos. En los casos más graves puede verse

erosión mucosa, ulceración, hemorragia, hematemesis, melenas o, más raramente, pérdida masiva de sangre.

Patogenia. La luz gástrica es muy ácida, con un pH cercano a 1, más de un millón de veces más ácido que la sangre. Este entorno tan difícil contribuye a la digestión, pero también puede causar daños a la mucosa gástrica. Se han desarrollado varios mecanismos para proteger la mucosa gástrica (fig. 17-11). La mucina segregada por las *células foveolares* de la superficie forma una fina capa de moco que impide que las partículas grandes de alimentos entren en contacto directamente con el epitelio. La capa de moco también favorece la formación de una capa «no agitada» de líquido sobre el epitelio que protege la mucosa y que tiene un pH neutro como resultado de la secreción del ión bicarbonato por las células epiteliales superficiales. Por último, el rico aporte vascular de la mucosa gástrica aporta oxígeno, bicarbonato y nutrientes a la vez que elimina el ácido que haya podido difundir retrógradamente hacia la lámina propia. La gastritis aguda o crónica se presenta cuando se altera cualquiera de esos mecanismos protectores. Por ejemplo, la reducción de la síntesis de mucinas en los ancianos se ha propuesto como uno de los factores que podrían explicar su mayor susceptibilidad a la gastritis. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden interferir con la citoprotección que proporcionan normalmente las prostaglandinas o reducen la secreción de bicarbonato, procesos ambos que

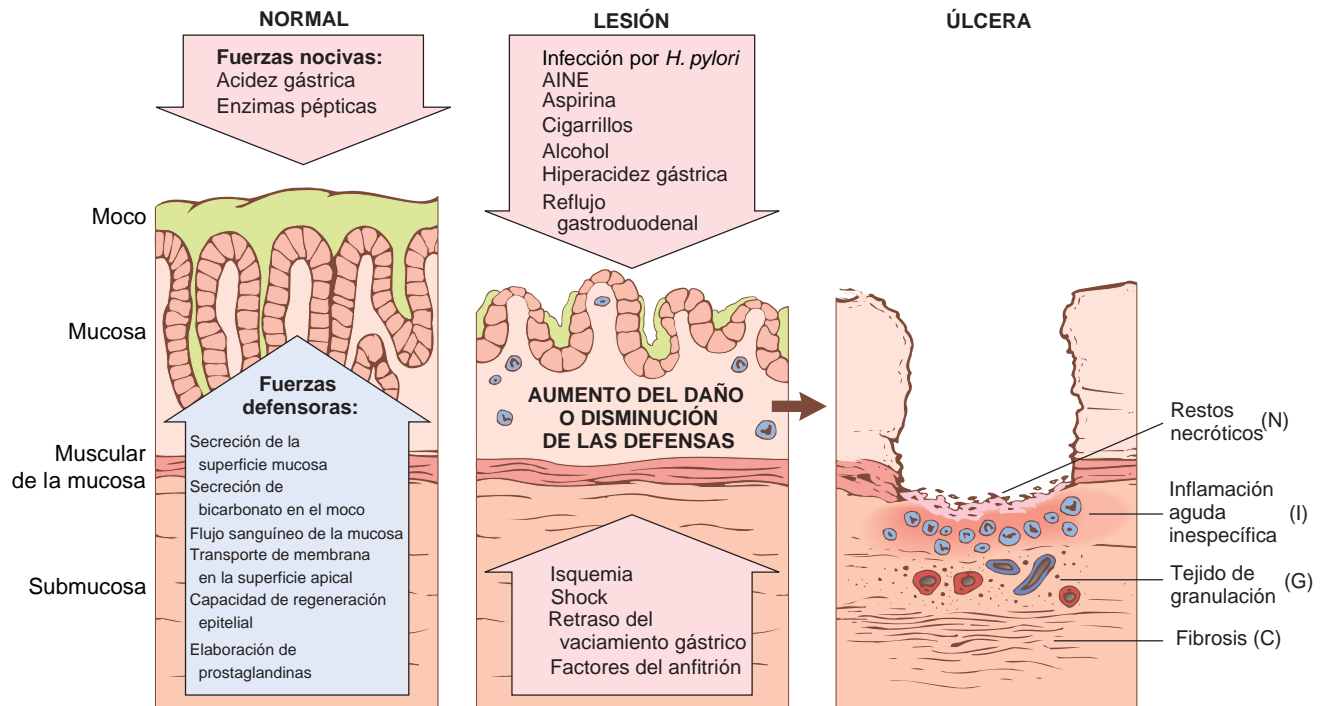


FIGURA 17-11 Mecanismos de lesión y protección en el estómago. En este diagrama se muestra la progresión desde las formas más leves de lesión a la ulceración que pueden presentarse con la gastritis aguda o crónica. Las úlceras comprenden capas de necrosis (N), inflamación (I) y tejido de granulación (G), pero la cicatriz fibrótica (C), que tarda tiempo en desarrollarse, sólo aparece en las lesiones crónicas.

aumentan la susceptibilidad de la mucosa gástrica a la lesión. De igual modo, la lesión gástrica que se produce en los pacientes urémicos y en los infectados por *H. pylori* secretor de ureasa también puede deberse a la inhibición de los transportadores gástricos de bicarbonato por los iones amonio. La ingestión de productos químicos agresivos, en particular los ácidos o álcalis, accidentalmente o en un intento de suicidio, también provoca una lesión gástrica grave, predominantemente como consecuencia de la lesión directa del epitelio de la mucosa y células del estroma. La lesión celular directa también participa en la gastritis debida al consumo excesivo de alcohol, AINE, radioterapia y quimioterapia. Como toda la superficie de la mucosa gástrica se reemplaza cada 2-6 días, los inhibidores de las mitosis, incluidos los utilizados en la quimioterapia del cáncer, provocan un daño generalizado de la mucosa por la regeneración insuficiente del epitelio. Por último, un menor aporte de oxígeno puede explicar la mayor incidencia de gastritis aguda en las grandes alturas.

de la mucosa es más grave, aparecen erosiones y hemorragias. La **erosión** indica la pérdida del epitelio superficial, creando un defecto en la mucosa que se limita a la lámina propia. Se acompaña de un infiltrado neutrófilo pronunciado dentro de la mucosa y un exudado purulento que contiene fibrina en la luz. Puede presentarse una hemorragia que causa un puntado oscuro en una mucosa de aspecto hiperémico. La erosión y hemorragia concurrentes reciben el nombre de **gastritis hemorrágica erosiva aguda**. Puede haber áreas extensas de la superficie gástrica desnudas, si bien la afectación es superficial. Cuando las erosiones son más profundas, pueden evolucionar a úlceras, como se describe más adelante.

ÚLCERA GÁSTRICA AGUDA

Los defectos focales de la mucosa gástrica que aparecen agudamente son una complicación de sobra conocida del tratamiento con AINE. También pueden aparecer tras un estrés fisiológico intenso. Algunas de estas lesiones reciben nombres específicos, según su localización y asociaciones clínicas. Por ejemplo:

- Las **úlceras de estrés** son más frecuentes en sujetos con shock, sepsis o traumatismo grave.
- Las úlceras que aparecen en el duodeno proximal y se asocian a quemaduras o traumatismos graves se denominan **úlceras de Curling**.
- Las úlceras gástricas, duodenales y esofágicas que surgen en personas con enfermedad intracraneal se denominan **úlceras de Cushing** y comportan una alta incidencia de perforación.

Morfología. Histológicamente, la gastritis aguda leve es difícil de reconocer porque la lámina propia muestra sólo un edema moderado y una ligera congestión vascular. El **epitelio superficial está intacto**, aunque puede haber neutrófilos dispersos entre las células epiteliales o dentro de las glándulas mucosas. Por el contrario, la abundancia de linfocitos o células plasmáticas sugiere una enfermedad crónica. La presencia de neutrófilos por encima de la membrana basal en contacto directo con las células epiteliales es anormal en todas las partes del tubo digestivo y significa una **inflamación activa**. Se prefiere usar este término con respecto al de inflamación aguda, ya que la inflamación activa puede estar presente en enfermedades tanto agudas como crónicas. Cuando el daño

Patogenia. La patogenia de la ulceración aguda es compleja y no se conoce con detalle. Las úlceras inducidas por AINE están relacionadas con la inhibición de la ciclooxigenasa, lo que impide la síntesis de prostaglandinas y, a su vez, aumenta la secreción de bicarbonato, inhibe la secreción de ácido, favorece la síntesis de mucina y aumenta la perfusión vascular. Las lesiones asociadas a la lesión intracraneal parecen deberse a la estimulación directa de los núcleos vagos, lo que provoca la hipersecreción de ácido gástrico. La acidosis sistémica, un hallazgo frecuente en estas condiciones, también contribuye a la lesión de la mucosa al reducir el pH intracelular de las células mucosas. La hipoxia y el descenso del flujo sanguíneo causados por la vasoconstricción esplácnica inducida por el estrés también contribuye a la patogenia de las úlceras agudas.

Morfología. Las lesiones que se describen como úlceras gástricas agudas tienen una profundidad variable, desde erosiones superficiales causadas por el daño del epitelio superficial a otras lesiones más profundas que penetran en la zona profunda de la mucosa. Las úlceras agudas son redondas y miden menos de 1 cm de diámetro. La base de la úlcera se tiñe de marrón o negro por la digestión de la sangre extravasada por el ácido y se puede asociar a la inflamación transmural y serositis local. A diferencia de las úlceras pépticas, que surgen en el marco de una lesión crónica, las úlceras agudas por estrés se encuentran en cualquier parte del estómago. Los pliegues rugosos gástricos son esencialmente normales y los bordes y base de las úlceras no están indurados. Aunque pueden aparecer aisladas, lo más frecuente es que se trate de úlceras múltiples en el estómago y duodeno. Microscópicamente, las úlceras agudas por estrés están muy bien delimitadas, con una mucosa adyacente esencialmente normal. Dependiendo de la duración de la ulceración puede verse sufusión de la sangre en la mucosa y submucosa y una cierta reacción inflamatoria. Es muy llamativa la ausencia de la cicatrización y engrosamiento de los vasos sanguíneos que caracterizan las úlceras pépticas crónicas. La curación con la reepitelización completa se produce después de eliminar los factores lesivos. El tiempo necesario para la curación varía de días a semanas.

Características clínicas. Los pacientes más graves ingresados en las unidades de cuidados intensivos hospitalarias tienen signos histológicos de daños en la mucosa gástrica. Aparece una hemorragia por las erosiones gástricas superficiales que puede requerir una transfusión en el 1-4% de esos casos. Pueden presentarse otras complicaciones, como la perforación (tabla 17-2). El uso profiláctico de los antagonistas del receptor H_2 de la histamina o de los inhibidores de la bomba de protones afecta a las úlceras por estrés, pero el determinante más importante de la evolución clínica es la capacidad de corregir las afecciones subyacentes. La mucosa gástrica se puede recuperar completamente si el paciente no sucumbe a su enfermedad principal.

Gastritis crónica

Al contrario de lo que sucede con la gastritis aguda, los síntomas asociados a la gastritis crónica son normalmente menos intensos, pero más persistentes. Puede haber náuseas y molestias abdominales altas, a veces con vómitos, pero la hematemesis es infrecuente. La causa más frecuente de gastritis crónica es la infección por el bacilo *Helicobacter pylori*. Antes de la aceptación del papel central de

TABLA 17-2 Complicaciones de las úlceras gástricas

Hemorragia

Se presenta en el 15-20% de los pacientes
Complicación más frecuente
Puede poner en peligro la vida del paciente
Es responsable del 25% de las muertes por úlceras
Puede ser el primer signo de una úlcera

Perforación

Se presenta hasta en el 5% de los pacientes
Es responsable de dos tercios de las muertes por úlceras
Raramente es el primer signo de una úlcera

Obstrucción

Principalmente en úlceras crónicas
Secundaria a edema o cicatrización
Se produce en el 2% de los pacientes
Se asocia más a menudo a úlceras del canal pilórico
Puede aparecer con úlceras duodenales
Causa dolor abdominal con calambres, incapacitante
Raramente causa una obstrucción total y vómitos intratables

H. pylori en la infección en la gastritis crónica, otros irritantes crónicos, como el estrés psicológico, la cafeína o el consumo de alcohol y tabaco, se consideraban las causas principales de la gastritis. La *gastritis autoinmunitaria*, la causa más frecuente de *gastritis atrófica*, representa menos del 10% de los casos de gastritis crónica y es la forma más frecuente de gastritis crónica en pacientes sin infección por *H. pylori*. Otras etiologías menos frecuentes son la lesión por radiación, el reflujo biliar crónico, la lesión mecánica y la afectación por una enfermedad sistémica, como la enfermedad de Crohn, la amiloidosis o la enfermedad injerto contra anfitrión.

GASTRITIS POR *HELICOBACTER PYLORI*

El descubrimiento de *H. pylori* ha revolucionado nuestros conocimientos sobre la gastritis crónica.¹³ *Esos bacilos de forma espiral o curvada están presentes en las muestras de biopsia gástrica de casi todos los pacientes con úlceras duodenales y en la mayoría de los sujetos con úlceras gástricas o con gastritis crónica.*¹³ En un experimento que se ha hecho famoso, el premio Nobel Barry Marshall ingirió cultivos de *H. pylori* y desarrolló una gastritis leve. Aunque no es un método recomendable para investigar una enfermedad infecciosa, este experimento demostró la patogenia de *H. pylori*. La infección aguda por *H. pylori* no produce síntomas suficientes para requerir asistencia médica en la mayoría de los casos. Es la gastritis crónica la que hace que, finalmente, el sujeto busque tratamiento. Los microorganismos *H. pylori* están presentes en el 90% de los sujetos con gastritis crónica que afecta al antro. Además, *H. pylori* tiene un importante papel en otras enfermedades gástricas y duodenales. Por ejemplo, el aumento de la secreción de ácido que se produce en la gastritis por *H. pylori* puede dar lugar a una enfermedad ulcerosa péptica, además de aumentar el riesgo de cáncer gástrico.

Epidemiología. En EE. UU., la infección por *H. pylori* se asocia a pobreza, hogares hacinados, escasa educación, afroamericanos o mejicanos americanos, residencia en áreas rurales y nacimiento fuera de EE. UU. Las tasas de colonización superan el 70% en algunos grupos y varían de menos del 10 a más del 80% en todo el mundo. En áreas de alta prevalencia, la infección se adquiere en la infancia y persiste durante décadas, lo que explica la correlación directa entre la tasa de colonización y la edad del paciente.

El modo de transmisión de *H. pylori* no está bien definido, pero el hombre sigue siendo el único anfitrión conocido. Las vías de transmi-

sión oral-oral, fecal-oral y la diseminación ambiental son las más probables. El microorganismo relacionado *Helicobacter heilmannii* causes una enfermedad similar y tiene reservorios en gatos, perros, cerdos y primates no humanos. Aunque las diferencias morfológicas entre *H. pylori* y *H. heilmannii* son sutiles, es importante haber detectado la infección por *H. heilmannii*, ya que permite el tratamiento de las mascotas domésticas para prevenir la reinfección de los animales de compañía.

Patogenia. La infección por *H. pylori* es la causa más frecuente de gastritis crónica. La enfermedad se presenta principalmente como una *gastritis predominantemente antral con una producción elevada de ácido, a pesar de la hipogastrinemia*. El riesgo de úlcera duodenal aumenta en esos pacientes y, en la mayoría de los casos, la gastritis se limita al antro con afectación ocasional del cardias. En un subgrupo de pacientes, la gastritis evoluciona hasta afectar el cuerpo y el fondo gástricos. Esta pangastritis se asocia a atrofia mucosa multifocal, reducción de la secreción de ácido, metaplasia intestinal y aumento del riesgo de adenocarcinoma gástrico.

H. pylori se ha adaptado al nicho ecológico que proporciona el moco gástrico. Aunque *H. pylori* pudiera invadir la mucosa gástrica, no es algo evidente histológicamente y se desconoce la contribución de la invasión a la enfermedad. Hay cuatro características relacionadas con la virulencia de *H. pylori*:

- **Flagelos** que permiten la movilidad de la bacteria en el moco viscoso
- **Ureasa**, que genera amoníaco a partir de la urea endógena y, por tanto, incrementa el pH gástrico local
- **Adhesinas** que favorecen la adherencia bacteriana a las células foveolares superficiales
- **Toxinas**, como el gen A asociado a citotoxina (*CagA*), que podría participar en el desarrollo de la úlcera o cáncer por mecanismos mal definidos

Los mecanismos por los que *H. pylori* causa gastritis no se comprenden con detalle, pero está claro que la infección aumenta la producción de ácido y altera los mecanismos protectores normales gástricos y duodenales, como se describe más arriba (v. fig. 17-11). Por lo tanto, la gastritis por *H. pylori* es consecuencia del desequilibrio entre las defensas mucosas gastroduodenales y las fuerzas perjudiciales que superan esas defensas.

Con el tiempo, la gastritis crónica antral por *H. pylori* progresa a pangastritis, dando lugar a una *gastritis atrófica multifocal*. Los mecanismos subyacentes que contribuyen a esta progresión no están claros, pero las interacciones entre el anfitrión y la bacteria parecen ser críticas. Por ejemplo, algunos polimorfismos en particular de los genes que codifican la citocina proinflamatoria interleucina 1 β (IL-1 β) se correlacionan con el desarrollo de pangastritis después de la infección por *H. pylori*. Los polimorfismos que afectan al TNF y otros genes asociados a la respuesta inflamatoria también influyen en la evolución clínica de la infección por *H. Pylori*.¹⁴ La severidad de la enfermedad también puede depender de la variación genética entre las cepas de *H. pylori*. Por ejemplo, el gen *CagA*, un marcador de un islote de patogenia de aproximadamente 20 genes, está presente en el 50% de aislamientos de *H. pylori* en conjunto, pero en el 90% de los aislamientos de *H. pylori* encontrados en poblaciones con aumento del riesgo de cáncer gástrico.

Morfología. Las muestras de biopsia gástrica demuestran la presencia de *H. pylori* en los sujetos infectados. El microorganismo está concentrado dentro del moco superficial que recubre las células epiteliales en la superficie y el cuello. La

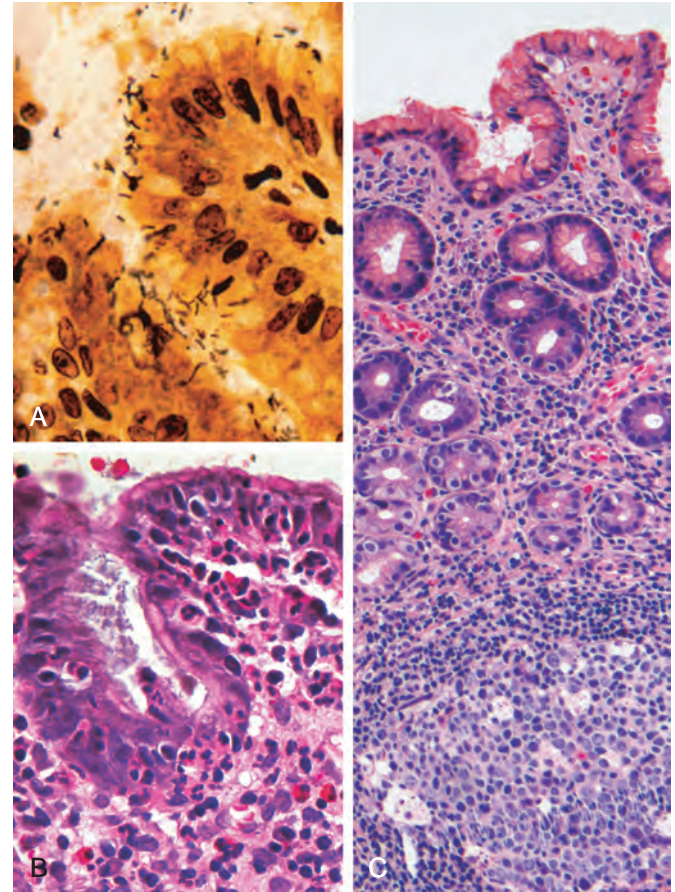


FIGURA 17-12 Gastritis por *Helicobacter pylori*. **A.** Los *H. pylori* en forma de espiral se destacan en esta tinción de plata de Warthin-Starry. Los microorganismos son abundantes dentro del moco de la superficie. **B.** Los neutrófilos intraepiteliales y la lámina propia son prominentes. **C.** Los agregados linfoides con centros germinales y las abundantes células plasmáticas subepiteliales dentro de la lámina propia superficial son características de la gastritis por *H. pylori*.

distribución puede ser irregular, con áreas de intensa colonización adyacente a otras que tienen pocos microorganismos. En casos extremos, los microorganismos recubren las superficies lumbales de las células foveolares y mucosas del cuello e incluso pueden llegar hasta las criptas gástricas. Los microorganismos se pueden demostrar con mayor facilidad con algunas tinciones especiales (fig. 17-12A). *H. pylori* muestra tropismo por el epitelio gástrico y no se encuentra asociado a la metaplasia gástrica intestinal o epitelio duodenal. No obstante, puede estar presente en focos de metaplasia pilórica dentro de un duodeno que sufre lesiones crónicas o la mucosa de tipo gástrico en el esófago de Barrett.

Dentro del estómago, *H. pylori* se encuentra típicamente en el antro (tabla 17-3). Aunque existe una buena concordancia entre colonización del antro y del cardias, la infección del cardias se produce con una frecuencia algo menor. Es infrecuente encontrar *H. pylori* en la mucosa oxíntica (productora de ácido) del fondo y cuerpo, excepto cuando la colonización es muy intensa. Por tanto, para evaluar la gastritis por *H. pylori* se prefiere usar la biopsia del antro. Cuando se estudia en la endoscopia, la mucosa antral infectada por *H. pylori* suele ser **eritematosa** y tiene un aspecto tosco e incluso nodular. El infiltrado inflamatorio incluye generalmente un número

TABLA 17-3 Características de la gastritis asociada a *Helicobacter pylori* o autoinmunitaria

	Asociada a <i>H. pylori</i>	Autoinmunitaria
Localización	Antro	Cuerpo
Infiltrado inflamatorio	Neutrófilos, células plasmáticas subepiteliales	Linfocitos, macrófagos
Producción de ácido	Aumento o ligeramente disminuida	Disminuida
Gastrina	Normal o disminuida	Aumentada
Otras lesiones	Pólipos hiperplásicos o inflamatorios	Hiperplasia neuroendocrina
Serología	Anticuerpos frente a <i>H. pylori</i>	Anticuerpos frente a células parietales (H ⁺ ,K ⁺ -ATPasa, factor intrínseco)
Secuelas	Úlcera péptica, adenocarcinoma	Atrofia, anemia perniciosa, adenocarcinoma, tumor carcinoide
Asociaciones	Nivel socioeconómico bajo, pobreza, residencia en zonas rurales	Enfermedades autoinmunitarias, tiroiditis, diabetes mellitus, enfermedad de Graves

variable de neutrófilos dentro de la lámina propia, incluidos algunos que atraviesan la membrana basal para adoptar una localización **intraepitelial** (fig. 17-12B) y se acumula en la luz de las criptas gástricas para crear **abscesos intracripticos**. Además, la lámina propia superficial incluye un gran número de células plasmáticas, a menudo en agregados o sábanas, y un gran número de linfocitos y macrófagos. Los **neutrófilos intraepiteliales** y las **células plasmáticas subepiteliales** son característicos de la gastritis por *H. pylori*. Cuando son intensos, los infiltrados inflamatorios determinan la aparición de pliegues rugosos engrosados, que parecen lesiones infiltrantes precoces. La gastritis por *H. pylori* de larga evolución puede extenderse para afectar el cuerpo y el fondo y la mucosa puede volverse **atrófica**. Es frecuente encontrar agregados linfoides, algunos con centros germinales (fig. 17-12C) y representan una forma inducida de **tejido linfoide asociado a la mucosa**, o MALT, que puede transformarse en linfoma.

Características clínicas. Además de la identificación histológica del microorganismo, se han desarrollado varias pruebas diagnósticas, incluidos algunos estudios serológicos no invasivos de los anticuerpos frente a *H. pylori*, detección de las bacterias en heces y la prueba de respiración de urea en la producción de amoníaco por la ureasa bacteriana. Las muestras de biopsia gástrica también se pueden analizar con la prueba rápida de ureasa, cultivo bacteriano o detección bacteriana de ADN mediante PCR.

El tratamiento de la infección por *H. pylori* incluye combinaciones de antibióticos e inhibidores de la bomba de protones. Las personas con gastritis por *H. pylori* mejoran tras el tratamiento aunque se producen recidivas después de la erradicación incompleta o reinfección. El desarrollo de una vacuna profiláctica y terapéutica aún está en sus primeras etapas de desarrollo. La enfermedad ulcerosa péptica, una complicación de la gastritis crónica por *H. pylori*, se describe más adelante.

GASTRITIS AUTOINMUNITARIA

La *gastritis autoinmunitaria* es responsable de menos del 10% de los casos de gastritis crónica. Al contrario de lo que sucede con la cau-

sada por *H. pylori*, la gastritis autoinmunitaria preserva típicamente el antro e induce *hipergastrinemia* (v. tabla 17-3). La gastritis autoinmunitaria se caracteriza por:

- Anticuerpos frente a las células parietales y factor intrínseco, que se pueden detectar en suero y secreciones gástricas
- Descenso de la concentración sérica del pepsinógeno I
- Hiperplasia de células endocrinas antrales
- Deficiencia de vitamina B₁₂
- Secreción inadecuada del ácido gástrico (*aclorhidria*)

Patogenia. La gastritis autoinmunitaria se asocia a la pérdida de las células parietales, que son responsables de la secreción del ácido gástrico y factor intrínseco. La ausencia de la producción de ácido estimula la liberación de gastrina, con hipergastrinemia e hiperplasia de las células G antrales productoras de gastrina. La ausencia de factor intrínseco inactiva la absorción ileal de vitamina B₁₂, lo que provoca deficiencia de esta vitamina y anemia megaloblástica de inicio lento (*anemia perniciosa*). El descenso de la concentración sérica de pepsinógeno es consecuencia de la destrucción de las células principales. Por el contrario, aunque *H. pylori* cause hipoclorhidria, no se asocia a aclorhidria o anemia perniciosa porque el daño de las células parietales y principales no es tan intenso como en la gastritis autoinmunitaria.

Inicialmente, se pensaba que los anticuerpos frente a los componentes de las células parietales, principalmente la H⁺,K⁺-ATPasa o la bomba de protones y el factor intrínseco, estaban implicados en la patogenia de la gastritis autoinmunitaria pero es improbable, ya que ni segregan factor intrínseco ni la bomba de protones orientada luminalmente es accesible a los anticuerpos circulantes y la transferencia pasiva de esos anticuerpos no produce gastritis en los animales experimentales. Es más probable que los linfocitos T CD4⁺ dirigidos contra los componentes de las células parietales, incluida la H⁺,K⁺-ATPasa, sean los principales agentes de esta lesión, una opinión que se apoya en la observación de que la transferencia de linfocitos T CD4⁺ reactivos a la H⁺,K⁺-ATPasa a ratones no manipulados previamente provoque gastritis con producción de autoanticuerpos frente a la H⁺,K⁺-ATPasa. No parece que una reacción autoinmunitaria ante las células principales, lo que indicaría que estas células no se pierden por la destrucción de glándulas gástricas durante un ataque autoinmunitario sobre las células parietales. Si la destrucción autoinmunitaria se controla mediante inmunosupresión,

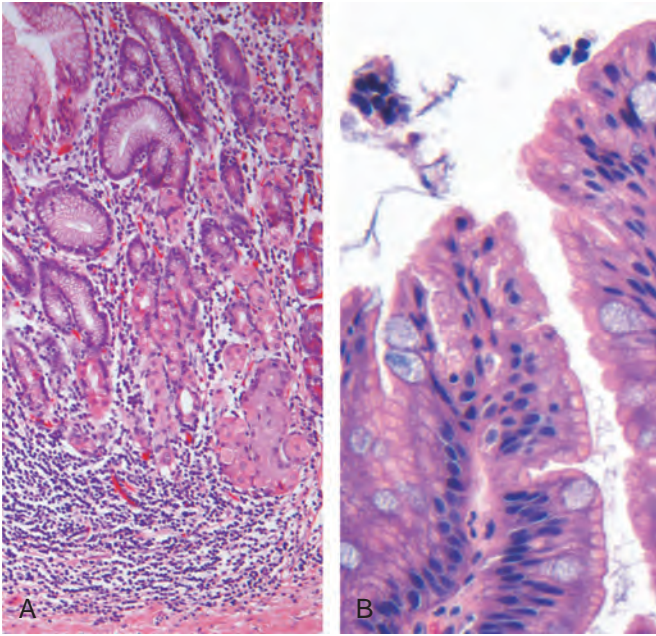


FIGURA 17-13 Gastritis autoinmunitaria. **A.** Imagen de bajo aumento del cuerpo gástrico que muestra los infiltrados inflamatorios de la zona profunda, principalmente compuestos por linfocitos y atrofia glandular. **B.** Metaplasia intestinal, reconocible por la presencia de células caliciformes mezcladas con el epitelio foveolar gástrico.

las glándulas pueden repoblarse, lo que confirma que las células germinales gástricas sobreviven y son capaces de diferenciarse en células parietales y células principales.

Morfología. La gastritis autoinmunitaria se caracteriza por un **daño difuso de la mucosa oxíntica (productora de ácido)** dentro del cuerpo y el fondo. Normalmente, no se producen daños en el antro y el cardias, o sólo daños mínimos. En caso de **atrofia difusa**, la mucosa oxíntica del cuerpo y el fondo aparece muy adelgazada y con pérdida de los pliegues de las rugosidades. Si la deficiencia de vitamina B₁₂ es importante, se produce un aumento de tamaño del núcleo (cambio megaloblástico) dentro de las células epiteliales. Puede haber neutrófilos, pero el infiltrado inflamatorio está formado más a menudo por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas. Puede haber agregados linfoides. Típicamente, no se reconocen las células plasmáticas superficiales de la lámina propia propias de la gastritis por *H. pylori* y la reacción inflamatoria es normalmente profunda y centrada en las glándulas gástricas (fig. 17-13A). La pérdida de las células parietales y principales puede ser extensa. Cuando la atrofia es incompleta, los islotes residuales de mucosa oxíntica pueden dar el aspecto de múltiples pólipos o nódulos pequeños. Pueden ser evidentes pequeñas elevaciones superficiales que se correlacionan con las áreas de **metaplasia intestinal** y se caracterizan por la presencia de células caliciformes y células cilíndricas absorbivas (fig. 17-13B). La **hiperplasia de células antrales endocrinas** que se desarrolla en la mayoría de los pacientes es difícil de apreciar en los cortes teñidos con H-E, ya que las células endocrinas, que también se conocen como células de tipo enterocromafín (células ECL), no se reconocen con faci-

lidad. La hiperplasia es paralela al grado de atrofia mucosa y constituye una respuesta fisiológica al descenso de la producción de ácido. Con el tiempo, la hipergastrinemia estimula la hiperplasia de las células endocrinas en el fondo y el cuerpo y raramente progresa hasta formar pequeños tumores neuroendocrinos o carcinoides de bajo grado multicéntricos.

Características clínicas. Los anticuerpos frente a las células parietales y al factor intrínseco se presentan al inicio de la enfermedad y la progresión a atrofia gástrica tiene lugar a lo largo de 2 o 3 décadas, mientras que la anemia se ve sólo en algunos pacientes. Debido a su lento inicio y a su progresión variable, los pacientes se diagnostican sólo cuando ya llevan muchos años de afectación. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años. Se afectan ligeramente más las mujeres que los varones. La anemia perniciosa y la gastritis autoinmunitaria son asociaciones frecuentes de otras enfermedades autoinmunitarias, como la tiroiditis de Hashimoto, la diabetes mellitus insulino dependiente (tipo I), la enfermedad de Addison, la insuficiencia ovárica primaria, el hipoparatiroidismo primario, la enfermedad de Graves, el vitiligo, la miastenia grave y el síndrome de Eaton-Lambert. Esas asociaciones, junto a la concordancia en algunos gemelos monocigóticos y la agrupación familiar de la enfermedad apoyan la predisposición genética. En general, el 20% de los familiares de sujetos con anemia perniciosa también tiene gastritis autoinmunitaria, aunque pueden estar asintomáticos. A pesar de esta importante influencia genética, la gastritis autoinmunitaria se diferencia de otras enfermedades autoinmunitarias porque no hay indicios de asociación con alelos HLA específicos.

La presentación clínica puede estar vinculada a síntomas de anemia.¹⁵ Además, la deficiencia de vitamina B₁₂ puede causar una *glositis atrófica*, en la cual la lengua se vuelve lisa y de un color rojo intenso, con megaloblastosis epitelial y diarrea con malabsorción. La deficiencia de vitamina B₁₂ también provoca una neuropatía periférica, lesiones de la médula espinal y disfunción cerebral. Los cambios neuropáticos consisten en degeneración axonal y muerte neuronal. Las manifestaciones más frecuentes de neuropatía periférica son parestesias y hormigueos. Las lesiones raquídeas se asocian a una mezcla de pérdida de los sentidos de vibración y posición, ataxia sensorial con signo de Romberg positivo, debilidad de las extremidades, espasticidad y respuestas plantares extensoras. Las manifestaciones cerebrales varían de cambios leves de la personalidad y pérdida de memoria a psicosis. Al contrario de lo que sucede con la anemia, los cambios neurológicos no revierten con el tratamiento sustitutivo con vitamina B₁₂.

FORMAS INFRECIENTES DE GASTRITIS

Gastropatía reactiva. Este grupo de trastornos está marcado por una hiperplasia foveolar, cambios glandulares regenerativos y edema de mucosas. Los neutrófilos no son abundantes. Las causas de la gastropatía reactiva son una lesión química, uso de AINE, reflujo biliar y traumatismo de las mucosas secundario al prolapso. Es importante que la gastropatía reactiva y el reflujo biliar sean frecuentes después de la cirugía gástrica de derivación pilórica. El trauma sobre el antro gástrico induce una lesión macroscópica característica denominada *ectasia vascular del antro gástrico* (EVAG). La endoscopia muestra unas zonas longitudinales de mucosa eritematosa y edematosa que alternan con una mucosa que muestra lesiones menos intensas, que a veces se denomina *estómago en sandía*. Histológicamente, la mucosa antral muestra una gastropatía reactiva con capilares dilatados que contienen trombos de fibrina.¹⁶

Gastritis eosinófila. Tal como indica su nombre, esta forma de gastritis se caracteriza por daño tisular asociado a infiltrados densos de eosinófilos en la mucosa y la muscular, normalmente en la región antral o pilórica. La lesión se presenta también en otras áreas del tubo digestivo y se asocia a eosinofilia periférica y aumento de las concentraciones séricas de IgE. Las reacciones alérgicas son una causa de gastritis eosinófila. En los niños los alérgenos son la leche de vaca y las proteínas de soja, mientras que los fármacos son alérgenos frecuentes tanto en niños como en adultos. La gastritis eosinófila también puede presentarse asociada a una colagenosis vascular sistémica, como la esclerosis sistémica y la polimiositis. Las infecciones parasitarias y la infección por *H. pylori* son otras causas de gastritis eosinófila.

Gastritis linfocítica. Esta enfermedad afecta preferentemente a las mujeres y produce síntomas inespecíficos como dolor abdominal, anorexia, náuseas y vómitos. Es una afección idiopática, pero aproximadamente el 40% de los casos se asocian a enfermedad celíaca, lo que indicaría una patogenia de mecanismo inmunitario. La gastritis linfocítica también se conoce como *gastritis varioliforme* por su aspecto definido en la endoscopia (pliegues engrosados cubiertos por pequeños nódulos con ulceración aftosa central).¹⁷ En la mayoría de los casos se afecta todo el estómago, pero a veces la enfermedad se limita al cuerpo. Histológicamente se observa un aumento importante del número de linfocitos T intraepiteliales, principalmente células CD8+, dentro de la superficie y las criptas gástricas.

Gastritis granulomatosa. Este término descriptivo se aplica a cualquier gastritis que contenga granulomas o agregados de histiocitos epitelioides (macrófagos tisulares). Comprende un grupo diverso de enfermedades con características clínicas y patológicas muy variadas. Para el diagnóstico se necesita establecer la correlación con los datos clínicos, endoscópicos, radiológicos y serológicos. En las poblaciones occidentales, la afectación gástrica de la enfermedad de Crohn es la causa concreta más frecuente de gastritis granulomatosa.¹⁸ La sarcoidosis es la segunda causa más frecuente, seguida por varias infecciones como micobacterias, hongos, CMV y *H. pylori*. Además de la presencia de granulomas evidentes en el estudio histológico, el estrechamiento y la rigidez del antro gástrico también pueden ser secundarios a la inflamación granulomatosa transmural.

Complicaciones de la gastritis crónica

ENFERMEDAD ULCEROSA PÉPTICA

La *enfermedad ulcerosa péptica* (EUP) se asocia con mayor frecuencia a la gastritis crónica hiperclorhídrica inducida por *H. pylori*, que está presente en el 85-100% de los sujetos que tienen una úlcera duodenal y en el 65% de los que tienen úlceras gástricas. La presencia de gastritis crónica permite distinguir las úlceras pépticas de la gastritis erosiva aguda o las úlceras por estrés, ya que la mucosa adyacente a la úlcera es generalmente normal en estas dos últimas afecciones. La EUP puede presentarse en cualquier porción del tubo digestivo expuesta a los jugos ácidos gástricos, pero es más frecuente en el antro gástrico y primera porción del duodeno. La EUP también puede presentarse en el esófago como consecuencia de la ERGE o de la secreción de ácido por la mucosa gástrica ectópica. La mucosa gástrica contenida en el divertículo de Meckel puede dar lugar a úlceras pépticas en la mucosa adyacente.

Epidemiología. La EUP es frecuente y ocupa el cuarto puesto entre las visitas médicas anuales y también en los costes de todas las enfermedades digestivas.¹⁹ En EE. UU., el riesgo de desarrollar a lo

largo de la vida una úlcera es del 10% en los varones y del 4% en las mujeres y estas últimas se afectan durante o después de la menopausia. La EUP afecta a más de 300 millones de personas y es responsable del tratamiento y asistencia continuada de más de 3 millones de personas, 190.000 hospitalizaciones y 5.000 muertes en EE. UU. cada año.¹⁹

Patogenia. Los *desequilibrios entre las defensas de la mucosa y las fuerzas nocivas que provocan la gastritis crónica también son responsables de la EUP*. Es por ello que la EUP se desarrolla sobre la base de una gastritis crónica. No se sabe por qué algunas personas desarrollan solamente gastritis crónica, mientras que otras desarrollan la EUP.

La infección por *H. pylori* y los AINE son las causas subyacentes más importantes de la EUP y ambos comprometen las defensas de la mucosa a la vez que provocan su lesión. Aunque más del 70% de los sujetos con EUP están infectados por *H. pylori*, menos del 20% de las personas infectadas desarrolla una úlcera péptica. Es probable que los factores del anfitrión y también las variaciones en las cepas de *H. pylori*, determinen la evolución clínica.

La hiperacidez gástrica que domina en la EUP se puede deber a la infección por *H. pylori*, hiperplasia de células parietales, respuestas secretoras excesivas o deterioro de la inhibición de los mecanismos estimuladores, como la liberación de gastrina. Por ejemplo, el *síndrome de Zollinger-Ellison*, en el que aparecen múltiples úlceras pépticas en el estómago, duodeno e incluso en el yeyuno, se debe a la liberación no controlada de gastrina por un tumor y la consiguiente producción masiva de ácido. Los cofactores más frecuentes en la ulcerogénia péptica son el uso crónico de AINE, que causan una irritación química directa a la vez que suprimen la síntesis de prostaglandinas necesarias para la protección de la mucosa, el consumo de cigarrillos, que deteriora el flujo sanguíneo y la cicatrización de la mucosa y el consumo de corticosteroides de dosis altas, que suprimen la síntesis de prostaglandinas y deterioran la cicatrización. Las úlceras duodenales son más frecuentes en sujetos con cirrosis alcohólica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal e hiperparatiroidismo. En estas dos últimas afecciones, la hipercalcemia estimula la producción de gastrina y, por tanto, aumenta la secreción de ácido. Por último, el estrés psicológico propio o exógeno también aumenta la producción gástrica de ácido.

Morfología. Las úlceras pépticas son cuatro veces más frecuentes en el duodeno proximal que en el estómago. Las úlceras duodenales aparecen a pocos centímetros de la válvula pilórica y afectan a la pared duodenal anterior. Las úlceras gástricas pépticas se localizan predominantemente en la curvatura menor cerca de la transición entre cuerpo y antro.

Las úlceras pépticas son solitarias en más del 80% de los pacientes. Las lesiones menores de 0,3 cm de diámetro tienden a ser superficiales, mientras que las que tienen más de 0,6 cm son más profundas. La úlcera péptica clásica es un defecto **en sacabocados, claramente delimitado**, redondo u ovalado (fig. 17-14A). El borde de la mucosa puede sobresalir ligeramente de la base, en particular en el lado proximal, pero normalmente se encuentra al mismo nivel que la mucosa circundante. Por el contrario, **los bordes que parecen sobreelevados son más característicos de los cánceres**. La profundidad de las úlceras puede estar limitada por el grosor de la muscular propia gástrica o por el páncreas, la grasa del epiploon o el hígado. Es frecuente ver hemorragias o depósitos de fibrina en la serosa gástrica. La **perforación** en la cavidad peritoneal es una urgencia quirúrgica que se puede

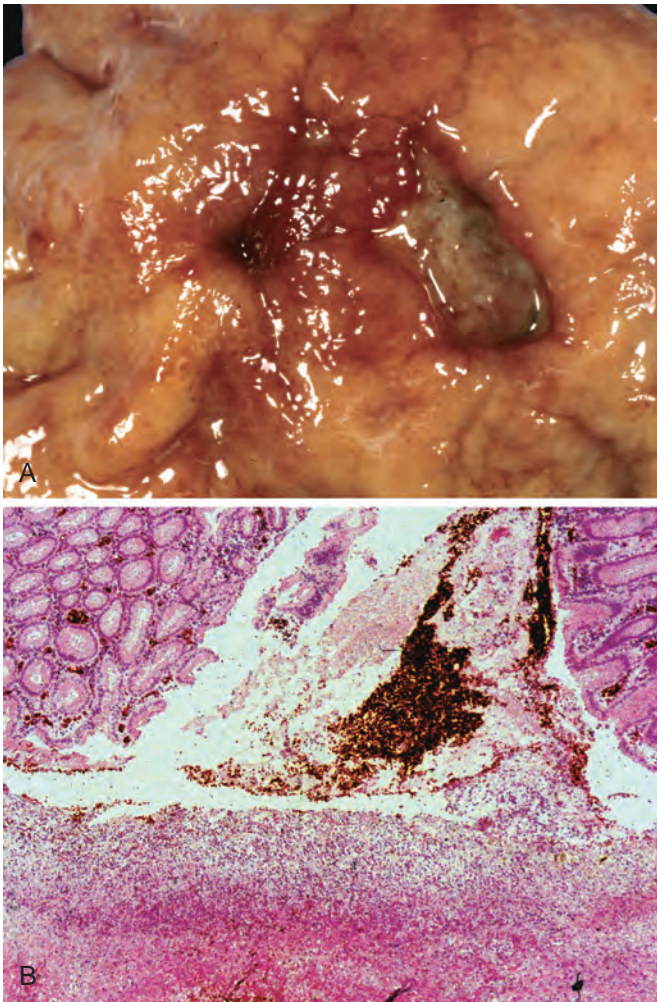


FIGURA 17-14 Perforación gástrica aguda en un paciente que acude con aire libre bajo el diafragma. **A.** Defecto de la mucosa con bordes limpios. **B.** La base necrótica de la úlcera está formada por tejido de granulación.

identificar por la presencia de aire libre por debajo del diafragma en las radiografías del abdomen en posición vertical.

La base de las úlceras pépticas es lisa y limpia como consecuencia de la digestión péptica del exudado, y pueden verse los vasos sanguíneos. En las úlceras activas, la base puede tener una fina capa de restos fibrinoides que ocultan un infiltrado inflamatorio formado predominantemente por neutrófilos, bajo el cual el tejido de granulación activo está infiltrado con leucocitos mononucleares y una cicatriz fibrosa o colágena que forma la base de la úlcera (fig. 17-14B). Las paredes del vaso contenidas en la zona cicatricial están típicamente engrosadas y se trombosan en ocasiones. La hemorragia continuada en la base de la úlcera puede causar una hemorragia potencialmente mortal. La cicatriz puede afectar a todo el grosor de la pared y frunce la mucosa circundante en pliegues que irradian hacia el exterior.

El tamaño y localización no permiten distinguir entre las úlceras benignas y malignas, aunque el aspecto macroscópico de las úlceras pépticas crónicas es prácticamente diagnóstico.

La transformación maligna de las úlceras pépticas es muy rara

y las publicaciones sobre este proceso probablemente representen casos en los que una lesión que se consideraba benigna era en realidad un carcinoma ulcerado desde el principio.

Características clínicas. Las úlceras pépticas son lesiones notoriamente crónicas y recidivantes con una morbilidad muy superior a su mortalidad. Pueden presentarse en adultos jóvenes, pero se diagnostican principalmente en adultos de mediana edad o mayores sin trastornos precipitantes evidentes. Después de un período de semanas o meses de enfermedad activa, la curación puede producirse con o sin tratamiento pero la tendencia a desarrollar úlceras pépticas se mantiene. La mayoría de las úlceras pépticas llega a la consulta por *ardor epigástrico* o *dolor continuo*, aunque una fracción significativa se presenta con complicaciones como *anemia ferropénica*, *hemorragia franca* o *perforación*. El dolor tiende a presentarse entre 1 y 3 h después de las comidas durante el día, es peor por la noche y se alivia con la ingestión de álcalis o alimentos. Las náuseas, vómitos, flatulencia, eructos y pérdida de peso significativa son otras manifestaciones posibles. En las úlceras penetrantes, el dolor se puede referir a la espalda, al cuadrante superior izquierdo o al tórax, donde se interpreta erróneamente como de origen cardíaco.

Los tratamientos actuales de la EUP pretenden erradicar el *H. pylori* y neutralizar el ácido gástrico, principalmente con un inhibidor de la bomba de protones o antagonistas del receptor H_2 de la histamina.²⁰ Antiguamente se usaban varios procedimientos terapéuticos, como la antrectomía para eliminar las células productoras de gastrina y la vagotomía para eliminar los efectos estimuladores del ácido mediados por el nervio vago. El inhibidor de la bomba de protones y la erradicación del *H. pylori* han reducido en gran medida la necesidad de la intervención quirúrgica, que se reserva principalmente para el tratamiento de las úlceras pépticas sangrantes o perforadas.

ATROFIA MUCOSA Y METAPLASIA INTESTINAL

La gastritis crónica de larga evolución que afecta al cuerpo y al fondo puede provocar, finalmente, una pérdida significativa de la masa de células parietales. La atrofia oxíntica se asocia a metaplasia intestinal, reconocida por la presencia de células caliciformes y *aumenta de forma importante el riesgo de adenocarcinoma gástrico*. El riesgo de adenocarcinoma es mayor en la gastritis autoinmunitaria, quizá porque la aclorhidria de la mucosa gástrica atrófica permite el sobrecrecimiento de las bacterias que producen nitrosaminas carcinógenas. La metaplasia intestinal también aparece en la gastritis crónica por *H. pylori* y puede regresar cuando desaparece el microorganismo.

DISPLASIA

La gastritis crónica expone el epitelio al daño por radicales libres relacionados con la inflamación y a los factores que estimulan la proliferación. Con el tiempo, esta combinación de factores estresantes provoca la acumulación de alteraciones genéticas que dan lugar a un carcinoma. Las lesiones preinvasivas *in situ* se pueden reconocer histológicamente como *displasia*. Los ejes morfológicos de la displasia son las variaciones en el tamaño, forma y orientación del epitelio, junto a una textura gruesa de la cromatina, hiper cromasia y aumento de tamaño del núcleo. La distinción entre displasia y *cambios epiteliales regenerativos* inducidos por la inflamación activa puede ser un problema para el anatomopatólogo, ya que el aumento de la proliferación epitelial y las figuras mitóticas pueden ser prominentes en ambos. No obstante, las células epiteliales reactivas maduran a

medida que alcanzan la superficie de la mucosa, mientras que en las lesiones displásicas siguen siendo citológicamente inmaduras.

GASTRITIS QUÍSTICA

La gastritis quística se refiere a una proliferación epitelial reactiva exuberante asociada al atrapamiento de quistes revestidos por epitelio. Pueden encontrarse dentro de la submucosa (gastritis quística polipósica) o en las capas más profundas de la pared gástrica (gastritis quística profunda). Dada la asociación entre gastritis crónica y gastrectomía parcial, se supone que la gastritis quística se induce por traumatismos, pero se desconocen las razones por las que se desarrollan quistes epiteliales dentro de las porciones más profundas de la pared gástrica. Los cambios epiteliales regenerativos pueden ser prominentes en el epitelio atrapado y, en consecuencia, la gastritis quística simula un adenocarcinoma infiltrante.

Gastropatías hipertróficas

Las gastropatías hipertróficas son enfermedades infrecuentes que se caracterizan por un aumento del aspecto cerebriforme gigante de las rugosidades debido a la hiperplasia epitelial sin inflamación. Como sería de esperar, las gastropatías hipertróficas están vinculadas a una liberación excesiva del factor de crecimiento. Los dos ejemplos más conocidos son la enfermedad de Ménétrier y el síndrome de Zollinger-Ellison, cuyas características morfológicas se comparan con las de otros trastornos gástricos proliferativos en la tabla 17-4.

ENFERMEDAD DE MÉNÉTRIER

La enfermedad de Ménétrier es un trastorno raro que se debe a una *secreción excesiva de factor del crecimiento transformante a* (TGF- α).²¹ La enfermedad se caracteriza por la hiperplasia difusa del epitelio foveolar del cuerpo y fondo e hipoproteinemia debida a una enteropatía con pérdida de proteínas. Es habitual encontrar síntomas secundarios,

como pérdida de peso, diarrea y edema periférico. Los síntomas y las características anatomopatológicas de la enfermedad de Ménétrier en los niños son similares a los encontrados en los adultos, pero la enfermedad pediátrica es normalmente autolimitada y a menudo aparece después de una infección respiratoria. El riesgo de adenocarcinoma gástrico aumenta en los adultos con enfermedad de Ménétrier.

Morfología. La enfermedad de Ménétrier se caracteriza por el aumento de tamaño irregular de los pliegues gástricos. Algunas áreas pueden tener un aspecto polipoide. Los pliegues se presentan en el cuerpo y el fondo (fig. 17-15A), pero el antro está normalmente conservado. Histológicamente, la característica más habitual es la **hiperplasia de las células mucosas foveolares**. Las glándulas están elongadas, con aspecto en sacacorchos, y la dilatación quística es frecuente (fig. 17-15B). La inflamación es sólo modesta, si bien algunos casos muestran una importante linfocitosis intraepitelial. Es típica una atrofia glandular, difusa o parcheada, evidente como hipoplasia de células parietales y principales.

El tratamiento de la enfermedad de Ménétrier es de soporte, con albúmina intravenosa y nutrición parenteral suplementaria. En los casos graves, puede realizarse una gastrectomía. Más recientemente se han observado resultados prometedores con fármacos que bloquean la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico mediada por TGF- α .²²

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

El *síndrome de Zollinger-Ellison* se debe a tumores secretores de gastrina, gastrinomas, que se encuentran especialmente en el intestino delgado o el páncreas. Los pacientes acuden con úlceras duodenales o diarrea crónica. Dentro del estómago, la característica más notable es la duplicación del grosor de la mucosa oxíntica debido a un au-

TABLA 17-4 Gastropatías hipertróficas y pólipos gástricos

Parámetro	Enfermedad de Ménétrier (adultos)	Síndrome de Zollinger-Ellison	Pólipos inflamatorios e hiperplásicos	Gastritis quística	Pólipos de las glándulas fúndicas	Adenomas gástricos
Edad media del paciente (años)	30-60	50	50-60	Variable	50	50-60
Localización	Cuerpo y fondo	Fondo	Antro > cuerpo	Cuerpo	Cuerpo y fondo	Antro > cuerpo
Tipo de células predominante	Mucosa	Parietal > mucosa, endocrina	Mucosa	Mucosa, recubrimiento quístico	Parietales y principales	Displásica, intestinal
Infiltrado inflamatorio	Escaso, linfocitos	Neutrófilos	Neutrófilos y linfocitos	Neutrófilos y linfocitos	Ninguno	Variable
Síntomas	Hipoproteinemia, pérdida de peso, diarrea	Úlceras pépticas	Gastritis crónica	Gastritis crónica	Ninguno, náuseas	Gastritis crónica
Factores de riesgo	Ninguno	Neoplasia endocrina múltiple	Gastritis crónica, <i>H. pylori</i>	Traumatismo, cirugía previa	IBP, PAF	Gastritis crónica, atrofia, metaplasia intestinal
Asociación con adenocarcinoma	Sí	No	Ocasional	No	No	Frecuente

IBP, inhibidores de la bomba de protones; PAF, poliposis adenomatosa familiar.

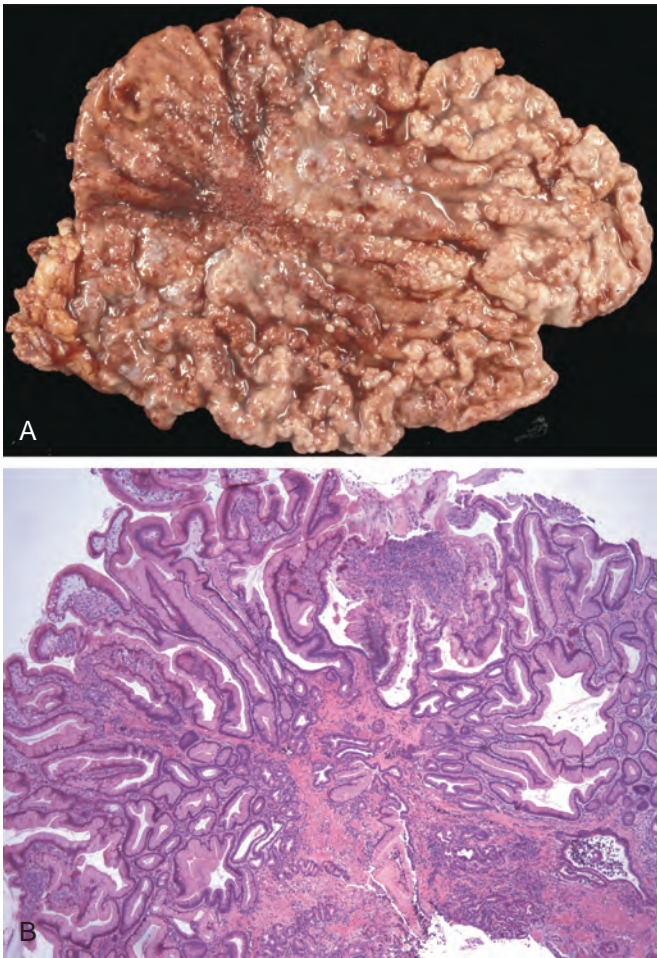


FIGURA 17-15 Enfermedad de Ménétrier. **A.** Importante aumento de los pliegues rugales. **B.** Hiperplasia foveolar con glándulas elongadas y focalmente dilatadas. (Por cortesía del Dr. M. Kay Washington, Vanderbilt University, Nashville, TN.)

mento de cinco veces del número de células parietales. La gastrina también induce la hiperplasia de las células mucosas del cuello, la hiperproducción de mucina y la proliferación de las células de la mucosa oxíntica. En algunos casos, esas células endocrinas pueden formar pequeños nódulos displásicos o, más raramente, un verdadero tumor carcinóide.

El tratamiento de los sujetos con síndrome de Zollinger-Ellison incluye el bloqueo de la hipersecreción de ácido, que se consigue en casi todos los pacientes con un inhibidor de la bomba de protones o un antagonista del receptor H_2 de la histamina en dosis altas. La supresión de ácido permite la cicatrización de las úlceras pépticas y previene la perforación gástrica, permitiendo que el tratamiento se centre en el gastrinoma, que se convierte en el determinante principal de la supervivencia a largo plazo.

Aunque crecen lentamente, el 60-90% de los gastrinomas son malignos. Los tumores son esporádicos en el 75% de los casos y tienden a ser tumores solitarios que se pueden resear quirúrgicamente. El 25% restante de los pacientes con gastrinomas tiene una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 que, a menudo, presentan múltiples tumores o enfermedad metastásica y se pueden beneficiar del tratamiento con análogos de la somatostatina.²³ La identificación clínica de los tumores mejora con una gammagrafía de los receptores de somatostatina y ecografía endoscópica.

Pólipos y tumores gástricos

Se identifican *pólipos*, nódulos o masas que se proyectan por encima del nivel de la mucosa circundante, hasta en el 5% de las endoscopias digestivas altas. Los pólipos aparecen como consecuencia de la hiperplasia, inflamación, ectopia o neoplasia de las células epiteliales o del estroma. Sólo comentaremos los tipos más frecuentes de pólipos (el síndrome de Peutz-Jeghers y los pólipos juveniles se comentan con los pólipos intestinales). Después se comenta la presentación de tumores gástricos, incluidos los *adenocarcinomas*, *linfomas*, *tumores carcinoides* y *tumores del estroma gastrointestinal*.

PÓLIPOS INFLAMATORIOS E HIPERPLÁSICOS

Aproximadamente el 75% de todos los pólipos gástricos son *pólipos inflamatorios* o *hiperplásicos*. Son más frecuentes en los sujetos entre 50 y 60 años de edad. Esos pólipos se desarrollan normalmente asociados a gastritis crónica, que inicia la lesión, y a la hiperplasia reactiva, que provoca el crecimiento del pólipo. Los pólipos inflamatorios o hiperplásicos son más frecuentes en sujetos entre 50 y 60 años de edad. Entre las personas con gastritis por *H. pylori*, los pólipos pueden regresar después de la erradicación bacteriana. Como el riesgo de displasia se correlaciona con el tamaño, los pólipos mayores de 1,5 cm deben researse y estudiarse histológicamente.

Morfología. La mayoría de los pólipos inflamatorios o hiperplásicos son menores de 1 cm de diámetro y son frecuentemente múltiples, particularmente en sujetos con gastritis atrófica. Esos pólipos tienen forma ovoide y una superficie lisa, aunque son frecuentes las erosiones superficiales. Microscópicamente, los pólipos tienen glándulas foveolares irregulares, con dilataciones quísticas y elongadas (fig. 17-16A). La lámina propia es normalmente edematosa, con grados variables de inflamación aguda y crónica y posibles ulceraciones superficiales (fig. 17-16B).

PÓLIPOS DE LAS GLÁNDULAS FÚNDICAS

Los *pólipos de las glándulas fúndicas* aparecen esporádicamente y en sujetos con poliposis adenomatosa familiar (PAF). La prevalencia de los pólipos de las glándulas fúndicas ha aumentado mucho en los últimos años, como consecuencia del tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones, lo que podría reflejar el aumento de la secreción de gastrina en respuesta a la menor acidez gástrica y la consiguiente hiperplasia glandular. Esos pólipos son cinco veces más frecuentes en mujeres y se descubren a una edad media de 50 años. Los pólipos de las glándulas fúndicas pueden ser asintomáticos o se asocian a náuseas, vómitos o dolor epigástrico.

Morfología. Los pólipos de las glándulas fúndicas aparecen en el cuerpo y fondo del estómago en forma de lesiones bien circunscritas con una superficie lisa. Pueden ser únicos o múltiples y están formados por glándulas irregulares con dilataciones quísticas revestidas por células parietales y principales aplanadas. La inflamación es normalmente ausente o mínima (fig. 17-16C).

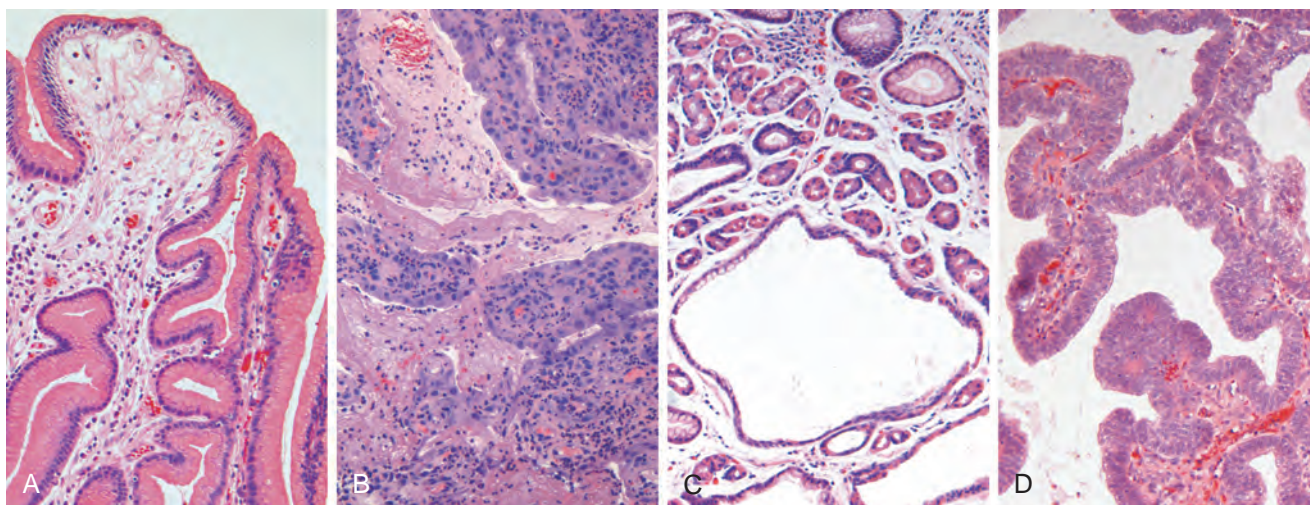


FIGURA 17-16 Pólipos gástricos. **A.** Pólipo hiperplásico que contiene glándulas foveolares en sacacorchos. **B.** Pólipo hiperplásico ulcerado. **C.** Pólipo de las glándulas fúndicas compuesto por glándulas con dilataciones quísticas recubiertas por células parietales, principales y foveolares. **D.** Adenoma gástrico reconocido por la presencia de displasia epitelial.

ADENOMA GÁSTRICO

Los adenomas gástricos representan hasta el 10% de todos los pólipos gástricos (v. tabla 17-4). Su incidencia aumenta progresivamente con la edad²⁴ y existe una importante variación entre las distintas poblaciones que es paralela a la incidencia de adenocarcinoma gástrico. Los pacientes tienen normalmente entre 50 y 60 años de edad y los varones se afectan con una frecuencia tres veces mayor que las mujeres. Al igual que los pólipos glandulares del fondo, la incidencia de adenomas aumenta en los sujetos con PAF. *Igual que sucede en otras formas de displasia gástrica, los adenomas aparecen casi siempre sobre una base de gastritis crónica con atrofia y metaplasia intestinal.* El riesgo de adenocarcinoma en el adenoma gástrico está relacionado con el tamaño de la lesión y es particularmente elevado en las lesiones mayores de 2 cm de diámetro. En conjunto, se desarrolla un carcinoma hasta en el 30% de los adenomas gástricos.²⁴

Morfología. Los adenomas gástricos son lesiones solitarias menores de 2 cm de diámetro, localizados principalmente en el antro. La mayoría de los adenomas está compuesta por un epitelio columnar de tipo intestinal. Por definición, todos los adenomas digestivos presentan displasia epitelial (fig. 17-16D) que se puede clasificar como de bajo o alto grado. Ambos grados consisten en aumento de tamaño, elongación e hiper cromatismo de los núcleos de las células epiteliales con exceso de células epiteliales y pseudoestratificación de las mismas. La displasia de alto grado se caracteriza por una atipia citológica más intensa y arquitectura irregular incluida la gemación glandular y estructuras glandulares dentro de glándulas o cribiformes.²⁵

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

El adenocarcinoma es el proceso maligno más frecuente del estómago y representa más del 90% de todos los cánceres gástricos. Los síntomas iniciales se parecen a los de una gastritis crónica, con dispepsia, disfagia y náuseas. En consecuencia, esos tumores se

descubren a menudo en estadios avanzados, cuando los síntomas como pérdida de peso, anorexia, alteración de los hábitos intestinales, anemia y hemorragia son causa de una evaluación diagnóstica más profunda.

Epidemiología. La incidencia del cáncer gástrico varía con la zona geográfica. En Japón, Chile, Costa Rica y Europa del Este, la incidencia es hasta 20 veces mayor que en Norteamérica, norte de Europa, África y Sudeste asiático. Los programas de despistaje en masa con endoscopia pueden tener éxito en regiones en las que la incidencia es alta, como Japón, en donde el 35% de los casos que se detectan son un *cáncer gástrico inicial*, tumores limitados a la mucosa y submucosa. Por desgracia, estos programas de despistaje de masas no son rentables en regiones en las que la incidencia es baja, y cuando menos del 20% de los casos se detectan en una etapa inicial en Norteamérica y norte de Europa.

En EE. UU. *las tasas de cáncer gástrico cayeron en más del 85% durante el siglo xx.*²⁶ El adenocarcinoma de estómago fue la causa más frecuente de muerte por cáncer en EE. UU. en 1930 y sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en todo el mundo, pero ahora es responsable de menos del 2,5% de las muertes por cáncer en EE. UU. Se han descrito descensos similares de la incidencia en muchos otros países occidentales, lo que indica que la responsabilidad del entorno y de los factores alimentarios.²⁶ De acuerdo con esta conclusión, los estudios de emigrantes procedentes de regiones de alto riesgo a otras de bajo riesgo demuestran que las tasas de cáncer gástrico en inmigrantes de segunda generación son similares a las observadas en su nuevo país de residencia.

La causa de la reducción global del cáncer gástrico es desconocida. Entre las posibles explicaciones se encuentran un menor consumo de carcinógenos en la dieta, como los compuestos N-nitrosos y el benzo[a]pireno, la reducción del uso de sal y ahumado como conservante alimentario y la disponibilidad generalizada de refrigeración de alimentos. Por el contrario, la ingestión de verduras verdes de hoja y cítricos, que contienen antioxidantes como las vitaminas C y E y betacarotenos y se correlaciona con un menor riesgo de cáncer gástrico, puede haber aumentado como consecuencia de las mejores redes de transporte de alimentos.

El cáncer gástrico es más frecuente en los grupos socioeconómicos bajos y en sujetos con *atrofia mucosa multifocal* y *metaplasia intestinal*. La EUP no aumenta el riesgo de cáncer gástrico, pero los

pacientes que se sometieron a una *gastrectomía parcial* por EUP tiene un riesgo ligeramente mayor de desarrollar cáncer en el muñón gástrico residual como consecuencia de la hipoclorhidria, el reflujo biliar y la gastritis crónica.

Aunque la incidencia global de adenocarcinoma gástrico está en descenso, el *cáncer de cardias gástrico* está en aumento, probablemente en relación con el esófago de Barrett y puede reflejar el aumento de la incidencia de ERGE crónica y obesidad.¹⁰ De acuerdo con esta supuesta patogenia común, los adenocarcinomas del esófago distal y los del cardias gástrico tienen una morfología, un comportamiento clínico y una respuesta al tratamiento similares.²⁷⁻²⁹

Patogenia. Si bien la mayoría de los cánceres gástricos no son hereditarios, las mutaciones identificadas en el cáncer gástrico familiar han aportado informaciones importantes sobre los mecanismos de carcinogénesis de los casos esporádicos. Las mutaciones germinales *CDH1*, que codifican la E-cadherina, una proteína que contribuye a la adherencia intercelular epitelial, se asocian al cáncer gástrico familiar, normalmente de tipo difuso. Las mutaciones del gen *CDH1* aparecen en el 50% de los casos esporádicos de tumores gástricos difusos, mientras que la expresión de E-cadherina disminuye drásticamente en el resto de los casos, a menudo por la metilación del gen promotor *CDH1*. Por tanto, la pérdida de la función de la E-cadherina parece ser un paso clave en el desarrollo del cáncer gástrico difuso. Las mutaciones del gen *CDH1* son también frecuentes en el carcinoma lobular de mama esporádico o familiar, que también tiende a infiltrar con células aisladas, y las personas con mutaciones *BRCA2* tienen un mayor riesgo de desarrollar un cáncer gástrico difuso.

Al contrario de lo que sucede con los tumores gástricos difusos, existe un mayor riesgo de cáncer gástrico de tipo intestinal en las personas con PAF, en particular en Japón, lo que implica una interacción entre la base genética del anfitrión y los factores ambientales, ya que el riesgo de cáncer gástrico es mucho menor en los sujetos con PAF que residen en áreas de incidencia baja de cáncer gástrico. Por último, en el cáncer gástrico de tipo intestinal esporádico también se han descrito mutaciones de la β -catenina, una proteína que se relaciona con la E-cadherina y también con la poliposis adenomatosa del colon (APC por sus siglas en inglés), así como con la inestabilidad de microsatélites e hipermetilación de varios genes como *TGF β R2*, *BAX*, *IGFRII* y *p16/INK4a*.

Las variantes genéticas de los genes de respuesta proinflamatoria e inmunitaria, incluidos los que codifican la IL-1 β , TNF, IL-10, IL-8 y receptor 4 de tipo Toll (TLR4), se asocian con el riesgo elevado de cáncer gástrico cuando se acompañan de una infección por *H. pylori* y las mutaciones *p53* están presentes en la mayoría de los cánceres gástricos esporádicos de ambos tipos histológicos. Por tanto, aunque aún no se ha definido la secuencia concreta de sucesos, está claro que la inflamación crónica favorece la progresión de la neoplasia. Otras asociaciones entre la inflamación crónica y el cáncer se comentan en el capítulo 7.

Morfología. Los adenocarcinomas gástricos se clasifican según su localización en el estómago y, sobre todo, según la morfología macroscópica e histológica. La mayoría de los adenocarcinomas gástricos afectan al antro y la curvatura menor se afecta más a menudo que la mayor.²⁸ Los tumores gástricos con morfología **intestinal** tienden a formar grandes masas tumorales (fig. 17-17A) formadas por las estructuras glandulares (fig. 17-18A), mientras que los cánceres con un patrón de crecimiento infiltrante **difuso** (fig. 17-17B) están formados más

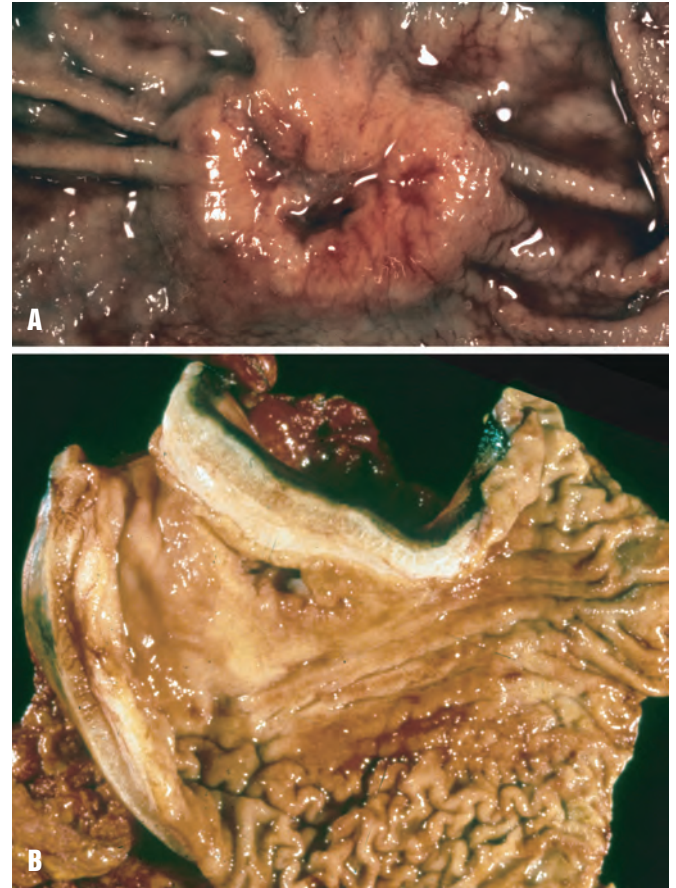


FIGURA 17-17 Adenocarcinoma gástrico. **A.** Adenocarcinoma de tipo intestinal formado por una masa elevada con bordes elevados y una ulceración central. Compárese con la úlcera péptica de la figura 17-14A. **B.** Linitis plástica. La pared gástrica está muy engrosada y los pliegues de las rugosidades se han perdido en parte.

a menudo por células en anillo de sello (fig. 17-18B). Los adenocarcinomas de tipo intestinal pueden penetrar en la pared gástrica, pero normalmente crecen siguiendo los frentes cohesivos amplios para formar una masa exofítica o un tumor ulcerado. Las células neoplásicas contienen vacuolas apicales de mucina y también puede verse abundante mucina en la luz glandular. Por el contrario, el cáncer gástrico difuso muestra células poco cohesivas que no forman glándulas, pero que contienen grandes vacuolas de mucina que expanden el citoplasma y empujan el núcleo hacia la periferia, lo que explica la morfología de células **en anillo de sello**. Esas células infiltran la mucosa y la pared del estómago individualmente o en pequeños grupos, lo que hace que sea fácil confundir las células tumorales con células inflamatorias, como los macrófagos, cuando se analiza la muestra a bajo aumento. La mucina extracelular liberada en cualquier tipo de cáncer gástrico puede formar grandes **lagos de mucina** que disecan los planos de tejidos.

Una masa puede ser difícil de apreciar en el cáncer gástrico difuso, pero esos tumores infiltrantes a menudo inducen una reacción **desmoplásica** que hace más rígida la pared gástrica y constituye una importante clave diagnóstica. Cuando existen grandes áreas de infiltrado, el aplanamiento difuso de las

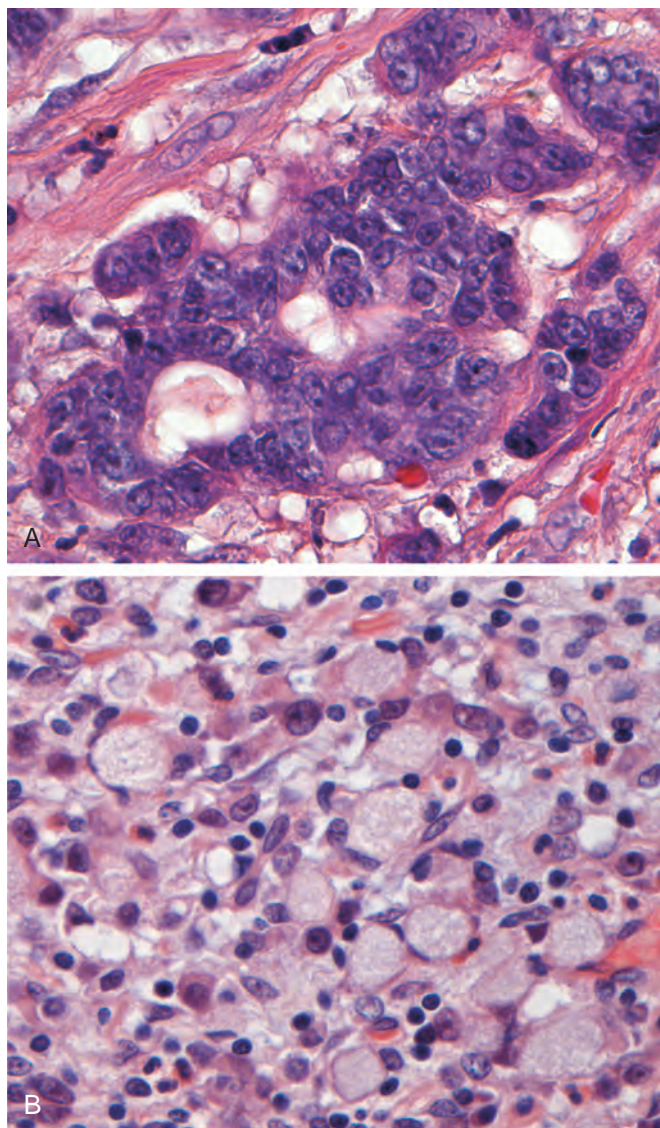


FIGURA 17-18 Adenocarcinoma gástrico. **A.** Adenocarcinoma de tipo intestinal compuesto por células cilíndricas formando glándulas, que infiltran todo el estroma desmoplásico. **B.** Se pueden reconocer las células en anillo de sello por sus grandes vacuolas citoplasmáticas de mucina desplazadas periféricamente y los núcleos con forma de semiluna.

rugosidades y una pared rígida y engrosada confieren el aspecto en **bota de cuero** que se conoce como **linitis plástica** (v. fig. 17-17B). Los cánceres de mama y pulmón que metastatizan en el estómago también causan un aspecto similar a la linitis plástica.

Características clínicas. El cáncer gástrico de tipo intestinal predomina en áreas de alto riesgo y evoluciona a partir de lesiones precursoras como la displasia plana y los adenomas. La edad media de presentación es de 55 años y la relación hombres:mujeres es de 2:1. Por el contrario, la incidencia del cáncer gástrico difuso es relativamente uniforme en los distintos países, sin que se hayan identificado lesiones precursoras y apareciendo la enfermedad con frecuencias similares en hombres y mujeres. Es notorio que el *importante descenso de la incidencia del cáncer gástrico se refiere únicamente al tipo intes-*

tinal, que se asocia más estrechamente con la gastritis atrófica y la metaplasia intestinal. En consecuencia, las incidencias de los tipos intestinal y difuso del cáncer gástrico son ahora similares.

*La profundidad de la invasión y la extensión de las metástasis ganglionares y a distancia en el momento del diagnóstico siguen siendo los indicadores pronósticos más potentes para el cáncer gástrico.*³⁰ Los casos avanzados de carcinoma gástrico se pueden detectar como metástasis en el ganglio centinela supraclavicular, también denominado *ganglio de Virchow*. Los tumores gástricos también pueden metastatizar en la región periumbilical para formar un nódulo subcutáneo, que se conoce como el *ganglio de la hermana María José*, que fue la enfermera que observó por primera vez esta lesión como marcador del carcinoma metastásico. La invasión local del duodeno, páncreas y retroperitoneo también es característica. En tales casos, el esfuerzo terapéutico se centra en la quimioterapia o radioterapia y el tratamiento paliativo. No obstante, cuando sea posible la resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento preferido para el adenocarcinoma gástrico. Después de la resección quirúrgica, la tasa de supervivencia a 5 años del cáncer gástrico inicial puede ser mayor del 90%, aunque haya metástasis ganglionares. Por el contrario, la tasa de supervivencia a 5 años del cáncer gástrico avanzado sigue siendo menor del 20%.²⁸ Debido al estadio avanzado en que se descubren la mayoría de los cánceres gástricos en EE. UU., la supervivencia global a 5 años es menor del 30%.^{28,31}

LINFOMA

Aunque los linfomas extraganglionares pueden aparecer prácticamente en cualquier tejido, son más frecuentes en el tubo digestivo, en particular en el estómago. En los receptores de un trasplante alogénico de médula ósea y de un trasplante de órganos, el intestino es también la localización más frecuente de los trastornos linfoproliferativos de linfocitos B positivos para virus de Epstein-Barr.³² porque los defectos funcionales de los linfocitos T causados por los fármacos inmunosupresores orales (p. ej., ciclosporina) son mayores en los lugares intestinales de la absorción del fármaco. Casi el 5% de todos los procesos malignos gástricos son linfomas primarios, siendo los más frecuentes los linfomas de linfocitos B extraganglionares de la zona marginal e indolentes. En el intestino, esos tumores se conocen como *linfomas del tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT por sus siglas en inglés) o MALTomas*.³³ Esta entidad y el segundo linfoma primario más frecuente del intestino, el linfoma difuso de linfocitos B grandes, también se comentan en el capítulo 13.

Patogenia. Los linfomas extraganglionares de linfocitos B de la zona marginal aparecen en lugares de inflamación crónica. Por ejemplo, en el tubo digestivo se originan en lugares de un tejido MALT preexistente, como las placas de Peyer del intestino delgado, pero sobre todo en el seno de tejidos que normalmente carecen de tejido linfoide organizado. La causa más frecuente de la inflamación «prolinfomatosa» en el estómago es la infección crónica por *H. pylori*, que se asocia a la mayoría de los casos de MALToma gástrico.³⁴ Al igual que sucede con otros linfomas de bajo grado, los MALTomas se pueden transformar en tumores más agresivos que son histológicamente idénticos a los linfomas difusos de linfocitos B grandes.

El dato más llamativo que relaciona la gastritis por *H. pylori* con un MALToma es que la erradicación con antibióticos induce remisiones duraderas con tasas bajas de recaída en la mayoría de los pacientes.³⁵ Las características histológicas que predicen los fracasos del tratamiento antibiótico son la transformación a linfoma de células grandes, la invasión tumoral de la muscular propia o más profundamente y la afectación de ganglios linfáticos.

Las tres translocaciones asociadas con el MALToma gástrico son t(11;18)(q21;q21) y, menos frecuentes, t(1;14)(p22;q32) y t(14;18)(q32;q21), que también son factores predictivos importantes del fracaso de la respuesta.^{36,37} La translocación t(11;18)(q21;q21) combina el gen 2 inhibidor de la apoptosis (*API2*) en el cromosoma 11 con el «linfoma MALT mutado», o gen *MLT*, en el cromosoma 18. De esta forma, se crea un gen de fusión *API2-MLT* que codifica una proteína de fusión *API2-MLT*. Las translocaciones t(14;18)(q32;q21) y t(1;14)(p22;q32) causan un aumento de la expresión de las proteínas *MLT* y *BCL-10* intactas, respectivamente.

Aunque aún desconocemos algunos detalles, cada una de las tres translocaciones tiene el mismo efecto neto, la activación constitutiva del factor NF- κ B, un factor de transcripción que favorece el crecimiento y supervivencia de los linfocitos B. Es importante que la activación del factor NF- κ B dependiente del antígeno en los linfocitos B y T normales requiera la presencia de *BCL-10* y *MLT*, que actúan juntos en una ruta descendente de receptores de antígenos para linfocitos B y T. En los MALTomas que carecen de esas translocaciones la inflamación causada por *H. pylori* activa el factor NF- κ B a través de la vía *MLT/BCL-10*. En esos tumores, la eliminación del estímulo inmunitario (*H. pylori*) regula negativamente el factor NF- κ B, provocando la regresión tumoral. Por el contrario, el factor NF- κ B es constitutivamente activo en los tumores portadores de las translocaciones *MLT* o *BCL10* y, por tanto, la eliminación de *H. pylori* no tiene efecto. Otros cambios genéticos, como la inactivación de los genes supresores tumorales que codifican los genes p53 y p16, pueden provocar la transformación de un MALToma gástrico en un linfoma difuso de linfocitos B grandes agresivo.³⁸

Morfología. Histológicamente, el MALToma gástrico adopta la forma de un infiltrado linfocítico denso en la lámina propia (fig. 17-19A). Típicamente, los linfocitos neoplásicos infiltran focalmente las glándulas gástricas para crear las **lesiones linfoepiteliales** diagnósticas (v. fig. 17-19A, detalle). Pueden verse folículos de linfocitos B de aspecto reactivo y en el 40% de los tumores se observa la diferenciación plasmocítica. En ocasiones, las células tumorales acumulan grandes cantidades de un citoplasma claro, una característica que se conoce como cambio «monocitoide».

Como otros tumores de linfocitos B maduros, los MALTomas expresan los marcadores CD19 y CD20 de los linfocitos B pero no expresan CD5 y CD10 y son positivos a CD43 en el 25% de los casos, una característica infrecuente que puede ser útil para el diagnóstico. En los casos que carecen de lesiones linfoepiteliales se puede demostrar la monoclonalidad mediante la expresión restringida de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas κ o λ , o mediante la detección molecular de los reordenamientos de IgH clonal. El análisis citogenético molecular (p. ej., hibridación *in situ* con fluorescencia) se usa cada vez con mayor frecuencia para identificar tumores con translocaciones que predicen la resistencia al tratamiento.

Características clínicas. Los síntomas de presentación más frecuentes son dispepsia y dolor epigástrico. También puede verse hematemesis, melena y síntomas constitucionales, como pérdida de peso. Como los MALTomas gástricos y la gastritis por *H. pylori* coexisten a menudo y tienen síntomas clínicos y aspectos endoscópicos que se superponen, las dificultades diagnósticas son frecuentes, en particular en las muestras de biopsia pequeñas. Los linfomas digestivos también pueden diseminarse en forma de pequeños nódulos definidos (fig. 17-19B) o infiltran difusamente la pared (fig. 17-19C).

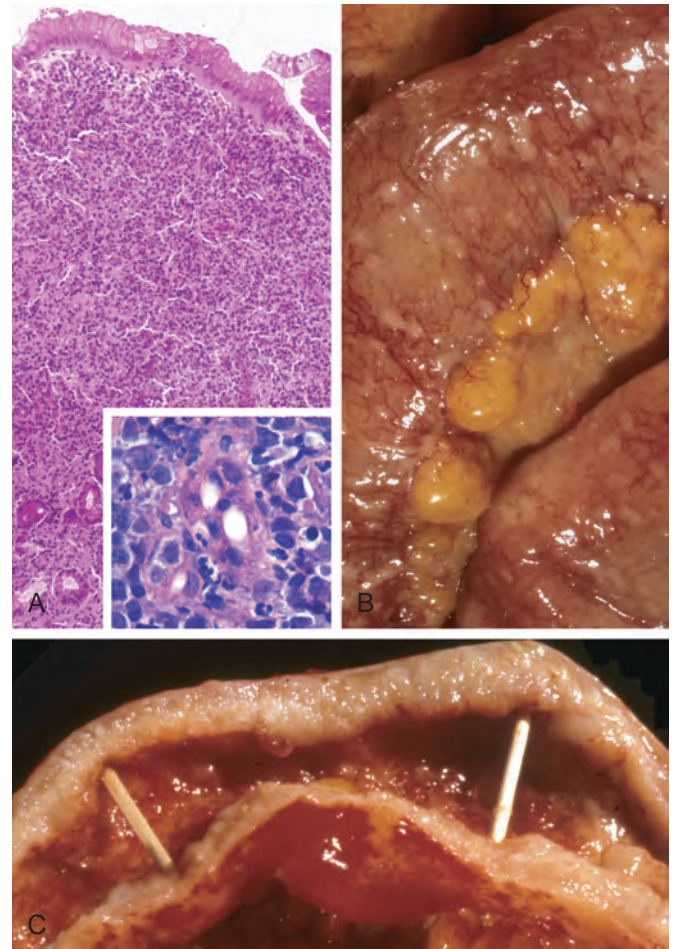


FIGURA 17-19 Linfoma GI. **A.** Linfoma MALT gástrico que reemplaza gran parte del epitelio gástrico. En el *detalle* se muestran lesiones linfoepiteliales con linfocitos neoplásicos rodeando e infiltrando glándulas gástricas. **B.** Linfoma diseminado dentro del intestino delgado con numerosos nódulos serosos pequeños. **C.** Linfoma de linfocitos B grandes que infiltran la pared del intestino delgado y producen un engrosamiento difuso.

TUMOR CARCINOIDE

Los tumores carcinoides surgen de componentes difusos del sistema endocrino. La mayoría aparece en el tubo digestivo y más del 40% se presenta en el intestino delgado (tabla 17-5).³⁹ El árbol traqueobronquial y los pulmones son las siguientes localizaciones afectadas con mayor frecuencia. Los carcinoides gástricos se asocian a hiperplasia de células endocrinas, gastritis crónica atrófica y síndrome de Zollinger-Ellison. El término *carcinoide* o «similar al carcinoma» se aplicó a esta patología porque estos tumores tienden a tener una evolución clínica más indolente que los carcinomas digestivos. Los tumores carcinoides son más bien *carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados*. Los carcinoides que se encuentran dentro del tubo digestivo se originan en las células endocrinas que liberan hormonas peptídicas y no peptídicas y que coordinan la función intestinal.

Morfología. Macroscópicamente, los carcinoides son masas intramurales o submucosas que crean pequeñas lesiones polipoides (fig. 17-20A). La mucosa suprayacente puede estar intacta o ulcerada y los tumores pueden invadir en

TABLA 17-5 Características de los tumores carcinoides digestivos

Característica	Esófago	Estómago	Duodeno proximal	Yeyuno e ileon	Apéndice	Colorrectal
Porcentaje de los carcinoides digestivos	<1%	<10%	<10%	>40%	<25%	>25%
Edad media del paciente (a)	Raro	55	50	65	Cualquiera	60
Localización	Distal	Cuerpo y fondo	Tercio proximal, alrededor de la ampolla	Cualquiera	Punta	Recto > ciego
Tamaño	Pocos datos	1-2 cm, múltiple; >2 cm, solitario	0,5-2 cm	<3,5 cm	0,2-1 cm	>5 cm (ciego); <1 cm (recto)
Productos secretores	Pocos datos	Histamina, somatostatina, serotonina	Gastrina, serotonina, colecistocinina	Serotonina, sustancia P, polipéptido YY	Serotonina, polipéptido YY	Serotonina, polipéptido YY
Síntomas	Disfagia, pérdida de peso, reflujo	Gastritis, úlcera, casual	Úlcera péptica, obstrucción biliar, dolor abdominal	Asintomático, obstrucción, enfermedad metastásica	Asintomático, casual	Dolor abdominal, pérdida de peso, casual
Comportamiento	Pocos datos	Variable	Variable	Agresivo	Benigno	Variable
Asociaciones con enfermedades	Ninguna	Gastritis atrófica, MEN-I	Síndrome de Zollinger-Ellison, NF-1, esporádica	Ninguna	Ninguna	Ninguna

MEN-I, neoplasia endocrina múltiple tipo I; NF-1, neurofibromatosis tipo I.

profundidad hasta llegar al mesenterio. Los carcinoides tienden a mostrar un color amarillo o pardo y son muy firmes, como consecuencia de una intensa reacción desmoplásica, lo que puede causar el acodamiento y obstrucción del intestino. Histológicamente, los tumores carcinoides están formados por islotes, trabéculas, hileras, glándulas o láminas de células uniformes con un citoplasma granular rosa escaso y un núcleo de cromatina moteada, redondo u ovalado

(fig. 17-20). En la mayoría de los tumores existe un pleomorfismo mínimo, pero en casos raros se aprecia anaplasia, actividad mitótica y necrosis. Las tinciones inmunohistoquímicas son típicamente positivas para marcadores de gránulos endocrinos, como sinaptofisina y cromogranina A.

Características clínicas. La incidencia máxima de tumores carcinoides se observa en la sexta década, pero pueden aparecer a cualquier

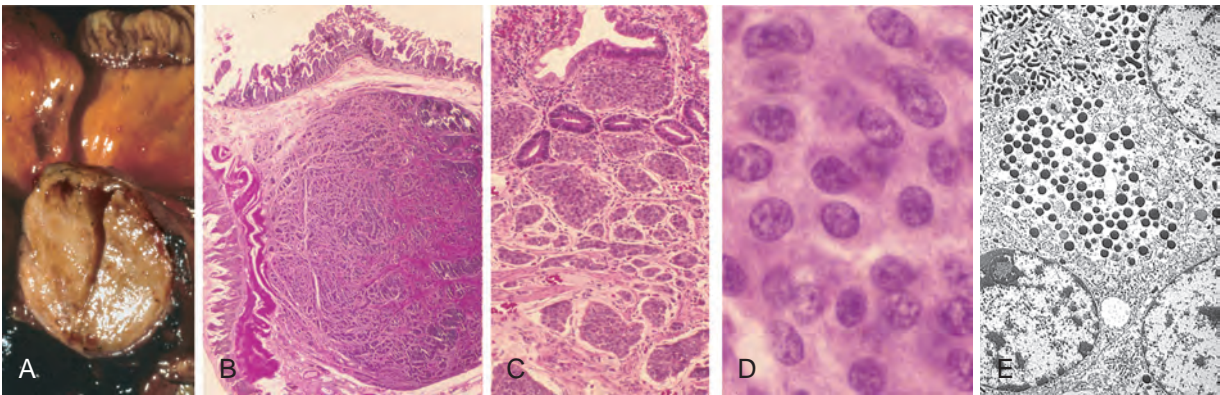


FIGURA 17-20 Tumor carcinoides digestivo (carcinoma neuroendocrino). **A.** Corte macroscópico de un nódulo tumoral submucoso. **B.** Microscópicamente, el nódulo está formado por células tumorales empotradas en el tejido fibroso denso. **C.** En otras áreas, el tumor se ha diseminado extensamente dentro de los canales linfáticos de la mucosa. **D.** La imagen de gran aumento muestra la citología anodina de los tumores carcinoides. La textura de cromatina, con cúmulos finos y gruesos, se describe a menudo como un patrón en «sal y pimienta». A pesar de su aspecto inocuo, los carcinoides pueden ser clínicamente muy agresivos. **E.** El microscopio electrónico muestra gránulos neurosecretores en el citoplasma denso central.

edad. Los síntomas dependen de las hormonas producidas. Por ejemplo, los tumores que producen gastrina pueden causar el síndrome de Zollinger-Ellison, mientras que los tumores ileales causan síndrome carcinoide, que se caracteriza por enrojecimiento cutáneo, sudoración, broncoespasmo, dolor cólico abdominal, diarrea y fibrosis valvular cardíaca derecha. El *síndrome carcinoide* aparece en menos del 10% de los pacientes y se debe a sustancias vasoactivas segregadas por el tumor hacia la circulación sistémica. Cuando los tumores están confinados en el intestino, las sustancias vasoactivas liberadas se metabolizan a formas inactivas en el hígado, un efecto de «primer paso» similar al que sufren los fármacos orales. El síndrome carcinoide requiere la presencia de tumores que segreguen hormonas en la circulación venosa no portal y, por tanto, se asocia especialmente a la enfermedad metastásica.

El factor pronóstico más importante de los tumores carcinoides digestivos es su localización.

- Los tumores carcinoides del intestino embrionario proximal, que se encuentran en el estómago, duodeno proximal al ligamento de Treitz y esófago, raramente metastatizan y se curan normalmente mediante resección. Esto es particularmente cierto en los tumores carcinoides gástricos asociados a gastritis atrófica, mientras que los tumores carcinoides gástricos sin factores predisponentes son más agresivos.
- Los tumores carcinoides del intestino embrionario medio surgen en el yeyuno e íleon y son múltiples a menudo y tienden a ser agresivos. En esos tumores, una mayor profundidad de la invasión local, el aumento del tamaño y la presencia de necrosis y mitosis se asocian a una peor evolución.
- Los carcinoides del intestino embrionario distal surgen en el apéndice y zona colorrectal y se descubren accidentalmente. Los situados en el apéndice aparecen a cualquier edad y se localizan en la punta. Esos tumores raramente miden más de 2 cm de diámetro y casi uniformemente son benignos. Los tumores carcinoides del recto tienden a producir hormonas polipeptídicas y, cuando son sintomáticos, se presentan con dolor abdominal y pérdida de peso. Las metástasis de los tumores carcinoides rectales son infrecuentes. Por el contrario, los tumores del colon proximal son infrecuentes, pero pueden crecer hasta alcanzar un gran tamaño y metastatizar.

TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL

En el estómago puede aparecer una amplia variedad de neoplasias mesenquimatosas. Muchas de ellas reciben el nombre según el tipo de célula a la que más se parecen, por ejemplo, los tumores musculares lisos se llaman *leiomiomas* o *leiomiomasarcomas*, los tumores de la vaina nerviosa se denominan *schwanomas* y los que se parecen a los glomus del lecho ungüeo y otras localizaciones se denominan *tumores del glomus*. Todos ellos son poco frecuentes y se comentan con mayor detalle en el capítulo 26. El *tumor del estroma* gastrointestinal (que se conocen como GIST) es el tumor mesenquimatoso más frecuente del abdomen y más de la mitad se presentan en el estómago. Como veremos a continuación, el término *estromal* refleja una confusión histórica sobre el origen de este tumor.

Epidemiología. En conjunto, los tumores GIST son algo más frecuentes en los varones. En el estómago la edad más frecuente de diagnóstico son unos 60 años y menos del 10% se presentan en sujetos menores de 40 años. Entre los infrecuentes GIST de los niños, algunos están relacionados con la *triada de Carney*, un síndrome no hereditario que se ve principalmente en mujeres jóvenes que incluye un GIST gástrico, un paraganglioma y un condroma pulmonar.

También se observa una mayor incidencia de GIST en sujetos con neurofibromatosis de tipo I.⁴⁰

Patogenia. En torno al 75-80% de todos los GIST tienen mutaciones oncogénicas con aumento de función del gen que codifica la tirosina cinasa *c-KIT*, que es el receptor del factor de células madre. El 8% de los GIST tiene mutaciones que activan una tirosina cinasa relacionada, un receptor α del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFRA).⁴¹ En los GIST esporádicos, las mutaciones de los genes

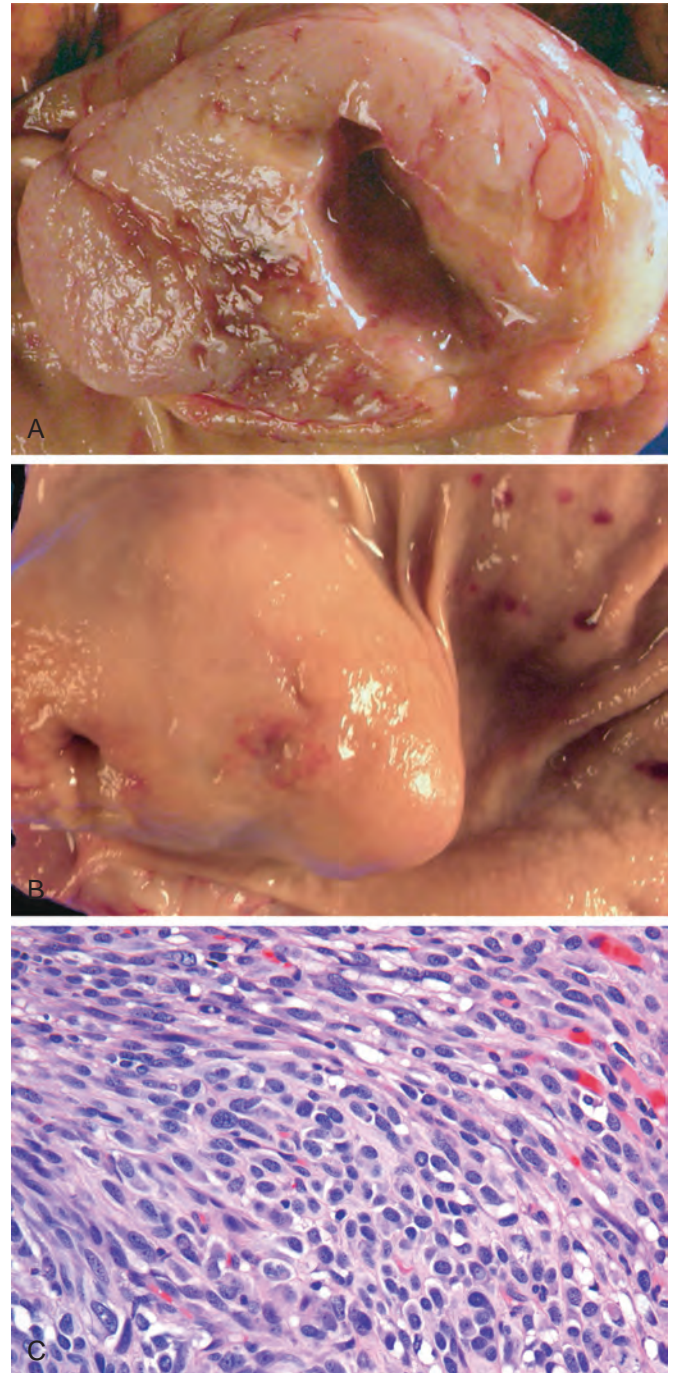


FIGURA 17-21 Tumor GI del estroma. **A.** Corte transversal de una textura en espiral evidente dentro de un tumor carnoso blanco. **B.** La masa está cubierta por mucosa intacta. **C.** Histológicamente, el tumor está formado principalmente por haces o fascículos de células tumorales fusiformes. (Por cortesía del Dr. Christopher Weber, The University of Chicago, Chicago, IL.)

c-KIT y *PDGFRA* son mutuamente excluyentes.²¹ Los GIST parecen originarse en las células intersticiales de Cajal situadas en la muscular propia y que actúan como marcapasos para el peristaltismo intestinal, o compartir con ellas las células germinales. Al igual que los GIST, las células de Cajal expresan *c-KIT* (también conocido como CD117) y CD34. Es interesante que los GIST familiares, que son raros, se asocian a mutaciones en la línea germinal *c-KIT* o *PDGFRA*. En estos pacientes que desarrollan múltiples GIST también se puede demostrar una hiperplasia difusa de las células de Cajal.⁴² La mutación de *c-KIT* o *PDGFRA* es un episodio precoz en los GIST esporádicos y es detectable en las lesiones de tan sólo 3 mm. Los receptores tirosina cinasa *c-KIT* y *PDGFRA* constitutivamente activos producen señales intracelulares que activan las vías RAS y PI3K/AKT, por lo que favorecen la proliferación y supervivencia de las células tumorales.²¹

Morfología. Los GIST gástricos primarios pueden ser bastante grandes, hasta de 30 cm de diámetro. Normalmente forman masas carnosas solitarias y bien delimitadas (fig. 17-21A) cubiertas por una mucosa ulcerada o intacta (fig. 17-21B), pero también pueden proyectarse hacia el exterior por la serosa. Las metástasis adoptan la forma de múltiples nódulos serosos a través de la cavidad peritoneal o uno o más nódulos en el hígado. La diseminación fuera del abdomen es infrecuente. Los GIST formados por células finas y elongadas se clasifican como de **células fusiformes**

(fig. 17-21C), mientras que los tumores dominados por células de aspecto epitelial se denominan **epitelioides**. También pueden verse mezclas de ambos tipos de patrones. El marcador diagnóstico más útil es *c-KIT*, que es detectable con técnicas inmunohistoquímicas en el 95% de los GIST gástricos.

Características clínicas. Los síntomas de los GIST en su presentación pueden estar relacionados con efectos de masa. La ulceración mucosa puede causar pérdidas de sangre y aproximadamente la mitad de los sujetos afectados acude con anemia o síntomas relacionados. Los tumores GIST también pueden ser un hallazgo casual durante un estudio radiológico, una endoscopia o una cirugía abdominal realizados por otras razones. La resección quirúrgica completa es el tratamiento primario de los GIST gástricos localizados. El pronóstico se correlaciona con el tamaño del tumor, el índice mitótico y la localización, *siendo los GIST gástricos algo menos agresivos que los que surgen en el intestino delgado*. Las recidivas o las metástasis son raras en los GIST gástricos menores de 5 cm, pero son frecuentes en los tumores mayores de 10 cm con actividad mitótica.

Los pacientes con enfermedad irresecable, recidivante o metastásica responden a *imatinib*, un inhibidor de la tirosina cinasa que inhibe el *c-KIT* y *PDGFRA* y que también es eficaz para suprimir la actividad BCR-ABL cinasa en la leucemia mieloide crónica (v. capítulo 13).⁴³ El desarrollo de resistencias a *imatinib* está relacionado principalmente con las mutaciones secundarias de *c-KIT* que limitan la eficacia del tratamiento farmacológico.

INTESTINO DELGADO Y COLON

El intestino delgado y el colon corresponden a la mayor parte de la longitud del tubo digestivo y son origen de una gran variedad de enfermedades. Algunas de ellas están relacionadas con el transporte de agua y nutrientes. La perturbación de esos procesos puede causar malabsorción y diarrea. Los intestinos son también el territorio más importante en el que el sistema inmunitario establece contacto con una serie de antígenos diversos presentes en los alimentos y con los microbios intestinales. De hecho, el número de bacterias intestinales supera en unas diez veces al de células eucariotas de nuestro cuerpo. Por este motivo no resulta sorprendente que el intestino delgado y el colon estén afectados con frecuencia por procesos infecciosos e inflamatorios. Por último, el colon es la localización más frecuente de las neoplasias digestivas en poblaciones occidentales.

Obstrucción intestinal

La obstrucción del tubo digestivo puede producirse a cualquier nivel, pero el intestino delgado es el más afectado por su luz relativamente estrecha. En conjunto, las *hernias*, las *adherencias intestinales*, la *intususcepción* y el *vólvulo* son la causa del 80% de las obstrucciones mecánicas (fig. 17-22), mientras que los tumores y el infarto son responsables de sólo el 10-15% de las obstrucciones del intestino delgado. Las manifestaciones clínicas de la obstrucción intestinal consisten en dolor y distensión abdominal, vómitos y estreñimiento. La intervención quirúrgica suele ser necesaria en casos de obstrucción mecánica o infarto grave.



HERNIAS

Cualquier debilidad o defecto de la pared de la cavidad peritoneal permite la protrusión de un saco de peritoneo recubierto de serosa que se denomina *saco herniario*. Las hernias adquiridas son más frecuentes en el territorio anterior, a través de los canales inguinal y femoral o del ombligo, o en zonas de cicatrices quirúrgicas. Son motivo de preocupación por la protrusión visceral que se produce (*herniación externa*), en particular en las hernias inguinales, que tienden a tener unos orificios estrechos y unos sacos grandes. Las asas de intestino delgado son las más afectadas pero puede haber porciones de epiplón o de intestino grueso protruyendo, que también pueden quedar atrapadas. La presión en el cuello de la bolsa puede alterar el drenaje venoso de las vísceras atrapadas. El estasis y el edema resultantes aumenta la masa del asa herniaria, con el consiguiente atrapamiento permanente o *incarceración*, y, con el tiempo, se produce un compromiso arterial y venoso (*estrangulación*) que puede provocar un infarto (fig. 17-23A).

ADHERENCIAS

Los procedimientos quirúrgicos, la infección u otras causas de inflamación peritoneal, como la endometriosis, pueden provocar el desarrollo de *adherencias* entre los segmentos intestinales, la pared abdominal y la zona quirúrgica. Estos puentes fibrosos crean asas cerradas a través de las cuales pueden deslizarse otras vísceras y quedar atrapadas, provocando una *herniación interna* cuyas secuelas,

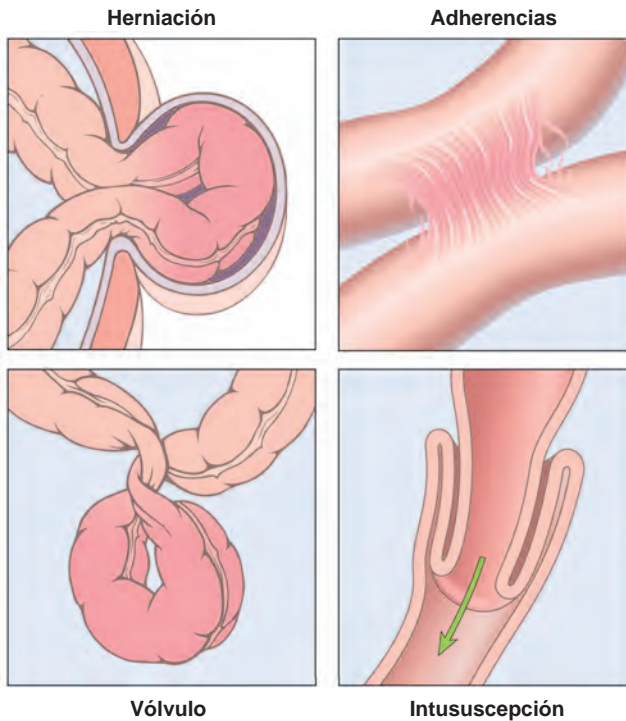


FIGURA 17-22 Obstrucción intestinal. Las cuatro causas principales de obstrucción intestinal son: 1) herniación de un segmento en las regiones umbilical o inguinal; 2) adherencias entre asas intestinales; 3) vólvulo, y 4) intususcepción.

incluidas la obstrucción y la estrangulación, son muy similares a las de las hernias externas. Aunque raras, puede haber adherencias fibrosas congénitas, por lo que hay que pensar en una herniación interna incluso en ausencia de antecedentes de peritonitis o cirugía.

VÓLVULO

El giro completo de un asa intestinal sobre su base de inserción mesentérica se denomina *vólvulo* y produce compromiso tanto luminal como vascular. Por tanto, la presentación incluye características de obstrucción y de infarto. El vólvulo es más frecuente en grandes asas redundantes de colon sigmoide, seguidas en frecuencia por el ciego, el intestino delgado, el estómago, o, más raramente, el colon transverso. Dada su rareza, el vólvulo suele pasarse por alto en la clínica.

INTUSUSCEPCIÓN

La *intususcepción* se produce cuando un segmento de intestino, empujado por una onda peristáltica, se embute dentro de un segmento inmediatamente distal. Una vez atrapado, el segmento invaginado es empujado nuevamente por el peristaltismo y se lleva consigo el mesenterio. La intususcepción no tratada puede progresar a obstrucción intestinal, compresión de los vasos mesentéricos e infarto.

Cuando aparece en lactantes y niños, no suele verse un defecto anatómico subyacente y el paciente está sano en general, si bien en algunos casos se asocia a una infección por rotavirus. En los niños mayores y adultos una masa o tumor intraluminal actúan como el punto de tracción que causa la intususcepción (fig. 17-23B). El enema de bario puede reducir la intususcepción en lactantes y niños pequeños, pero la intervención quirúrgica suele ser necesaria en pacientes mayores.

Enfermedad isquémica intestinal

La mayor parte del tubo digestivo recibe su irrigación de las arterias celiaca, mesentérica superior y mesentérica inferior. A medida que se acercan a la pared intestinal, las arterias mesentéricas superior e inferior se ramifican en las arcadas mesentéricas. Las interconexiones entre las arcadas, así como las colaterales que proceden de las circulaciones celiaca proximal y pudenda distal e ilíaca distal, hacen posible que el intestino delgado y el colon toleren una pérdida lentamente progresiva de aporte sanguíneo desde una arteria. Por el contrario, el compromiso agudo de cualquier vaso mayor puede provocar un infarto de varios metros de intestino. El daño varía desde el *infarto de la mucosa*, que no supera la muscular de la mucosa, hasta el *infarto mural* de mucosa y submucosa o el *infarto transmural*, que afecta a las tres capas. Aunque los infartos mucosos

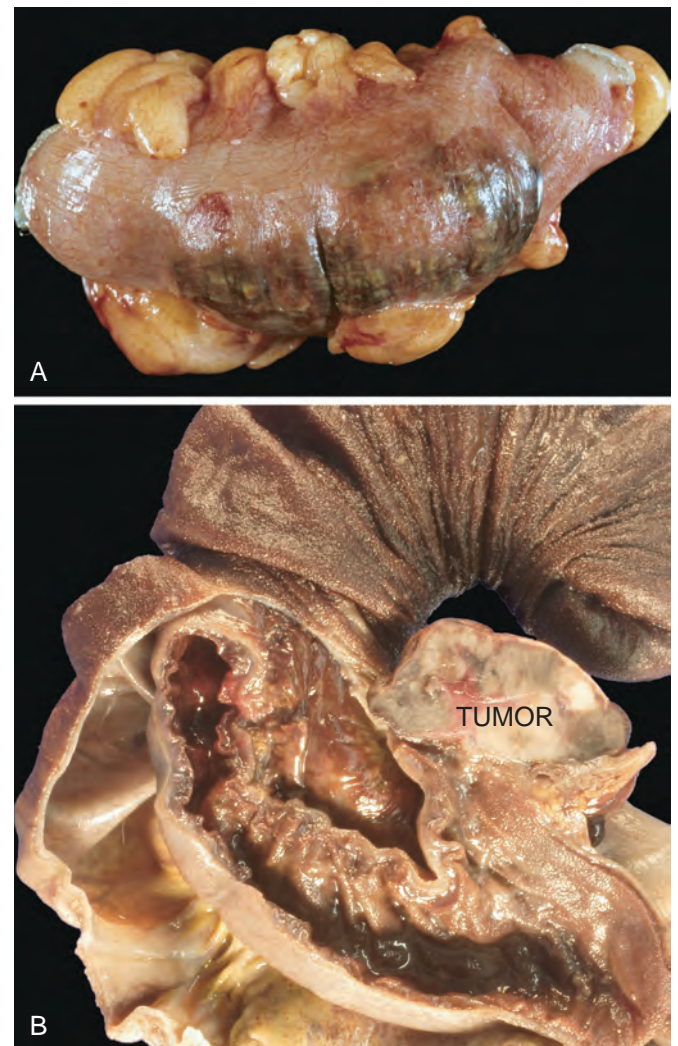


FIGURA 17-23 Obstrucción intestinal. **A.** Porción de intestino encarcerado dentro de una hernia inguinal. Obsérvese la serosa oscura y la hemorragia que indican un daño isquémico. **B.** Intususcepción causada por un tumor. Se ha eliminado la capa más exterior de intestino con la serosa externa, dejando la mucosa de la segunda capa. La serosa de la segunda capa se yuxtapone a la serosa del intestino de la intususcepción. Se aprecia una masa tumoral (derecha, marcada como **tumor**) en el borde director de la intususcepción. Compárese con la figura 17-22. (**B.** por cortesía del Dr. Christopher Weber, The University of Chicago, Chicago, IL.)

o murales suelen ser secundarios a la *hipoperfusión* aguda o crónica, el infarto transmural suele deberse a la obstrucción vascular aguda. Las causas importantes de obstrucción arterial aguda son la *aterosclerosis* importante (que es a menudo prominente en el origen de los vasos mesentéricos), un *aneurisma aórtico*, *estados de hipercoagulabilidad*, uso de *anticonceptivos orales* y *embolización de vegetaciones cardíacas o ateromas aórticos*. La hipoperfusión intestinal se asocia a *insuficiencia cardíaca*, *shock*, *deshidratación* o uso de *fármacos vasoconstrictores*. Las *vasculitis sistémicas*, como la *poliarteritis nodosa*, la *púrpura de Schönlein-Henoch* o la *granulomatosis de Wegener*, también dañan las arterias intestinales. La trombosis venosa mesentérica, que también provoca enfermedad isquémica, es infrecuente pero puede ser consecuencia de estados hipercoagulables hereditarios o adquiridos, neoplasias invasivas, cirrosis, traumatismos o masas abdominales que comprimen el drenaje portal.

Patogenia. La respuesta intestinal a la isquemia se produce en dos fases. La *lesión hipóxica* inicial se produce al principio del compromiso vascular. Aunque se produce un cierto daño durante esta fase, las células epiteliales que tapizan el intestino son relativamente resistentes a la hipoxia transitoria. La segunda fase, la *lesión por reperfusión*, se inicia al restaurar el aporte sanguíneo y es en ese momento en el que se producen los mayores daños. En los casos graves, puede desencadenarse un fracaso multiorgánico. Aunque no se conoce con detalle los mecanismos subyacentes de la lesión por reperfusión, implican la producción de radicales libres, infiltrado de neutrófilos y liberación de mediadores inflamatorios, como proteínas del complemento y TNF (v. capítulo 1). La activación de las moléculas de señalización intracelular y los factores de transcripción, incluido el factor 1 inducible por la hipoxia (HIF-1) y el NF- κ B, también contribuyen a la isquemia-reperfusión intestinal.^{44,45}

La intensidad del compromiso vascular, el tiempo durante el que se desarrolla y los vasos afectados son las principales variables de la enfermedad isquémica intestinal. Hay dos aspectos de la anatomía vascular intestinal que también contribuyen a la distribución del daño isquémico.

- Los segmentos intestinales situados al final de sus vasos arteriales respectivos son particularmente sensibles a la isquemia. Estas *zonas terminales* incluyen la flexura esplénica, donde terminan las circulaciones arteriales mesentéricas superior e inferior, y, en menor grado, el colon sigmoide y el recto, donde terminan las circulaciones arteriales mesentérica inferior, pudenda e iliaca. Por lo tanto, la hipotensión o la hipoxemia pueden causar lesiones

localizadas y se pensará en una enfermedad isquémica en el diagnóstico diferencial de una colitis focal de la flexura esplénica o colon rectosigmoide.

- Los capilares intestinales discurren siguiendo las glándulas, desde la cripta a la superficie, antes de hacer un giro en horquilla en la superficie para vaciarse en las vénulas poscapilares. Este recorrido permite que la sangre oxigenada irrigue las criptas pero deja el epitelio de la superficie vulnerable a la lesión isquémica. Esta anatomía protege las criptas, que contienen las células germinales epiteliales que son necesarias para repoblar la superficie. Por tanto, la atrofia de la superficie epitelial, o incluso su necrosis y desprendimiento, con criptas normales o hiperproliferativas es una firma morfológica de la enfermedad isquémica intestinal.

Morfología. A pesar del aumento de la sensibilidad de las zonas terminales, el **infarto mucoso y mural** puede afectar a cualquier nivel del intestino, desde el estómago hasta el ano. Las lesiones pueden ser contiguas, pero más a menudo son segmentarias y parcheadas (fig. 17-24A). La mucosa es hemorrágica y puede ser ulcerada y rojo oscuro o púrpura de hemorragia luminal (fig. 17-24B). La pared intestinal también está engrosada por el edema que puede afectar a la mucosa o extenderse hasta la submucosa y la muscular propia. Cuando es intensa, se observan hemorragia y necrosis mucosa y submucosa, pero la hemorragia serosa y la serositis suelen estar ausentes.

En general, en el **infarto transmural** se afectan extensas regiones debido a la obstrucción arterial aguda. Por los motivos descritos anteriormente, la flexura esplénica es la zona de mayor riesgo. La delimitación entre el intestino normal y el intestino isquémico es neta y el intestino infartado muestra una congestión intensa inicialmente y un color oscuro o rojo púrpura. Más tarde, el moco teñido de sangre o sangre franca se acumulan en la luz y la pared se vuelve edematosa, engrosada y correosa. Se observa la necrosis coagulativa de la muscular propia entre 1 y 4 días después, y puede producirse la perforación. La serositis, con exudados purulentos y depósito de fibrina, puede ser prominente.

En la trombosis venosa mesentérica, el flujo sanguíneo arterial continúa durante un tiempo, lo que provoca una

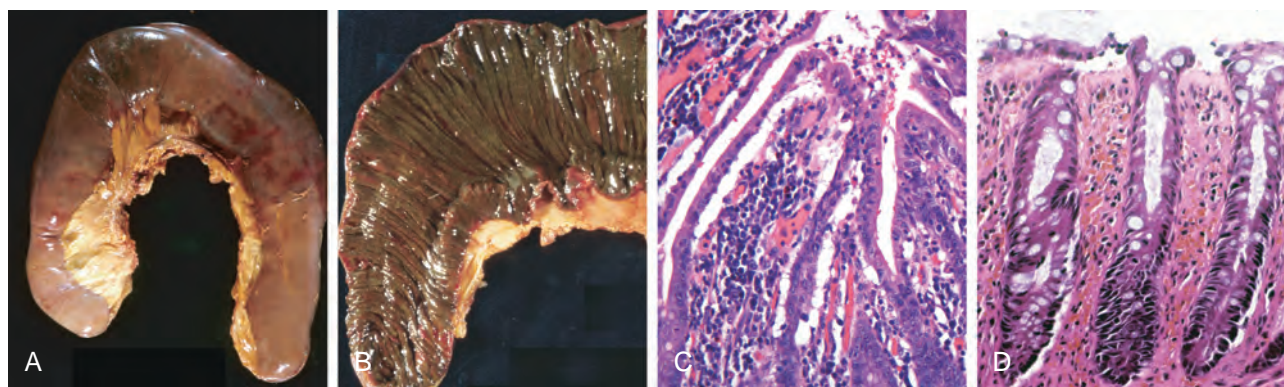


FIGURA 17-24 Isquemia. **A.** Resección yeyunal con serosa oscura. **B.** La mucosa se ha teñido con sangre después de una hemorragia. **C.** Epitelio vellosos atenuado característico en este caso de isquemia yeyunal aguda. **D.** Isquemia crónica del colon con epitelio atrófico de la superficie y lámina propia fibrótica.

transición menos brusca desde el intestino afectado al intestino normal. No obstante, la propagación del trombo conduce a la afectación secundaria del lecho esplácnico. El resultado final es similar al producido por la obstrucción arterial aguda por el deterioro del drenaje venoso que, finalmente, impedirá que la sangre arterial oxigenada entre en los capilares.

El estudio microscópico del intestino isquémico muestra la **atrofia o desprendimiento del epitelio superficial** (fig. 17-24C). Por el contrario, las criptas pueden ser hiperproliferativas. Los infiltrados inflamatorios están inicialmente ausentes en la isquemia aguda, pero los neutrófilos se reclutan en pocas horas tras la reperfusión. La isquemia crónica se acompaña de cicatrización fibrosa de la lámina propia (fig. 17-24D) y, de forma infrecuente, también de la aparición de estenosis. En las fases agudas del daño isquémico se produce la sobreinfección bacteriana y la liberación de enterotoxinas induce la formación de pseudomembranas que se parecen a las que aparecen en la colitis pseudomembranosa asociada a *Clostridium difficile* (que se comenta más adelante).

Características clínicas. La enfermedad isquémica intestinal tiende a presentarse en sujetos mayores con enfermedad cardíaca o vascular asociada. El infarto transmural agudo se presenta con dolor abdominal intenso y brusco y sensibilidad a la palpación, a veces acompañado de náuseas, vómitos, diarrea sanguinolenta o heces claramente melénicas. El cuadro puede evolucionar a shock y colapso vascular en horas como consecuencia de la pérdida de sangre. Los ruidos peristálticos disminuyen o desaparecen y el espasmo muscular es responsable de la rigidez en tabla de la pared abdominal. Como estos signos físicos se superponen con los de otras urgencias abdominales, como la apendicitis aguda, una úlcera perforada y la colecistitis aguda, el diagnóstico de necrosis intestinal puede retrasarse o pasarse por alto, con consecuencias desastrosas. A medida que se degrada la barrera mucosa, las bacterias entran en la circulación y puede aparecer una sepsis. La mortalidad puede superar el 50%. La progresión global de la enteritis isquémica depende de la causa subyacente y de la intensidad de la lesión.

- *Los infartos mucosos y murales* no son mortales en sí mismos, pero progresan a un infarto más extenso si el aporte vascular no se restaura corrigiendo el daño, o en la enfermedad crónica por el desarrollo de las colaterales adecuadas. El diagnóstico de la enteritis y de la colitis isquémicas no oclusivas resulta particularmente difícil porque puede haber una serie confusa de síntomas abdominales inespecíficos, como la diarrea sanguinolenta intermitente y la pseudoobstrucción intestinal.
- *La isquemia crónica* puede enmascarse como una enfermedad intestinal inflamatoria, con episodios de diarrea sanguinolenta intercalados con períodos de curación.
- *La infección por CMV* causa una enfermedad isquémica digestiva debido al tropismo vírico hacia las células endoteliales y la consiguiente infección de las mismas. La infección por CMV, que puede ser una complicación del tratamiento inmunosupresor, se comenta con mayor detalle en el capítulo 8.
- *La enterocolitis por radiación* se produce cuando se irradia el tubo digestivo. Además del daño epitelial, la lesión vascular inducida por radiación puede ser significativa y produce cambios que son similares a la enfermedad isquémica. Además de la historia clí-

nica, la presencia de «fibroblastos por radiación» extraños dentro del estroma es una importante clave sobre la etiología. La enteritis aguda por radiación se manifiesta como anorexia, calambres abdominales y diarrea con malabsorción, mientras que la enteritis o colitis crónica por radiación son más indolentes y se pueden presentar como colitis inflamatorias.

- *La enterocolitis necrotizante (ECN)* es un trastorno agudo del intestino delgado y grueso que puede dar lugar a necrosis transmural. Es la urgencia digestiva adquirida más frecuente en los recién nacidos, en particular en los prematuros o de bajo peso al nacer, más a menudo en el momento de la alimentación oral. La ECN se comenta con más detalle en el capítulo 10, pero se comenta en este momento porque se considera que la lesión isquémica contribuye a la patogenia.

Angiodisplasia

La angiodisplasia se caracteriza por vasos sanguíneos malformados en la submucosa y la mucosa. Es *más frecuente en el ciego o colon derecho*, normalmente después de la sexta década de la vida. Aunque la prevalencia de angiodisplasia es inferior al 1% en la población adulta, *explica el 20% de los episodios mayores de hemorragia intestinal baja. La hemorragia intestinal puede ser crónica e intermitente o aguda y masiva.*

La patogenia de la angiodisplasia sigue siendo desconocida, pero se ha atribuido a factores mecánicos y congénitos. La distensión y la contracción normales pueden ocluir intermitentemente las venas de la submucosa que atraviesan la muscular propia y provoca la dilatación focal y tortuosidades de los vasos de la submucosa y mucosa suprayacentes. Como el ciego tiene un diámetro mayor que cualquier otro segmento del colon, desarrolla la mayor tensión de la pared, lo que puede explicar la distribución preferente de las lesiones de angiodisplasia en el ciego y el colon derecho. Los cambios vasculares degenerativos relacionados con el envejecimiento pueden tener la misma función. Por último, hay algunos datos que relacionan la angiodisplasia con la estenosis aórtica y el divertículo de Meckel, lo que indica la posibilidad de que haya un componente malformativo.

Las lesiones de la angiodisplasia son nidos ectásicos de venas, vénulas y capilares tortuosos. Los canales vasculares pueden estar separados de la luz intestinal sólo por la pared vascular y una capa fina de células epiteliales. Por tanto, una lesión pequeña podría dar lugar a una hemorragia significativa.

Malabsorción y diarrea

La malabsorción, que se presenta principalmente como *diarrea crónica*, se caracteriza por la absorción defectuosa de grasas, vitaminas liposolubles e hidrosolubles, proteínas, hidratos de carbono, electrolitos y minerales y agua. La malabsorción crónica se puede acompañar por pérdida de peso, anorexia, distensión abdominal, borborigmos y desgaste muscular. Uno de los ejes clave de la malabsorción es la *esteatorrea*, que se caracteriza por unas heces gruesas y voluminosas, espumosas, grasientas, amarillas o de color arcilloso. *Los trastornos crónicos con malabsorción más frecuentes en EE. UU. son la insuficiencia pancreática, la enfermedad celíaca y la enfermedad de Crohn* (tabla 17-6). La enfermedad injerto contra anfitrión intestinal es una causa importante de malabsorción y diarrea después del trasplante de médula ósea alogénica.

TABLA 17-6 Defectos en la enfermedad malabsortiva y diarreica

Enfermedad	Digestión intraluminal	Digestión terminal	Transporte transepitelial	Transporte linfático
Enfermedad celíaca		+	+	
Esprúe tropical		+	+	
Pancreatitis crónica	+			
Fibrosis quística	+			
Malabsorción primaria de ácidos biliares	+		+	
Síndrome carcinoide			+	
Enteropatía autoinmunitaria		+	+	
Deficiencia de disacaridasas		+		
Enfermedad de Whipple				+
Abetalipoproteinemia			+	
Gastroenteritis vírica		+	+	
Gastroenteritis bacteriana		+	+	
Gastroenteritis parasitaria		+	+	
Enfermedad intestinal inflamatoria	+	+	+	

+ Indica que el proceso es anormal en la enfermedad indicada. No se ven afectados otros procesos.

La malabsorción es consecuencia del trastorno al menos en una de las cuatro fases de la absorción de nutrientes: 1) *digestión intraluminal*, en la que las proteínas, hidratos de carbono y grasas se degradan en formas adecuadas para su absorción; 2) *digestión terminal*, que implica la hidrólisis de hidratos de carbono y péptidos por disacaridasas y peptidasas, respectivamente, en el borde en cepillo de la mucosa del intestino delgado; 3) *transporte transepitelial*, en el que los nutrientes, líquidos y electrolitos se transportan hacia el epitelio y se procesan dentro del mismo en el intestino delgado, y 4) *transporte linfático* de los lípidos absorbidos.

En muchos trastornos malabsortivos predomina un defecto en uno de esos procesos, pero normalmente contribuyen más de uno. En consecuencia, los síndromes de malabsorción se parecen entre sí más que se diferencian. Los síntomas generales consisten en *diarrea* (por la malabsorción de nutrientes y la secreción intestinal excesiva), *flatulencia*, *dolor abdominal* y *pérdida de peso*. La absorción inadecuada de vitaminas y minerales puede dar lugar a anemia y mucositis por deficiencia de piridoxina, folato o vitamina B₁₂, hemorragias por la deficiencia de vitamina K, osteopenia y tetania por deficiencias de calcio, magnesio o vitamina D o neuropatía periférica por deficiencias de vitamina A o B₁₂. También pueden verse varios trastornos endocrinos y cutáneos.

La *diarrea* se define como un incremento de la masa, frecuencia o fluidez de las heces, normalmente más de 200 g al día. En los casos graves, el volumen de heces puede superar los 14 litros al día y, si no se reponen los líquidos, se provoca la muerte. La diarrea dolorosa, sanguinolenta y con volumen pequeño se conoce como *disentería*. La diarrea puede clasificarse en cuatro categorías mayores:

- La *diarrea secretora* se caracteriza por heces isotónicas y persiste durante el ayuno.
- La *diarrea osmótica*, como la que se produce en la deficiencia de lactasa, se debe a fuerzas osmóticas excesivas ejercidas por los solutos lumenales no absorbidos. La concentración del líquido de la diarrea es más de 50 mOsm mayor que la del plasma y se reduce con el ayuno.
- La *diarrea con malabsorción* aparece después de fracasos generalizados de la absorción de nutrientes, se asocia a esteatorrea y se alivia con el ayuno.
- La *diarrea exudativa* se debe a una enfermedad inflamatoria y se caracteriza por heces purulentas sanguinolentas que continúan durante el ayuno.

FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística se comenta con más detalle en otro lugar (v. capítulo 10). Aquí, comentaremos sólo la malabsorción asociada a la fibrosis quística. Debido a la ausencia de un regulador de la conductancia transmembrana epitelial en la fibrosis quística (conocido como CFTR), los sujetos con fibrosis quística tienen defectos de la secreción intestinal del ion cloruro que interfiere con la secreción de bicarbonato, sodio y agua, dando lugar, en último término, a una hidratación luminal defectuosa. La formación de concreciones intraductales también puede comenzar intraútero, provocando obstrucción de conductos, autodigestión crónica de bajo grado del páncreas y posible *insuficiencia del páncreas exocrino en más del 80% de los pacientes*. El resultado es un fracaso de la fase intraluminal de la absorción de nutrientes, que puede tratarse eficientemente en la mayoría de los pacientes con suplemento de enzimas por vía oral.

ENFERMEDAD CELÍACA

La enfermedad celiaca también se conoce como *esprúe celiaco* o *enteropatía sensible al gluten*. Se trata de una enteropatía de mecanismo inmunitario desencadenada por la ingestión de cereales con gluten, como trigo, centeno o cebada, en sujetos genéticamente predispuestos. La enfermedad celiaca es un trastorno frecuente en los países en los que la mayor parte de la población es caucásica y de ascendencia europea, con una prevalencia estimada del 0,5-1%.

Patogenia. La enfermedad celiaca es un trastorno inmunitario intestinal único, ya que se conoce su precipitante ambiental, el *gluten*. El gluten es la principal proteína de almacenamiento en el trigo y otros cereales similares, y la fracción soluble en alcohol, la *gliadina* contiene la mayor parte de los componentes que producen la enfermedad. El gluten se digiere por las enzimas lumbales y del borde en cepillo en aminoácidos y péptidos, como un péptido gliadina de 33 aminoácidos que es resistente a la degradación por proteasas gástricas, pancreáticas y del intestino delgado (fig. 17-25). A continuación se muestra la cadena de reacciones inmunitarias a la gliadina que parecen ser consecuencia de la enfermedad celiaca. Algunos péptidos gliadina inducen en las células epiteliales la expresión de la IL-15, que, a su vez, desencadena la activación y proliferación de los linfocitos intraepiteliales CD8+ en los que se induce la expresión del NKG2D, un marcador de los linfocitos citolíticos naturales. Esos linfocitos se vuelven citotóxicos y matan los enterocitos que tienen en su superficie la proteína MIC-A, una proteína similar a la clase I del sistema HLA que se expresa en respuesta al estrés. El NKG2D es el receptor de MIC-A. Por tanto, a diferencia de los linfocitos T CD4+, los linfocitos T NKG2D+ CD8+ no reconocen la gliadina. El daño epitelial resultante contribuye al proceso por el cual otros péptidos gliadina atraviesan el epitelio para ser desaminados por la transglutaminasa tisular. Los péptidos desaminados de gliadina pueden interactuar entonces con las moléculas HLA-DQ2 o HLA-DQ8 en las células presentadoras del antígeno, y se presentan a las células CD4+. Estos linfocitos T producen citocinas que contribuyen al daño tisular y a la anatomía patológica característica de la mucosa.

Aunque todo el mundo come cereales y está expuesto al gluten y la gliadina, la mayoría no desarrolla la enfermedad celiaca. Por tanto,

son los factores del anfitrión los que determinan el desarrollo de la enfermedad. Entre ellos, las proteínas HLA parecen ser fundamentales, ya que la mayoría de los casos de enfermedad celiaca son portadores de los alelos de clase II HLA-DQ2 o HLA-DQ8. Sin embargo, el locus HLA explica menos de la mitad del componente genético de la enfermedad celiaca. Los factores genéticos restantes comprenden los polimorfismos de genes inmunorreguladores, como los que codifican IL-2, IL-21, CCR3 y SH2B3,⁴⁶ y genes que determinan la polaridad epitelial.^{47,48} También se observa la asociación de la enfermedad celiaca con otras enfermedades inmunitarias como la diabetes tipo 1, la tiroiditis y el síndrome de Sjögren, así como la ataxia, el autismo, la depresión, algunas formas de epilepsia, nefropatía por IgA, síndrome de Down y síndrome de Turner.

Morfología. Las muestras de biopsia de la segunda porción del duodeno o yeyuno proximal, que están expuestas a las concentraciones más altas de gluten en la dieta, son diagnósticas en la enfermedad celiaca. La histopatología se caracteriza por el aumento del número de linfocitos T CD8+ intraepiteliales (**linfocitosis intraepitelial**), **hiperplasia de las criptas y atrofia vellosa** (fig. 17-26). Esta pérdida de la superficie mucosa y del borde en cepillo parece ser la responsable de la malabsorción. Además, el aumento de la velocidad de renovación epitelial, que se refleja en el aumento de actividad mitótica de la cripta, limita la capacidad de los enterocitos absorptivos de diferenciarse plenamente y contribuir a los defectos de la digestión terminal y transporte transepitelial. Otras características de la enfermedad celiaca plenamente desarrollada comprenden el aumento del número de células plasmáticas, mastocitos y eosinófilos, especialmente en la parte superior de la lámina propia. Al aumentar la frecuencia de detección selectiva serológica y de la detección precoz de los anticuerpos asociados a la enfermedad, ahora sabemos que el aumento del número de linfocitos intraepiteliales, en particular dentro de las vellosidades, es un marcador de la enfermedad celiaca menos avanzada.⁴⁹ Pero hay que tener

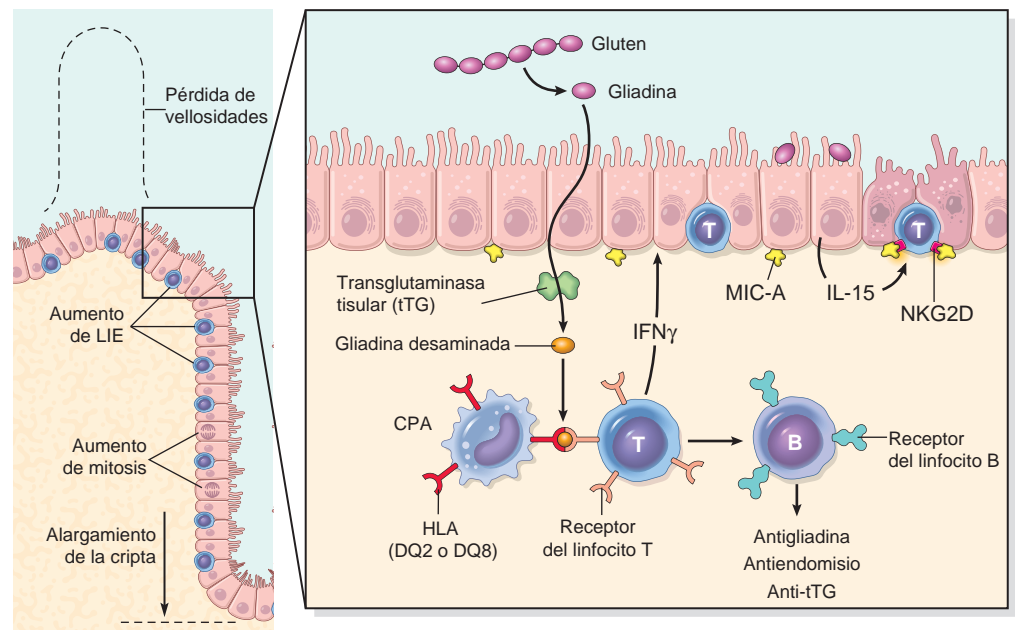


FIGURA 17-25 La imagen izquierda muestra las alteraciones morfológicas que pueden presentarse en la enfermedad celiaca, incluida la atrofia de las vellosidades, aumento del número de linfocitos intraepiteliales (LIE) y proliferación epitelial con elongación de la cripta (comparar con fig. 17-26). La imagen derecha representa un modelo de patogénesis de la enfermedad celiaca. Obsérvese que en las respuestas tisulares a la gliadina están implicados los mecanismos inmunitarios congénitos y adquiridos.

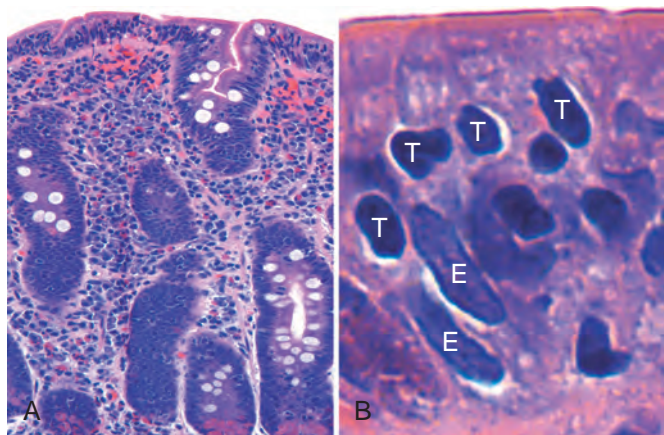


FIGURA 17-26 Enfermedad celíaca. **A.** Un caso avanzado de enfermedad celíaca que muestra la pérdida de vellosidades o la atrofia vellosa total. Obsérvense los infiltrados densos de células plasmáticas en la lámina propia. **B.** Infiltrado en el epitelio superficial por linfocitos T, que se pueden reconocer por sus núcleos densamente teñidos (marcados como T). Compárense con los núcleos epiteliales alargados con una tinción más pálida (marcados como E).

en cuenta que la linfocitosis intraepitelial y la atrofia vellosa no son específicas de la enfermedad celíaca y que pueden estar presentes en otras enfermedades, como la enteritis vírica. La combinación de la histología y la serología más específica para el diagnóstico de la enfermedad celíaca.

Características clínicas. En los adultos, la enfermedad celíaca se presenta principalmente entre los 30 y los 60 años, aunque muchos casos se escapan a la atención clínica durante amplios períodos de tiempo por sus presentaciones atípicas. Algunos pacientes tienen incluso enfermedad celíaca *silente*, definida por su serología positiva y la atrofia vellosa sin síntomas, o la enfermedad celíaca *latente*, en la que la serología positiva no se acompaña de atrofia vellosa. La enfermedad celíaca sintomática del adulto se asocia a anemia, diarrea crónica, distensión o cansancio crónico. Aunque no hay preferencias por sexos, la enfermedad celíaca se detecta con una frecuencia dos o tres veces mayor en mujeres, quizás porque la hemorragia menstrual aumenta la demanda de hierro y vitaminas y acentúa los efectos de los problemas de absorción.

La enfermedad celíaca pediátrica, que afecta por igual a niños y niñas, se puede presentar con malabsorción o síntomas atípicos que afectan prácticamente a cualquier órgano.⁵⁰ En los casos con *síntomas clásicos*, la enfermedad comienza entre los 6 y los 24 meses, después de introducir el gluten en la dieta y se presenta con irritabilidad, distensión abdominal, anorexia, diarrea crónica, fracaso del crecimiento, pérdida de peso o atrofia muscular.⁵⁰ Los niños con *síntomas no clásicos* se presentan en edades más tardías, con molestias como dolor abdominal, náuseas, vómitos, distensión o estreñimiento. Las molestias extraintestinales más frecuentes consisten en artritis o dolor articular, trastornos convulsivos, estomatitis aftosa, anemia ferropénica, retraso puberal y talla baja.

Hasta en el 10% de los casos aparece una lesión cutánea ampollosa pruriginosa, la *dermatitis herpetiforme*, y también aumenta la incidencia de *gastritis linfocítica* y *colitis linfocítica*. Por desgracia, el único tratamiento disponible en la actualidad para la enfermedad celíaca es la *dieta sin gluten* que, a pesar de los problemas que supone seguir este

tipo de dieta, consigue la mejoría sintomática en la mayoría de los casos. La dieta sin gluten también reduce el riesgo de complicaciones a largo plazo como anemia, infertilidad femenina, osteoporosis y cáncer.

Las pruebas serológicas no invasivas se hacen antes que la biopsia.⁵¹ Las pruebas más sensibles son la presencia de anticuerpos IgA frente a la transglutaminasa tisular o los anticuerpos IgA o IgG frente a la gliadina desaminada. Los anticuerpos antiendomiso son muy específicos, pero menos sensibles que los demás anticuerpos. En los casos con IgA negativa, se debe descartar la deficiencia de esta inmunoglobulina, que es más frecuente en los pacientes con celíaca. En presencia de una deficiencia de IgA, se deben medir los títulos de anticuerpos IgG frente a la transglutaminasa tisular y la gliadina desaminada. La ausencia de HLA-DQ2 o HLA-DQ8 es útil por su elevado valor predictivo negativo, pero la presencia de esos alelos no es útil para confirmar el diagnóstico.

Los sujetos con enfermedad celíaca tienen una tasa de procesos malignos mayor de lo normal. El cáncer asociado con mayor frecuencia a la enfermedad celíaca es el *linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía*, un linfoma agresivo de linfocitos T intraepiteliales. El *adenocarcinoma del intestino delgado* también es más frecuente en sujetos con enfermedad celíaca. Por tanto, cuando aparecen síntomas como dolor abdominal, diarrea y pérdida de peso a pesar de una dieta estricta sin gluten, se debe descartar un cáncer o un *esprúe refractario*, en el que se pierde la respuesta a una dieta sin gluten. No obstante, es importante recordar que el fracaso del cumplimiento de una dieta sin gluten es la causa más frecuente de síntomas de repetición y que la mayoría de la gente con enfermedad celíaca evoluciona favorablemente con restricciones alimentarias y fallece por causas no relacionadas.

ESPRÚE TROPICAL

El *esprúe tropical* es un síndrome de malabsorción que se presenta casi exclusivamente en personas que viven o visitan los trópicos, como Puerto Rico, Caribe, norte de Sudamérica, África occidental, India y Sudeste asiático. Inexplicablemente, es infrecuente en Jamaica. La enfermedad es endémica en general, aunque se han producido epidemias.

Los cambios histológicos que se observan en el *esprúe tropical* son similares a los de la enfermedad celíaca, pero la atrofia vellosa total es infrecuente y el *esprúe tropical* tiende a afectar a la zona distal del intestino delgado. Esta última característica explicaría la frecuencia de deficiencias de folato o vitamina B₁₂ con células epiteliales con núcleos aumentados de tamaño (megaloblásticas), una reminiscencia de los que se ven en la anemia perniciosa.

La malabsorción suele ser evidente días o semanas tras una infección entérica aguda con diarrea en turistas. Aunque no se ha identificado un microorganismo causante, se ha demostrado el sobrecrecimiento de bacterias entéricas aerobias y el uso de antibióticos de amplio espectro normalmente consigue una rápida recuperación. Se han propuesto algunas infecciones como *Cyclospora* o bacterias enterotoxígenas como factores etiológicos.

ENTEROPATÍA AUTOINMUNITARIA

La *enteropatía autoinmunitaria* es un trastorno ligado al X que se caracteriza por una diarrea grave persistente con enfermedad autoinmunitaria que se presenta principalmente en niños pequeños. Una forma familiar particularmente grave, que se conoce como *IPEX*, acrónimo de disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía y trastorno ligado al X, se debe a la mutación de la línea germinal en el gen *FOXP3*, que se localiza en el cromosoma X.⁵² El gen *FOXP3* es un factor de transcripción que se expresa en los lin-

focitos T CD4+ reguladores,⁵³ y los sujetos con mutaciones IPEX y *FOXP3* presentan una función reguladora defectuosa de las células T. Además, se han relacionado otros defectos de la función reguladora de los linfocitos T con otras formas menos graves de la enteropatía autoinmunitaria. Es frecuente encontrar autoanticuerpos frente a enterocitos y células caliciformes y algunos pacientes pueden tener anticuerpos frente a células parietales o células de los islotes. En el intestino delgado puede verse un aumento de linfocitos intraepiteliales, pero no hasta el grado que se ve en la enfermedad celiaca, y a menudo se observan neutrófilos. El tratamiento consiste en fármacos inmunodepresores como ciclosporina y, en casos raros, trasplante de médula ósea.⁵⁴

DEFICIENCIA DE LACTASA (DISACARIDASA)

Las disacaridasas, como la lactasa, se localizan en la membrana apical con el borde en cepillo de las vellosidades de las células epiteliales absorptivas. Como el defecto es bioquímico, el estudio histológico de la biopsia no suele mostrar alteraciones. La deficiencia de lactasa es de dos tipos:

- *Deficiencia congénita de lactasa*, causada por una mutación en el gen que codifica la lactasa,⁵⁵ un trastorno autosómico recesivo. La enfermedad es rara y se presenta con diarrea explosiva con heces acuosas y espumosas y distensión abdominal con la ingestión de leche. Los síntomas desaparecen cuando se termina la exposición a la leche y los productos lácteos, con lo que se elimina la lactosa, osmóticamente activa pero no absorbible, de la luz intestinal.
- *Deficiencia adquirida de lactasa*, que se debe a la regulación negativa de la expresión génica de la lactasa y es particularmente frecuente entre los nativos americanos, afroamericanos y chinos. La enfermedad se presenta después de la infancia, quizás reflejando el hecho de que la lactasa era innecesaria cuando los niños dejaban de tomar la leche materna, antes de que se criaran animales productores de leche. El inicio de la deficiencia adquirida de lactasa se asocia en ocasiones a infecciones entéricas víricas o bacterianas. Los síntomas, que consisten en plenitud abdominal, diarrea y flatulencia, se deben a la fermentación de los azúcares no absorbidos por las bacterias del colon y se activan por la ingestión de productos lácteos que contienen lactosa.

ABETALIPOPROTEINEMIA

La *abetalipoproteinemia* es una enfermedad autosómica recesiva rara que se caracteriza por la incapacidad de segregar lipoproteínas ricas en triglicéridos. Se debe a una mutación de la *proteína microsómica de transferencia de triglicéridos* (MTP) que cataliza el transporte de los triglicéridos, ésteres de colesterol y fosfolípidos. Los enterocitos con deficiencia de MTP son incapaces de exportar las lipoproteínas y ácidos grasos libres. En consecuencia, los monoglicéridos no se pueden convertir en quilomicrones y los triglicéridos se acumulan en las células epiteliales. Es decir, la malabsorción de la abetalipoproteinemia es consecuencia del fracaso del transporte transepitelial. La vacuolización lipídica de las células epiteliales del intestino delgado es evidente con el microscopio óptico y se puede resaltar con tinciones especiales, como el *aceite rojo O*, en particular después de una comida grasa.

La abetalipoproteinemia se presenta en la infancia y el cuadro clínico está dominado por el fracaso del crecimiento, diarrea y esteatorrea. Los pacientes también tienen ausencia completa de todas las lipoproteínas plasmáticas que contienen apolipoproteína B, aunque el gen que codifica la apolipoproteína B no está en sí mismo

afectado. El fracaso de la absorción de ácidos grasos esenciales provoca deficiencias de vitaminas liposolubles, así como defectos en la membrana lipídica que se reconocen por la presencia de eritrocitos acantocíticos (equinocitos) en los frotis de sangre periférica.

Enterocolitis infecciosa

La enterocolitis se presenta con una amplia variedad de síntomas, como diarrea, dolor abdominal, urgencia, molestias perianales, incontinencia y hemorragia (tabla 17-7). Este problema global es responsable de más de 12.000 muertes al día entre los niños de los países en desarrollo y causa la mitad de las muertes en los niños menores de 5 años en todo el mundo. Es frecuente encontrar infecciones bacterianas, por ejemplo por *Escherichia coli* enterotoxigénica, pero los patógenos más frecuentes varían según la edad, la nutrición y el estado inmunitario del anfitrión, así como con las influencias ambientales (v. tabla 17-7). Por ejemplo, es frecuente ver epidemias de cólera en zonas con problemas de higiene como consecuencia de medidas de salud pública inadecuadas o como consecuencia de desastres naturales o guerras. La diarrea infecciosa pediátrica, que puede provocar una deshidratación importante y acidosis metabólica, se debe a virus entéricos.

CÓLERA

Vibrio cholerae es una bacteria gramnegativa con forma de coma que causa el cólera, una enfermedad que ha sido endémica en el valle del Ganges en India y Bangladesh desde los comienzos de la historia. Desde 1817 se han extendido siete grandes pandemias a través de las rutas comerciales hacia la mayor parte de Europa, Australia y América,⁵⁶ pero, por motivos que se desconocen, esas pandemias se resolvieron y el cólera se quedó limitado en el valle del Ganges. También persiste en el golfo de México.

V. cholerae se transmite principalmente por el agua potable contaminada, aunque también puede estar presente en los alimentos y provoca casos esporádicos de enfermedades relacionadas con el marisco en Norteamérica. Existe una importante variación estacional en la mayoría de los climas, por el rápido crecimiento de los vibrios en temperaturas cálidas. El único reservorio animal conocido corresponde a los mariscos y el plancton. Son relativamente pocos los serotipos de *V. cholerae* patógenos, pero hay otras especies de *Vibrio* que también causan enfermedad. Por ejemplo, *V. parahaemolyticus* es la causa más frecuente de gastroenteritis asociada a marisco en Norteamérica.⁵⁷

Patogenia. A pesar de la diarrea importante, los vibrios son microorganismos no invasivos y se mantienen dentro de la luz intestinal. La *enterotoxina preformada*, la toxina del cólera, se codifica por un fago de virulencia y se liberan por el microorganismo *Vibrio*, causando enfermedad, pero las proteínas flageladas, que están implicadas en la motilidad y el acoplamiento, son necesarias para la eficiencia de la colonización bacteriana. La hemaglutinina, una metaloproteína, es importante para el desprendimiento de las bacterias y su diseminación en las heces. El mecanismo por el cual la toxina colérica induce diarrea es de sobra conocido (fig. 17-27). Esta toxina está formada por cinco subunidades B y una sola subunidad A. La subunidad B se une al gangliósido GM1 en la superficie de las células epiteliales intestinales y se transporta por endocitosis hacia el retículo endoplásmico, un proceso que se conoce como *transporte retrógrado*.⁵⁸ En el retículo, la subunidad A se reduce por la proteína isomerasa disulfuro y se despliega y se libera un fragmento de la subunidad A. Este fragmento peptídico se transporta a continuación hacia el citosol usando la maquinaria de la célula anfitrión que mueve las proteínas

TABLA 17-7 Características de las enterocolitis bacterianas

Tipo de infección	Geografía	Reservorio	Transmisión	Epidemiología	Lugares afectados en el tubo digestivo	Síntomas	Complicaciones
Cólera	India, África	Marisco	Fecal-oral, agua	Esporádica, endémica, epidémica	Intestino delgado	Diarrea acuosa importante	Deshidratación, desequilibrios electrolíticos
Campylobacter spp.	Países desarrollados	Pollo, ovino, cerdos, bovino	Aves, leche, otros alimentos	Esporádica, niños, turistas	Colon	Diarrea acuosa o sanguinolenta	Artritis, síndrome de Guillain-Barré
Shigelosis	Países desarrollados	Hombre	Fecal-oral, alimentos, agua	Niños	Colon izquierdo, íleon	Diarrea sanguinolenta	Síndrome de Reiter, síndrome hemolítico-urémico
Salmonelosis	Todo el mundo	Aves, animales de granja, reptiles	Carne, aves, huevos, leche	Niños, ancianos	Colon e intestino delgado	Diarrea acuosa o sanguinolenta	Sepsis, abscesos
Fiebre entérica (tifoidea)	India, México, Filipinas	Hombre	Fecal-oral, agua	Niños, adolescentes, turistas	Intestino delgado	Diarrea sanguinolenta, fiebre	Infección crónica, estado de portador, encefalopatía, miocarditis
Yersinia spp.	Europa del norte y central	Cerdos	Cerdo, leche, agua	Casos agrupados	Íleon, apéndice, colon derecho	Dolor abdominal, fiebre, diarrea	Autoinmunitaria, p. ej., síndrome de Reiter
Escherichia coli							
Enterotoxigéna (ETEC)	Países en desarrollo	Desconocido	Alimentos o fecal-oral	Lactantes, adolescentes, turistas	Intestino delgado	Diarrea acuosa grave	Deshidratación, desequilibrios electrolíticos
Enterohemorrágica (EHEC)	Todo el mundo	Dispersa, incluido ganado ovino	Ternera, leche, productos	Esporádica y epidémica	Colon	Diarrea sanguinolenta	Síndrome hemolítico-urémico
Enteroinvasiva (EIEC)	Países en desarrollo	Desconocido	Queso, otros alimentos, agua	Niños pequeños	Colon	Diarrea sanguinolenta	Desconocido
Enterogregante (EAEC)	Todo el mundo	Desconocido	Desconocida	Niños, adultos, turistas	Colon	Diarrea no sanguinolenta, afebril	Mal definidas
Colitis pseudomembranosa (C. difficile)	Países en desarrollo	Hombre, hospitales	Antibióticos permiten su aparición	Inmunodeprimidos, tratados con antibióticos	Colon	Diarrea acuosa, fiebre	Recaídas
Enfermedad de Whipple	Rural > urbana	Desconocido	Desconocida	Rara	Intestino delgado	Malabsorción	Artritis, enfermedad en SNC
Infección micobacteriana	Todo el mundo	Desconocido	Desconocida	Inmunodeprimidos	Intestino delgado	Malabsorción	Neumonía, infección en otros lugares

GI, gastrointestinal; SNC, sistema nervioso central.

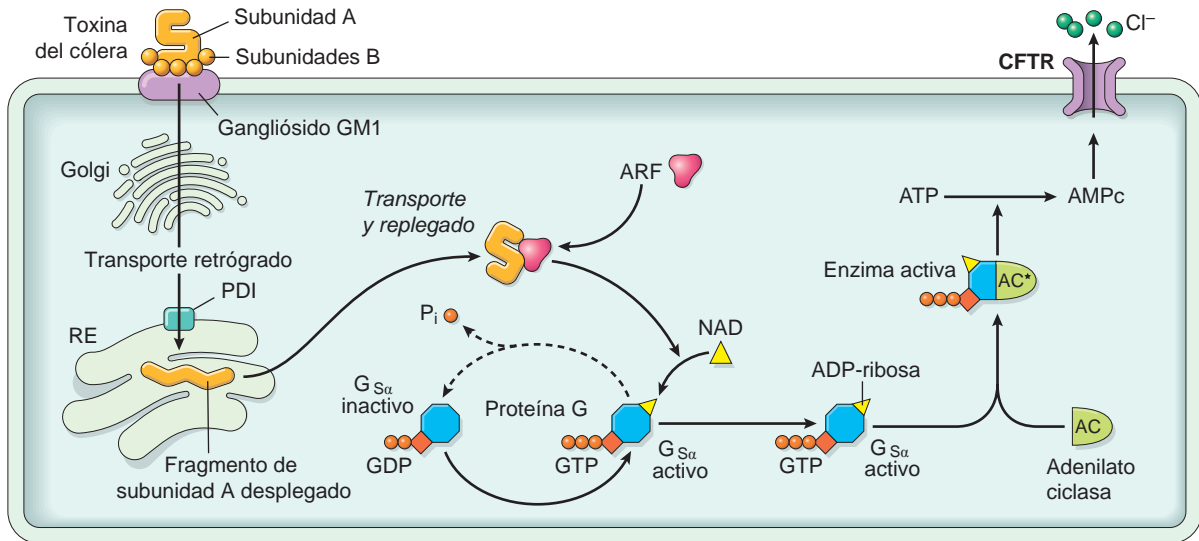


FIGURA 17-27 Mecanismos de transporte y señalización de la toxina del cólera. Después del transporte retrógrado de la toxina al retículo endoplásmico (RE), la subunidad A se libera por la acción de la proteína disulfuro isomerasa (PDI) y es capaz de acceder al citoplasma de las células epiteliales. En colaboración con un factor de ribosilación de ADP (ARF), la subunidad A ribosila con ADP al $G_{s\alpha}$ que bloquea la molécula en su estado activo ligado al GTP. Esta reacción provoca la activación de la adenilato ciclasa (AC), y el AMPc producido abre el CFTR para dirigir la secreción de cloruros y la diarrea.

mal plegadas desde el retículo endoplásmico al citosol. Estas proteínas desplegadas se desechan utilizando la vía de los proteosomas, pero la subunidad A se vuelve a plegar para evitar la desgranulación. El péptido de esta subunidad A replegada interacciona con los factores de ribosilación del ADP en el citosol (ARF) para ribosilar y activar la proteína G estimuladora $G_{s\alpha}$, lo que estimula a la adenilato ciclasa y el consiguiente aumento del AMPc intracelular abre el regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, CFTR, que libera iones cloruro hacia la luz. Esto causa la secreción de bicarbonato, sodio y agua, provocando una diarrea masiva. El AMPc también inhibe la absorción de cloruro y sodio. Es importante que las biopsias de mucosa sólo muestren alteraciones mínimas.

Características clínicas. La mayoría de los sujetos expuestos se mantienen asintomáticos o desarrollan sólo una diarrea leve. En los casos de enfermedad grave se produce una diarrea acuosa de inicio súbito y vómitos después de un período de incubación de 1-5 días. Las heces voluminosas tienen el aspecto de agua de arroz y a veces se dice que tienen olor a pescado. La diarrea puede llegar al litro por hora, lo que provoca deshidratación, hipotensión, calambres musculares, anuria, shock, pérdida de conciencia y muerte. La mayoría de las muertes se produce en las primeras 24 h después de la presentación. Aunque la mortalidad por un cólera grave se acerca al 50% sin tratamiento, la reposición oportuna de líquidos salva a más del 99% de los pacientes. La rehidratación oral suele ser suficiente.⁵⁹ Al mejorar nuestros conocimientos sobre el anfitrión y las proteínas del *Vibrio* implicadas, se están desarrollando nuevos tratamientos como inhibidores del CFTR que bloquean la secreción de cloruro y previenen la diarrea.⁶⁰ La vacunación profiláctica es un objetivo a largo plazo.⁶¹

ENTEROCOLITIS POR CAMPYLOBACTER

Campylobacter jejuni es el patógeno entérico más frecuente en los países desarrollados⁵⁷ y es una causa importante de diarrea del turista. La mayoría de las infecciones se asocian a la ingestión de pollo poco cocinado, pero los brotes también pueden deberse a leche no pasteurizada o agua contaminada.

Patogenia. La patogenia de la infección por *Campylobacter* no se conoce con detalle, pero hay cuatro propiedades principales de la

virulencia que contribuyen a ella: motilidad, adherencia, producción de toxinas e invasión. Los flagelos permiten que *Campylobacter* sea móvil, lo que facilita la adherencia y la colonización, características ambas necesarias para la invasión de la mucosa. En algunos aislamientos de *C. jejuni* también se liberan citotoxinas que provocan daño epitelial y una enterotoxina similar a la toxina del cólera. La *disentería* se asocia a invasión y sólo se presenta en una minoría de cepas de *Campylobacter*. La *fiebre entérica* se presenta cuando las bacterias proliferan dentro de la lámina propia y los ganglios linfáticos mesentéricos.

La infección por *Campylobacter* puede provocar artritis reactiva, principalmente en pacientes con HLA-B27. Otras complicaciones extraintestinales, como el eritema nudoso y el síndrome de Guillain-Barré, una parálisis flácida debida a la inflamación de mecanismo autoinmunitario de los nervios periféricos, no se relacionan con el sistema HLA.⁶² Se ha propuesto un mimetismo molecular en la patogenia del síndrome de Guillain-Barré, ya que se produce una reacción cruzada de los anticuerpos séricos frente a lipopolisacáridos de *C. jejuni* con gangliósidos periféricos y del sistema nervioso central. Además, el 15-50% de los sujetos con síndrome de Guillain-Barré tiene cultivos de heces positivos o anticuerpos circulantes frente a *Campylobacter*.⁶³ Por fortuna, el síndrome de Guillain-Barré se presenta en el 0,1% o menos de los casos infectados por *Campylobacter*.

Morfología. *Campylobacter* es un microorganismo gram-negativo flagelado con forma de coma. El diagnóstico se obtiene principalmente por el cultivo de heces, ya que los resultados de la biopsia son inespecíficos y revelan una **colitis aguda autolimitada** con características comunes a muchas otras formas de colitis infecciosa.⁶⁴ Los infiltrados de neutrófilos mucosos e intraepiteliales son prominentes, en particular en la mucosa superficial (fig. 17-28A). También puede haber **criptitis** (infiltrado de neutrófilos en las criptas) y **abscesos en las criptas** (criptas con acumulaciones luminales de neutrófilos). Es importante que la arquitectura de la cripta está conservada (fig. 17-28D), aunque puede ser difícil de evaluar si las lesiones de la mucosa son intensas.

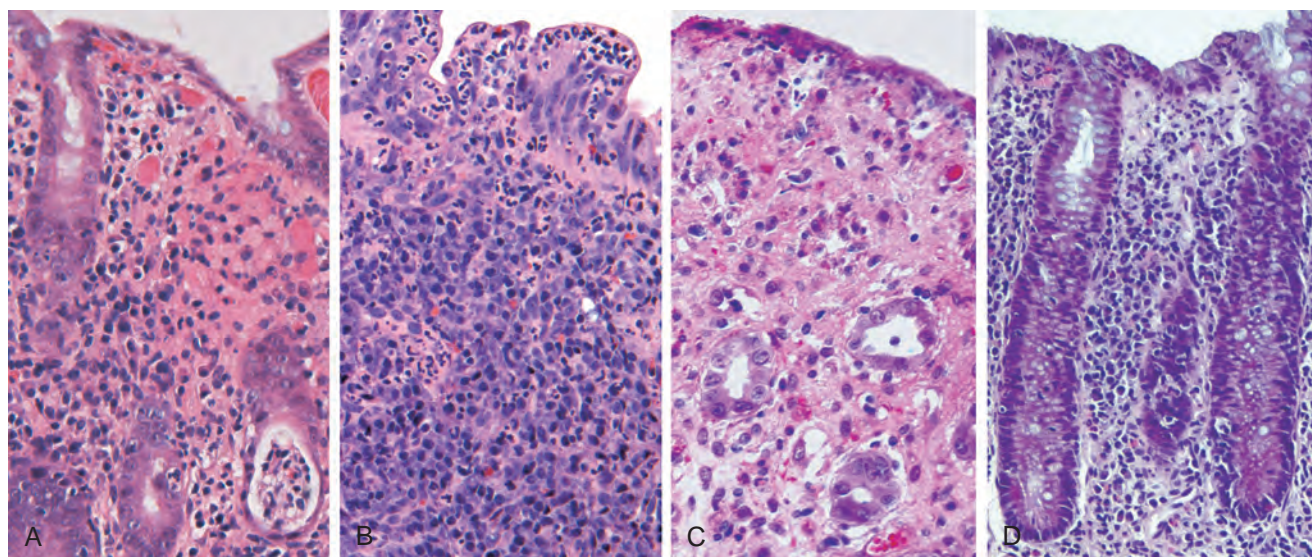


FIGURA 17-28 Enterocolitis bacteriana. **A.** La infección por *Campylobacter jejuni* produce una colitis aguda autolimitada. Los neutrófilos pueden verse dentro de la superficie y las criptas del epitelio y hay un absceso en la cripta en la parte inferior derecha. **B.** En la infección por *Yersinia*, el epitelio superficial puede estar erosionado por los neutrófilos y la lámina propia está densamente infiltrada por sábanas de células plasmáticas mezcladas con linfocitos y neutrófilos. **C.** La infección por *E. coli* enterohemorrágico O157:H7 da lugar a una morfología similar a la isquemia con atrofia y erosión superficial. **D.** La infección por *E. coli* enteroinvasiva es similar a otras colitis agudas autolimitadas. Obsérvese que se mantiene la arquitectura y el espaciado normal de la cripta a pesar de los abundantes neutrófilos intraepiteliales.

Características clínicas. La ingesta de tan sólo 500 unidades de *C. jejuni* puede causar la enfermedad después de un período de incubación de hasta 8 días. La diarrea acuosa, aguda o después de un pródromo pseudogripal, es el síntoma principal y la disenteria aparece en el 15% de los casos. Los pacientes pueden diseminar las bacterias durante 1 mes o más después de la resolución clínica. Normalmente no se necesita tratamiento con antibióticos.

SHIGELOSIS

Shigella son bacilos gramnegativos aislados inicialmente durante una epidemia de diarrea roja en Japón en 1897. En la actualidad se conocen cuatro cepas importantes. Son gérmenes aerobios facultativos no encapsulados inmóviles, que pertenecen a las Enterobacteriaceae y que no están estrechamente relacionados con *E. coli* enteroinvasiva. Aunque los seres humanos son el único reservorio conocido, el género *Shigella* sigue siendo una de las causas más frecuentes de diarrea sanguinolenta. Se estima que se producen 165 millones de casos cada año en todo el mundo.⁶⁵ Por su dosis infecciosa de menos de cientos de organismos y por la presencia de hasta 10⁹ microorganismos en cada gramo de heces durante la enfermedad aguda, la infección por *Shigella* es altamente transmisible por vía fecal-oral o mediante agua y alimentos contaminados.

En EE. UU. y Europa los niños de las guarderías, los emigrantes, los viajeros a países en desarrollo y las personas que viven en residencias son los más afectados.^{66,67} La mayoría de las infecciones y muertes por *Shigella* se presenta en niños menores de 5 años de edad y en países en los que la *Shigella* es responsable de aproximadamente el 10% de todos los casos de enfermedad diarreaica en pediatría y hasta del 75% de las muertes por diarrea.^{65,68}

Patogenia. *Shigella* es resistente al duro entorno ácido del estómago, lo que se traduce en dosis infecciosas muy bajas. Una vez en el intestino, los microorganismos son captados por las células epiteliales M, de micropliegues, que se especializan en la obtención de muestras y presentación de antígenos lumbinales. *Shigella* prolifera intracelular-

mente, se escapa hacia la lámina propia y es fagocitada por los macrófagos, en los que inducen apoptosis. El proceso inflamatorio consiguiente daña la superficie epitelial y permite que las bacterias contenidas en la luz intestinal tengan acceso a la membrana celular de las células del colon, que es la única superficie a través de la cual puede producirse la infección en las células epiteliales (aparte de las células M). Todas las especies de *Shigella* son portadoras de plásmidos de virulencia, algunas de las cuales codifican un sistema de secreción tipo III capaz de inyectar directamente las proteínas bacterianas en el citoplasma del anfitrión. El serotipo 1 de *S. dysenteriae* también libera la toxina Shiga S-bc, que inhibe la síntesis de las proteínas eucariotas dando lugar a daños y muerte de las células del anfitrión.⁶⁹

Morfología. Las infecciones por *Shigella* son más prominentes en el colon izquierdo, pero el ileon también puede verse afectado, lo que posiblemente refleja la abundancia de células M en la cúpula epitelial sobre las placas de Peyer. La mucosa es hemorrágica y está ulcerada y puede haber pseudomembranas. La histología de los casos iniciales es similar a la de otras colitis autolimitadas, como las colitis por *Campylobacter*, pero por el tropismo por las células M pueden verse úlceras de aspecto aftoso similares a las que se observan en la enfermedad de Crohn. La posibilidad de confundir el cuadro con una enfermedad intestinal inflamatoria crónica es significativa, en particular en presencia de distorsión de la arquitectura de las criptas.

Características clínicas. Después de un período de incubación de tan sólo 4 días, *Shigella* causa una enfermedad autolimitada que se caracteriza por 6 días de diarrea, fiebre y dolor abdominal. La diarrea acuosa progresa inicialmente a una fase disenterica en el 50% de los casos y los síntomas constitucionales pueden persistir hasta 1 mes. La presentación subaguda que se presenta en una minoría de

adultos se caracteriza por varias semanas de una diarrea que aparece y desaparece y puede parecerse a una colitis ulcerosa de nueva aparición.⁶⁸ Aunque la duración es típicamente más corta en los niños, la intensidad es a menudo mucho mayor. La confirmación de la infección requiere el coprocultivo.

Las complicaciones de la infección por *Shigella* son infrecuentes e incluyen el *síndrome de Reiter*, una tríada de artritis estéril, uretritis y conjuntivitis que afecta preferentemente a varones HLA-B27 positivos entre 20 y 40 años de edad. El síndrome hemolítico-urémico, que se asocia típicamente a *E. coli enterohemorrágica* (EHEC), también puede presentarse después de la infección con *S. dysenteriae* serotipo 1 que segrega la toxina Shiga,⁶⁹⁻⁷¹ sólo las shigellas que segregan la toxina se asocian al síndrome hemolítico-urémico (v. capítulo 20). El tratamiento con antibióticos acorta la evolución clínica y reduce el plazo en el que se diseminan los microorganismos a través de las heces, pero los medicamentos antidiarreicos están contraindicados porque prolongan los síntomas y retrasan la eliminación de *Shigella*.

SALMONELOSIS

Salmonella, que se clasifica dentro de la familia de bacilos gramnegativos Enterobacteriaceae, se dividen en *Salmonella typhi*, el agente causante de la fiebre tifoidea (que se comenta en la sección siguiente) y *Salmonella* no tifoidea. La infección por *Salmonella* no tifoidea se debe normalmente a *S. enteritidis*. Cada año se producen más de 1 millón de casos en EE. UU. y la prevalencia es incluso mayor en otros países. La infección es más frecuente en niños pequeños y ancianos, con una incidencia máxima en verano y otoño. La transmisión se produce normalmente a través de alimentos contaminados, en particular de la carne, aves, huevos y leche crudos o mal cocinados.

Patogenia. Se necesitan muy pocas salmonellas viables para causar la infección y la ausencia de ácido gástrico, como en sujetos con gastritis atrófica o con tratamiento supresor del ácido, reduce aún más el inóculo necesario. *Salmonella* posee unos genes de virulencia que codifican un sistema de secreción de tipo III capaz de transferir las proteínas bacterianas a las células M y enterocitos. Las proteínas transferidas activan las Rho GTPasas de la célula anfitrión, lo que desencadena el reordenamiento de actina y la captación y el crecimiento de las bacterias dentro de los fagosomas. Además, la *flagelina*, la proteína del núcleo de los flagelos bacterianos, activa el receptor TLR5 en las células anfitrión y aumenta la respuesta inflamatoria local.⁷² De igual modo, los *lipopolisacáridos* bacterianos activan el receptor TLR4, aunque algunas cepas de *Salmonella* expresan un factor de virulencia que impide esta última activación. *Salmonella* también segrega una molécula que induce la liberación epitelial de una hepxilina eicosanoide A3, lo que atrae a los neutrófilos hacia la luz intestinal y potencia el daño de la mucosa.⁷³ Las respuestas inmunitarias T_H17 limitan la infección en el colon.

Morfología. Las características macro y microscópicas de la enteritis por *Salmonella* son inespecíficas y similares a la de una colitis aguda autolimitada por *Campylobacter* o *Shigella*. El cultivo de heces es esencial para el diagnóstico.

Características clínicas. Las infecciones por *Salmonella* son clínicamente indistinguibles de las causadas por otros patógenos entéricos y los síntomas varían desde heces sueltas a diarrea profusa tipo cólera o disentería. La fiebre se resuelve en 2 días, pero la diarrea puede persistir durante una semana y los microorganismos se pue-

den diseminar por las heces durante varias semanas tras la resolución del cuadro. En la mayoría de los casos no se recomienda el tratamiento con antibióticos, ya que puede prolongar el estado de portador o incluso causar una recidiva y no acorta siempre la duración de la diarrea.⁷⁴ La mayoría de las infecciones por *Salmonella* son autolimitadas, pero también pueden ser mortales. El riesgo de enfermedad grave y complicaciones aumenta en pacientes con procesos malignos, inmunosupresión, alcoholismo, disfunción cardiovascular, enfermedad falciforme y anemia hemolítica.

FIEBRE TIFOIDEA

La fiebre tifoidea, que también se denomina *fiebre entérica*, se debe a la infección por *Salmonella typhi* y *Salmonella paratyphi*. Afecta a 30 millones de personas en todo el mundo cada año. La mayoría de los casos que se producen en países endémicos se debe a *S. typhi*, mientras que la infección por *S. paratyphi* es más frecuente entre los turistas,⁷⁵ quizás porque estos últimos tienden a vacunarse frente a *S. typhi* (no hay vacunas eficaces frente a *S. paratyphi*). En las áreas endémicas se afectan principalmente los niños y adolescentes, pero no hay preferencias de edad en los países desarrollados. La infección se asocia principalmente a viajes a India, México, Filipinas, Pakistán, El Salvador y Haití.⁷⁶ Al igual que sucede con la *Shigella*, el hombre es el único reservorio para *S. typhi* y *S. paratyphi* y la transmisión se produce de persona a persona o a través de alimentos o agua contaminados. La colonización de la vesícula biliar por *S. typhi* o *S. paratyphi* se asocia a litiasis biliar y al estado de portador crónico.

Patogenia. *S. typhi* puede sobrevivir en el ácido gástrico y, una vez en el intestino delgado, es captada por las células M, a las que invade. A continuación, los microorganismos son engullidos por las células mononucleadas en el tejido linfático subyacente. A diferencia de *S. enteritidis*, *S. typhi* puede diseminarse desde allí a través de los vasos linfáticos y sanguíneos, provocando la hiperplasia reactiva de los fagocitos y tejidos linfáticos de todo el cuerpo.

Morfología. La infección provoca el aumento de tamaño de las placas de Peyer en el íleon terminal, formando elevaciones muy bien delimitadas a modo de mesetas de hasta 8 cm de diámetro. Los ganglios linfáticos de drenaje mesentérico también están aumentados de tamaño. Los neutrófilos se acumulan dentro de la lámina propia superficial y los macrófagos que contienen bacterias, eritrocitos y restos de células nucleadas se mezclan con los linfocitos y las células plasmáticas en la lámina propia. La dispersión por la mucosa da lugar a **úlceras ovaladas orientadas siguiendo el eje ileal** y pueden ser perforantes. Los ganglios linfáticos de drenaje también pueden albergar microorganismos y aumentan de tamaño debido a la acumulación de fagocitos.

El bazo está aumentado de tamaño y es blando, con una pulpa uniformemente roja pálida, marcas de folículos obliterados e hiperplasia fagocítica prominente. El hígado muestra focos pequeños y dispersos aleatoriamente de necrosis parenquimatosa en los cuales los hepatocitos se sustituyen por agregados de macrófagos, que se denominan **nódulos tifoideos**, que también pueden aparecer en la médula ósea y los ganglios linfáticos.

Características clínicas. Los pacientes presentan anorexia, dolor abdominal, distensión, náuseas, vómitos y diarrea sanguinolenta

seguidos por una breve fase asintomática que da paso a la bacteriemia y fiebre con síntomas gripales.⁷⁷ Los hemocultivos son positivos en más del 90% de los sujetos afectados durante la fase febril, lo que puede dar pie al tratamiento antibiótico y prevenir una mayor progresión de la enfermedad.⁷⁶ En los pacientes que no reciben tratamiento, después de la fase febril se produce un período de hasta 2 semanas de fiebre alta mantenida y sensibilidad abdominal que puede simular una apendicitis. Se ven *manchas rojas*, pequeñas lesiones maculopapulosas eritematosas, en el tórax y abdomen.⁷⁷ Los síntomas desaparecen después de varias semanas en los casos que sobreviven, aunque la enfermedad puede recaer.⁷⁷ La diseminación sistémica causa *complicaciones extraintestinales* como encefalopatía, meningitis, convulsiones, endocarditis, miocarditis, neumonía y colestitis. Los pacientes con enfermedad de células falciformes son particularmente sensibles a la osteomielitis por *Salmonella*.

YERSINIA

Hay tres especies de *Yersinia* que son patógenas en el hombre. *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* provocan enfermedad digestiva y se comentan a continuación, mientras que *Y. pestis*, el agente de la peste neumónica y bubónica, se comenta en el capítulo 8. Las infecciones digestivas por *Yersinia* son más frecuentes en Europa que en Norteamérica y están relacionadas principalmente con la ingestión de cerdo, leche cruda y agua contaminada. *Y. enterocolitica* es mucho más frecuente que *Y. pseudotuberculosis* y sus infecciones tienden a agregarse en invierno, posiblemente en relación con alimentos mal cocinados servidos en las reuniones festivas.

Patogenia. *Yersinia* invade las células M y usa las proteínas de adherencia bacteriana, *adhesinas*, para unirse a las integrinas $\beta 1$ de la célula anfitrión. Un islote de patogenia codifica un sistema de captación de hierro que media en su captación y transporte. Se han observado sistemas similares de transporte de hierro en *E. coli*, *Klebsiella*, *Salmonella* y enterobacterias. El hierro potencia la virulencia de *Yersinia* y estimula la diseminación sistémica, explicando por qué los sujetos con anemia hemolítica o hemocromatosis tienen más probabilidades de desarrollar sepsis y corren un riesgo mayor de muerte.⁷⁸

Morfología. Las infecciones por *Yersinia* afectan preferentemente al íleon, el apéndice y el colon derecho (fig. 17-28B). Los microorganismos se multiplican en el compartimento extracelular en el tejido linfóide, provocando la aparición de **adenopatías** regionales e **hiperplasia de las placas de Peyer**, y engrosamiento de la pared intestinal.⁷⁹ La mucosa que recubre el tejido linfóide puede volverse hemorrágica y aftosa, con úlceras, infiltrado de neutrófilos (v. fig. 17-28B) y granulomas, lo que aumenta la posibilidad de confusión diagnóstica con la enfermedad de Crohn.

Características clínicas. Las personas infectadas por *Yersinia* acuden con dolor abdominal, pero también puede aparecer fiebre y diarrea. Es frecuente encontrar náuseas, vómitos y sensibilidad abdominal y la invasión de las placas de Peyer con la consiguiente afectación de los linfáticos regionales puede simular una apendicitis aguda en adolescentes y adultos jóvenes. La enteritis y la colitis predominan en los niños más pequeños. También son frecuentes los *síntomas extraintestinales de faringitis, artralgias y eritema nudoso*. *Yersinia* se puede detectar en los coprocultivos en un agar selectivo para *Yersinia* o, en caso de enfermedad extraintestinal, mediante

cultivos de ganglios linfáticos o hemocultivos.⁸⁰ Se han descrito complicaciones postinfecciosas, como artritis séptica, síndrome de Reiter, miocarditis, glomerulonefritis y tiroiditis.

ESCHERICHIA COLI

Escherichia coli son bacilos gramnegativos que colonizan el tubo digestivo sano. La mayoría no son patógenos, pero un subgrupo puede causar enfermedad en el hombre. Estos últimos microorganismos se clasifican según su morfología, mecanismo de patogenia y comportamiento *in vitro*. Los subgrupos de mayor relevancia clínica son *E. coli* enterotoxigénica (ETEC), *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC) y *E. coli* enteroagregante (EAEC).

E. coli enterotoxigénica. Los microorganismos ETEC son la causa principal de la diarrea del turista y se diseminan mediante alimentos o agua contaminados. La infección es frecuente en las regiones subdesarrolladas y los niños menores de 2 años de edad son particularmente susceptibles. Los ETEC producen una toxina termolábil (TL) y una toxina termoestable (TE) y ambas inducen la secreción de cloruro y agua a la vez que inhiben la absorción intestinal de líquido. La toxina TL es similar a la toxina del cólera y activa la adenilato ciclasa, dando lugar al aumento del AMPc intracelular que, a su vez, estimula la secreción de cloruro y, simultáneamente, inhibe su absorción. La toxina TE, que guarda homología con la proteína reguladora de mamíferos guanilina, se une a la guanilato ciclasa y aumenta el GMPc intracelular con los efectos resultantes en el transporte que son similares a los producidos por la toxina TL. Como el cólera, la histopatología inducida por la infección por ETEC es escasa. Los síntomas clínicos consisten en diarrea secretora no inflamatoria, deshidratación y, en los casos más graves, shock.

E. coli enterohemorrágico. Los EHEC se clasifican como *E. coli* serotipos O157:H7 y no O157:H7. Los grandes brotes de *E. coli* O157:H7 en los países desarrollados se han asociado al consumo de carne picada de vaca mal cocinada, a veces en establecimientos de comida rápida. La leche y las verduras contaminadas también son vehículos de la infección. Ambos serotipos O157:H7 y no O157:H7 producen toxinas tipo Shiga y, por tanto, su morfología (fig. 17-28C) y los síntomas clínicos son similares a los de *S. dysenteriae*. Las cepas O157:H7 de EHEC tienen más probabilidades que los serotipos no O157:H7 de causar grandes brotes, diarrea sanguinolenta y síndrome hemolítico urémico.

E. coli enteroinvasiva. Los microorganismos EIEC son bacteriológicamente similares a *Shigella* y se transmiten a través de los alimentos, el agua o el contacto persona-a-persona. Aunque los EIEC no producen toxinas, invaden las células epiteliales y causan un cuadro inespecífico de colitis aguda autolimitada (v. fig. 17-28D). Las infecciones por EIEC son más frecuentes entre los niños pequeños en los países en desarrollo y, en ocasiones, se asocian a brotes en países desarrollados.

E. coli enteroagregante. Los microorganismos EAEC se identificaron por su patrón exclusivo de adherencia a las células epiteliales. En la actualidad, se sabe que esos microorganismos son causa de diarrea en los niños y adultos en los países desarrollados y también en desarrollo. También pueden ser causa de la diarrea del turista.⁸¹ Los EAEC se unen a los enterocitos mediante *fimbrias de adherencia* con la ayuda de una *dispersina*, una proteína de la superficie bacteriana que neutraliza la carga negativa de superficie de los lipopolisacáridos. Aunque las bacterias producen enterotoxinas relacionadas con la enterotoxina *Shigella* y la toxina TE de ETEC, el daño histológico es mínimo y las lesiones características de adherencia sólo son visibles en el microscopio electrónico.⁸² Los microorganismos EAEC causan diarrea no sanguinolenta que se puede prolongar en sujetos con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida).

COLITIS SEUDOMEMBRANOSA

La colitis pseudomembranosa, causada normalmente por *Clostridium*, también se conoce como colitis asociada a antibióticos o diarrea asociada a antibióticos. Estos últimos términos se aplican a la diarrea que aparece durante o después de un ciclo de antibióticos y que se debe a *C. difficile* pero también a *Salmonella*, *C. perfringens* tipo A o *Staphylococcus aureus*. Estos dos últimos microorganismos producen enterotoxinas y son agentes habituales de la toxoinfección alimentaria.

Patogenia. Es probable que la alteración de la flora colónica normal por los antibióticos permita el sobrecrecimiento de *C. difficile*. Aunque prácticamente cualquier antibiótico puede ser el responsable, las cefalosporinas de tercera generación son los implicadas con mayor frecuencia. La inmunosupresión también es un factor predisponente de la colitis por *C. difficile*. Las toxinas liberadas por *C. difficile* provocan la ribosilación de pequeñas GTPasas, como Rho, y provocan la rotura del citoesqueleto epitelial, la pérdida de la barrera de uniones estrechas, la liberación de citocinas y la apoptosis.⁸³ Los mecanismos por los que esos procesos provocan la morfología característica de la colitis pseudomembranosa no se conocen a fondo.

Morfología. La colitis asociada a *C. difficile* plenamente desarrollada se acompaña de la formación de **pseudomembranas** (fig. 17-29A, B), formadas por una capa adherente de células inflamatorias y restos celulares en los lugares de lesión de la mucosa del colon. Aunque las pseudomembranas no son específicas y aparecen en las infecciones isquémicas o necrotizantes, la histopatología de la colitis asociada a *C. difficile* es muy llamativa. El epitelio superficial está desnudo y la lámina propia superficial contiene un infiltrado denso de neutrófilos y trombos de fibrina ocasionales dentro de los capilares. Las criptas que han sufrido daños superficiales están distendidas por un exudado mucopurulento que forma una **erupción que se parece a un volcán** (fig. 17-29C). Esos exudados coalescen hasta formar las pseudomembranas.

Características clínicas. Los factores de riesgo de la colitis asociada a *C. difficile* son la edad avanzada, hospitalización y tratamiento con antibióticos. El microorganismo es particularmente prevalente en hospitales. Hasta el 30% de los adultos hospitalizados están colonizados por *C. difficile* (una tasa diez veces mayor que en la población general), pero la mayoría de los pacientes colonizados no tienen enfermedad. Los sujetos con colitis asociada a *C. difficile* se presentan con fiebre, leucocitosis, dolor abdominal, cólicos, hipoalbuminemia, diarrea acuosa y deshidratación. Pueden verse leucocitos fecales y sangre oculta en heces, aunque la diarrea sanguinolenta macroscópica es rara. El diagnóstico de la colitis asociada a *C. difficile* se establece normalmente por la detección de la toxina de *C. difficile*, y no por el cultivo, y se confirma por una histopatología característica. La administración de metronidazol o vancomicina es el tratamiento más eficaz, pero cada vez es más frecuente encontrar cepas de *C. difficile* resistentes a antibióticos e hipervirulentas.⁸⁴

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple es una rara enfermedad multivisceral crónica que George Hoyt Whipple describió por primera vez como una lipodistrofia intestinal en 1907. Apenas 27 años después el anatomopatólogo recibió el Premio Nobel por su trabajo sobre la anemia

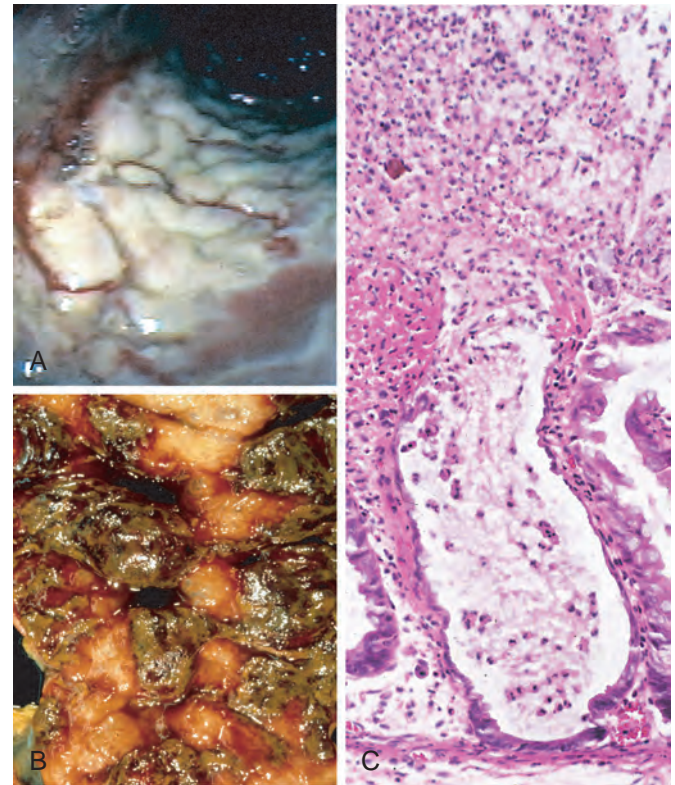


FIGURA 17-29 Colitis por *Clostridium difficile*. **A.** El colon está recubierto por pseudomembranas marronáceas compuestas por neutrófilos, células epiteliales muertas y restos inflamatorios (imagen endoscópica). **B.** Las pseudomembranas se aprecian con facilidad en la exploración macroscópica. **C.** El patrón típico de los neutrófilos que proceden de una cripta es una reminiscencia de la erupción volcánica.

perniciosa. Fue contemporáneo, aunque no familiar, de Allen Oldfather Whipple, el cirujano pionero en la pancreatoduodenectomía.

Patogenia. En la publicación original sobre un caso de Whipple se describía un sujeto con malabsorción, linfadenopatía y artritis de origen desconocido. En el estudio *post mortem* se demostró la presencia de macrófagos espumosos y un gran número de bacilos argirófilos en los ganglios linfáticos, que indicaban que se trataba de una enfermedad infecciosa.⁸⁵ El actinomiceto grampositivo, que recibió el nombre de *Tropheryma whippelii*, que es el responsable de la enfermedad de Whipple, fue identificado mediante PCR en 1992 y finalmente se pudo cultivar en 2000.⁸⁶ Los síntomas clínicos se presentan porque los macrófagos cargados de microorganismos se acumulan en la lámina propia del intestino delgado y los ganglios linfáticos mesentéricos, provocando la obstrucción linfática. En consecuencia, la **diarrea malabsortiva** de la enfermedad de Whipple se debe al **deterioro del transporte linfático**.

Morfología. La característica morfológica de la enfermedad de Whipple es una acumulación densa de **macrófagos espumosos distendidos** en la lámina propia del intestino delgado (fig. 17-30A). Los macrófagos contienen gránulos positivos con el ácido peryódico de Schiff (PAS) y resistentes a la diastasa y representan los lisosomas repletos de bacterias parcialmente digeridas (fig. 17-30B). Los bacilos alargados intactos también se pueden identificar con el microscopio electrónico (fig. 17-30C). En la tuberculosis intestinal se

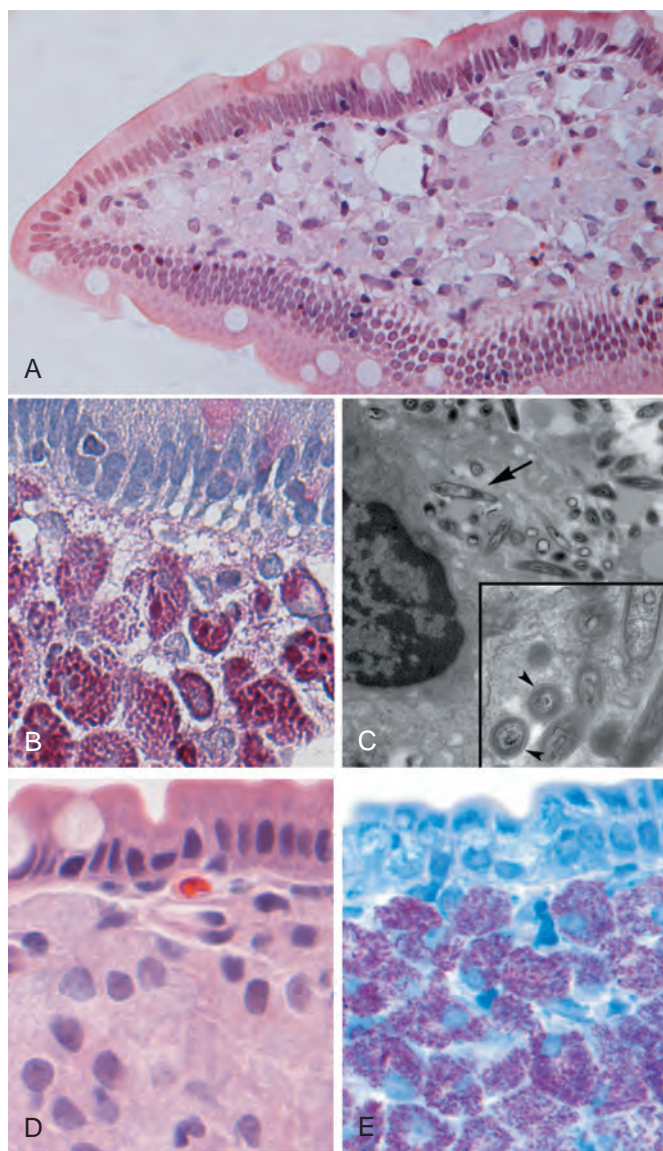


FIGURA 17-30 Enfermedad de Whipple e infección por micobacterias. **A.** Tinción con H-E que muestra el borramiento de la lámina propia normal por una sábana de macrófagos tumefactos. **B.** La tinción con PAS resalta los lisosomas de los macrófagos llenos de bacilos. Obsérvese la tinción positiva de las vacuolas de la mucosa en las células caliciformes supraad-yacentes. **C.** Microfotografía electrónica de un macrófago de la lámina propia que muestra esos bacilos dentro de la célula (*parte superior*) y con un mayor aumento (*detalle*). **D.** La morfología de la infección por micobacterias puede ser similar a la de la enfermedad de Whipple, en particular en el anfitrión inmunocomprometido. Compárese con la imagen de **A**. **E.** Las micobacterias son positivas con tinciones para bacterias acidorresistentes. (**C**, por cortesía de George Kasnic and Dr. William Clapp, University of Florida, Gainesville, FL.)

observa un infiltrado similar de macrófagos espumosos (fig. 17-30D) y en ambos casos los microorganismos son PAS positivos. No obstante, puede usarse la tinción ácido-alcohol resistente para distinguir entre ellos, porque las micobacterias son positivas (fig. 17-30E), pero *T. whippelii*, no.

La **expansión vellosa** causada por el infiltrado denso de macrófagos confiere un aspecto macroscópico aterciopelado a la superficie de la mucosa. La dilatación de los linfáticos y

el depósito de lípidos en la mucosa explican la detección en la endoscopia de placas mucosas blancas o amarillas. En la enfermedad de Whipple, los macrófagos cargados de bacterias se acumulan en los **ganglios linfáticos del mesenterio, las membranas sinoviales de las articulaciones afectadas, las válvulas cardíacas, el cerebro** y otras localizaciones.

La presentación clínica de la enfermedad de Whipple suele consistir en una tríada de *diarrea, pérdida de peso y malabsorción*. Los síntomas extraintestinales, que aparecen meses o años antes de la malabsorción, consisten en artritis, artralgias, fiebre, linfadenopatías y enfermedad neurológica, cardíaca o pulmonar.

Las infecciones micobacterianas se plantean con más detalle en el capítulo 8.

GASTROENTERITIS VÍRICA

La infección sintomática en el hombre se debe a varios grupos de virus. A continuación, se comentan los más frecuentes.

Norovirus. Conocidos anteriormente como *virus tipo Norwalk*, son una causa frecuente de gastroenteritis infecciosa no bacteriana.⁸⁷ Se trata de pequeños virus icosaédricos con un genoma de ARN monocatenario que forma un género dentro de la familia *Caliciviridae*. Los *norovirus* causan aproximadamente la mitad de todos los brotes de gastroenteritis en todo el mundo y es una causa frecuente de gastroenteritis esporádica en los países desarrollados. Los brotes locales están relacionados normalmente con alimentos o agua contaminados, pero la transmisión persona a persona subyace en la mayoría de los casos esporádicos. La infección se disemina con facilidad en colegios, hospitales, residencias y, más recientemente, cruceros. Después de un breve período de incubación, los sujetos afectados desarrollan náuseas, vómitos, diarrea acuosa y dolor abdominal. La morfología de la biopsia es inespecífica. Cuando se detectan, las anomalías son más evidentes en el intestino delgado e incluye el acortamiento leve de las vellosidades, la vacuolización epitelial, pérdida del borde en cepillo de las microvellosidades, hipertrofia de las criptas e infiltrado linfocítico de la lámina propia (fig. 17-31A). La enfermedad es autolimitada.

Rotavirus. Este virus encapsulado con un genoma formado por un ARN dicatenario segmentado infecta a 140 millones de personas y causa 1 millón de muertes cada año, convirtiendo a estos virus en la causa más frecuente de diarrea grave de la infancia y de mortalidad por diarrea en todo el mundo. Los niños entre 6 y 24 meses de edad son los más vulnerables. La protección en los primeros 6 meses de vida parece deberse a la presencia de anticuerpos frente a los rotavirus en la leche materna, mientras que la protección después de los 2 años se debe a la inmunidad que se desarrolla después de la primera infección.⁸⁸ Los brotes en hospitales y centros de día son frecuentes y la infección se disemina con facilidad. El inóculo mínimo estimado es de sólo 10 partículas de virus. El rotavirus infecta y destruye selectivamente los enterocitos maduros en el intestino delgado y la superficie de las vellosidades está repoblada por células secretoras inmaduras. En consecuencia, se pierde la función absorbente y la secreción neta de agua y electrolitos, lo que se complica por la diarrea osmótica debida a la absorción incompleta de los nutrientes. Como los norovirus, los rotavirus tienen un período de incubación breve seguido por varios días de vómitos y diarrea acuosa. Actualmente, se dispone de vacunas y su uso cambiará la epidemiología de esta infección.

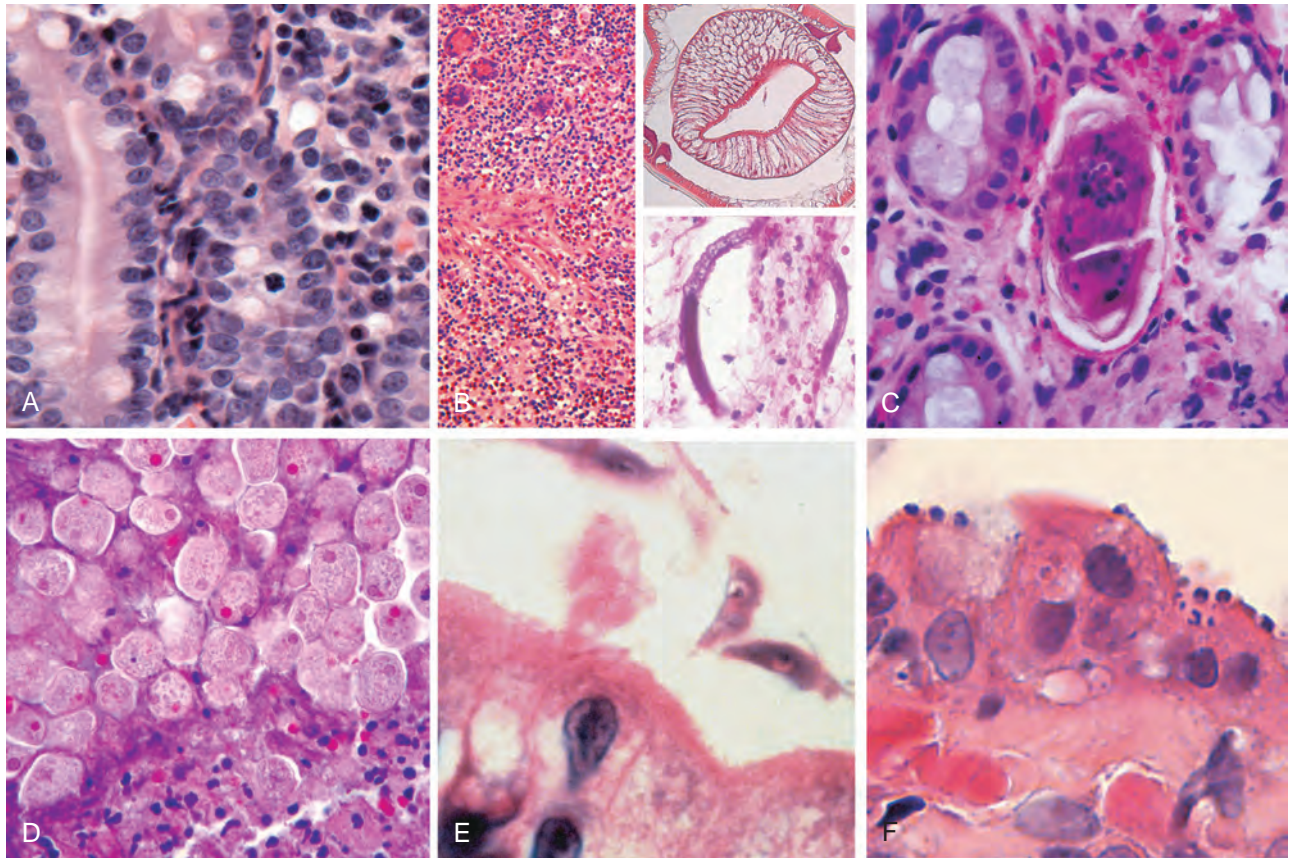


FIGURA 17-31 Enteritis infecciosa. **A.** Las características histológicas de la enteritis vírica consisten en un aumento del número de linfocitos intraepiteliales y en la lámina propia e hipertrofia de la cripta. **B.** Infiltrados eosinófilos difusos en la infección parasitaria. Este caso se debió a *Ascaris* (detalle superior), pero una reacción tisular similar podría deberse a *Strongyloides* (detalle inferior). **C.** La esquistosomiasis induce una reacción inflamatoria ante los huevos atrapados dentro de la lámina propia. **D.** *Entamoeba histolytica* en una muestra de biopsia de colon. Obsérvense algunos microorganismos que ingieren los eritrocitos. **E.** Los microorganismos *Giardia lamblia*, que se presentan en el espacio luminal sobre las vellosidades de aspecto casi normal, se pasan por alto con facilidad. **F.** Los microorganismos *Cryptosporidia* se ven en pequeñas esferas azules que parecen apoyarse en la parte superior del borde en cepillo, pero en realidad están cubiertas por una fina capa de citoplasma de la célula anfitriona.

Adenovirus. Los adenovirus son la segunda causa más frecuente de diarrea en la infancia (después de los rotavirus) y afectan también a los pacientes inmunocomprometidos.⁸⁹ Las muestras de biopsia del intestino delgado pueden mostrar degeneración epitelial pero con mayor frecuencia muestran atrofia inespecífica de las vellosidades e hiperplasia compensadora de la cripta. Las inclusiones víricas nucleares son infrecuentes. La enfermedad se presenta normalmente después de un período de incubación de 1 semana, con síntomas inespecíficos como diarrea, vómitos y dolor abdominal. También puede verse fiebre y pérdida de peso. Los síntomas se resuelven en 10 días.

ENTEROCOLITIS PARASITARIA

Aunque los virus y bacterias son los patógenos entéricos predominantes en EE. UU., la enfermedad parasitaria y las infecciones protozoarias afectan a más de la mitad de la población de todo el mundo con un cuadro crónico o recidivante. El intestino delgado puede albergar hasta 20 especies de parásitos, incluidos nematodos, como los nematelmintos *Ascaris* y *Strongyloides*, uncinarias y oxiuros, cestodos, como platelmintos y tenias, trematodos o duelas y protozoos. Las infecciones parasitarias se comentan en el capítulo 8 y a continuación se comentarán brevemente sólo las que son habituales en el tracto intestinal.

Ascaris lumbricoides. Este nematodo infecta a más de mil millones de personas en todo el mundo, como consecuencia de la contaminación fecal-oral humana. Los huevos ingeridos y las larvas en el intestino penetran en la mucosa intestinal, pero la enfermedad se debe a la migración de las larvas desde la circulación esplácnica hacia la circulación sistémica y crean abscesos hepáticos o neumonitis por *Ascaris*. En este último caso, las larvas migran hacia arriba hacia la tráquea, son deglutidas y vuelven al intestino hasta madurar en gusanos adultos. Las masas de gusanos adultos inducen una reacción inflamatoria rica en eosinófilos (fig. 17-31B) que puede obstruir físicamente el intestino o el árbol biliar. El diagnóstico se establece normalmente por la detección de huevos en las muestras de heces.

Strongyloides. Las larvas de *Strongyloides* viven en suelos contaminados por materia fecal y pueden penetrar en la piel intacta. Migran hasta los pulmones, donde inducen infiltrados inflamatorios y después residen en el intestino mientras maduran hacia los gusanos adultos. A diferencia de otros gusanos intestinales, que requieren una fase de huevos o larvas fuera del hombre, los huevos del *Strongyloides* pueden acumularse en el intestino y liberan larvas que penetran en la mucosa, provocando autoinfección (v. fig. 17-31B). Por lo tanto, la infección por *Strongyloides* persiste de por vida y los sujetos inmunodeprimidos pueden desarrollar una autoinfección abrumadora. *Strongyloides* incita una importante reacción tisular e induce eosinofilia periférica.

***Necator duodenale* y *Ancylostoma duodenale*.** Estas uncinarias infectan a mil millones de personas en todo el mundo y provocan una morbilidad significativa. La infección se inicia con la penetración de las larvas a través de la piel y después de continuar su desarrollo en los pulmones, las larvas migran hasta la tráquea, donde son deglutidas. Una vez que en el duodeno los gusanos se unen a la mucosa, chupan la sangre y se reproducen, lo que provoca numerosas erosiones superficiales, hemorragia focal e infiltrados inflamatorios y, en la infección crónica, anemia ferropénica. El diagnóstico puede establecerse mediante la detección de los huevos en un frotis de heces.

***Enterobius vermicularis*.** También conocidos como oxiuros, estos parásitos infectan a las personas de los países industrializados y en desarrollo. En EE. UU., más de 60 millones de personas tienen oxiuros. Como no invaden los tejidos del anfitrión y viven toda su vida en la luz intestinal, raramente provocan una enfermedad grave. La infección por *E. vermicularis* o enterobiasis tiene lugar principalmente por la vía fecal-oral. Los gusanos adultos que viven en el intestino migran hacia el orificio anal por la noche, donde las hembras depositan los huevos en la mucosa perirrectal. Los huevos causan una intensa irritación. Se produce prurito rectal y perineal y la contaminación de los dedos, lo que favorece la transmisión entre personas. Tanto los huevos como los oxiuros adultos siguen siendo viables fuera del cuerpo y es frecuente la infección repetida. El diagnóstico puede establecerse aplicando una cinta de celofán en la piel perianal con el posterior estudio en el microscopio.

***Trichuris trichiura*.** Los tricocéfalos infectan principalmente a niños pequeños. Al igual que *E. vermicularis*, *Trichuris trichiura* no penetra en la mucosa intestinal y raramente es causa de una enfermedad grave. No obstante, las infecciones graves pueden causar diarrea sanguinolenta y prolapso rectal.

Esquistosomiasis. Cuando está en el intestino, la enfermedad adopta principalmente la forma de gusanos adultos que residen en las venas mesentéricas. Los síntomas de la esquistosomiasis intestinal se deben al atrapamiento de los huevos dentro de la mucosa y submucosa (fig. 17-31C). La reacción inmunitaria resultante es a menudo granulomatosa y provoca hemorragia e incluso obstrucción. En el capítulo 8 se incluyen más detalles.

Cestodos intestinales. Las tres especies principales de cestodos que afectan al hombre son *Difilobothrium latum*, tenia del pescado; *Taenia solium*, tenia del cerdo; e *Hymenolepis nana*, tenia enana. Residen exclusivamente en la luz intestinal y se transmiten por ingestión de pescado, carne o cerdo crudos o poco cocinados que contienen las larvas enquistadas. La liberación de las larvas permite su inserción en la mucosa intestinal a través de su cabeza o escólex. El gusano obtiene sus nutrientes del torrente sanguíneo y crece mediante la formación de segmentos llenos de huevos, que se denominan proglótides. Las personas se infectan normalmente con un único gusano, y como no penetra la mucosa intestinal normalmente no hay eosinofilia periférica. No obstante, la carga de parásitos puede ser escalonada porque los gusanos adultos pueden crecer muchos metros de largo. En las heces se diseminan grandes cantidades de proglótides o huevos sueltos. Los síntomas clínicos consisten en dolor abdominal, diarrea y náuseas. El diagnóstico se establece por el estudio en heces.

***Entamoeba histolytica*.** Este protozoo que causa amebiasis se disemina por transmisión fecal-oral. *E. histolytica* infecta a 500 millones de personas en los países en desarrollo como India, México y Colombia y causa 40 millones de casos de disentería y abscesos hepáticos cada año. Los quistes de *E. histolytica*, que tienen una pared de quitina y cuatro núcleos, son resistentes al ácido gástrico, una característica que les permite atravesar el estómago sin dañarse. Los

quistes colonizan después la superficie epitelial del colon y liberan los trofozoítos, formas ameboides que se reproducen en condiciones anaerobias.

La amebiasis es más frecuente en el ciego y colon ascendente, aunque también pueden estar afectados el colon sigmoide, el recto y el apéndice. La disentería aparece cuando las amebas se unen al epitelio del colon, inducen apoptosis, invaden las criptas y excavan lateralmente la lámina propia. De esta forma, se reclutan los neutrófilos, se crean daños tisulares y se crea una *úlcer con forma de matraz* con un cuello estrecho y una base amplia. El diagnóstico histológico puede ser difícil, ya que las amebas son similares a los macrófagos en su tamaño y aspecto general (fig. 17-31D). Los parásitos pueden penetrar en los vasos espláncnicos y embolizar hacia el hígado para producir abscesos en el 40% de los pacientes con disentería amebiana. Los abscesos hepáticos amebianos, que pueden medir más de 10 cm de diámetro, provocan una reacción inflamatoria escasa en los bordes y un recubrimiento vellosos de fibrina. Los abscesos persisten después de que desaparezca la enfermedad intestinal aguda y raramente llega a los pulmones y al corazón mediante la exploración directa del hígado. Las amebas también se diseminan por el torrente sanguíneo hacia los riñones y el cerebro.

Los sujetos con amebiasis acuden con dolor abdominal, diarrea sanguinolenta o pérdida de peso. En ocasiones se presenta colitis aguda necrotizante y megacolon y en ambos casos se asocia a una mortalidad significativa. Los parásitos carecen de mitocondrias o de enzimas del ciclo de Krebs y, por tanto, son fermentadores obligados de glucosa. Por tanto, el tratamiento más eficaz es metronidazol, que inhibe la enzima piruvato oxidoreductasa, que es necesaria para la fermentación.

***Giardia lamblia*.** Estos microorganismos, también denominados *G. duodenalis* o *G. intestinalis*, fueron descritos inicialmente por Van Leeuwenhoek, el inventor del microscopio, quien describió el patógeno en sus propias heces. Se trata de la *infección parasitaria más frecuente en el hombre*, y se disemina a través del agua o de alimentos contaminados. La infección puede aparecer después de la ingestión de tan sólo 10 quistes. Como los quistes son resistentes al cloro, *Giardia* es endémica en los suministros de agua potable no filtrada. Son frecuentes en torrentes rurales, lo que explica la infección en campistas que los usan como fuente de agua. La infección también puede contagiarse por la vía fecal-oral, y como los quistes son estables pueden ser deglutidos accidentalmente al nadar en aguas contaminadas.

Giardia es un protozoo flagelado que disminuye la expresión de las enzimas en el borde en cepillo, incluida la lactasa, daña las microvellosidades e induce la apoptosis de las células epiteliales del intestino delgado. Las respuestas de la IgA secretora y la IL-6 de la mucosa son importantes para la eliminación de las infecciones por *Giardia* y el cuadro puede ser más grave en sujetos inmunosuprimidos, agammaglobulinémicos o malnutridos.⁹⁰ *Giardia* se escapa de la eliminación inmunitaria mediante la modificación continuada del antígeno mayor de superficie, una proteína variante de superficie, y puede persistir durante meses o años causando síntomas intermitentes.

Los trofozoítos de *Giardia* se pueden identificar en las biopsias de duodeno por su forma de pera característica con dos núcleos de igual tamaño, cada uno de los cuales contiene una copia completa del genoma. A pesar del gran número de trofozoítos, que tienen un perfil falciforme y se unen estrechamente al borde en cepillo de los enterocitos con vellosidades, no hay invasión y la morfología del intestino delgado puede ser normal con microscopio óptico (fig. 17-31E). En caso de infección grave se observan vellosidades achatadas con un número creciente de linfocitos intraepiteliales e infiltrados inflamatorios mixtos en la lámina propia.

La giardiasis puede ser subclínica o acompañarse de diarrea aguda o crónica, malabsorción y pérdida de peso.⁹⁰ La infección se demuestra por la *detección inmunofluorescente de los quistes en heces*. Aunque el tratamiento antimicrobiano oral es eficaz, las recaídas son frecuentes.

Criptosporidios. Igual que *Giardia*, los *criptosporidios* son una causa importante de diarrea en todo el mundo. La criptosporidiosis fue descrita por primera vez en la década de 1980 como causa de *diarrea crónica en pacientes con sida* y en la actualidad se reconoce como causa de enfermedad aguda autolimitada en anfitriones inmunológicamente normales. También causa diarrea del turista y diarrea persistente en residentes de países en desarrollo. Los microorganismos se ven en todo el mundo, con la excepción de la Antártida porque los ovoquistes mueren con el frío. Los ovoquistes son resistentes al cloro y, por tanto, persisten en aguas tratadas, pero no filtradas. *El agua potable contaminada sigue siendo el medio más habitual de transmisión*. El mayor brote documentado, como consecuencia de la purificación incorrecta del agua, tuvo lugar en 1993 en Milwaukee, Wisconsin, y afectó a más de 400.000 personas. Como la giardiasis, la criptosporidiosis puede llegar a las personas que practican deportes acuáticos a través del agua contaminada. La infección transmitida por alimentos es menos frecuente.

Las personas se infectan con varias especies de *Cryptosporidium*, como *C. hominis* y *C. parvum*. Todos ellos siguen el ciclo vital completo con las fases asexual y sexual reproductora en un solo anfitrión. El ovocito enquistado ingerido, de los que bastan 10 unidades para causar una infección sintomática, se activa por el ácido del estómago para producir proteasas que permitan liberar los esporozoítos de los ovoquistes. Los esporozoítos son móviles y tienen unos orgánulos especializados para la inserción en el borde en cepillo de los enterocitos, donde inducen la polimerización con actina que, a su vez, provoca la extensión de la membrana celular epitelial para engullir el parásito y formar una vacuola dentro de las microvellosidades. La malabsorción de sodio, la secreción de cloruro y el aumento de la permeabilidad de las uniones estrechas son los responsables de la diarrea acuosa no sanguinolenta que se produce.

La histología de la mucosa muestra a menudo sólo alteraciones mínimas, pero la criptosporidiosis persistente en los niños se asocia a atrofia de las vellosidades. Una infección importante en pacientes inmunodeprimidos se puede asociar a atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas e infiltrados inflamatorios variables. Aunque el esporozoíto es intracelular a través del microscopio óptico parece que se asienta en la parte superior de la membrana apical epitelial (fig. 17-31F). Los microorganismos están típicamente más concentrados en el íleon terminal y colon proximal, pero puede aparecer en todo el intestino, vías biliares e incluso vías respiratorias de los anfitriones inmunodeprimidos. El diagnóstico se basa en el hallazgo de los ovoquistes en heces.

Síndrome del intestino irritable

El síndrome del intestino irritable (SII) se caracteriza por dolor abdominal crónico recidivante, distensión y cambios en los hábitos intestinales.⁹¹ A pesar de unos síntomas claramente manifestos, la evaluación macro y microscópica es normal en la mayoría de los pacientes afectados. Por tanto, el diagnóstico depende de los síntomas clínicos.

Patogenia. La patogenia del SII sigue siendo poco conocida, aunque está clara la interrelación entre los factores estresantes psicológicos, la dieta y la motilidad digestiva anormal. Los datos que demuestran trastornos de la motilidad intestinal y la función sen-

sorial entérica indican que el deterioro de la señalización en el eje cerebro-intestino contribuye a este SII. En un pequeño subgrupo de pacientes con SII, los sujetos relacionan el inicio con un brote de gastroenteritis infecciosa, lo que indica una contribución inmunitaria o neuroinmunitaria.

Características clínicas. La prevalencia máxima de SII se sitúa entre los 20 y los 40 años de edad y existe un predominio significativo en las mujeres. La variabilidad de los criterios diagnósticos dificulta establecer la incidencia, pero la mayoría de los autores refiere una *prevalencia en los países desarrollados entre el 5 y el 10%*. El SII se diagnostica en estos momentos usando criterios clínicos que requieren la aparición de dolor abdominal o molestias al menos 3 días al mes durante 3 meses, mejoría con la defecación y cambios en la frecuencia o forma de las heces. Muchos sujetos también refieren fibromialgia u otros trastornos de dolor crónico, hipersensibilidad visceral, lumbalgia, cefalea, síntomas urinarios, dispareunia, letargo y depresión. En los casos que tienen diarrea, *se debe excluir la presencia de colitis microscópica, enfermedad celíaca, giardiasis, intolerancia a la lactosa, sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado, malabsorción de sales biliares, cáncer de colon y enfermedad intestinal inflamatoria* (si bien el SII es frecuente en los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria). El SII no se asocia a secuelas a largo plazo, pero los pacientes afectados pueden sufrir una cirugía abdominal innecesaria debido al dolor crónico y al compromiso de su funcionalidad social. El pronóstico del SII está estrechamente relacionado con la duración de los síntomas, correlacionándose una duración mayor del cuadro con la menor probabilidad de mejoría. El mantenimiento de los factores estresantes vitales también reduce las posibilidades de resolución de los síntomas. Coherentemente con la incertidumbre de los mecanismos de la enfermedad, se utilizan diversos tratamientos como psicoterapia, suplementos de fibra alimentaria, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, probióticos y antibióticos. Además, el tratamiento con un agonista del canal de cloruro puede ser beneficioso en un subgrupo de pacientes cuya manifestación primaria es el estreñimiento.

Enfermedad intestinal inflamatoria

La *enfermedad intestinal inflamatoria* (EII) es una afección crónica que se presenta como consecuencia de la activación inmunitaria inadecuada de la mucosa. Los dos trastornos que se incluyen dentro de las EII son la *enfermedad de Crohn* y la *colitis ulcerosa*. Las descripciones de ambas entidades datan de la antigüedad y del siglo XVI, al menos, respectivamente, aunque se necesitaron las técnicas bacteriológicas modernas para excluir las etiologías infecciosas convencionales en ambas enfermedades.⁹² Sin embargo, como comentaremos más adelante, es probable que las bacterias comensales presentes normalmente en la luz intestinal estén implicadas en la patogenia de la EII.

La distinción entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn se basa, en gran medida, en la distribución de los territorios afectados (fig. 17-32) y en la expresión morfológica de la enfermedad (tabla 17-8) en ellos. *La colitis ulcerosa es una enfermedad inflamatoria ulcerante grave que se limita al colon y recto y que se extiende sólo hasta la mucosa y submucosa. Por el contrario, la enfermedad de Crohn, que también se ha denominado enteritis regional (por la frecuente afectación ileal), puede afectar a cualquier área del tubo digestivo y es típicamente transmural*.

Epidemiología. Tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa son más frecuentes en mujeres y se presentan en la adoles-

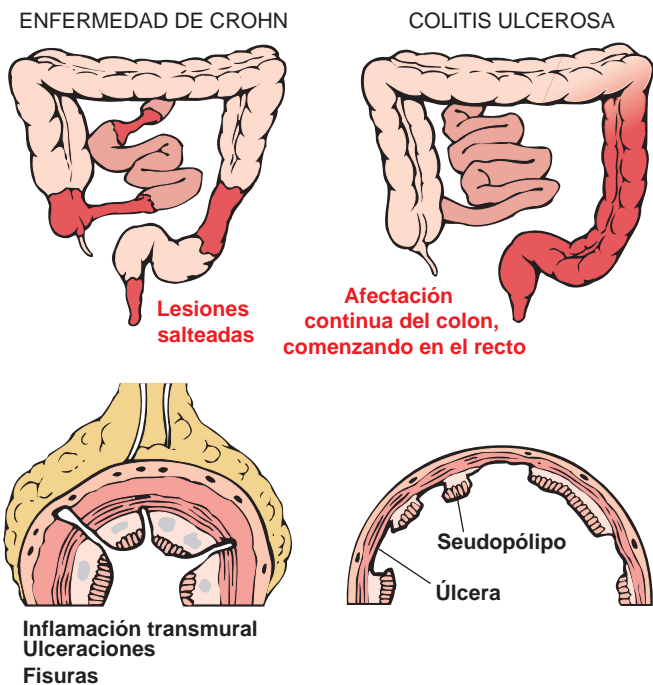


FIGURA 17-32 Distribución de las lesiones en la enfermedad intestinal inflamatoria. La distinción entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa se basa principalmente en su morfología.

cencia y principio de la tercera década. En los países industrializados occidentales, la EII es más frecuente entre los sujetos de raza blanca, mientras que en EE. UU. es entre 3 y 5 veces más frecuente en los judíos procedentes de la Europa del Este (asquenazíes). Esta última prevalencia parece deberse a factores genéticos, como veremos a continuación. La distribución geográfica de la EII es muy variable, pero es más frecuente en Norteamérica, norte de Europa y Australia. Sin embargo, la incidencia de la EII en todo el mundo está en aumento y cada vez es más frecuente en regiones como África, Sudamérica y Asia, donde la prevalencia era históricamente baja. La *hipótesis de la higiene* sugiere que este aumento de la incidencia puede estar relacionado con las mejores condiciones de almacenamiento de los alimentos y su menor contaminación. Según esta hipótesis, la menor frecuencia de infecciones entéricas ha dado lugar al desarrollo inadecuado de normativas legales que limitan las respuestas inmunitarias de la mucosa, permitiendo que los patógenos que provocarían una enfermedad autolimitada desencadenen respuestas inmunitarias excesivas y la enfermedad inflamatoria crónica en anfitriones sensibles. Aunque carecemos de muchos datos que apoyen esta hipótesis, la observación de que la infección por helmintos, que es endémica en regiones en las que la prevalencia de la EII es baja, puede prevenir el desarrollo de la EII en los modelos de animales y reducir la enfermedad en algunos casos apoya esta idea. La observación de que un episodio de gastroenteritis infecciosa aguda precede el inicio de la EII en algunos sujetos, también es compatible con la hipótesis de la higiene.

Patogenia. La EII es un *trastorno idiopático* y se están empezando a comprender los procesos responsables. Aunque se ha descrito cierta asociación epidemiológica de la EII con la autoinmunidad, ni la enfermedad de Crohn ni la colitis ulcerosa parecen ser enfermedades autoinmunitarias. Por el contrario, *la mayoría de los investigadores creen que las dos enfermedades son consecuencia de una combinación de defectos en las interacciones del anfitrión con los microbios intestinales, disfunción epitelial intestinal y respuestas inmunitarias aberrantes de la mucosa*. Esta idea se apoya en estudios epidemiológicos,

genéticos y clínicos, así como en datos obtenidos en modelos analíticos de EII (fig. 17-33).

- **Genética.** Los factores genéticos contribuyen a la EII.⁹³ El riesgo de la enfermedad aumenta cuando existe un miembro de la familia afectado y, en la enfermedad de Crohn, la tasa de concordancia de los gemelos monocigóticos se acerca al 50%. Los mismos factores también contribuyen al fenotipo de la enfermedad, porque los gemelos afectados por la enfermedad de Crohn suelen desarrollar la enfermedad en un intervalo de 2 años y la presentan en regiones similares del tubo digestivo. La concordancia de los gemelos monocigóticos en la colitis ulcerosa es sólo del 16%, lo que indica que los factores genéticos son menos dominantes que en la enfermedad de Crohn. La concordancia de los gemelos dicigóticos es inferior al 10% para la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Los análisis de ligamiento molecular de las familias afectadas han identificado los genes *NOD2* (dominio 2 de oligomerización de la unión a nucleótidos) como un gen de susceptibilidad de la enfermedad de Crohn. Los polimorfismos específicos *NOD2* confieren un incremento de al menos cuatro veces del riesgo de enfermedad de Crohn entre los sujetos de raza blanca de ascendencia europea. El *NOD2* codifica una proteína que se une a los peptidoglucanos bacterianos intracelulares y, ulteriormente, activa el NF-κB. Se ha propuesto que las variantes de *NOD2* asociadas a la enfermedad reconocen y combaten peor los microbios luminales, que entonces pueden entrar en la lámina propia y activan las reacciones inflamatorias. Otros datos indican que el *NOD2* regula las respuestas inmunitarias para prevenir la activación excesiva por

TABLA 17-8 Características diferenciales entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa

Característica	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
MACROSCÓPICAS		
Región intestinal	Íleon ± colon	Sólo colon
Distribución	Lesiones salteadas	Difusas
Estenosis	Sí	Rara
Aspecto de la pared	Grueso	Fino
MICROSCÓPICAS		
Inflamación	Transmural	Limitada a la mucosa
Seudopólipos	Moderados	Importantes
Úlceras	Profundas, como cuchillos	Superficiales, de base ancha
Reacción linfoide	Importante	Moderada
Fibrosis	Importante	Leve o ausente
Serositis	Importante	Leve o ausente
Granulomas	Sí (~35%)	No
Fístulas o senos	Sí	No
CLÍNICAS		
Fístula perianal	Sí (en la enfermedad del colon)	No
Malabsorción de grasas y vitaminas	Sí	No
Potencial maligno	Con afectación del colon	Sí
Recaídas después de la cirugía	Frecuente	No
Megacolon tóxico	No	Sí

Nota: Todas las características pueden no estar presentes en el mismo caso.

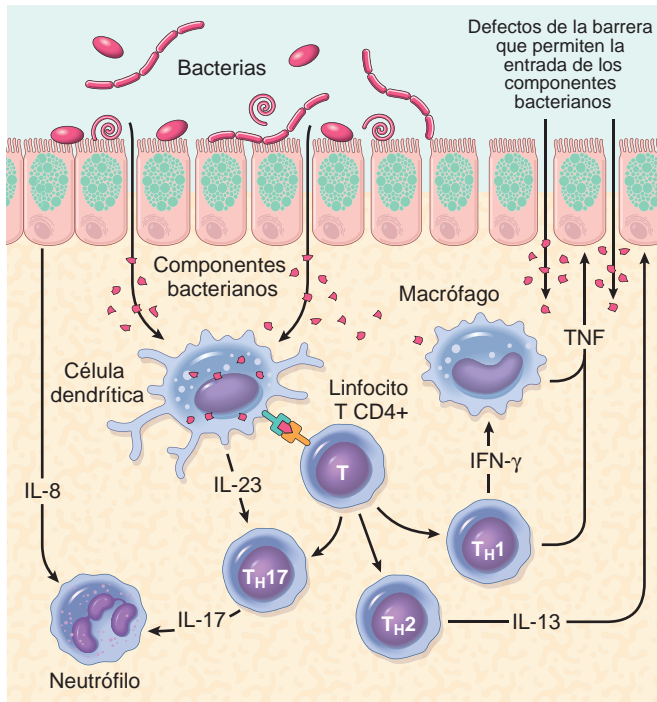


FIGURA 17-33 Modelo de la patogénia de la enfermedad intestinal inflamatoria. Se muestran algunos aspectos de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa.

microbios luminales. Sea cual sea el mecanismo por el cual los polimorfismos del *NOD2* contribuyen a la patogénia de la enfermedad de Crohn, hay que recordar que menos del 10% de los sujetos portadores de mutaciones *NOD2* desarrolla la enfermedad. Además, las mutaciones *NOD2* son infrecuentes en pacientes africanos y asiáticos con enfermedad de Crohn. Por tanto, la señalización *NOD2* defectuosa sólo es uno de los muchos factores genéticos que contribuyen a la patogénia de la enfermedad de Crohn.

Más recientemente, en la búsqueda de genes asociados a la EII se han usado estudios de asociación de todo el genoma (o GWAS) para evaluar los polimorfismos de nucleótidos simples, como se describe en el capítulo 5.⁹⁴ El número de genes identificados por los GWAS aumenta con rapidez (ya se han descrito más de 30), pero junto al *NOD2* hay dos genes relacionados con la enfermedad de Crohn de interés particular, denominados *ATG16L1* (similar a 16 relacionado con la autofagia), una parte de la vía del autofagosome que es fundamental para las respuestas de la célula anfitrión ante las bacterias intracelulares y, quizás, para la homeostasis epitelial, e *IRGM* (GTPasa M relacionada con la inmunidad), que también participa en la autofagia y la eliminación de las bacterias intracelulares. Los genes *NOD2*, *ATG16L1* e *IRGM* se expresan en muchos tipos de células, y sus funciones en la enfermedad de Crohn aún están pendientes de definir. No obstante, al igual que el *NOD2*, el *ATG16L1* y el *IRGM* están relacionados con el reconocimiento y la respuesta a los patógenos intracelulares, lo que apoya la hipótesis de que las reacciones inmunitarias inapropiadas ante las bacterias luminales son un componente importante de la patogénia de la EII. Ninguno de esos genes se asocia a la colitis ulcerosa, si bien hay algunos polimorfismos del receptor IL-23 que son protectores tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa (que se comenta más adelante).⁹

- **Respuestas inmunitarias de la mucosa.** Aunque aún se están descifrando los mecanismos por los cuales la inmunidad de la mucosa contribuye a la patogénia de la colitis ulcerosa y de la

enfermedad de Crohn, la inmunosupresión sigue siendo el pilar del tratamiento de la EII. La polarización de los linfocitos T cooperadores hacia el tipo T_H1 (v. capítulo 6) es un proceso de sobra conocido en la enfermedad de Crohn y los datos que van apareciendo indican que los linfocitos T_H17 también contribuyen a la patogénia de la enfermedad. De acuerdo con esta hipótesis, algunos polimorfismos del receptor IL-23 confieren protección frente a la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.⁹⁵ La IL-23 está implicada en el desarrollo y mantenimiento de las células T_H17 , lo que indica que los polimorfismos protectores del receptor de la IL-23 atenúan las respuestas proinflamatorias T_H17 en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Según algunos datos, la colitis ulcerosa es una enfermedad mediada por células T_H2 , lo que concuerda con la observación del aumento de IL-13 en la mucosa de pacientes con esta enfermedad. No obstante, la protección conseguida por los polimorfismos del receptor de la IL-23 y la efectividad del tratamiento anti-TNF en algunos pacientes con colitis ulcerosa parece apoyar la participación de las células T_H1 y T_H17 . En una publicación reciente que relacionaba los polimorfismos cercanos al gen *IL-10* con la colitis ulcerosa, pero no con la enfermedad de Crohn, se resalta aún más la importancia de las señales inmunorreguladoras en la patogénia de la EII.⁹⁶ En conjunto, es probable que alguna combinación de las alteraciones que activan la inmunidad y suprimen la inmunorregulación en la mucosa contribuya al desarrollo de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. En la actualidad se está estudiando mucho la participación relativa de la inmunidad innata y adaptativa.

- **Defectos epiteliales.** Se han descrito varios defectos epiteliales en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa. Así, se describen defectos de la función barrera de las uniones estrechas en el epitelio intestinal en los pacientes con enfermedad de Crohn y en un subgrupo de sus familiares de primer grado sanos.⁹⁷ En pacientes con enfermedad de Crohn y sus familiares, esta disfunción de la barrera se asocia a polimorfismos *NOD2*⁹⁸ y en los modelos experimentales se demuestra que la disfunción de la barrera activa la inmunidad congénita y adquirida de la mucosa y sensibiliza a los sujetos frente a la enfermedad.⁹⁹ Además, la mutación del transportador de cationes orgánicos *SLC22A4* en la enfermedad de Crohn indica que también los defectos del transporte transepitelial pueden guardar relación con la patogénia de la EII. También contribuyen los defectos de la barrera extracelular formada por la mucina segregada.¹⁰⁰ Es interesante que los polimorfismos en el gen *ECM1* (proteína 1 de matriz extracelular), que inhibe la metaloproteínasa de matriz 9, se asocian a la colitis ulcerosa, pero no a la enfermedad de Crohn.¹⁰¹ Aunque no sabemos qué relevancia patogénica tienen las mutaciones del *ECM1*, es notable que la inhibición de la metaloproteínasa de matriz 9 reduzca la gravedad de la colitis en modelos experimentales. Por último, los gránulos de las células de Paneth, que contienen péptidos antibacterianos denominados defensinas, son anormales en los pacientes con enfermedad de Crohn portadores de mutaciones *ATG16L1*,¹⁰² lo que indica que la función antimicrobiana epitelial defectuosa contribuye a la EII. Por tanto, aunque los detalles están mal definidos y, probablemente, sean diferentes entre la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, la alteración de la función epitelial es un componente crítico de la patogénia de la EII.
- **Microbios.** La abundancia de microbios en la luz digestiva es abrumadora, alcanzando hasta 10^{12} microorganismos por mililitro en el colon y el 50% de la masa fecal. En total, esos microorganismos superan en número con mucho a las células del cuerpo humano, lo que significa que, a nivel celular, sólo somos humanos en un 10%. Aunque la composición de esta población microbiana densa tiende

a mantenerse estable a lo largo de muchos años, se puede modificar por la dieta y hay una variación significativa entre sujetos. Además de los microbios luminales, la población microbiana más limitada que habita en la capa mucosa intestinal puede tener un mayor impacto en la salud. A pesar de que cada vez hay más datos de que los microbios intestinales contribuyen a la patogenia de la EII,¹⁰³ su función está pendiente de definir y parece ser diferente en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Por ejemplo, los anticuerpos frente a la proteína bacteriana flagelina se asocian a polimorfismos *NOD2* y también a la aparición de estenosis, perforación y afectación del intestino delgado en pacientes con enfermedad de Crohn, aunque son infrecuentes en la colitis ulcerosa. Además, algunos antibióticos, como metronidazol, son útiles para tratar la enfermedad de Crohn y los antibióticos de amplio espectro pueden prevenir la enfermedad en algunos modelos experimentales de EII.¹⁰⁴ En estudios en curso se ha propuesto que mezclas mal definidas que contienen bacterias probióticas, o beneficiosas, pueden combatir la enfermedad en modelos experimentales y también en algunos pacientes con EII, aunque se desconocen los mecanismos responsables.¹⁰⁵

En un modelo en el que se unifican las funciones de los microbios intestinales, el epitelio y la inmunidad de la mucosa se plantea la existencia de un ciclo en el que el flujo transepitelial de los componentes de las bacterias luminales activa las respuestas inmunitarias congénitas y adquiridas.¹⁰⁶ En un anfitrión genéticamente sensible, la liberación consiguiente de TNF y otras señales de mecanismo inmunitario condicionan un incremento de la permeabilidad de las uniones estrechas epiteliales, lo que causa un nuevo aumento del flujo del material luminal. Esos episodios establecen un ciclo autoperpetuado en el cual un estímulo en cualquier localización puede ser suficiente para iniciar la EII.¹⁰⁷ Aunque este modelo es útil para aumentar nuestros conocimientos sobre la patogenia de la EII, es importante saber que hay varios factores asociados a la enfermedad por motivos desconocidos. Por ejemplo, un episodio de apendicitis se asocia a un menor riesgo de desarrollar colitis ulcerosa. El tabaco también modifica la epidemiología de la EII, pero, paradójicamente, el riesgo de enfermedad de Crohn aumenta por el tabaquismo, mientras que el de la colitis ulcerosa disminuye.

ENFERMEDAD DE CROHN

La enfermedad de Crohn, un epónimo basado en la descripción que hicieron en 1932 Crohn, Ginzburg y Oppenheimer, ha existido durante siglos. El rey Luis XIII de Francia (1601-1643) sufría una diarrea sanguinolenta recidivante, fiebre, abscesos rectales, úlceras de colon e intestino delgado y fístulas que comenzaron a los 20 años de edad, muy probablemente debido a la enfermedad de Crohn.

Morfología. La enfermedad de Crohn puede presentarse en cualquier zona del tubo digestivo, pero las localizaciones más frecuentes afectadas en el momento de la presentación son el **íleon terminal, la válvula ileocecal y el ciego**. La enfermedad está limitada al intestino delgado sólo en el 40% de los casos, el intestino delgado y el colon están afectados en el 30% de los pacientes y el resto sólo tiene afectación del colon. La presencia de múltiples zonas independientes y bien delimitadas de la enfermedad, que provocan **lesiones salteadas**, es característica de la enfermedad de Crohn y ayuda a distinguirlo de la colitis ulcerosa. Las estenosis son frecuentes (fig. 17-34A).

Las lesiones iniciales de la enfermedad de Crohn, las **úlceras aftosas**, progresan y se producen múltiples lesiones coales-

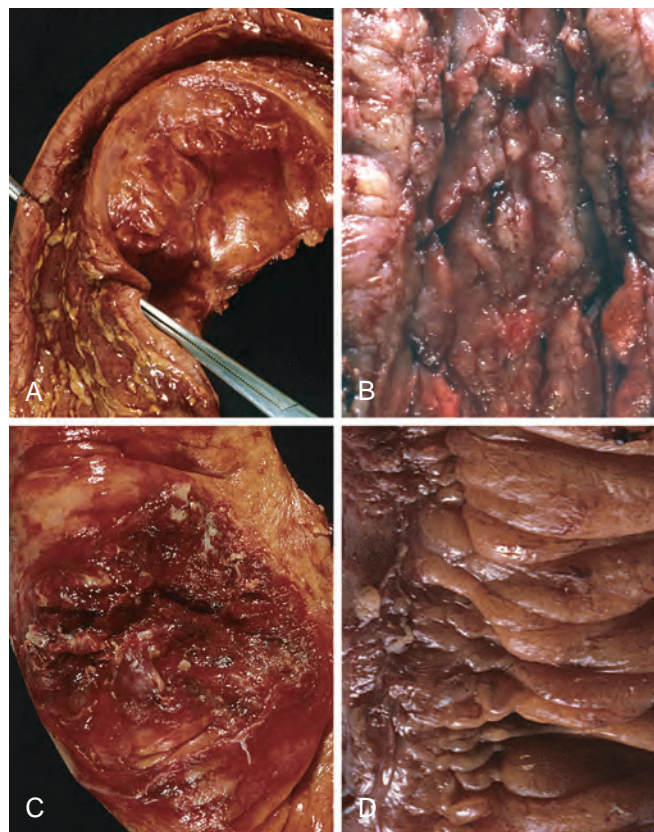


FIGURA 17-34 Aspecto macroscópico de la enfermedad de Crohn. **A.** Estenosis del intestino delgado. **B.** Úlceras lineales en la mucosa y pared intestinal engrosada. **C.** Perforación y serositis asociada. **D.** Grasa serpiginosa.

centes con úlceras elongadas serpiginosas orientadas siguiendo el eje largo del intestino. El edema y la pérdida de textura normal de la mucosa son frecuentes, mientras que la conservación de zonas salteadas de mucosa, como consecuencia de la distribución parcheada de la enfermedad de Crohn, da lugar a una textura grosera con aspecto de **empedrado** en el que el tejido enfermo está deprimido por debajo de la mucosa normal (fig. 17-34B). Las **fisuras** son frecuentes entre los pliegues de la mucosa y pueden llegar hasta zonas profundas para convertirse en trayectos fistulosos o lugares de perforación (fig. 17-34C). La pared intestinal está engrosada y correosa como consecuencia del edema transmural, la inflamación, la fibrosis submucosa y la hipertrofia de la muscular propia, factores todos ellos que contribuyen a la formación de estenosis. En los casos de una extensa enfermedad transmural, la grasa mesentérica se extiende con frecuencia en toda la superficie serosa (**grasa serpiginosa**) (fig. 17-34D).

Las características microscópicas de la enfermedad de Crohn activa consisten en abundantes neutrófilos que infiltran y dañan las criptas del epitelio. Los grupos de neutrófilos dentro de la cripta se denominan **abscesos cripticos** y a menudo se asocian a la destrucción de las mismas. La ulceración es frecuente en la enfermedad de Crohn y puede verse una transición brusca entre la mucosa normal y la mucosa ulcerada adyacente. Incluso en las zonas en las que el aspecto morfológico indica una enfermedad difusa, el estudio anatomopatológico con el microscopio puede tener aspecto parcheado. Los ciclos repetidos de destrucción y regeneración de criptas conducen a la **distorsión**

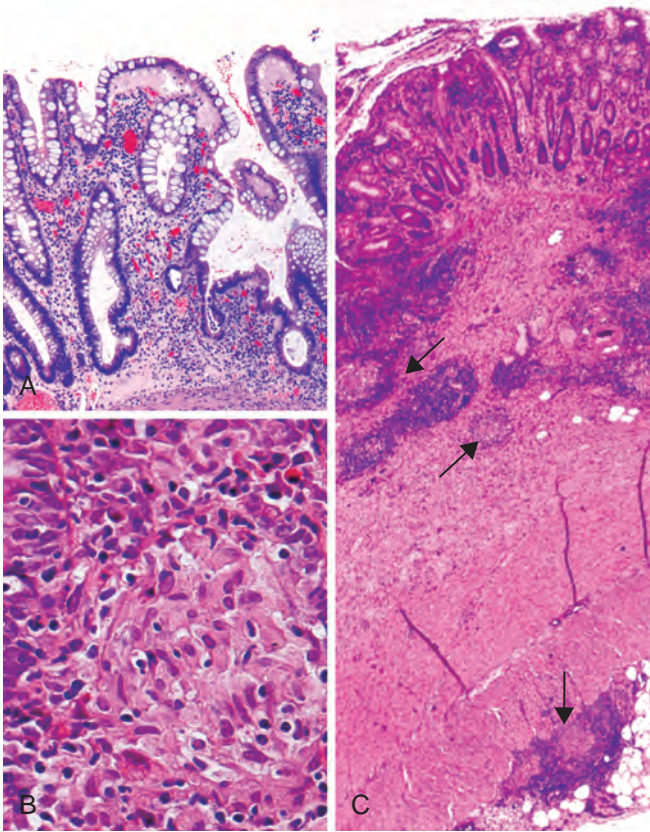


FIGURA 17-35 Aspecto microscópico de la enfermedad de Crohn. **A.** La organización desordenada de las criptas es consecuencia de las lesiones y regeneraciones repetidas. **B.** Granuloma no caseificante. **C.** Enfermedad de Crohn transmural con granulomas submucosos y serosos (flechas).

de la arquitectura de la mucosa. Las criptas rectas y normalmente paralelas adoptan un aspecto ramificado extraño con orientaciones poco habituales (fig. 17-35A). La metaplasia epitelial, otra consecuencia de la lesión crónica recidivante, adopta a menudo una forma de glándulas similares a las del antro gástrico y se denomina metaplasia pseudopilórica. La **metaplasia de las células de Paneth** también aparece en el colon izquierdo, donde las células de Paneth están normalmente ausentes. Esos cambios arquitectónicos y metaplásicos persisten incluso cuando se ha resuelto la inflamación activa. La atrofia mucosa, con pérdida de criptas, aparece después de años de enfermedad. Los granulomas no caseosos (fig. 17-35B), una característica fundamental de la enfermedad de Crohn, aparecen en el 35% de los casos en zonas de enfermedad activa o en zonas no afectadas en cualquiera de las capas de la pared intestinal (fig. 17-35C). Los granulomas también aparecen en los ganglios linfáticos mesentéricos. Los granulomas cutáneos forman nódulos que se denominan **enfermedad de Crohn metastásica**. La ausencia de granulomas no excluye el diagnóstico de enfermedad de Crohn.

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Crohn son muy variables. En la mayoría de los casos, *la enfermedad comienza con crisis intermitentes de una diarrea relativamente leve, fiebre y dolor abdominal*. Aproximadamente el 20% de los pacientes acude en el momento agudo con dolor en el cuadrante inferior derecho, fiebre y diarrea sanguinolenta que se parece a la apendicitis aguda o a la perforación intestinal. Los períodos de

enfermedad activa se interrumpen por períodos asintomáticos que duran entre semanas y muchos meses. La reactivación de la enfermedad se asocia a varios factores desencadenantes externos, como estrés físico o emocional, algunos componentes concretos de la dieta y tabaquismo. Este último es un importante factor de riesgo exógeno para el desarrollo de la enfermedad de Crohn y, en algunos casos, el inicio de la enfermedad se asocia al inicio de este hábito. Por desgracia, su abandono no consigue la remisión de la enfermedad.

La anemia ferropénica puede aparecer en personas con enfermedad del colon, mientras que la enfermedad extensa en el intestino delgado provoca la pérdida de proteínas séricas e hipoalbuminemia, malabsorción generalizada de nutrientes o malabsorción de vitamina B₁₂ y sales biliares. Las estenosis fibrosantes, en particular en el íleon terminal, son frecuentes y requieren la resección quirúrgica. La enfermedad recidiva a menudo en el lugar de la anastomosis y hasta el 40% de los pacientes requiere nuevas resecciones antes de 10 años. Las fístulas aparecen entre asas de intestino y también pueden afectar a la vejiga de la orina, vagina y piel abdominal o perianal. Las perforaciones y abscesos peritoneales son frecuentes.

Las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad de Crohn consisten en uveítis, poliartritis migratoria, sacroileítis, espondilitis anquilosante, eritema nudoso y dedos en palillo de tambor. Cualquiera de ellos puede aparecer antes de reconocer la enfermedad intestinal. La pericolangitis y la colangitis esclerosante primaria aparecen en la enfermedad de Crohn pero son más frecuentes en la colitis ulcerosa (v. capítulo 18). Como comentaremos a continuación, el riesgo de adenocarcinoma de colon aumenta en los pacientes con enfermedad del colon de larga evolución.

COLITIS ULCEROSA

La colitis ulcerosa está estrechamente relacionada con la enfermedad de Crohn. No obstante, la enfermedad intestinal de la colitis ulcerosa está limitada al colon y el recto. Las manifestaciones extraintestinales más frecuentes de la colitis ulcerosa se superponen con las que aparecen en la enfermedad de Crohn, como la poliartritis migratoria, la sacroileítis, la espondilitis anquilosante, la uveítis, las lesiones cutáneas, la pericolangitis y la colangitis esclerosante primaria (v. capítulo 18). Entre el 2,5 y el 7,5% de los sujetos con colitis ulcerosa también tienen colangitis esclerosante primaria. La evolución a largo plazo de la colitis ulcerosa depende de la gravedad de la enfermedad activa y de la duración de la enfermedad.

Morfología. Macroscópicamente, la colitis ulcerosa siempre afecta al recto y se extiende proximalmente de una forma continua para afectar parte o todo el colon. No se ven lesiones salteadas (aunque la inflamación focal apendicular o cecal puede verse en ocasiones en la colitis ulcerosa). La enfermedad de todo el colon se denomina **pancolitis** (fig. 17-36A), mientras que la **enfermedad del lado izquierdo** se extiende no más allá del colon transverso. La enfermedad distal limitada puede denominarse descriptivamente como **proctitis ulcerosa** o **proctosigmoiditis ulcerosa**. El intestino delgado es normal, aunque puede haber inflamación de la mucosa del íleon distal, la **ileítis retrógrada**, en casos graves de pancolitis.

Macroscópicamente, la mucosa del colon afectada puede ser levemente roja y granular o puede tener **úlceras extensas de base ancha** y con una transición brusca entre el colon enfermo y el no afectado (fig. 17-36B). Las úlceras se alinean siguiendo el eje largo del colon, pero no se reproducen

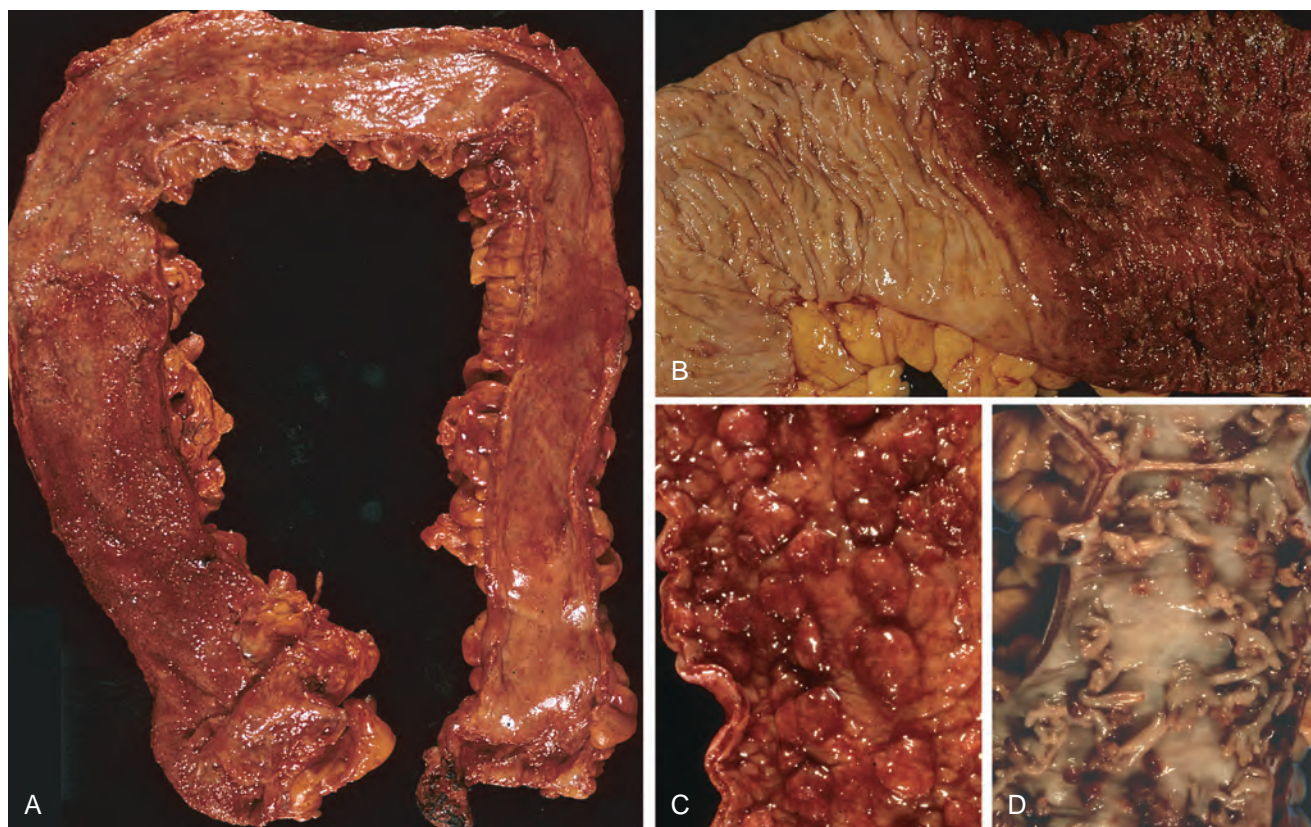


FIGURA 17-36 Aspecto macroscópico de la colitis ulcerosa. **A.** Colectomía total con pancolitis que demostró la enfermedad activa con mucosa granular roja en el ciego (*izquierda*) y mucosa atrófica lisa distalmente (*derecha*). **B.** Clara delimitación entre la colitis ulcerosa activa (*derecha*) y el territorio normal (*izquierda*). **C.** Pólipos inflamatorios. **D.** Puentes de mucosa.

típicamente las úlceras serpiginosas de la enfermedad de Crohn. Los islotes aislados de mucosa regenerativa hacen protrusión en la luz para crear **seudopólipos** (fig. 17-36C) y las partes superiores de los pólipos se fusionan para crear **puentes de mucosa** (fig. 17-36D). La enfermedad crónica provoca **atrofia mucosa** con una superficie mucosa plana y lisa que carece de los pliegues normales. A diferencia de la enfermedad de Crohn, no hay **engrosamiento mural, la superficie serosa es normal** y no hay **estenosis**. No obstante, la inflamación y sus mediadores dañan la muscular propia y alteran la función neuromuscular con dilatación del colon y **megacolon tóxico**, lo que comporta un riesgo significativo de perforación.

Las características histológicas de la enfermedad de la mucosa en la colitis ulcerosa son similares a las de la enfermedad de Crohn y consisten en infiltrados inflamatorios, abscesos intracrípticos (fig. 17-37A), distorsión de la arquitectura de la cripta y metaplasia epitelial (fig. 17-37B). No obstante, **el proceso inflamatorio es difuso y en general se limita a la mucosa y la submucosa superficial** (fig. 17-37C). En los casos graves, la destrucción extensa de la mucosa se acompaña de úlceras que se extienden más profundamente hacia la submucosa, pero raramente se afecta la muscular propia. La fibrosis submucosa, la atrofia de la mucosa y la arquitectura distorsionada de la mucosa se mantienen como residuos de la enfermedad cicatrizada pero con una histología que también puede revertir hasta una situación casi normal después de una remisión prolongada. Los **granulomas no aparecen** en la colitis ulcerosa.

Características clínicas. La colitis ulcerosa es un trastorno recidivante que se caracteriza por crisis de diarrea sanguinolenta con un material mucoide con hebras, dolor abdominal bajo y cólicos que se alivian temporalmente con la defecación. Esos síntomas persisten durante días, semanas o meses antes de que remitan, y, en ocasiones, la crisis inicial puede ser suficientemente intensa para constituir una urgencia médica o quirúrgica. Más de la mitad de los pacientes tienen una enfermedad clínicamente leve, aunque casi todos los casos tienen al menos una recidiva en un período de 10 años y hasta el 30% requiere la colectomía en los primeros 3 años después de su presentación, debido a síntomas incontrolables. La colectomía cura la enfermedad intestinal en la colitis ulcerosa, pero las manifestaciones extraintestinales pueden persistir.

Los factores que desencadenan la colitis ulcerosa son desconocidos, pero, como ya hemos comentado, la enteritis infecciosa precede al inicio de la enfermedad en algunos casos. En otros, la primera crisis viene precedida por el estrés psicológico que también puede estar relacionado con la recidiva durante la remisión. Asimismo, se ha descrito que los síntomas comienzan poco después de dejar de fumar en algunos casos, y que el tabaco puede aliviar parcialmente los síntomas. Por desgracia, los estudios con nicotina como tratamiento médico han sido desalentadores.

Colitis indeterminada

Existe una extensa superposición anatomopatológica y clínica entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn (v. tabla 17-8). El diagnóstico definitivo no es posible en el 10% de los casos con EII. Estos casos se llaman *colitis indeterminada*, y en ellos no se afecta al intestino delgado y la enfermedad colónica muestra un patrón continuo que,

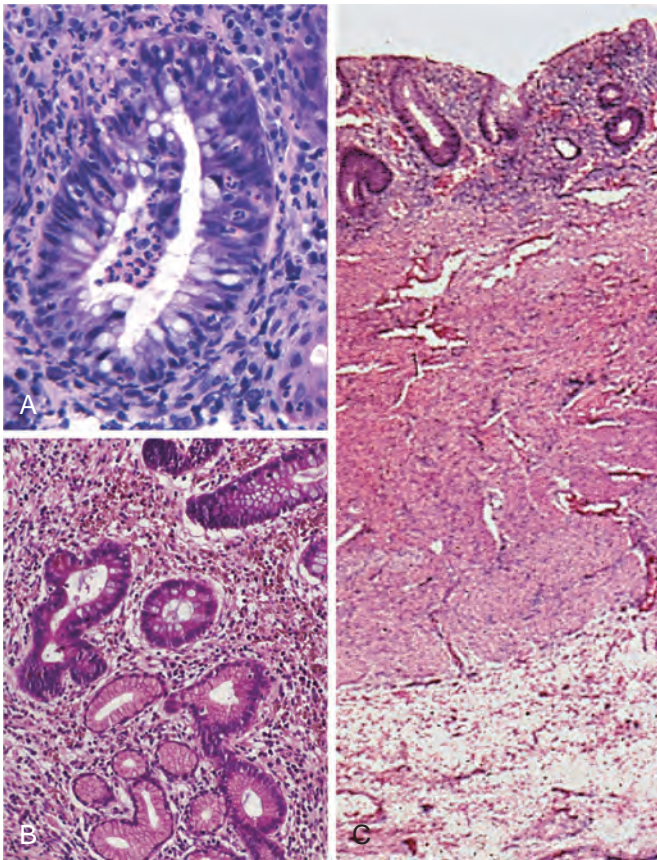


FIGURA 17-37 Estudio microscópico de la colitis ulcerosa. **A.** Absceso criptico. **B.** Metaplasia pseudopilórica (*parte inferior*). **C.** La enfermedad está limitada a la mucosa. Compárese con la figura 17-35C.

normalmente, haría pensar en una colitis ulcerosa. No obstante, la enfermedad histológica parcheada, las fisuras, los antecedentes familiares de enfermedad de Crohn, las lesiones perianales, el inicio después de iniciar el consumo de cigarrillos u otras características que no son típicas de la colitis ulcerosa pueden provocar un estudio endoscópico, radiológico e histológico más detallado. Los estudios serológicos son útiles en esos casos, porque los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos de patrón perinuclear son positivos en el 75% de los casos de colitis ulcerosa, pero sólo en el 11% de los que tienen enfermedad de Crohn. Por el contrario, los pacientes con colitis no suelen presentar anticuerpos frente a *Saccharomyces cerevisiae*, que están presentes en los casos de enfermedad de Crohn. Incluso después de una evaluación exhaustiva, la EII se resiste a ser clasificada en el 10% de los casos. En algunos de ellos, las características se desarrollan con el tiempo (p. ej., estenosis o fístulas) y permiten establecer finalmente el diagnóstico. La clasificación sigue siendo imposible en otros casos. Dada la amplia superposición en el tratamiento médico de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, los pacientes diagnosticados de una colitis indeterminada pueden recibir tratamiento eficaz. No obstante, es preferible clasificar definitivamente a los pacientes, cuando sea posible, ya que los tratamientos médicos y quirúrgicos en desarrollo difieren en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

Neoplasia asociada a colitis

Una de las complicaciones a largo plazo más temidas de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn de colon es el desarrollo de una neoplasia.

Esta neoplasia comienza con una displasia, que, al igual que en el esófago de Barrett y la gastritis crónica, representa una transformación *in situ*. El riesgo de la displasia está relacionado con varios factores:

- El riesgo aumenta bruscamente 8 o 10 años después del inicio de la enfermedad.
- Los pacientes con pancolitis tienen un riesgo mayor que los que sólo tienen enfermedad del lado izquierdo.
- La mayor frecuencia e intensidad de la inflamación activa (caracterizada por la presencia de neutrófilos) aumentan el riesgo.

El papel de la inflamación como favorecedor de la displasia se resalta por la observación de que el tratamiento con anticuerpos anti-TNF puede suprimir el desarrollo de cánceres asociados a la colitis en los animales de experimentación.

Para facilitar la detección precoz de la neoplasia, los pacientes se incluyen habitualmente en programas de seguimiento, aproximadamente 8 años después del diagnóstico de la EII. La principal excepción a esta norma se refiere a pacientes con colangitis esclerosante primaria, que tienen un riesgo aún mayor de displasia y que, en general, se incluyen para el seguimiento en el momento del diagnóstico. El seguimiento requiere la obtención periódica de biopsias extensas en la mucosa, lo que lo convierte en una práctica costosa. La investigación se ha dedicado, en consecuencia, a la búsqueda de marcadores moleculares de displasia en la mucosa no displásica. La inestabilidad genómica en la mucosa rectal puede ser uno de estos marcadores, pero el seguimiento con biopsia sigue siendo la mejor herramienta disponible actualmente.

En muchos casos, la displasia se presenta en áreas planas de mucosa que no se reconocen macroscópicamente como anormales. En consecuencia, las técnicas radiológicas endoscópicas avanzadas, como la cromosendoscopia y la endoscopia confocal, están comenzando a utilizarse experimentalmente para aumentar la sensibilidad de la detección. La displasia asociada a la EII se clasifica histológicamente como de bajo grado o de alto grado (fig. 17-38A, B) y puede ser multifocal. La displasia de alto grado se puede asociar a un carcinoma invasivo en la misma localización (fig. 17-38C) o en otras zonas del colon y, por tanto, normalmente desemboca en una colectomía. La displasia de bajo grado puede tratarse con colectomía o mediante un seguimiento estricto, dependiendo de una serie de factores como la edad del paciente y el número de focos de displasia presentes. Los adenomas de colon (que se comentan a continuación) también se presentan en pacientes con EII y en algunos casos es difícil distinguirlos del foco polipoide en una displasia asociada a la EII.¹⁰⁸

Otras causas de colitis crónica

COLITIS DE LA DERIVACIÓN

El tratamiento quirúrgico de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Hirschsprung y otros trastornos intestinales requiere en ocasiones crear una ostomía temporal o permanente y un segmento distal de colon ciego, como una bolsa de Hartmann, desde la que se desvía el flujo fecal normal. La colitis puede aparecer en el segmento derivado, en particular en pacientes con colitis ulcerosa. Además del eritema y friabilidad de la mucosa, la característica más llamativa de la *colitis de la derivación* es el desarrollo de numerosos folículos linfoides en la mucosa (fig. 17-39A). También puede aumentar el número de linfocitos, monocitos, macrófagos y células plasmáticas en la lámina propia. En los casos graves, la histopatología puede parecerse a la EII e incluye abscesos en las criptas, distorsión de la arquitectura de

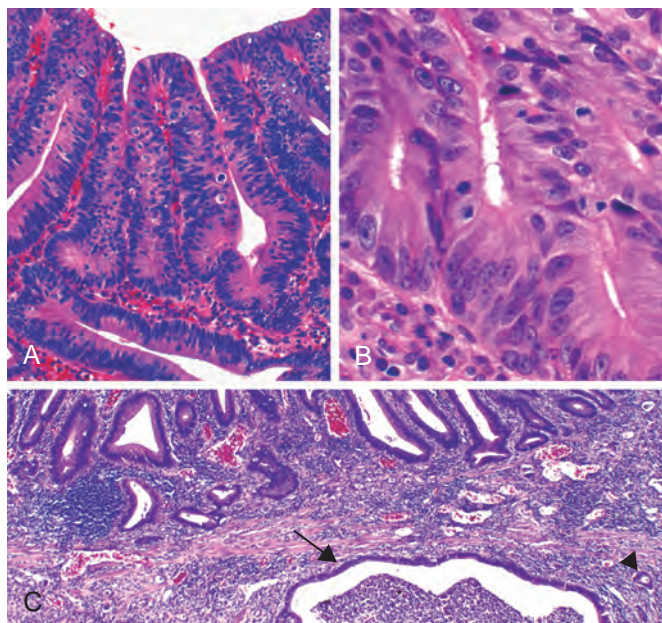


FIGURA 17-38 Displasia asociada a la colitis. **A.** Displasia con extensa estratificación nuclear e importante hiper cromasia nuclear. **B.** Aumento de tamaño glandular cribiforme en la displasia de alto grado. **C.** Muestra de colectomía con displasia de alto grado en la superficie y el adenocarcinoma invasivo subyacente. Es evidente un gran espacio quístico lleno de neutrófilos y recubierto por un adenocarcinoma invasivo en la parte inferior derecha (flecha) por debajo de la *muscularis mucosae* y está rodeado por glándulas invasivas pequeñas (punta de flecha).

la mucosa o, más raramente, granulomas. Los mecanismos patógenos responsables de la colitis de la derivación no se conocen con detalle, pero se han propuesto los cambios de los microbios luminales y la desviación del flujo fecal que proporciona los nutrientes a las células epiteliales del colon. De acuerdo con este mecanismo, los enemas que contienen ácidos grasos de acción corta, un producto de la digestión bacteriana en el colon y una importante fuente de energía para las células epiteliales del colon, favorecen la recuperación de la mucosa en algunos casos. La curación, finalmente, se logrará con la reanastomosis del segmento desviado.

COLITIS MICROSCÓPICA

La *colitis microscópica* comprende dos entidades, la *colitis colágena* y la *colitis linfocítica*. Esas enfermedades idiopáticas se presentan con diarrea acuosa crónica no sanguinolenta y sin pérdida de peso. Los estudios radiológicos y endoscópicos son típicamente normales. La colitis colágena, que aparece principalmente en mujeres de mediana edad y mayores, se caracteriza por la presencia de una capa densa de colágeno subepitelial, aumento del número de linfocitos intraepiteliales y un infiltrado inflamatorio mixto dentro de la lámina propia (fig. 17-39B). La colitis linfocítica es histológicamente similar, pero la capa de colágeno subepitelial tiene un grosor normal y el incremento de linfocitos intraepiteliales puede ser mayor, superando con frecuencia la relación de un linfocito T por cada cinco células epiteliales colónicas (fig. 17-39C). La colitis linfocítica muestra una importante asociación con la enfermedad celiaca y otras enfermedades autoinmunitarias, como la tiroiditis, la artritis y la gastritis autoinmunitaria o linfocítica.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA ANFITRIÓN

La enfermedad injerto contra anfitrión aparece después del trasplante alogénico de médula ósea. El intestino delgado y el colon están afectados en la mayoría de los casos. Aunque la enfermedad injerto contra anfitrión es secundaria a los linfocitos T del donante que atacan a las células epiteliales digestivas del receptor, el infiltrado linfocitario de la lámina propia es típicamente escaso. La apoptosis epitelial, en particular de las células de las criptas, es el signo histológico más frecuente. Raramente se produce la destrucción glandular total, aunque las células endocrinas pueden persistir. La enfermedad injerto contra anfitrión intestinal se presenta a menudo como diarrea acuosa.

Diverticulitis sigmoidea

En general, la enfermedad diverticular se refiere a la aparición de excrecencias pseudodiverticulares adquiridas de la mucosa y submucosa del colon. Estos *divertículos del colon* son raros en personas menores de 30 años, pero su prevalencia se acerca al 50% en poblaciones adultas occidentales mayores de 60 años. Los divertículos son generalmente múltiples y la afección se conoce como *diverticulosis*. Esta enfermedad es mucho menos frecuente en Japón y en países tropicales no industrializados, probablemente por diferencias en la dieta.

Patogenia. Los divertículos de colon son consecuencia de una estructura única de la muscular propia del colon y de la elevada

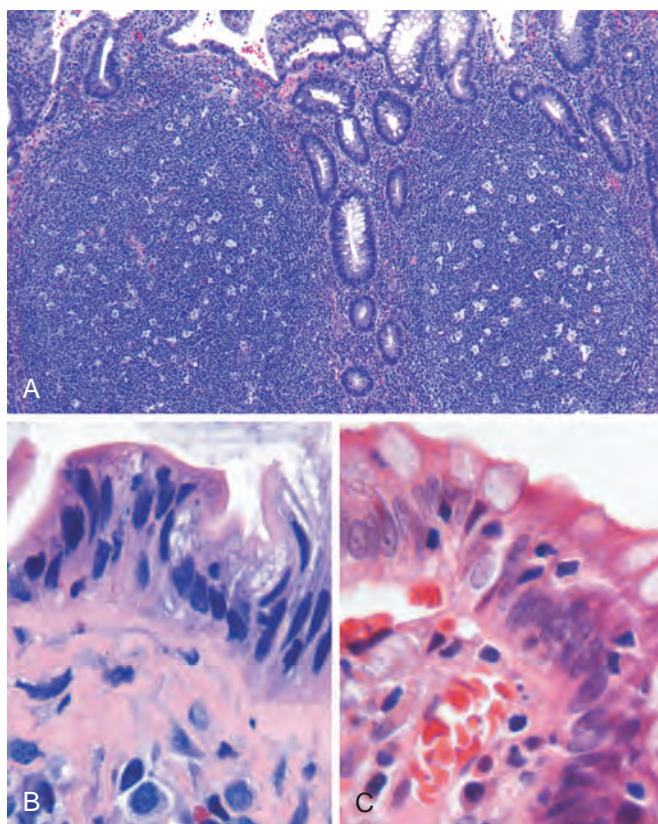


FIGURA 17-39 Causas infrecuentes de colitis. **A.** Colitis de la desviación en una bolsa de Hartmann. Obsérvense los grandes agregados linfoides con centros germinales. **B.** Colitis colágena con linfocitos intraepiteliales y una banda densa de colágeno subepitelial. **C.** Colitis linfocítica.

presión intraluminal en el colon sigmoide. Cuando los nervios y los vasos rectos arteriales y sus vainas de tejido conjuntivo penetran en la capa muscular circular interna se crean interrupciones focales de la pared muscular. En otras partes del intestino, esos espacios se refuerzan por la capa longitudinal externa de la muscular propia, pero en el colon esa capa muscular está recogida en tres bandas denominadas *tenias del colon*. El aumento de la presión intraluminal se debe, probablemente, a contracciones peristálticas exageradas con secuestro espasmódico de los segmentos de intestino, y puede aumentar con la dieta baja en fibra, que reduce el volumen de la masa de heces, en particular en el colon sigmoide.

Morfología. Anatómicamente, los divertículos de colon son excrecencias pequeñas como masas de carne, normalmente de 0,5-1 cm de diámetro, que aparecen con una distribución regular siguiendo las tenias del colon (fig. 17-40A). Son más frecuentes en el colon sigmoide, pero pueden afectarse zonas más extensas en los casos graves. Como los divertículos son compresibles, se vacía fácilmente su contenido fecal y a menudo están rodeados de los **apéndices epiploicos** grasos de la superficie del colon, pueden ser desapercibidos en la inspección poco cuidadosa. Los divertículos del colon tienen una fina pared compuesta por una mucosa plana o atrófica, una submucosa comprimida y una muscular propia atenuada o, en la mayoría de los casos, totalmente ausente (fig. 17-40B, C). Es frecuente ver hipertrofia de la capa circular de la muscular propia en el segmento de intestino afectado. La obstrucción de los divertículos provoca cambios inflamatorios, produciendo **diverticulitis** y peridiverticulitis. Como la pared del divertículo se apoya sólo en la *muscularis mucosae* y una fina capa de tejido adiposo subseroso, la inflamación y el aumento de presión dentro del divertículo obstruido puede

provocar la perforación. Con o sin perforación, la diverticulitis causa colitis asociada a la enfermedad diverticular segmentaria, engrosamiento fibrótico en la pared del colon y alrededores o formación de estenosis. La perforación puede provocar abscesos pericolónicos, trayectos sinuales y, en ocasiones, peritonitis.

Características clínicas. La mayoría de los sujetos con enfermedad diverticular se mantienen asintomáticos a lo largo de su vida y las lesiones se descubren de forma casual. El 20% de los sujetos afectados manifiesta la enfermedad, con calambres articulares, molestias abdominales bajas continuas, estreñimiento, distensión y sensación de no haber sido capaz de vaciar completamente el recto. Los pacientes a veces tienen estreñimiento y diarrea alternantes. En ocasiones puede haber una pérdida de sangre mínima o intermitente, o en casos muy raros hemorragia masiva. En los estudios longitudinales se ha demostrado que los divertículos pueden regresar al inicio de su desarrollo o, con mayor frecuencia, con el tiempo se vuelven más numerosos y prominentes. Se desconoce si una dieta rica en fibra previene tal progresión o si protege frente a la diverticulitis, pero los suplementos dietéticos con fibra proporcionan una mejoría sintomática. Incluso cuando aparece la diverticulitis, normalmente se resuelve espontáneamente y son relativamente pocos los pacientes que requieren la intervención quirúrgica.

Pólipos

Los pólipos son más frecuentes en el colon, pero pueden presentarse en el esófago, estómago o intestino delgado. La mayoría de los pólipos, si no todos, comienzan como pequeñas elevaciones de la mucosa. En ese caso se denominan *sésiles*, un término que se ha tomado prestado de los botánicos, que lo usan para describir flores y hojas que crecen directamente del tronco, sin un tallo. A medida que los pólipos sésiles aumentan de tamaño, se combinan varios procesos, incluida la proliferación de células adyacentes a la masa y los efectos de tracción en la protrusión luminal, hasta crear un tallo. Los pólipos con tallos se denominan *pedunculados*. En general, los pólipos intestinales se pueden clasificar como de origen neoplásico o no neoplásico. El tipo más frecuente de pólipos neoplásicos es el adenoma, que puede progresar a cáncer. Los pólipos no neoplásicos se pueden clasificar como inflamatorio, hamartomatoso o hiperplásico.

PÓLIPOS INFLAMATORIOS

El pólipo que se forma dentro del *síndrome de la úlcera rectal solitaria* es un ejemplo de una lesión puramente inflamatoria. Los pacientes acuden con la tríada clínica de hemorragia rectal, emisión de moco y lesión inflamatoria de la pared rectal anterior. La causa subyacente es el deterioro de la relajación del esfínter anorrectal que crea un ángulo agudo en el cuerpo rectal anterior y provoca una abrasión recurrente y ulceración de la mucosa rectal suprayacente. Un pólipo inflamatorio se puede formar, en último término, como consecuencia de los ciclos crónicos de lesión y cicatrización. El atrapamiento de este pólipo en la masa fecal provoca el prolapso de la mucosa. Por tanto, las características histológicas propias son las típicas de un pólipo inflamatorio con prolapso superpuesto de la mucosa e

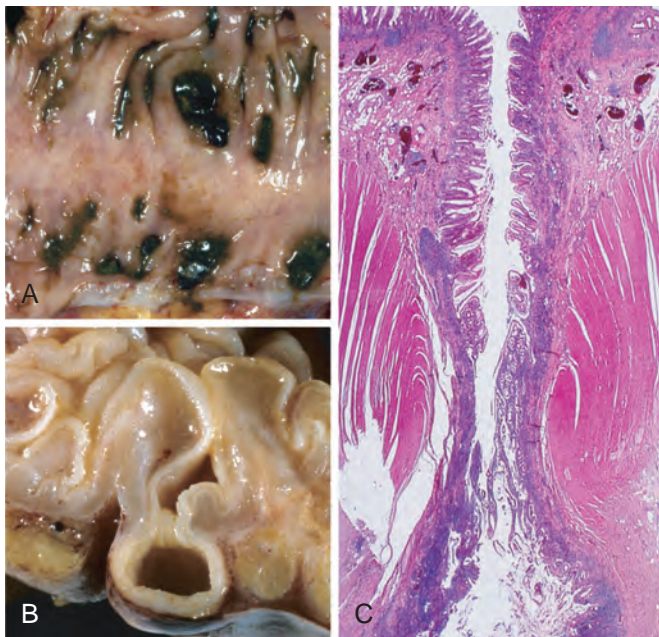


FIGURA 17-40 Enfermedad diverticular sigmoide. **A.** Los divertículos llenos de heces se disponen regularmente. **B.** Corte transversal que muestra la excrecencia de la mucosa por debajo de la muscular propia. **C.** Microfotografía de bajo aumento de un divertículo sigmoide que muestra la protrusión de la mucosa y submucosa a través de la muscular propia.

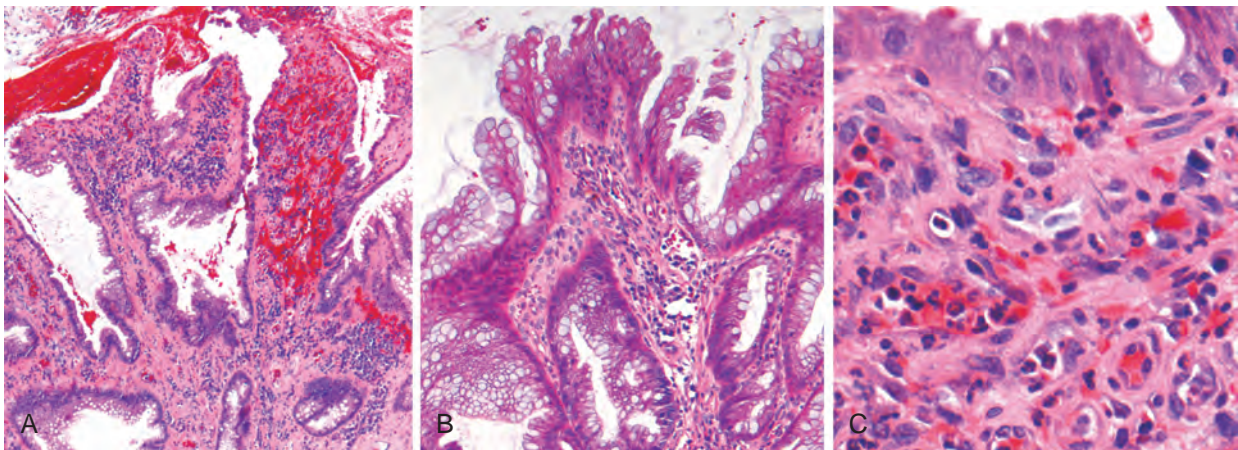


FIGURA 17-41 Síndrome de úlcera rectal solitaria. **A.** Las glándulas dilatadas, el epitelio proliferativo, las erosiones superficiales y el infiltrado inflamatorio son típicos de un pólipo inflamatorio. No obstante, la hiperplasia del músculo liso dentro de la lámina propia indica que también se ha producido el prolapso de la mucosa. **B.** Hiperplasia epitelial. **C.** Proliferación capilar similar al tejido de granulación dentro de la lámina propia causada por la erosión y reepitelialización reiteradas.

incluyen la hiperplasia fibromuscular de la lámina propia, infiltrados inflamatorios mixtos, erosión e hiperplasia epitelial (fig. 17-41).

PÓLIPOS HAMARTOMATOSOS

Los pólipos hamartomatosos aparecen esporádicamente y en el contexto de varios síndromes genéticamente determinados o adquiridos (tabla 17-9). No hay que olvidar que los hamartomas son proliferaciones tumorales compuestas por tejidos maduros que se presentan

normalmente en el lugar en el que se desarrollan. Aunque los síndromes de poliposis hamartomatosa sean raros, es importante reconocerlos por las manifestaciones intestinales y extraintestinales asociadas y la posibilidad de que haya otros miembros de la familia afectados.

Pólipos juveniles

Los *pólipos juveniles* son malformaciones focales del epitelio de la mucosa y la lámina propia. Pueden ser *esporádicos* o *sindrómicos*,

TABLA 17-9 Síndromes polipósicos digestivos				
Síndrome	Edad media en la presentación (a)	Gen mutado	Lesiones digestivas	Manifestaciones extradigestivas importantes
Síndrome de Peutz-Jeghers	10-15	<i>LKB1/STK11</i>	Pólipos arborizantes, intestino delgado > colon > estómago; adenocarcinoma de colon	Máculas cutáneas; aumento de riesgo de cáncer de tiroides, mama, pulmón, páncreas, gonadal y de vejiga
Poliposis juvenil	<5	<i>SMAD4, BMPRIA</i>	Pólipos juveniles; riesgo de adenocarcinoma gástrico, intestino delgado, colon y páncreas	Malformaciones arteriovenosas pulmonares, dedos en palillo de tambor
Síndrome de Cowden, síndrome de Bannayan Ruvalcaba-Riley	<15	<i>PTEN</i>	Pólipos hamartomatosos, lipomas, ganglioneuromas, pólipos inflamatorios, riesgo de cáncer de colon	Tumores cutáneos benignos, lesiones benignas y malignas de tiroides y mama
Síndrome de Cronkhite-Canada	>50	No hereditario	Pólipos hamartomatosos de colon, dilatación de criptas y edema en la mucosa no polipoide	Atrofia ungueal, pérdida del pelo, pigmentación cutánea anormal, caquexia y anemia
Esclerosis tuberosa		<i>TSC1, TSC2</i>	Pólipos hamartomatosos (rectales)	Angiofibroma facial, tubérculos corticales, angiomiolipoma renal
Poliposis adenomatosa familiar (PAF)				
PAF clásica	10-15	<i>APC, MUTYH</i>	Múltiples adenomas	Hipertrofia congénita del EPR
PAF atenuada	40-50	<i>APC, MUTYH</i>	Múltiples adenomas	
Síndrome de Gardner	10-15	<i>APC, MUTYH</i>	Múltiples adenomas	Osteomas, desmoides, quistes cutáneos
Síndrome de Turcot	10-15	<i>APC, MUTYH</i>	Múltiples adenomas	Tumores en SNC, meduloblastoma

EPR, epitelio pigmentado de la retina; SNC, sistema nervioso central.

pero la morfología de las dos formas puede ser indistinguible. La inmensa mayoría de los pólipos juveniles se presenta en niños menores de 5 años de edad. Cuando aparecen en los adultos, los pólipos que tienen una morfología idéntica se denominan erróneamente *pólipos inflamatorios*. La mayoría de los pólipos juveniles se localiza en el recto y la mayoría se presenta con hemorragia rectal. En algunos casos se produce el prolapso y el pólipo hace protrusión a través del esfínter anal. Los pólipos juveniles esporádicos son normalmente lesiones solitarias y se pueden denominar *pólipos de retención*. Por el contrario, las personas que tienen un síndrome autosómico dominante de poliposis juvenil tienen entre 3 y más de 100 pólipos hamartomatosos y pueden requerir la colectomía para limitar la hemorragia crónica, y a veces intensa, asociada a la ulceración del pólipo. Una minoría de pacientes también tiene pólipos en el estómago y en el intestino delgado. Las malformaciones arteriovenosas pulmonares son manifestaciones extraintestinales del síndrome.

Morfología. La mayoría de los pólipos juveniles tienen menos de 3 cm de diámetro. Normalmente son lesiones pediculadas con una superficie lisa y color rojizo, con espacios quísticos característicos evidentes al corte. En el estudio con el microscopio se comprueba que esos quistes son glándulas dilatadas llenas con mucina y restos inflamatorios (fig. 17-42). El resto del pólipo consiste en la lámina propia expandida por un infiltrado inflamatorio mixto. La *muscular de la mucosa* puede ser normal o adelgazada.

Aunque la morfogenia de los pólipos juveniles no se conoce con detalle, algunos autores han propuesto que la hiperplasia de la mucosa es el episodio desencadenante. Esta hipótesis es compatible con el descubrimiento de que las mutaciones de las vías que regulan el crecimiento celular provocan poliposis juvenil autosómica dominante. La mutación más frecuente identificada es la del gen *SMAD4*, que codifica un producto citoplasmático intermedio de la vía de señalización TGF- β . *BMPRIA*, una cinasa que es miembro de la superfamilia TGF- β , puede estar **mutada** en otros casos (v. tabla 17-9). No obstante, esas mutaciones explican menos de la mitad de los pacientes, lo que indica que puede haber cambios en otros genes que también pueden causar la poliposis juvenil. La displasia aparece en una proporción de pólipos juveniles y el síndrome de poliposis juvenil se asocia a un aumento de riesgo de adenocarcinoma de colon.

Síndrome de Peutz-Jeghers

Se trata de un síndrome autosómico dominante raro que se presenta con una mediana de edad de 11 años con *múltiples pólipos hamartomatosos digestivos e hiperpigmentación mucocutánea*. Esta última adopta la forma de máculas azul oscuro o marrón alrededor de la boca, ojos, orificios nasales, mucosa bucal, superficies palmares, genitales y región perianal. Esas lesiones son similares a las pecas, pero se distinguen por su presencia en la mucosa bucal. Los pólipos de Peutz-Jeghers pueden dar lugar a una intususcepción, que en ocasiones resulta mortal. Más importante es que el *síndrome de Peutz-Jeghers se asocia a un aumento de riesgo de varios procesos malignos*, como los cánceres de colon, páncreas, mama, pulmón, ovarios, útero y testículos, así como otras neoplasias inusuales, como los tumores de los cordones sexuales.

Patogenia. Las mutaciones heterocigóticas de las células germinales con pérdida de función del gen *LKB1/STK11* están presentes

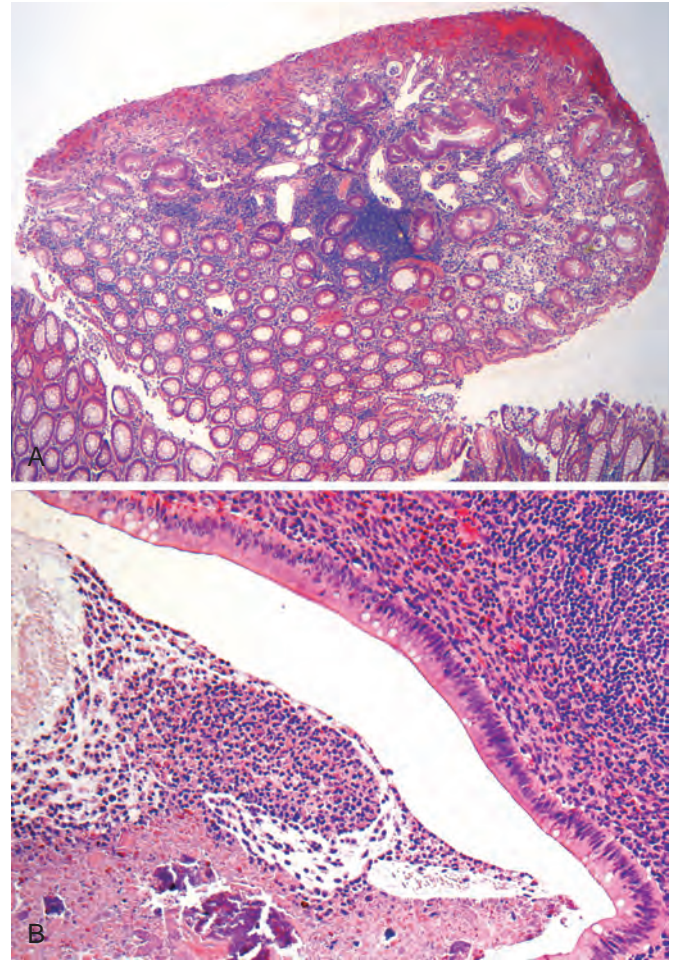


FIGURA 17-42 Poliposis juvenil. **A.** Pólipo juvenil. Obsérvese la erosión de la superficie y las criptas con dilatación quística. **B.** El moco espesado, los neutrófilos y los restos inflamatorios se pueden acumular dentro de las criptas dilatadas.

en la mitad de los sujetos con síndrome familiar de Peutz-Jeghers y también en un subgrupo de pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers esporádico. La *LKB1/STK11* es una cinasa que regula la polarización, crecimiento y metabolismo celular. La función de la segunda copia «normal» de *LKB1/STK11* se pierde con frecuencia por la mutación somática de los cánceres que aparecen en el síndrome de Peutz-Jeghers, lo que es compatible con la idea de que el *LKB1/STK11* es un gen supresor tumoral y explica el alto riesgo de neoplasia en los pacientes afectados. Los adenocarcinomas digestivos surgen con independencia de los pólipos hamartomatosos, lo que indica que los hamartomas no son lesiones precursoras preneoplásicas.

Morfología. Los pólipos del síndrome de Peutz-Jeghers son los más frecuentes en el intestino delgado, si bien pueden aparecer en el estómago y en el colon, y, con mucha menor frecuencia, en la vejiga y en los pulmones. Macroscópicamente, los pólipos son grandes y pediculados, con un perfil lobulado. El estudio histológico demuestra una red arborizante característica de tejido conjuntivo, músculo liso, lámina propia y glándulas recubiertas por un epitelio intestinal de

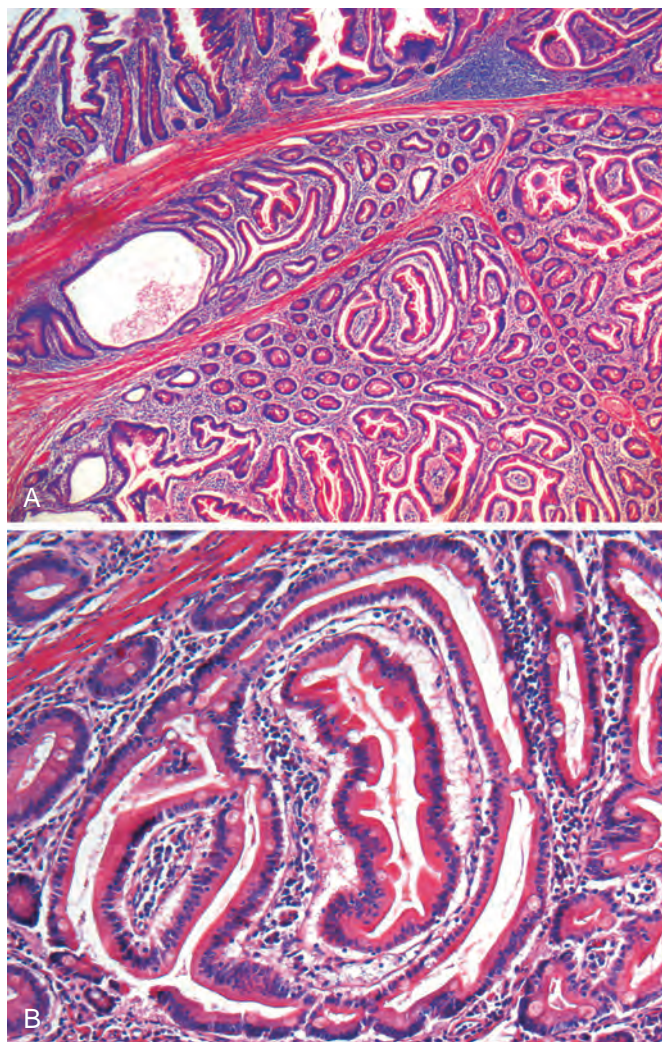


FIGURA 17-43 Pólipo de Peutz-Jeghers. **A.** Superficie del pólipo (*parte superior*) que recubre un estroma compuesto de haces de músculo liso que atraviesa la lámina propia. **B.** La arquitectura glandular compleja y la presencia de músculo liso son características que distinguen los pólipos de Peutz-Jeghers de los pólipos juveniles. Compárese con la figura 17-42.

aspecto normal (fig. 17-43). La arborización y la presencia de músculo liso entremezclado con la lámina son útiles para distinguir los pólipos del síndrome de Peutz-Jeghers de los pólipos juveniles.

Características clínicas. Como la morfología de los pólipos de Peutz-Jeghers se superpone con la de los pólipos hamartomatosos esporádicos, la presencia de múltiples pólipos en el intestino delgado, hiperpigmentación mucocutánea y antecedentes familiares es clave para el diagnóstico. La detección de mutaciones *LKB1/STK11* es útil para el diagnóstico en pacientes con pólipos sin hiperpigmentación mucocutánea asociada. No obstante, la ausencia de mutaciones *LKB1/STK11* no excluye el diagnóstico, ya que puede haber mutaciones en otros genes, desconocidas en este momento, que también pueden causar este síndrome. Debido al aumento de riesgo de cáncer, se recomienda el seguimiento sistemático del tubo digestivo, pelvis y gónadas.

Síndrome de Cowden y síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley

El síndrome de Cowden y el síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley son síndromes autosómicos dominantes de pólipos hamartomatosos asociados a mutaciones con pérdida de función del gen *PTEN*, un gen que codifica la fosfatasa lipídica que inhibe la señalización a través de la vía PI3K/AKT. El gen *PTEN*, un gen supresor tumoral de sobra conocido, también está mutado en un pequeño número de pacientes que acuden con poliposis juvenil. Hay muchos síndromes asociados a mutaciones *PTEN* que se pueden asociar bajo el encabezamiento «síndrome de hamartomas *PTEN*». No se conoce la base de las diferentes presentaciones de esos síndromes, aunque se sospecha una interacción de las mutaciones *PTEN* con pérdida de función con otros genes modificadores desconocidos.

El síndrome de Cowden se caracteriza por macrocefalia, pólipos hamartomatosos intestinales y tumores cutáneos benignos, típicamente triquilemomas, pápulas papilomatosas y queratosis acara. También aparecen otras lesiones que derivan de las tres capas embriológicas, como son los lipomas subcutáneos, los leiomiomas y los hemangiomas. Aunque los sujetos con síndrome de Cowden no tienen un mayor riesgo de procesos malignos digestivos, están predispuestos a presentar carcinoma de mama, carcinoma folicular de tiroides y carcinoma endometrial. El síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley se distingue del síndrome de Cowden por su cuadro clínico; por ejemplo, la deficiencia mental y el retraso del desarrollo sólo aparecen en el síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley, que también parece asociarse a una incidencia de neoplasia menor que el síndrome de Cowden. Las características compartidas por esos dos síndromes son los pólipos hamartomatosos digestivos, lipomas, macrocefalia, hemangiomas y, en los varones, máculas pigmentadas en el glande del pene.

Síndrome de Cronkhite-Canada

El síndrome de Cronkhite-Canada es muy diferente a los demás síndromes con pólipos hamartomatosos porque no es hereditario, y con mayor frecuencia se desarrolla en sujetos mayores de 50 años de edad. Los síntomas clínicos son inespecíficos e incluyen diarrea, pérdida de peso, dolor abdominal y debilidad. La característica más identificativa es la presencia de pólipos hamartomatosos del estómago, intestino delgado y colon-recto que histológicamente son indistinguibles de los pólipos juveniles. No obstante, la mucosa no polipoide interpuesta también muestra dilataciones quísticas de las criptas y edema e inflamación de la lámina propia. Las anomalías asociadas consisten en atrofia y fisuras ungueales, pérdida del pelo y zonas con hiper- e hipopigmentación. La causa del síndrome de Cronkhite-Canada es desconocida y no contamos con tratamientos específicos. El tratamiento nutricional de soporte, que alivia la caquexia y la anemia, puede inducir la remisión en ocasiones. No obstante, son mortales hasta el 50% de los casos.

PÓLIPOS HIPERPLÁSICOS

Los pólipos hiperplásicos del colon son proliferaciones epiteliales frecuentes que se descubren normalmente en la sexta o séptima décadas de la vida. La patogenia de los pólipos hiperplásicos no se conoce con detalle, pero se cree que son consecuencia del descenso del ciclo celular epitelial y retraso del desprendimiento de las células epiteliales en la superficie, provocando un «arrancamiento» de las células caliciformes y células absortivas. Ahora sabemos que esas

lesiones carecen de potencial maligno. Su principal significado es que *es necesario distinguirlos de los adenomas serrados sésiles, lesiones histológicamente similares que sí tienen potencial maligno*, como veremos más adelante. También es importante recordar que la hiperplasia epitelial puede presentarse como una reacción inespecífica adyacente a cualquier masa o lesión inflamatoria suprayacente y, por tanto, puede ser la clave de la presencia de una lesión adyacente clínicamente más importante.

Morfología. Los pólipos hiperplásicos son más frecuentes en el colon izquierdo y miden menos de 5 mm de diámetro. Se trata de protrusiones nodulares lisas de la mucosa, a menudo en las crestas de los pliegues de la mucosa. Pueden aparecer aisladas, pero con mayor frecuencia son múltiples, en particular en el colon sigmoide y el recto. Histológicamente, los pólipos hiperplásicos están formados por células caliciformes y absortivas maduras. El retraso del desprendimiento de esas células provoca una superpoblación que causa el aspecto aserrado en superficie que es la característica morfológica de esas lesiones (fig. 17-44).

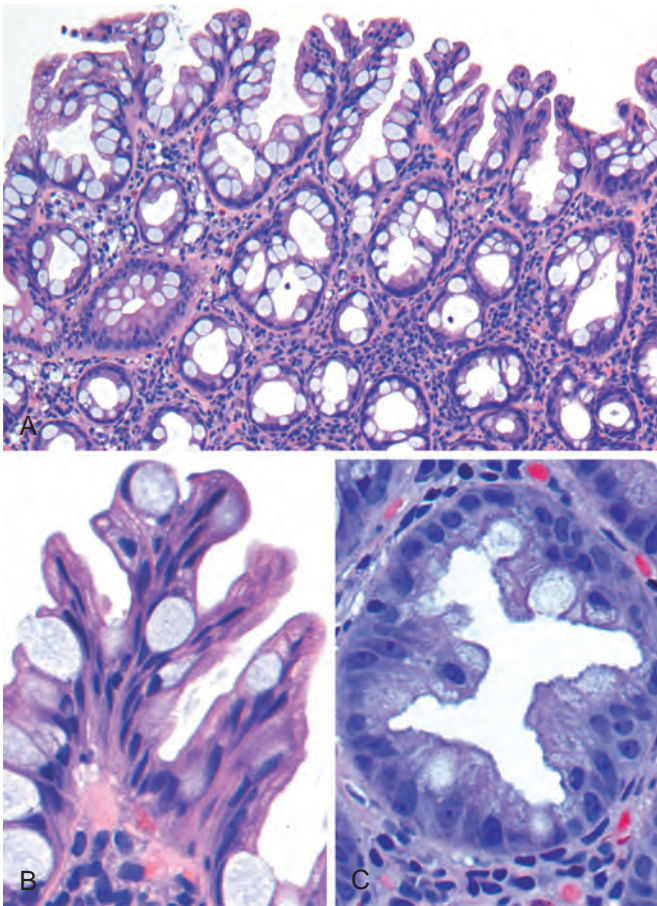


FIGURA 17-44 Pólipo hiperplásico. **A.** Superficie del pólipo con un penacho irregular de células epiteliales. **B.** El penacho es consecuencia de la superpoblación epitelial. **C.** La superpoblación epitelial produce una arquitectura dentada cuando se muestra el corte de las glándulas.

PÓLIPOS NEOPLÁSICOS

Cualquier lesión de masa neoplásica del tubo digestivo puede dar lugar a la aparición de una protrusión o pólipo en la mucosa, como son los tumores carcinoides, tumores del estroma, linfomas e incluso cánceres metastásicos desde lugares a distancia. Sin embargo, los pólipos neoplásicos más frecuentes y clínicamente importantes son los *adenomas de colon, pólipos benignos que son precursores de la mayoría de los adenocarcinomas colorrectales*.

Los adenomas son neoplasias intraepiteliales que varían de pólipos pequeños, a menudo pediculados, a grandes lesiones sésiles. No existen preferencias por sexos y en este momento afectan casi al 50% de los adultos que viven en el mundo occidental a los 50 años. Esos pólipos son precursores del cáncer colorrectal y se recomienda que todos los adultos de EE. UU. se sometan a una vigilancia con colonoscopia a los 50 años. Dado que los casos con antecedentes familiares tienen riesgo de desarrollar cáncer de colon a edades más tempranas, esos pacientes se estudiarán al menos 10 años antes de la edad en que se diagnosticó a su familiar más joven.¹⁰⁹ Aunque los adenomas son menos frecuentes en Asia, su frecuencia ha aumentado (paralelamente al aumento de la incidencia de adenocarcinoma colorrectal) en esas poblaciones, en la medida en que son más frecuentes las dietas y estilos de vida occidentales.

Los adenomas colorrectales se caracterizan por la presencia de una *displasia epitelial*. De acuerdo con su papel de lesiones precursoras, la prevalencia de adenomas colorrectales se correlaciona con la del carcinoma y la distribución de adenomas y adenocarcinoma en el colon es similar. En estudios de gran tamaño se ha demostrado que la colonoscopia de seguimiento periódica y la extracción de pólipos reducen la incidencia de adenocarcinoma colorrectal. A pesar de su intensa relación, hay que resaltar que la mayoría de los adenomas no evoluciona hasta convertirse en adenocarcinoma. Sin embargo, en estos momentos no hay herramientas que permitan distinguir entre los que sufrirán o no sufrirán una transformación maligna. La mayoría de los adenomas son clínicamente silentes, con la excepción de los pólipos grandes que producen hemorragia oculta y anemia y los adenomas vellosos raros, que causan hipopotasemia hipoproteínica segregando grandes cantidades de proteínas y potasio.

Morfología. Los adenomas varían entre 0,3 y 10 cm de diámetro y pueden ser **pediculados** (fig. 17-45A) o **sésiles**, teniendo la superficie de ambos tipos una textura que se parece al terciopelo (fig. 17-45B) o a una frambuesa por el patrón anormal de crecimiento epitelial. Histológicamente, la característica citológica de la **displasia epitelial** es la hiper cromasia, alargamiento y estratificación del núcleo. Esos cambios se aprecian más fácilmente en la superficie del adenoma y a menudo se acompañan por la presencia de grandes nucléolos, citoplasma eosinófilo y reducción del número de células caliciformes. Es importante que el epitelio no pueda madurar a medida que las células migran desde la cripta a la superficie. Los adenomas pediculados tienen tallos fibromusculares finos (fig. 17-45C), que contienen vasos sanguíneos prominentes que proceden de la submucosa. Ese tallo suele estar cubierto por un epitelio no neoplásico, pero a veces se encuentra epitelio displásico.

Los adenomas se pueden clasificar como **tubulares, tubulovellosos** o **vellosos**, según su arquitectura. No obstante,

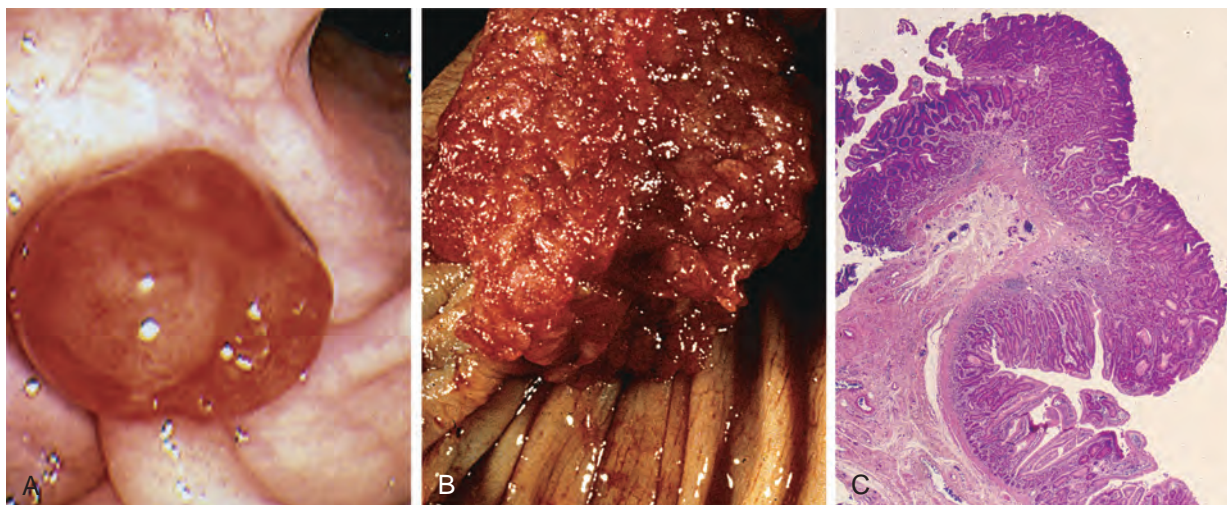


FIGURA 17-45 Adenomas de colon. **A.** Adenoma pediculado (imagen endoscópica). **B.** Adenoma con superficie aterciopelada. **C.** Microfotografía de bajo aumento de un adenoma tubular pediculado.

esas categorías tienen escaso significado clínico. Los adenomas tubulares tienden a ser pólipos pequeños pediculados formados por glándulas pequeñas redondeadas o tubulares (fig. 17-46A). Por el contrario, los adenomas vellosos, que a menudo son más grandes y sésiles, están cubiertos por vellosidades finas (fig. 17-46B). Los adenomas tubulovellosos son una mezcla de elementos tubulares y vellosos. Aunque los adenomas vellosos contienen focos de invasión con mayor frecuencia que los adenomas tubulares, la arquitectura vellosa por sí sola no aumenta el riesgo de cáncer cuando se tiene en cuenta el tamaño del pólipo.

Los **adenomas sésiles serrados** se superponen histológicamente a los pólipos hiperplásicos, pero son más frecuentes en el colon derecho.¹¹⁰ A pesar de su potencial maligno, los adenomas serrados sésiles carecen de las características citológicas típicas de la displasia que se ve en otros adenomas (fig. 17-46C). Los criterios histológicos consisten en la arquitectura aserrada en toda la longitud de las glándulas, incluida la base de la cripta, asociada al crecimiento lateral y dilatación de la cripta (fig. 17-46D). Por el contrario, la arquitectura aserrada está normalmente confinada a la superficie de los pólipos hiperplásicos.

El **carcinoma intramucoso** se produce cuando las células epiteliales displásicas rompen la membrana basal para invadir la lámina propia o la *muscular de la mucosa*. Como los canales linfáticos están ausentes en la mucosa del colon, el carcinoma intramucoso tiene poco o ningún potencial metastásico y la polipextomía completa es un tratamiento eficaz (fig. 17-47A). La invasión más allá de la *muscular de la mucosa*, incluida en el tallo submucoso del pólipo pediculado (fig. 17-47B), constituye un adenocarcinoma invasivo y comporta un riesgo de dispersión hacia otras localizaciones. En esos casos, hay varios factores, como el grado histológico del componente invasivo, la presencia de una invasión vascular o linfática y la distancia del componente invasivo desde el borde de resección, que deberán ser tenidos en cuenta al planificar otros tratamientos. El adenocarcinoma invasivo en un pólipo exige su resección.

Aunque la mayoría de los adenomas colorrectales son lesiones benignas, una pequeña proporción puede albergar un cáncer invasivo en el momento de su detección. *El tamaño es la característica más importante que se correlaciona con el riesgo de proceso maligno.* Por ejemplo, aunque el cáncer es muy raro en los adenomas menores de 1 cm de diámetro, en algunos estudios se indica que casi el 40% de las lesiones mayores de 4 cm de diámetro contienen focos de cáncer. Además del tamaño, la displasia de alto grado es un factor de riesgo de cáncer en un pólipo aislado (pero no en los demás pólipos del mismo paciente).

Síndromes familiares

Se han descrito varios síndromes caracterizados por la presencia de pólipos en el colon y mayores tasas de cáncer de colon. Las bases genéticas de esos trastornos son de sobra conocidas y han permitido comprender mejor el cáncer de colon esporádico (tabla 17-10).

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un trastorno autosómico dominante en el que los pacientes desarrollan numerosos adenomas colorrectales durante la adolescencia. Se debe a mutaciones del gen de *poliposis adenomatosa del colon* o gen *APC*.

Es necesaria la presencia de al menos 100 pólipos para el diagnóstico de la PAF clásica y pueden encontrarse hasta varios miles (fig. 17-48). Excepto por su número notable, esos crecimientos son *morfológicamente indistinguibles de los adenomas esporádicos*. Además, los adenomas planos o deprimidos también son prevalentes en la PAF y es frecuente encontrar adenomas microscópicos, formados por sólo una o dos glándulas displásicas, en una mucosa que, por lo demás, tiene un aspecto normal.

El adenocarcinoma colorrectal se desarrolla en el 100% de los casos de PAF no tratados, a menudo antes de los 30 años. En consecuencia, la colectomía profiláctica es el tratamiento habitual en los sujetos portadores de mutaciones *APC*.¹¹¹ La colectomía previene el cáncer colorrectal, pero se mantiene el riesgo de neoplasia en otras localizaciones. Por ejemplo, los adenomas pueden aparecer en otras localizaciones del tubo digestivo, en particular en la zona adyacente a la ampolla de Vater y en el estómago.

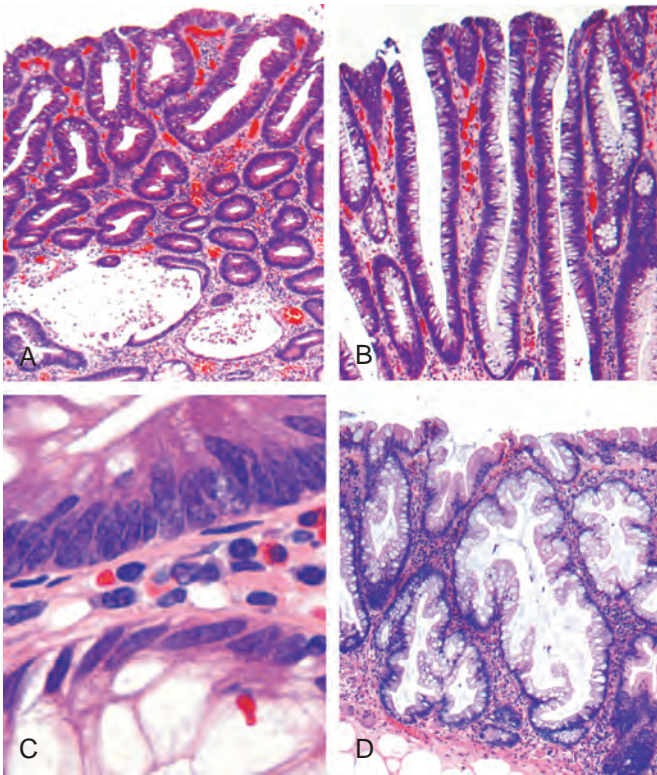


FIGURA 17-46 Aspecto histológico de los adenomas de colon. **A.** Adenoma tubular con una superficie lisa y glándulas redondeadas. La inflamación activa se presenta en ocasiones en los adenomas; en este caso se ve la dilatación de la cripta y la rotura en la parte inferior del campo. **B.** Adenoma vellosos con proyecciones largas y delgadas que son reminiscencia de las vellosidades del intestino delgado. **C.** Células epiteliales displásicas (parte superior) con aumento de la relación núcleo-citoplasma, núcleos hiper cromáticos y elongados y pseudoestratificación nuclear. Compárese con el epitelio no displásico que se muestra debajo. **D.** Adenoma serrado sésil recubierto por células caliciformes sin las características citológicas típicas de la displasia. Esta lesión se distingue de un pólipo hiperplásico por la extensión del proceso neoplásico hasta las criptas, lo que da lugar al crecimiento lateral. Compárese con el pólipo hiperplásico de la figura 17-44A.

La PAF se asocia a varias *manifestaciones extraintestinales* como la hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina, que puede detectarse al nacimiento y que puede ser un complemento para el diagnóstico precoz. Las mutaciones *APC* específicas se asocian al desarrollo de otras manifestaciones de PAF y explican variantes como los síndromes de Gardner y de Turcot. Además de los pólipos intestinales, las familias con *síndrome de Gardner* tienen osteomas de la mandíbula, cráneo y huesos largos, quistes en la epidermis, tumores desmoides, tumores en el tiroides y anomalías dentales, como dientes no brotados y dientes supernumerarios. El *síndrome de Turcot* es más raro y se caracteriza por la presencia de adenomas intestinales y tumores en el sistema nervioso central. Dos tercios de los pacientes con síndrome de Turcot tienen mutaciones en el gen *APC* y desarrolla meduloblastomas. El tercio restante tiene mutaciones en varios genes implicados en la reparación del ADN y desarrolla glioblastomas.

Algunos pacientes con PAF sin pérdida de mutaciones *APC* tienen mutaciones del gen de reparación por escisión de nucleótidos *MUTYH*.¹¹² El papel de esos genes en el desarrollo tumoral se comenta más adelante. Además, algunas mutaciones *APC* y *MUTYH*

se asocian a formas atenuadas de PAF, que se caracterizan por retraso del desarrollo de los pólipos, presencia de menos de 100 adenomas y retraso en la aparición del cáncer de colon, a menudo hasta los 50 o más.¹¹³

CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSICO

El *cáncer colorrectal hereditario no polipósico* (CCRHNP), también conocido como síndrome de Lynch, fue descrito originalmente por la agrupación en una familia de cánceres en varias localizaciones como colorrectal, endometrio, estómago, ovario, uréteres, cerebro, intestino delgado, vías hepatobiliares y piel. El cáncer de colon en el CCRHNP tiende a aparecer a *edades más tempranas* que el cáncer de colon esporádico y se localiza a menudo en el *colon derecho* (v. tabla 17-10). Al igual que la identificación de las mutaciones *APC* en la PAF ha permitido conocer mejor la patogenia de la mayoría de los cánceres de colon esporádicos, la disección de los defectos en el CCRHNP ha arrojado luz sobre los mecanismos responsables de la mayoría de los casos esporádicos restantes. El CCRHNP se debe a mutaciones hereditarias en los genes que codifican las proteínas responsables de la detección, escisión y reparación de los errores que

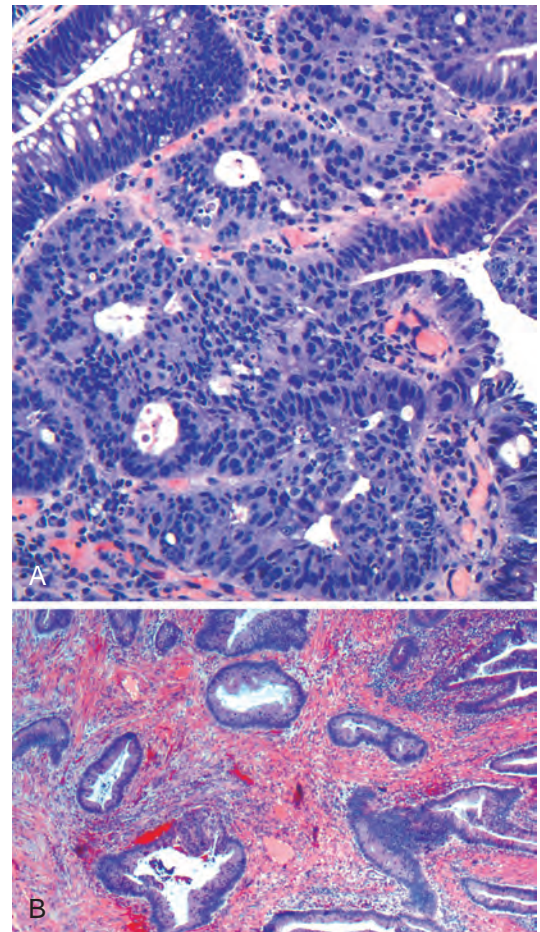


FIGURA 17-47 Adenoma con carcinoma intramucoso. **A.** Las glándulas cribiformes hacen contacto directamente con la lámina propia sin una membrana basal interpuesta. **B.** Adenocarcinoma invasivo (izquierda) por debajo de un adenoma vellosos (derecha). Obsérvese la respuesta desmo plásica ante los componentes invasivos.

TABLA 17-10 Patrones habituales de las neoplasias colorrectales esporádica y familiar

Etiología	Defecto molecular	Gen(es) diana	Transmisión	Localización predominante	Histología
Poliposis familiar adenomatosa (70% de PAF)	Vía APC/WNT	<i>APC</i>	Autosómica dominante	Ninguna	Tubular, vellosa; adenocarcinoma típico
Poliposis familiar adenomatosa (<10% de PAF)	Reparación de errores e apareamiento de ADN	<i>MUTYH</i>	Ninguna, recesiva	Ninguna	Adenoma serrado sésil; adenocarcinoma mucinoso
Cáncer colorrectal hereditario no polipósico	Reparación de errores del ADN	<i>MSH2, MLH1</i>	Autosómica dominante	Lado derecho	Adenoma serrado sésil; adenocarcinoma mucinoso
Cáncer de colon esporádico (80%)	Vía APC/WNT	<i>APC</i>	Ninguna	Lado izquierdo	Tubular, vellosa, adenocarcinoma típico
Cáncer de colon esporádico (10-15%)	Reparación de errores e apareamiento de ADN	<i>MSH2, MLH1</i>	Ninguna	Lado derecho	Adenoma serrado sésil; adenocarcinoma mucinoso

se producen durante la replicación del ADN (v. capítulo 7). Hay al menos cinco genes de reparación de los errores de apareamiento de este tipo, pero la mayoría de los casos de CCRHNP implican las mutaciones *MSH2* y *MLH1*. Los pacientes con CCRHNP heredan un gen de reparación del ADN mutado y un alelo normal. Cuando la segunda copia se pierde por la mutación o por silenciamiento epigenético, los defectos de la reparación de los errores de apareamiento

provocan la acumulación de mutaciones en tasas hasta mil veces mayores de lo normal, principalmente en regiones que contienen secuencias cortas de repetición de ADN que se conocen como ADN microsatélite. El genoma humano contiene entre 50.000 y 100.000 microsatélites, que son propensos a sufrir una expansión durante la replicación del ADN y representa las localizaciones más frecuentes de mutaciones en el CCRHNP. Las consecuencias de una reparación deficiente de los errores de apareamiento y la consiguiente *inestabilidad de los microsatélites* se comentan en el contexto del adenocarcinoma de colon.

Adenocarcinoma

El adenocarcinoma de colon es el proceso maligno más frecuente del tubo digestivo y es una causa mayor de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Por el contrario, el intestino delgado, que ocupa el 75% de toda la longitud del tubo digestivo, es un lugar infrecuente de tumores benignos y malignos. Entre los tumores malignos del intestino delgado, los adenocarcinomas y los tumores carcinoides tienen una incidencia aproximadamente igual, seguidos por los linfomas y sarcomas. En consecuencia, nuestro comentario se centra en los adenocarcinomas colorrectales.

Epidemiología. Cada año se producen en EE. UU. más de 130.000 casos nuevos y 55.000 muertes por un adenocarcinoma colorrectal, lo que representa casi el 15% de todas las muertes relacionadas con el cáncer, sólo después del cáncer de pulmón. La incidencia del cáncer colorrectal alcanza su máximo a los 60 o 70 años de edad, y menos del 20% de los casos se produce antes de los 50 años. Los varones se afectan con una frecuencia ligeramente mayor que las mujeres. El carcinoma colorrectal es más prevalente en EE. UU., Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Dinamarca, Suecia y otros países desarrollados. La incidencia de este cáncer es hasta 30 veces menor en India, Sudamérica y África. En Japón, donde la incidencia era muy baja, las tasas han aumentado ahora hasta niveles intermedios (similares a los observados en el Reino Unido), presumiblemente como consecuencia de los cambios en su estilo de vida y su dieta.

Los factores alimentarios más estrechamente relacionados con el aumento de incidencia del cáncer colorrectal son una baja ingesta de

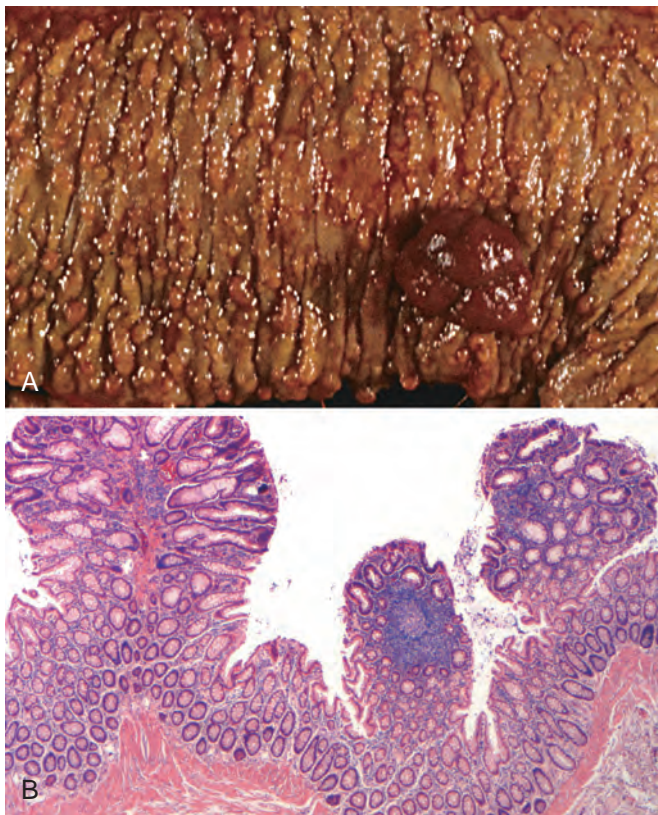


FIGURA 17-48 Poliposis adenomatosa familiar. **A.** Se observan cientos de pequeños pólipos por todo el colon, con un pólipo dominante (*derecha*). **B.** Se observan tres adenomas tubulares en este campo del microscopio óptico.

fibras vegetales no absorbible y una ingesta rica en hidratos de carbono refinados y grasas. Aunque esas asociaciones son claras, la relación causal entre dieta y riesgo sigue siendo desconocida. Se ha propuesto que el menor contenido de fibra en la dieta disminuye el volumen de las heces y altera la composición de la microflora intestinal. Este cambio puede aumentar la síntesis de subproductos oxidativos del metabolismo bacteriano, potencialmente tóxicos, que se retendrían en contacto con la mucosa del colon durante períodos de tiempo más prolongados como consecuencia del menor volumen de las heces. Las deficiencias de vitaminas A, C y E, que actúan como eliminadores de radicales libres, complican el daño causado por los oxidantes. La ingestión de grandes cantidades de grasa mejora la síntesis hepática de colesterol y ácidos biliares, que pueden convertirse en productos carcinógenos por acción de las bacterias intestinales.

Además de la modificación dietética, la prevención con farmacoterapia se ha convertido en un área de gran interés. En varios estudios epidemiológicos se ha propuesto que el ácido acetilsalicílico u otros AINE tienen efectos protectores, lo que concuerda con estudios en los que se demuestra que algunos AINE causan la regresión de los pólipos en pacientes con PAF en los que el recto se conservó después de la colectomía. Se sospecha que este efecto está mediado por la inhibición de la enzima ciclooxigenasa 2 (COX-2), que se expresa con niveles altos en el 90% de los carcinomas colorrectales y en el 40-90% de los adenomas. La COX-2 es necesaria para la producción de prostaglandina E₂, que favorece la proliferación epitelial, en particular después de una lesión.¹¹⁴ También es interesante que la expresión de la COX-2 esté regulada por el gen TLR4, que reconoce los lipopolisacáridos y también se sobreexpresa en adenomas y carcinomas.¹¹⁵

Patogenia. En estudios de carcinogénesis colorrectal se han encontrado datos fundamentales sobre los mecanismos generales de la evolución del cáncer, que se comentaron en el capítulo 7. A continuación se revisarán los conceptos relativos específicamente con la carcinogénesis colorrectal.

La combinación de episodios moleculares que conducen al adenocarcinoma de colon es heterogénea e incluye anomalías genéticas

y epigenéticas. Se han descrito al menos dos vías genéticas diferenciadas. De forma simple, son la vía *APC/b-catenina*, que se asocia a *WNT* y la secuencia clásica adenoma-carcinoma, y la vía de *inestabilidad de los microsatélites*, que se asocia a defectos de la reparación de los errores de apareamiento del ADN (v. tabla 17-10). Ambas vías implican la acumulación paulatina de varias mutaciones, pero los genes implicados y los mecanismos por los cuales se acumulan las mutaciones son diferentes. Los episodios epigenéticos, el más frecuente de los cuales es el silenciamiento génico inducido por metilación, inducen la progresión siguiendo ambas vías.

- La *secuencia clásica adenoma-carcinoma*, que es responsable de hasta el 80% de los tumores de colon esporádicos, se refiere a la mutación *APC* al inicio del proceso neoplásico (fig. 17-49). Ambas copias del gen *APC* deben estar funcionalmente inactivadas, ya sea por una mutación o por episodios epigenéticos, para que se desarrollen los adenomas. El gen *APC* es un regulador negativo clave de la *b-catenina*, un componente de la vía de señalización *WNT* (v. capítulo 7). La proteína *APC* se une normalmente y favorece la degradación de la β -catenina. Con la pérdida de la función *APC*, la β -catenina se acumula y se transloca en el núcleo, donde activa la transcripción de genes como los que codifican las proteínas *MYC* y ciclina *D1*, que favorecen la proliferación. Después, se produce una serie de mutaciones añadidas como las mutaciones que activan el *KRAS*, que también favorece el crecimiento y previene la apoptosis. La conclusión de que la mutación del *KRAS* es un suceso tardío se apoya en la observación de que las mutaciones están presentes en menos del 10% de los adenomas menores de 1 cm de diámetro, pero se encuentran en el 50% de los adenomas mayores de 1 cm de diámetro y en el 50% de los adenocarcinomas invasivos. La progresión neoplásica también se asocia a mutaciones de otros genes supresores tumorales como los que codifican las proteínas *SMAD2* y *SMAD4*, que son efectoras de la señalización del TGF- β . La señalización TGF- β normalmente inhibe el ciclo celular, la pérdida de esos genes permite

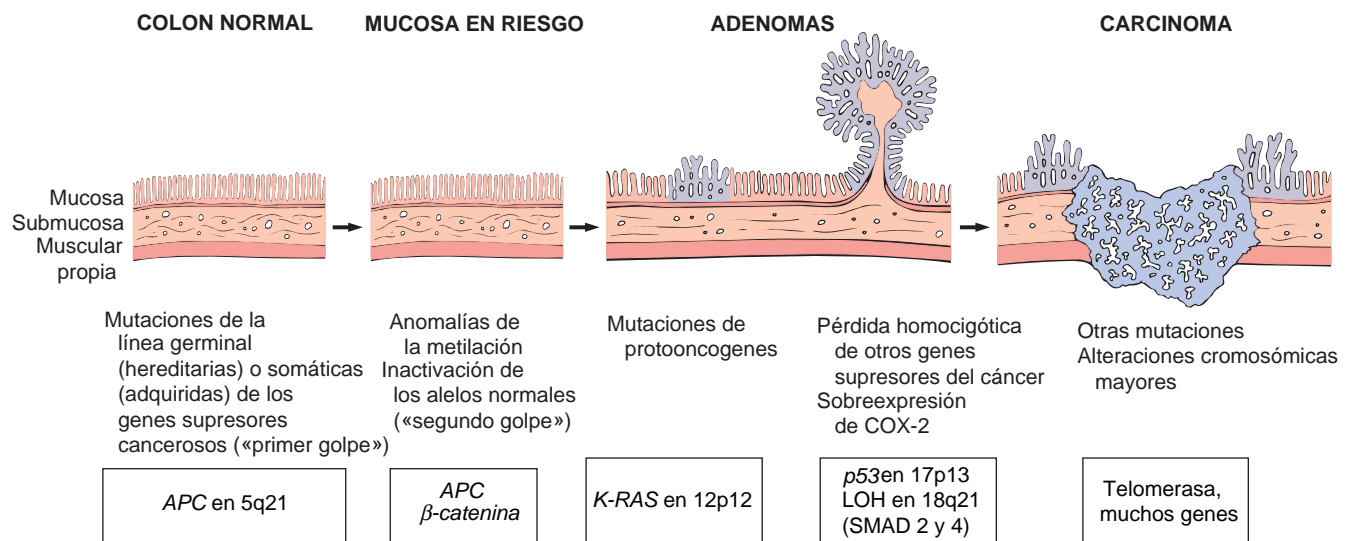


FIGURA 17-49 Cambios morfológicos y moleculares en la secuencia adenoma-carcinoma. Se ha propuesto que la pérdida de una copia normal del gen supresor tumoral *APC* se produce inicialmente. Los sujetos pueden nacer con un alelo mutante, lo que les hace muy propensos a desarrollar el cáncer de colon, o la inactivación del *APC* puede producirse en momentos posteriores de la vida. Este es el «primer golpe» de acuerdo a la hipótesis de Knudson (v. capítulo 7). La pérdida de la copia intacta de *APC* se produce a continuación («segundo golpe»). Otras mutaciones son las que afectan al *KRAS*, pérdidas en 18q21 que afectan a *SMAD2* y *SMAD4* e inactivación del gen supresor tumoral *p53*, provocando la aparición del carcinoma, en el que se producen nuevas mutaciones. Aunque parece haber una secuencia temporal de cambios, lo más importante es la acumulación de las mutaciones, y no su aparición en un orden específico.

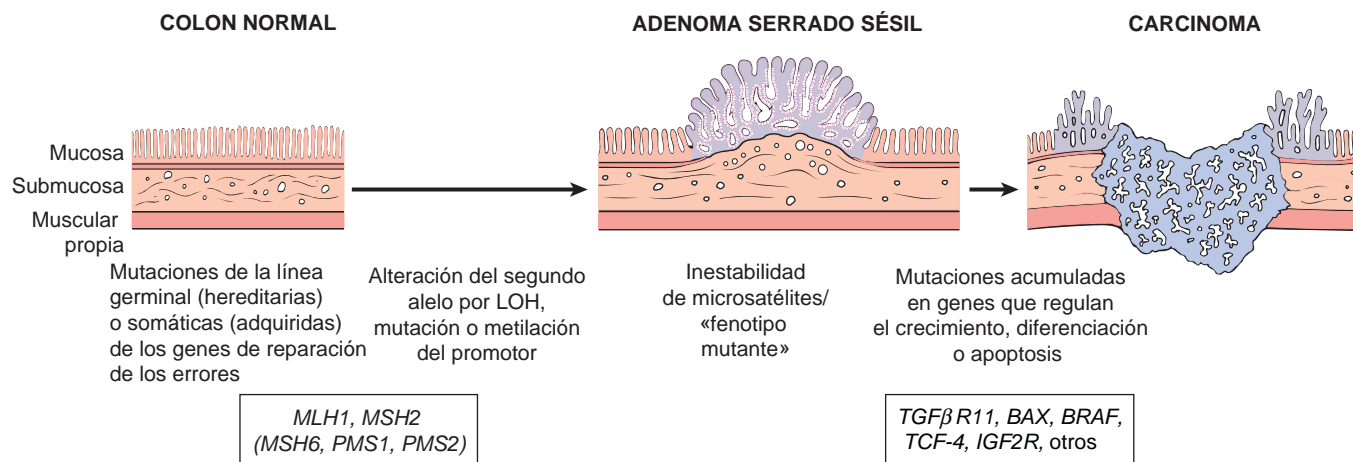


FIGURA 17-50 Cambios morfológicos y moleculares en la vía de reparación de los errores en la carcinogénesis de colon. Los defectos de los genes de reparación de los errores de apareamiento dan lugar a la inestabilidad de los microsatélites y permiten la acumulación de mutaciones en muchos genes. Si esas mutaciones afectan a los genes implicados en la supervivencia y proliferación celular, se puede desarrollar el cáncer.

el crecimiento celular sin limitaciones. El gen supresor tumoral *p53* está mutado en el 70-80% de los cánceres de colon, pero su afectación es infrecuente en los adenomas, lo que indica que las mutaciones *p53* también aparecen en etapas posteriores de la progresión tumoral. La «pérdida de función» del gen *p53* y de otros genes supresores tumorales se puede deber a deleciones cromosómicas, lo que señala a su vez que la inestabilidad cromosómica es una de las características de la vía APC/β-catenina. Otra posibilidad es que los genes supresores tumorales pueden estar silenciados por la metilación de la zona rica en CpG o del islote CpG, una región 5' de algunos genes que con frecuencia incluyen el gen promotor y el locus de inicio de la transcripción. La expresión de la telomerasa también aumenta a medida que las lesiones son más avanzadas.

- En pacientes con deficiencias en la reparación de los errores de apareamiento del ADN (por la pérdida de genes de reparación de los errores de apareamiento, como ya hemos comentado) las mutaciones se acumulan en repeticiones de microsatélites, una situación denominada *inestabilidad de microsatélites*. Aunque esas mutaciones son silentes porque los microsatélites se encuentran normalmente en regiones no codificadoras, algunas secuencias de microsatélites se localizan en la región codificadora o promotora de genes implicados en la regulación del crecimiento celular, como los que codifican el receptor tipo II del TGF-β y la proteína proapoptótica BAX (fig. 17-50). Como el TGF-β inhibe la proliferación de células epiteliales en el colon, los receptores tipo II del TGF-β mutados contribuyen al crecimiento celular no controlado, mientras que la pérdida del gen BAX mejora la supervivencia de los clones genéticamente anormales. Las mutaciones del oncogén *BRAF* y el silenciamiento de grupos distintos de genes debido a la hipermetilación del islote CpG también son frecuentes en los cánceres que se desarrollan a través de los defectos de reparación de los errores de apareamiento del ADN. Por el contrario, los genes *KRAS* y *p53* no están normalmente mutados. Por tanto, la combinación de la inestabilidad de microsatélites, mutaciones *BRAF* y metilación de las dianas específicas, como *MLH1*, es la firma de esta vía de carcinogénesis.¹¹⁶
- También existe un tercer grupo de cánceres de colon con aumento de la metilación los islotes de CpG en ausencia de la inestabilidad de microsatélites. Muchos de esos tumores albergan las mutaciones *KRAS* pero las mutaciones *p53* y *BRAF* son infrecuentes. Por el

contrario, las mutaciones *p53* son frecuentes en los cánceres de colon que no presentan el fenotipo metilador de los islotes CpG.^{116,117}

Aunque la morfología no puede predecir con fiabilidad los episodios moleculares subyacentes que conducen a la carcinogénesis, se han encontrado algunas correlaciones con la deficiencia de la reparación de errores y la inestabilidad de los microsatélites. Esas alteraciones moleculares son frecuentes en los adenomas sésiles serrados. Además, los carcinomas invasivos con inestabilidad de los microsatélites sufren una diferenciación mucinosa prominente con infiltrados linfocíticos peritumorales. Esos tumores, así como los que tienen el fenotipo metilador de los islotes de CpG, se localizan con frecuencia en el colon derecho. Los tumores con inestabilidad de los microsatélites se pueden reconocer por la ausencia de tinción inmunohistoquímica de las proteínas de reparación de los errores o por los análisis de genética molecular de las secuencias de microsatélites. Es importante identificar los casos con CCRHNP por las implicaciones que tiene la entidad en el consejo genético, el elevado riesgo de un segundo proceso maligno en el colon y otros órganos y, en algunos casos, por las diferencias en el pronóstico y en el tratamiento.

Morfología. En conjunto, los adenocarcinomas siguen una distribución aproximadamente igual en todo el colon. Los tumores del colon proximal crecen como masas exofíticas polipoides que se extienden por una pared del ciego y colon ascendente, unas zonas de gran calibre. Esos tumores raramente causan obstrucción. Por el contrario, los carcinomas en el colon distal tienden a ser lesiones anulares que producen constricciones «en servilletero» y estenosis luminal (fig. 17-51), a veces hasta el punto en que se produce la obstrucción. Ambas formas crecen en la pared intestinal con el tiempo y pueden ser palpables como masas firmes. Las características microscópicas generales de los adenocarcinomas del colon derecho e izquierdo son similares. La mayoría de los tumores están formados por células cilíndricas altas que se parecen al epitelio displásico encontrado en los adenomas (fig. 17-52A). El componente invasivo de esos tumores provoca una respuesta desmoplásica importante en el estroma que es responsable de su consistencia firme característica. Algunos tumores mal diferenciados forman

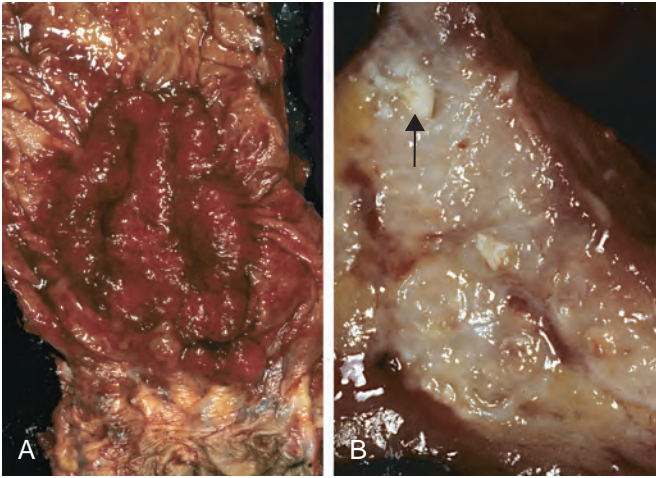


FIGURA 17-51 Carcinoma colorrectal. **A.** Cáncer circunferencial rectal ulcerado. Obsérvese la mucosa anal en la parte inferior de la imagen. **B.** El cáncer del colon sigmoide ha invadido atravesando la muscular propia y afecta al tejido adiposo subseroso (izquierda). Existen áreas de necrosis a modo de tiza en la pared del colon (flecha).

pocas glándulas (fig. 17-52B), otros producen abundante mucina que se acumula dentro de la pared intestinal y se asocian a un mal pronóstico. Los tumores también pueden estar formados por células en anillo de sello que son similares a las del cáncer gástrico (fig. 17-52C). Otros muestran características de diferenciación neuroendocrina.

Características clínicas. La disponibilidad de la detección selectiva endoscópica combinada con el reconocimiento de que la mayoría de los carcinomas surge sobre adenomas representa una oportunidad única para la prevención del cáncer. Por desgracia, los cánceres colorrectales evolucionan insidiosamente y, por tanto, no se detectan durante períodos prolongados. Los cánceres de *ciego* y *del colon derecho* se estudian por la aparición de *cansancio* y *debilidad por anemia ferropénica*. En consecuencia, se aplica la máxima clínica de que la causa subyacente de una anemia ferropénica en un varón de edad

avanzada o una mujer posmenopáusica es un cáncer digestivo hasta que se demuestre lo contrario. Los *adenocarcinomas colorrectales izquierdos* producen *hemorragia oculta*, *cambios en los hábitos intestinales* o *dolores cólicos* o molestias en el cuadrante inferior izquierdo.

Aunque las histologías poco diferenciadas y mucinosas se asocian a un mal pronóstico, los dos factores pronósticos más importantes son la profundidad de la invasión y la presencia o ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos. La invasión de la muscular propia confiere una reducción significativa de la supervivencia que disminuye aún más por la presencia de metástasis en ganglios linfáticos (fig. 17-53A).¹¹⁸ Esos factores fueron reconocidos por primera vez por Dukes y Kirklin y forman el núcleo de la clasificación TNM (tumor-ganglios-metástasis) (tabla 17-11) y del sistema de estadificación (tabla 17-12) del American Joint Committee on Cancer. Con independencia del estadio, hay que recordar que algunos pacientes con un pequeño número de metástasis evolucionan favorablemente durante años después de la resección de los nódulos tumorales a distancia. Una vez más, se resalta la heterogeneidad clínica y molecular de los carcinomas colorrectales. Las metástasis afectan a los ganglios linfáticos regionales, pulmón (fig. 17-53B) y hueso, pero como consecuencia del drenaje portal del colon, el hígado es la localización más frecuente de las lesiones metastásicas (fig. 17-53C). El recto no drena utilizando la circulación portal y los carcinomas de la región anal que metastatiza lo hacen a menudo evitando el hígado.

Tumores del canal anal

El canal anal se divide en tercios. La zona superior está recubierta de un epitelio rectal cilíndrico, el tercio medio está formado por epitelio transicional y el tercio inferior está recubierta por epitelio escamoso estratificado. Los carcinomas del canal anal tienen patrones de diferenciación típicos glandulares o escamosos (fig. 17-54A), que representan el epitelio normal de los tercios superior e inferior, respectivamente. Otro patrón de diferenciación más, denominado *basaloide*, está presente en los tumores poblados por células inmaduras derivadas de la capa basal del epitelio transicional (fig. 17-54B). Cuando todo el tumor muestra un patrón basaloide, aún se aplica el término arcaico *carcinoma cloacógeno*. La diferenciación basaloide se puede mezclar con la diferenciación escamosa o mucinosa. Todas ellas se consideran variantes del carcinoma del canal

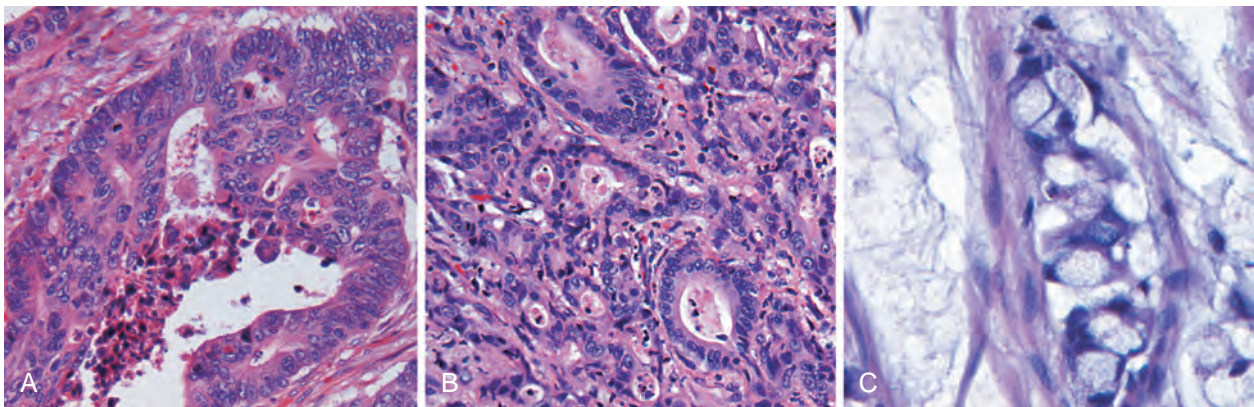


FIGURA 17-52 Aspecto histológico del carcinoma colorrectal. **A.** Adenocarcinoma bien diferenciado. Obsérvese los núcleos hiper cromáticos elongados. Es típico encontrar restos necróticos, presentes en la luz glandular. **B.** Se forman algunas glándulas en el adenocarcinoma mal diferenciado, pero está formado principalmente por nidos infiltrantes de células tumorales. **C.** Adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello y cúmulos extracelulares de mucina.

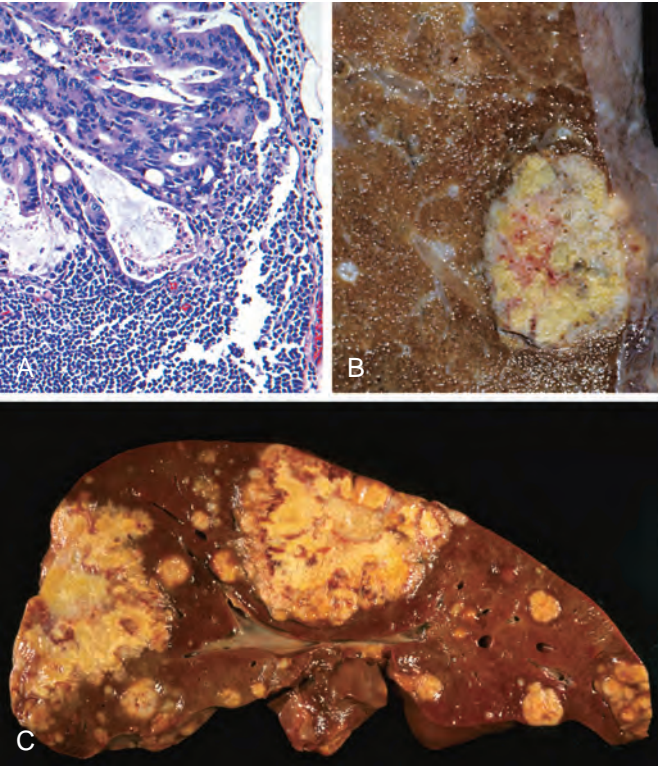


FIGURA 17-53 Carcinoma colorrectal metastásico. **A.** Metástasis en ganglios linfáticos. Obsérvense las estructuras glandulares dentro de los senos subcapsulares. **B.** Nódulo subpleural solitario de un carcinoma colorrectal metastásico en el pulmón. **C.** El hígado contiene dos grandes metástasis y muchas más pequeñas. Obsérvese la necrosis central en las metástasis.

anal. El carcinoma epidermoide puro del canal anal se asocia con frecuencia a infección por el VPH, que también causa lesiones precursoras como el *condiloma acuminado* (fig. 17-54C).

Hemorroides

Las *hemorroides* afectan al 5% de la población general y aparecen como consecuencia de la elevación persistente de la presión venosa dentro del plexo hemorroidal. Las influencias predisponentes más frecuentes son los esfuerzos al defecar por estreñimiento y el estasis venoso del embarazo.

Patogenia. La patogenia de las hemorroides (varices anales) es similar a la de las varices esofágicas, aunque las varices anales son más frecuentes y menos graves. Las dilataciones varicosas de los plexos venosos anal y perianal forman colaterales que conectan los sistemas venosos porta y cava, aliviando con ello la hipertensión venosa.

Morfología. Los vasos colaterales situados en el plexo hemorroidal inferior se localizan por debajo de la línea anorrectal y se denominan **hemorroides externas**, mientras que las que se producen como resultado de la dilatación del plexo hemorroidal superior dentro del recto distal se denominan **hemorroides internas**. Histológicamente, las hemorroides están formadas por vasos submucosos dilatados de pared fina que

hacen protrusión por debajo de la mucosa anal o rectal. En su parte expuesta, están sujetas a traumatismos y tienden a estar inflamadas, trombosadas y, con el tiempo, recanalizarse. Pueden producirse ulceraciones superficiales.

Características clínicas. Las hemorroides se presentan con dolor y hemorragia rectal, en particular con sangre rojo brillante en el papel higiénico. Excepto en las mujeres embarazadas, las hemorroides son raras en personas menores de 30 años. Las hemorroides también se desarrollan como consecuencia de la hipertensión portal, en cuyo caso las implicaciones son más inquietantes. La hemorragia hemorroidal no suele suponer una urgencia médica y se puede tratar con escleroterapia, ligadura con bandas de caucho o coagulación con infrarrojos. Las hemorroides extensas o graves, internas o externas, se pueden eliminar quirúrgicamente mediante la *hemorroidectomía*.

Apendicitis aguda

El apéndice es un divertículo verdadero normal del ciego que es propenso a la inflamación aguda y crónica. La apendicitis aguda es más frecuente en adolescentes y adultos jóvenes, pero puede presentarse en cualquier grupo de edad. El riesgo de tener apendicitis a lo largo de la vida es del 7%, con una incidencia algo mayor en los varones. A pesar de la prevalencia de la apendicitis aguda, el diagnóstico es difícil de confirmar en el preoperatorio y se puede confundir con una linfadenitis mesentérica (a menudo secundaria a la

TABLA 17-11 Clasificación TNM del carcinoma colorrectal del American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM	
TUMOR	
Tis	Displasia <i>en situ</i> o carcinoma intramucoso
T1	El tumor invade la submucosa
T2	El tumor invade la muscular propia, pero no la atraviesa
T3	El tumor invade y atraviesa la muscular propia
T3a	Invasión <0,1 cm más allá de la muscular propia
T3b	Invasión 0,1-0,5 cm más allá de la muscular propia
T3c	Invasión >0,5-1,5 cm más allá de la muscular propia
T3d	Invasión >1,5 cm más allá de la muscular propia
T4	El tumor invade los órganos adyacentes o el peritoneo visceral
T4a	Invasión en otros órganos o estructuras
T4b	Invasión en el peritoneo visceral
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales
METÁSTASIS A DISTANCIA	
MX	Las metástasis a distancia no se pueden evaluar
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia o diseminación en órganos abdominales

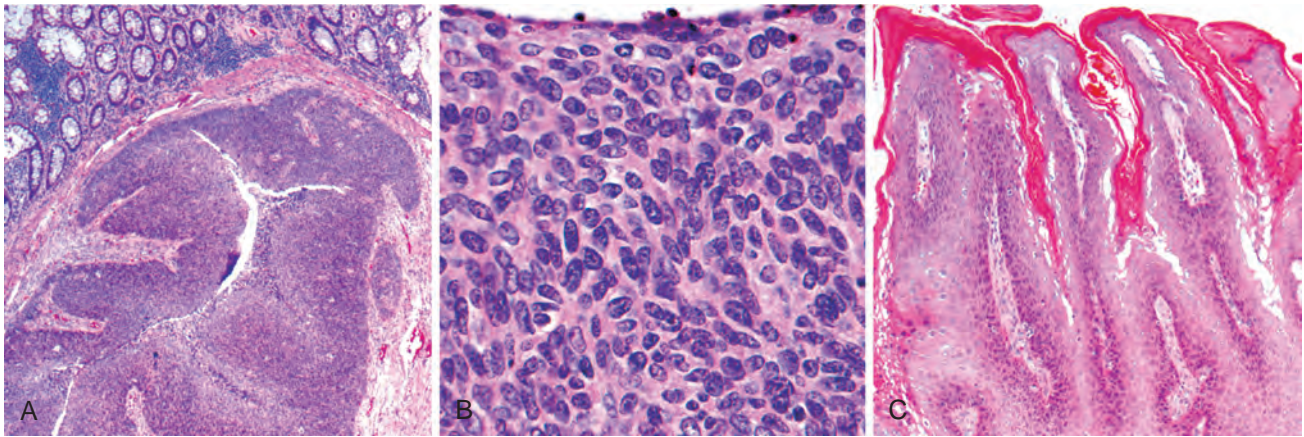


FIGURA 17-54 Tumores anales. **A.** Este tumor escamoso de la zona de transición anal forma nidos con necrosis central. La mucosa rectal adyacente está intacta. **B.** Esta zona de transición anal basaloide está formada por células hiper cromáticas que se parecen a la capa basal de la mucosa escamosa normal. **C.** Condiloma acuminado con arquitectura verrugosa.

infección no diagnosticada por *Yersinia* o una enterocolitis vírica), salpingitis aguda, embarazo ectópico, *mittelschmerz* (dolor causado por una hemorragia pélvica mínima en el momento de la ovulación) y diverticulitis de Meckel.

Patogenia. La apendicitis aguda parece iniciarse por el incremento progresivo de la presión intraluminal que compromete el retorno venoso. En el 50-80% de los casos, se asocia a una clara obstrucción luminal, causada normalmente por una masa de heces a modo de piedra o *fecalito*, o, con menor frecuencia, una piedra biliar, un tumor o una masa de oxiuros (*oxyuriasis vermicularis*). La lesión isquémica y el estasis del contenido luminal, que favorecen la proliferación bacteriana, desencadenan las respuestas inflamatorias como el edema tisular y el infiltrado de neutrófilos en la luz, la pared muscular y las partes blandas periapendiculares.

presencia del infiltrado de neutrófilos en la muscular propia. Aunque es frecuente encontrar neutrófilos y ulceraciones superficiales focales en la mucosa, no son los marcadores más específicos de apendicitis aguda. En los casos más graves, un exudado prominente de neutrófilos genera una reacción fibrinopurulenta serosa. A medida que continúa el proceso se pueden formar abscesos focales dentro de la pared (**apendicitis supurada aguda**). Si progresa el compromiso apendicular se producen áreas extensas de ulceración hemorrágica y necrosis gangrenosa que se extiende hasta la serosa, creando una **apendicitis gangrenosa aguda** que, a menudo, viene seguida por rotura y peritonitis supurada.

Morfología. En las etapas iniciales de la apendicitis aguda los vasos subserosos están congestionados y existe un modesto infiltrado perivascular de neutrófilos dentro de todas las capas de la pared. La reacción inflamatoria transforma la serosa brillante normal en una superficie mate, granular y eritematosa. El diagnóstico de apendicitis aguda requiere la

TABLA 17-12 Estadificación y supervivencia del carcinoma colorrectal del American Joint Committee on Cancer (AJCC)

ESTADIO*				
	T	N	M	Supervivencia a 5 años (%)
I	T1, T2	N0	M0	93
II				
IIA	T3	N0	M0	85
IIB	T4	N0	M0	72
III				
IIIA	T1, T2	N1	M0	83
IIIB	T3, T4	N1	M0	64
IIIC	Cualquier T	N2	M0	44
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	8

*La estadificación del cáncer colorrectal se basa en la clasificación TNM (v. tabla 17-11). Por ejemplo, un tumor T3 sin metástasis ganglionares o a distancia se clasifica como un estadio IIA y se asocia a una supervivencia del 85%.

Características clínicas. Normalmente, la apendicitis aguda precoz produce dolor periumbilical que, en último término, se localiza en el cuadrante inferior derecho seguido por náuseas, vómitos, febrícula y recuento de leucocitos en sangre periférica discretamente elevado. Un signo físico clásico es el *signo de McBurney*, sensibilidad profunda situado en un punto situado a dos tercios de distancia entre el ombligo y la espina iliaca anterosuperior derecha (punto de McBurney). Lamentablemente, esos signos y síntomas a menudo están ausentes, provocando problemas para el diagnóstico clínico. En algunos casos, el apéndice retrocecal puede ser causa de dolor en el flanco o en la pelvis, mientras que un colon mal rotado causa un cuadro similar a la apendicitis en el cuadrante inferior izquierdo. En otros casos, la leucocitosis periférica puede ser mínima o, incluso, tan grande que hay que tener en cuenta otras causas. El diagnóstico de apendicitis aguda en los niños pequeños y en los ancianos es particularmente problemático, ya que hay otras causas de urgencias abdominales prevalentes en esas poblaciones y, además, los niños y los ancianos son proclives a presentaciones atípicas. Ante esos retos diagnósticos, no resulta sorprendente que incluso los cirujanos con gran experiencia extraigan apéndices normales, un procedimiento preferido a la resección diferida de un apéndice más enfermo, dada la morbilidad significativa asociada a la perforación apendicular. Otras complicaciones de la apendicitis son la pieloflebitis, la trombosis venosa portal, los abscesos hepáticos y la bacteriemia.

Tumores del apéndice

El tumor del apéndice más frecuente es el *carcinoide*. Se descubre normalmente de forma casual en el momento de una cirugía o estudio de un apéndice resecado. Esta neoplasia afecta con mayor frecuencia a la punta distal del apéndice, donde produce una tumefacción bulbosa sólida con un diámetro de hasta 2 o 3 cm. Aunque la extensión intramural y transmural puede ser evidente, las metástasis ganglionares son muy infrecuentes y la diseminación a distancia es excepcionalmente rara. Los adenomas convencionales o los adenocarcinomas no productores de mucinas también se ven en el apéndice y pueden causar obstrucción y un aumento de tamaño que

se parece a una apendicitis aguda. El *mucocoele*, un apéndice dilatado lleno de mucina, puede representar simplemente un apéndice obstruido que contiene mucina espesa o bien es consecuencia de un *cistoadenoma mucinoso* o *cistoadenocarcinoma mucinoso*. En este último caso, la invasión a través de la pared apendicular puede provocar la siembra y dispersión intraperitoneal. En las mujeres, los implantes peritoneales resultantes se pueden confundir con tumores ováricos mucinosos. En los casos más avanzados, el abdomen se llena con una mucina semisólida y persistente, una afección que se conoce como *seudomixoma peritoneal* (v. capítulo 22). Esta enfermedad intraperitoneal diseminada puede mantenerse bajo control durante años mediante la eliminación repetida de las masas pero, en la mayoría de los casos, sigue una evolución inexorablemente fatal.

CAVIDAD PERITONEAL



La cavidad peritoneal alberga las vísceras abdominales y está revestida por una capa simple de células mesoteliales que recubre las superficies viscerales y parietales y que se apoya en una fina capa de tejido conjuntivo para formar el peritoneo. A continuación, comentamos algunas patologías inflamatorias, infecciosas y neoplásicas de la cavidad peritoneal y del espacio retroperitoneal. Aunque son menos frecuentes que los procesos inflamatorios e infecciosos, los tumores pueden comportar un grave pronóstico y, por tanto, se merecen un comentario.

Enfermedad inflamatoria

La peritonitis puede ser consecuencia de la invasión bacteriana o de una irritación química y, con mayor frecuencia, se debe a:

- Pérdidas de bilis o enzimas pancreáticas, que producen *peritonitis estéril*
- *Perforación o rotura del sistema biliar* que provoca una peritonitis muy irritante, complicada normalmente por la superinfección bacteriana
- *Pancreatitis hemorrágica aguda* (v. capítulo 19), que se asocia a pérdidas de enzimas pancreáticas y necrosis grasa. En el líquido peritoneal pueden verse los glóbulos de grasa. El daño de la pared intestinal permite la diseminación bacteriana hacia la cavidad peritoneal, provocando un exudado claramente supurativo después de 24 o 48 h.
- *Cuerpos extraños*, como los introducidos en la cirugía (p. ej., talco y suturas), que inducen una reacción de cuerpo extraño con granulomas y cicatrización fibrosa
- *Endometriosis*, que causa una hemorragia en la cavidad peritoneal que actúa como irritante
- *Rotura de un quiste dermoide*, que libera queratinas que provocan una intensa reacción granulomatosa
- *Perforación* de una víscera abdominal, como se describe más adelante

INFECCIÓN PERITONEAL

La *peritonitis bacteriana* se presenta cuando las bacterias de la luz gastrointestinal se liberan en la cavidad abdominal, normalmente tras una perforación. Tiene lugar como complicación de

la *apendicitis aguda*, *úlcera péptica*, *colecistitis*, *diverticulitis* e *isquemia intestinal*. La *salpingitis aguda*, un *traumatismo abdominal* y la *diálisis peritoneal* son otras causas posibles de bacterias contaminantes. Aunque *E. coli*, estreptococos, *S. aureus*, enterococos y *C. perfringens* están implicados con mayor frecuencia, prácticamente cualquier bacteria puede asociarse a peritonitis bacteriana.

La *peritonitis bacteriana espontánea* se desarrolla en ausencia de una fuente evidente de contaminación. Es un problema infrecuente que se ve principalmente en pacientes con cirrosis y ascitis. El 10% de estos casos desarrolla la peritonitis bacteriana espontánea. Los niños, particularmente los que tienen síndrome nefrótico, también desarrollan peritonitis bacteriana espontánea. Se desconoce la forma en que la bacteria consigue acceder a la cavidad peritoneal, pero los microorganismos identificados con mayor frecuencia son *E. coli* y neumococos, lo que indica un origen en el tubo digestivo o los pulmones, respectivamente.

Morfología. Las superficies serosa y peritoneal, normalmente brillantes, se vuelven mates y deslustradas y a las 2-4 h de infección comienza a acumularse un líquido seroso o ligeramente turbio. A medida que avanza la infección, se acumula un material cremoso supurativo que puede ser muy viscoso. El volumen de líquido es muy variable, puede localizarse en el epiplón y vísceras de una pequeña zona, o puede llenar toda la cavidad abdominal. El exudado puede acumularse en torno al hígado para formar abscesos subhepáticos y subdiafragmáticos.

La respuesta celular inflamatoria está compuesta principalmente por colecciones densas de neutrófilos y restos fibrinopurulentos que recubren las vísceras y la pared abdominal. La reacción se mantiene normalmente superficial y no penetra en profundidad. Una excepción es la peritonitis tuberculosa, que tacha las superficies serosas y peritoneales con pequeños granulomas pálidos.

Aunque la peritonitis bacteriana puede ser mortal, el proceso inflamatorio también puede curar, espontáneamente o por el tratamiento. Puede resolverse por completo, puede

organizarse en adherencias fibrosas o convertirse en abscesos sin pared que pueden persistir (llegando a servir como nuevas fuentes de infección), o curar.

RETROPERITONITIS ESCLEROSANTE

La *retroperitonitis esclerosante*, también conocida como *fibrosis retroperitoneal idiopática* o *enfermedad de Ormond*, se caracteriza por una fibrosis densa que se puede extender para afectar al mesenterio. Aunque se desconoce la causa de la retroperitonitis esclerosante, se cree que se trata de un proceso inflamatorio. Como es frecuente la compresión ureteral, esta entidad se describe con más detalle en el capítulo 21.

QUISTES

Los quistes pueden aparecer dentro de la cavidad abdominal y se localizan con frecuencia en el peritoneo. Pueden ser bastante grandes, presentándose a veces como masas abdominales palpables. Los orígenes de estos quistes son variados, pueden aparecer a partir de canales linfáticos «ciegos», de divertículos en el intestino embrionario proximal o distal que se estrangulan durante el desarrollo, de la cresta urogenital o sus derivados (es decir, de las vías urinarias y de los aparatos genitales masculino y femenino), pueden ser infecciones no encapsuladas o secuelas de una pancreatitis (*seudoquistes*).

Tumores

La mayoría de los tumores peritoneales tienen carácter maligno y se pueden clasificar en sus formas primarias y secundarias.

Los *tumores primarios* originados en el revestimiento peritoneal son *mesoteliomas* similares a los tumores de la pleura y el pericardio. Los mesoteliomas peritoneales se asocian casi siempre a una exposición significativa a asbestos. Se ha propuesto que las fibras de asbestos penetran de alguna forma a través de la pared intestinal para alcanzar el peritoneo. Al igual que sucede con el mesotelioma pleural, el diagnóstico histopatológico puede ser difícil. El diagnóstico diferencial incluye el adenocarcinoma metastásico, que se puede distinguir del mesotelioma usando varios marcadores inmunohistoquímicos (v. capítulo 15).

Más raramente, los tumores primarios benignos y malignos se desarrollan dentro del peritoneo y retroperitoneo. El más frecuente de ellos es el *tumor desmoplásico de células redondas pequeñas*. Este tumor agresivo aparece en niños y adultos jóvenes. La neoplasia se caracteriza por una translocación recíproca de los cromosomas, t(11;22) (p13;q12) que da lugar a la fusión de genes asociados al sarcoma de Ewing (*EWS*) y al tumor de Wilms (*WT1*). Morfológicamente, el tumor se asemeja al sarcoma de Ewing y tumores relacionados.

Por el contrario, los *tumores secundarios* del peritoneo son bastante frecuentes. En cualquier forma de cáncer avanzado se puede producir la diseminación directa por la superficie serosa o la siembra metastásica (carcinomatosis peritoneal). Los tumores que con mayor frecuencia determinan implantes difusos en la serosa son los adenocarcinomas de ovario y páncreas. Los carcinomas mucinosos del apéndice pueden producir *seudomixomas peritoneales*. No obstante, cualquier proceso maligno intraabdominal, además de amplia variedad de tumores de origen extraabdominal, pueden diseminarse por el peritoneo.

BIBLIOGRAFÍA

- Bueno RC et al: Intraoperative localization of ectopic gastric mucosa in the nonduplicated intestinal lumen with technetium 99m pertechnetate scanning. *J Pediatr Surg* 36:1720, 2001.
- Emison ES et al: A common sex-dependent mutation in a RET enhancer underlies Hirschsprung disease risk. *Nature* 434:857, 2005.
- Gabriel SB et al: Segregation at three loci explains familial and population risk in Hirschsprung disease. *Nat Genet* 31:89, 2002.
- Dogan I, Mittal RK: Esophageal motor disorders: recent advances. *Curr Opin Gastroenterol* 22:417, 2006.
- Dantas RO, Aprile LR: Esophageal contractions in Chagas' disease and in idiopathic achalasia. *J Clin Gastroenterol* 39:863, 2005.
- Shaheen NJ et al: The burden of gastrointestinal and liver diseases, 2006. *Am J Gastroenterol* 101:2128, 2006.
- Furuta GT et al: Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 133:1342, 2007.
- Izzo JG et al: Molecular mechanisms in Barrett's metaplasia and its progression. *Semin Oncol* 34:S2, 2007.
- Enzinger PC, Mayer RJ: Esophageal cancer. *N Engl J Med* 349:2241, 2003.
- Devesa SS et al: Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 83:2049, 1998.
- Polednak AP: Secular trend in U.S. black-white disparities in selected alcohol-related cancer incidence rates. *Alcohol Alcohol* 42:125, 2007.
- Turner JR et al: Low prevalence of human papillomavirus infection in esophageal squamous cell carcinomas from North America: analysis by a highly sensitive and specific polymerase chain reaction-based approach. *Hum Pathol* 28:174, 1997.
- Marshall BJ, Warren JR: Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1:1311, 1984.
- Wilson KT, Crabtree JE: Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies. *Gastroenterology* 133:288, 2007.
- Toh BH et al: Pernicious anemia. *N Engl J Med* 337:1441, 1997.
- Suit PF et al: Gastric antral vascular ectasia. A histologic and morphometric study of "the watermelon stomach". *Am J Surg Pathol* 11:750, 1987.
- Haot J et al: Lymphocytic gastritis: a newly described entity: a retrospective endoscopic and histological study. *Gut* 29:1258, 1988.
- Shapiro JL et al: A clinicopathologic study of 42 patients with granulomatous gastritis. Is there really an "idiopathic" granulomatous gastritis? *Am J Surg Pathol* 20:462, 1996.
- Sandler RS et al: The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology* 122:1500, 2002.
- Louw JA: Peptic ulcer disease. *Curr Opin Gastroenterol* 22:607, 2006.
- Coffey RJ et al: Menetrier disease and gastrointestinal stromal tumors: hyperproliferative disorders of the stomach. *J Clin Invest* 117:70, 2007.
- Burdick JS et al: Treatment of Menetrier's disease with a monoclonal antibody against the epidermal growth factor receptor. *N Engl J Med* 343:1697, 2000.
- Tomassetti P et al: Treatment of type II gastric carcinoid tumors with somatostatin analogues. *N Engl J Med* 343:551, 2000.
- Ming SC, Goldman H: Gastric polyps: a histogenetic classification and its relation to carcinoma. *Cancer* 18:721, 1965.
- Goldstein NS, Lewin KJ: Gastric epithelial dysplasia and adenoma: historical review and histological criteria for grading. *Hum Pathol* 28:127, 1997.
- Wingo PA et al: Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930-1998. *Cancer* 97:3133, 2003.
- El-Serag HB et al: Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut* 50:368, 2002.
- Hundahl SA et al: The National Cancer Data Base report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy. *Cancer* 88:921, 2000.
- Hansen S et al: Two distinct aetiologies of cardia cancer; evidence from pre-morbid serological markers of gastric atrophy and *Helicobacter pylori* status. *Gut* 56:918, 2007.
- Rohatgi PR et al: Surgical pathology stage by American Joint Commission on Cancer criteria predicts patient survival after preoperative chemoradiation for localized gastric carcinoma. *Cancer* 107:1475, 2006.
- Lau M et al: Noncardia gastric adenocarcinoma remains an important and deadly cancer in the United States: secular trends in incidence and survival. *Am J Gastroenterol* 101:2485, 2006.
- Gurbuxani S, Anastasi J: What to do when you suspect gastrointestinal lymphoma: a pathologist's perspective. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:417, 2007.
- Sagaert X et al: The pathogenesis of MALT lymphomas: where do we stand? *Leukemia* 21:389, 2007.

34. Suarez F et al: Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood* 107:3034, 2006.
35. Hsi ED et al: Classification of primary gastric lymphomas according to histologic features. *Am J Surg Pathol* 22:17, 1998.
36. Ye H et al: High incidence of t(11;18)(q21;q21) in *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma. *Blood* 101:2547, 2003.
37. Ye H et al: Strong BCL10 nuclear expression identifies gastric MALT lymphomas that do not respond to *H. pylori* eradication. *Gut* 55:137, 2006.
38. Ruefli-Brasse AA et al: Regulation of NF- κ B-dependent lymphocyte activation and development by paracaspase. *Science* 302:1581, 2003.
39. Levy AD, Sobin LH: From the archives of the AFIP: gastrointestinal carcinoids: imaging features with clinicopathologic comparison. *Radiographics* 27:237, 2007.
40. Lasota J, Miettinen M: *KIT* and *PDGFRA* mutations in gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Semin Diagn Pathol* 23:91, 2006.
41. Hirota S et al: Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 125:660, 2003.
42. Hirota S et al: Gain-of-function mutations of c-KIT in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279:577, 1998.
43. Demetri GD et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347:472, 2002.
44. Taylor CT, Colgan SP: Hypoxia and gastrointestinal disease. *J Mol Med* 85:1295, 2007.
45. Chen LW et al: The two faces of IKK and NF- κ B inhibition: prevention of systemic inflammation but increased local injury following intestinal ischemia-reperfusion. *Nat Med* 9:575, 2003.
46. Hunt KA et al: Newly identified genetic risk variants for celiac disease related to the immune response. *Nat Genet* 40:395, 2008.
47. Wapenaar MC et al: Associations with tight junction genes *PARD3* and *MAGI2* in Dutch patients point to a common barrier defect for coeliac disease and ulcerative colitis. *Gut* 57:463, 2008.
48. Wolters VM et al: The *MYO9B* gene is a strong risk factor for developing refractory celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:1399, 2007.
49. Goldstein NS, Underhill J: Morphologic features suggestive of gluten sensitivity in architecturally normal duodenal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 116:63, 2001.
50. Fasano A: Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population. *Gastroenterology* 128:S68, 2005.
51. Rostom A et al: American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 131:1981, 2006.
52. Bennett CL et al: The immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) is caused by mutations of *FOXP3*. *Nat Genet* 27:20, 2001.
53. Hori S et al: Control of regulatory T cell development by the transcription factor *Foxp3*. *Science* 299:1057, 2003.
54. Baud O et al: Treatment of the immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome (IPEX) by allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 344:1758, 2001.
55. Kuokkanen M et al: Mutations in the translated region of the lactase gene (*LCT*) underlie congenital lactase deficiency. *Am J Hum Genet* 78:339, 2006.
56. Sack DA et al: Cholera. *Lancet* 363:223, 2004.
57. Mead PS et al: Food-related illness and death in the United States. *Emerg Infect Dis* 5:607, 1999.
58. Lencer WI, Tsai B: The intracellular voyage of cholera toxin: going retro. *Trends Biochem Sci* 28:639, 2003.
59. Ramakrishna BS et al: Amylase-resistant starch plus oral rehydration solution for cholera. *N Engl J Med* 342:308, 2000.
60. Li C et al: Lysophosphatidic acid inhibits cholera toxin-induced secretory diarrhea through CFTR-dependent protein interactions. *J Exp Med* 202:975, 2005.
61. Zuckerman JN et al: The true burden and risk of cholera: implications for prevention and control. *Lancet Infect Dis* 7:521, 2007.
62. Pope JE et al: *Campylobacter* reactive arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 37:48, 2007.
63. Ang CW et al: Structure of *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides determines antiganglioside specificity and clinical features of Guillain-Barré and Miller Fisher patients. *Infect Immun* 70:1202, 2002.
64. Schneider EN et al: Molecular diagnosis of *Campylobacter jejuni* infection in cases of focal active colitis. *Am J Surg Pathol* 30:782, 2006.
65. Kotloff KL et al: Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies. *Bull World Health Organ* 77:651, 1999.
66. Svenungsson B et al: Enteropathogens in adult patients with diarrhea and healthy control subjects: a 1-year prospective study in a Swedish clinic for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 30:770, 2000.
67. Crockett CS et al: Prevalence of shigellosis in the U.S.: consistency with dose-response information. *Int J Food Microbiol* 30:87, 1996.
68. Niyogi SK: Shigellosis. *J Microbiol* 43:133, 2005.
69. Fontaine A et al: Role of Shiga toxin in the pathogenesis of bacillary dysentery, studied by using a Tox- mutant of *Shigella dysenteriae* 1. *Infect Immun* 56:3099, 1988.
70. O'Brien AO et al: *Escherichia coli* O157:H7 strains associated with haemorrhagic colitis in the United States produce a *Shigella dysenteriae* 1 (SHIGA) like cytotoxin. *Lancet* 1:702, 1983.
71. Riley LW et al: Hemorrhagic colitis associated with a rare *Escherichia coli* serotype. *N Engl J Med* 308:681, 1983.
72. Gewirtz AT et al: *Salmonella typhimurium* translocates flagellin across intestinal epithelia, inducing a proinflammatory response. *J Clin Invest* 107:99, 2001.
73. Mrsny RJ et al: Identification of heparin A3 in inflammatory events: a required role in neutrophil migration across intestinal epithelia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:7421, 2004.
74. Thielman NM, Guerrant RL: Clinical practice. Acute infectious diarrhea. *N Engl J Med* 350:38, 2004.
75. Connor BA, Schwartz E: Typhoid and paratyphoid fever in travellers. *Lancet Infect Dis* 5:623, 2005.
76. O'Brien D et al: Fever in returned travelers: review of hospital admissions for a 3-year period. *Clin Infect Dis* 33:603, 2001.
77. Parry CM et al: Typhoid fever. *N Engl J Med* 347:1770, 2002.
78. Rabson AR et al: Generalized *Yersinia enterocolitica* infection. *J Infect Dis* 131:447, 1975.
79. Lamps LW et al: Molecular biogrouping of pathogenic *Yersinia enterocolitica*: development of a diagnostic PCR assay with histologic correlation. *Am J Clin Pathol* 125:658, 2006.
80. Bottone EJ: *Yersinia enterocolitica*: overview and epidemiologic correlates. *Microbes Infect* 1:323, 1999.
81. Cohen MB et al: Prevalence of diarrheagenic *Escherichia coli* in acute childhood enteritis: a prospective controlled study. *J Pediatr* 146:54, 2005.
82. Harrington SM et al: Pathogenesis of enteroaggregative *Escherichia coli* infection. *FEMS Microbiol Lett* 254:12, 2006.
83. Farrell RJ, LaMont JT: Pathogenesis and clinical manifestations of *Clostridium difficile* diarrhea and colitis. *Curr Top Microbiol Immunol* 250:109, 2000.
84. Kuijper EJ et al: *Clostridium difficile*: changing epidemiology and new treatment options. *Curr Opin Infect Dis* 20:376, 2007.
85. Whipple GH: A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal mesenteric lymphatic tissue. *Johns Hopkins Hosp Bull* 18:382, 1907.
86. Raoult D et al: Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 342:620, 2000.
87. Lopman BA et al: Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995-2000. *Emerg Infect Dis* 9:90, 2003.
88. Anderson EJ, Weber SG: Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis* 4:91, 2004.
89. Forrest G: Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. *Curr Opin Gastroenterol* 20:16, 2004.
90. Huang DB, White AC: An updated review on *Cryptosporidium* and *Giardia*. *Gastroenterol Clin North Am* 35:291, 2006.
91. Spiller R et al: Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 56:1770, 2007.
92. Sands BE: Inflammatory bowel disease: past, present, and future. *J Gastroenterol* 42:16, 2007.
93. Cho JH, Weaver CT: The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 133:1327, 2007.
94. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447:661, 2007.
95. Duerr RH et al: A genome-wide association study identifies *IL23R* as an inflammatory bowel disease gene. *Science* 314:1461, 2006.
96. Franke A et al: Sequence variants in *IL10*, *ARPC2* and multiple other loci contribute to ulcerative colitis susceptibility. *Nat Genet* 40:1319, 2008.
97. Turner JR: Molecular basis of epithelial barrier regulation: from basic mechanisms to clinical application. *Am J Pathol* 169:1901, 2006.
98. Buhner S et al: Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation? *Gut* 55:342, 2006.
99. Su L, Turner JR: Got guts? Need nerve! *Gastroenterology* 132:1615, 2007.
100. An G et al: Increased susceptibility to colitis and colorectal tumors in mice lacking core 3-derived O-glycans. *J Exp Med* 204:1417, 2007.
101. Fisher SA et al: Genetic determinants of ulcerative colitis include the *ECM1* locus and five loci implicated in Crohn's disease. *Nat Genet* 40:710, 2008.
102. Cadwell K et al: A key role for autophagy and the autophagy gene *Atg16l1* in mouse and human intestinal Paneth cells. *Nature* 456:259, 2008.

103. Sartor RB: Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 134:577, 2008.
104. Kang SS et al: An antibiotic-responsive mouse model of fulminant ulcerative colitis. *PLoS Med* 5:e41, 2008.
105. Bibiloni R et al: VSL#3 probiotic-mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 100:1539, 2005.
106. Su L et al: Targeted epithelial tight junction dysfunction causes immune activation and contributes to development of experimental colitis. *Gastroenterol* 136:551, 2009.
107. Clayburgh DR et al: A porous defense: the leaky epithelial barrier in intestinal disease. *Lab Invest* 84:282, 2004.
108. Rubin DT, Turner JR: Surveillance of dysplasia in inflammatory bowel disease: the gastroenterologist-pathologist partnership. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4:1309, 2006.
109. Winawer SJ et al: Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology* 130:1872, 2006.
110. Farris AB et al: Sessile serrated adenoma: challenging discrimination from other serrated colonic polyps. *Am J Surg Pathol* 32:30, 2008.
111. Hes FJ et al: Somatic APC mosaicism: an underestimated cause of polyposis coli. *Gut* 57:71, 2008.
112. Sieber OM et al: Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in *MYH*. *N Engl J Med* 348:791, 2003.
113. Galiatsatos P, Foulkes WD: Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 101:385, 2006.
114. Brown SL et al: Myd88-dependent positioning of Ptgs2-expressing stromal cells maintains colonic epithelial proliferation during injury. *J Clin Invest* 117:258, 2007.
115. Fukata M et al: Toll-like receptor-4 promotes the development of colitis-associated colorectal tumors. *Gastroenterology* 133:1869, 2007.
116. Shen L et al: Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:18654, 2007.
117. Lassmann S et al: Array CGH identifies distinct DNA copy number profiles of oncogenes and tumor suppressor genes in chromosomal- and microsatellite-unstable sporadic colorectal carcinomas. *J Mol Med* 85:293, 2007.
118. O'Connell JB et al: Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. *J Natl Cancer Inst* 96:1420, 2004.

Hígado y vías biliares

JAMES M. CRAWFORD · CHEN LIU

■ HÍGADO

Características generales de la enfermedad hepática

Patrones de las lesiones hepáticas
 Insuficiencia hepática
 Cirrosis
 Hipertensión portal
 Ictericia y colestasis
Bilirrubina y formación de la bilis
Fisiopatología de la ictericia
Colestasis

Problemas infecciosos

Hepatitis vírica
Virus de la hepatitis A
Virus de la hepatitis B (VHB)
Virus de la hepatitis C
Virus de la hepatitis D
Virus de la hepatitis E
Virus de la hepatitis G
Síndromes clínico-patológicos de la hepatitis vírica
 Infecciones bacterianas, parasitarias y helmínticas

Hepatitis autoinmunitaria

Hepatopatía inducida por fármacos y toxinas

Hepatopatía alcohólica

Hepatopatía metabólica

Hígado graso no alcohólico (HGNA)
 Hemocromatosis
 Enfermedad de Wilson
 Deficiencia de α_1 -antitripsina
 Colestasis neonatal

Enfermedades de las vías biliares intrahepáticas

Cirrosis biliar secundaria
 Cirrosis biliar primaria (CBP)
 Colangitis esclerosante primaria (CEP)
 Anomalías de las vías biliares (incluidos los quistes hepáticos)

Trastornos circulatorios

Alteración del flujo sanguíneo en el hígado
Compromiso de la arteria hepática
Obstrucción y trombosis de la vena porta
 Alteración del flujo sanguíneo en el hígado
Congestión pasiva y necrosis centrolobulillar
Peliosis hepática
 Obstrucción del flujo venoso hepático eferente
Trombosis de las venas suprahepáticas y cava inferior
Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva)

Complicaciones hepáticas del trasplante de órganos o de médula ósea

Enfermedad injerto contra anfitrión y rechazo del hígado

Hepatopatía asociada al embarazo

Preeclampsia y eclampsia
 Esteatosis hepática aguda del embarazo
 Colestasis intrahepática del embarazo

Nódulos y tumores

Hiperplasias nodulares
 Neoplasias benignas
Adenoma hepático
 Tumores malignos

Hepatoblastoma
Carcinoma hepatocelular (CHC)
Colangiocarcinoma (CCA)

Tumores metastásicos

■ VÍAS BILIARES

Anomalías congénitas

Trastornos de la vesícula biliar

Colelitiasis (litiasis biliar)
Colecistitis

Colecistitis aguda
Colecistitis crónica

Trastornos de las vías biliares extrahepáticas

Coledocolitiasis y colangitis ascendente
Atresia de vías biliares
Quistes de colédoco

Tumores

Carcinoma de la vesícula biliar

HÍGADO

El hígado de un adulto normal pesa entre 1.400 y 1.600 g y constituye aproximadamente el 2,5% del peso corporal. El hígado tiene un aporte de sangre doble: la vena porta proporciona el 60-70% del flujo sanguíneo hepático y la arteria hepática aporta el 30-40% restante. La vena porta y la arteria hepática entran en el hígado a través del hilio, también conocido como *porta hepatis*, que es una cisura transversa en la superficie inferior del hígado. Dentro del hígado, las ramas de las venas portas, arterias hepáticas y vías biliares discurren en paralelo en los *espacios porta*, con ramificaciones variables entre 17 y 20 órdenes de ramas.

La terminología de la microarquitectura hepática se basa en dos conceptos diferentes: el lobulillo hepático y el ácino hepático. En el modelo lobulillar, el hígado se divide en *lobulillos* hexagonales de 1-2 mm de diámetro alrededor de las ramas tributarias terminales de la vena hepática (*venas hepáticas terminales*), de forma que los espacios porta quedan localizados en la periferia del lobulillo. Los hepatocitos de la vecindad de la vena hepática terminal se denominan «centrolobulillares»; los situados cerca del espacio porta son «periportales» (fig. 18-1). En el modelo acinar, los hepatocitos cercanos a las venas hepáticas terminales son los vértices distales de los *ácinos*, con una estructura aproximadamente triangular, cuyas bases están formadas por las vénulas septales penetrantes procedentes de la vena porta que proceden de los espacios porta.¹ En el ácino, el parénquima se divide en tres zonas, la zona 1 más cercana al suministro vascular, la zona 3 adyacente a la vénula hepática terminal y la más alejada respecto al aporte de sangre aferente, y la zona 2 intermedia. Con independencia del modelo usado, la separación del parénquima en zonas es un concepto importante porque indica el gradiente de actividad de muchas enzimas hepáticas y la distribución zonal de determinados tipos de daño hepático. Aunque el modelo acinar es el que mejor describe las relaciones fisiológicas entre los hepatocitos y su aporte vascular, *la histopatología del hígado se suele explicar sobre la base de una arquitectura lobulillar*.

Los hepatocitos se organizan en láminas cribiformes anastomozadas entre sí, o «placas», que se extienden desde los espacios porta a las venas hepáticas terminales. Entre las placas de hepatocitos se encuentran los sinusoides vasculares. La sangre atraviesa los sinusoides y sale hacia las venas hepáticas terminales a través de numerosos orificios de la pared de la vena. De esta forma, los hepatocitos están

bañados por ambos lados por la sangre venosa porta y la sangre arterial hepática bien mezclada, lo que les convierte en unas de las células más ricamente perfundidas del cuerpo. Los sinusoides están recubiertos por células endoteliales fenestradas y discontinuas. En la zona profunda de las células endoteliales se encuentra el *espacio de Disse*, en el que hacen protrusión abundantes microvellosidades de los hepatocitos. Las *células de Kupffer* dispersas procedentes del sistema mononuclear fagocítico están unidas a la cara luminal de las células endoteliales y en el espacio de Disse hay *células hepáticas estrelladas (CHE)* que contienen grasa. Entre los hepatocitos colin-

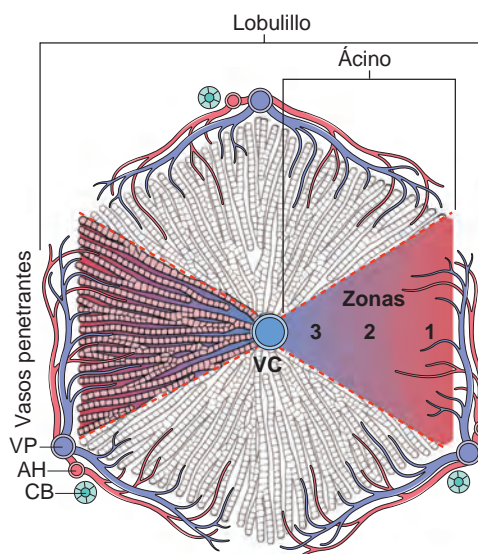


FIGURA 18-1 Anatomía microscópica del hígado. Se muestran los dos modelos, el modelo lobulillar y el modelo acinar. En el modelo lobulillar, la vena hepática terminal (VC) se encuentra en el centro de un «lobulillo», mientras que el espacio porta (VP) se sitúan en la periferia. Los anatomopatólogos hablan de las regiones del parénquima como «periportal y centrilobulillar». En el modelo acinar, según el flujo sanguíneo se pueden definir tres zonas, siendo la zona 1 la más cercana al aporte sanguíneo y la zona 3 la más alejada. AH, arteria hepática; CB, conducto biliar.

dantes se encuentran los *canalículos biliares*, que son unos canales de 1-2 μm de diámetro formados por los surcos de las membranas plasmáticas de los hepatocitos enfrentados y separados del espacio vascular por uniones estrechas. Esos canales drenan en los *canales de Hering*, estructuras a modo de conductillos que conectan los canalículos biliares con los *conductillos biliares* en la región periportal. Los conductillos se vacían en los *conductos biliares terminales* dentro de los espacios porta.² El hígado también contiene linfocitos, incluida una cantidad relativamente grande de linfocitos citolíticos naturales (células NK) y T (v. capítulo 6).

Características generales de la enfermedad hepática

El hígado es vulnerable a una amplia variedad de agentes nocivos metabólicos, tóxicos, microbianos, circulatorios y neoplásicos. Las enfermedades más importantes del hígado son las hepatitis víricas, la hepatopatía alcohólica, el hígado graso no alcohólico (HGNA) y el carcinoma hepatocelular (CHC). También se produce daño hepático como consecuencia de algunas de las enfermedades más frecuentes en el hombre, como la descompensación cardíaca, el cáncer diseminado y las infecciones extrahepáticas. La enorme reserva funcional del hígado enmascara el impacto clínico de las lesiones hepáticas leves, pero la progresión de la enfermedad difusa o la alteración del flujo biliar pueden desbordar la función hepática y poner en peligro la vida del paciente.

Con la rara excepción de la insuficiencia hepática fulminante, la hepatopatía es un proceso insidioso en el que la detección clínica y los síntomas de descompensación hepática aparecen semanas, meses o muchos años después del inicio de la lesión. El flujo y reflujo del daño hepático puede ser imperceptible para el paciente y detectable sólo por las alteraciones analíticas (tabla 18-1) y la lesión hepática y la cicatrización también pueden producirse sin que se detecten en la clínica. Por tanto, en los sujetos con anomalías hepáticas derivados a los hepatólogos lo más frecuente es encontrar una hepatopatía crónica. En los estudios de seguimiento efectuados en EE. UU. se ha demostrado una incidencia anual de hepatopatía crónica de nuevo diagnóstico de 72 casos por 100.000 habitantes.³ La hepatopatía es responsable de más de 27.000 muertes al año en EE. UU. (1,1% de todas las muertes).

PATRONES DE LAS LESIONES HEPÁTICAS

El hígado tiene un repertorio relativamente escaso de respuestas celulares y tisulares a la lesión, con independencia de la causa. Las respuestas más frecuentes son:

- Degeneración de los hepatocitos y acumulaciones intracelulares
- Necrosis y apoptosis de los hepatocitos
- Inflamación
- Regeneración
- Fibrosis

Clínicamente, son pocos los síndromes más frecuentes que aparecen como consecuencia de muchas enfermedades diferentes. Antes de tener en cuenta cada una de esas enfermedades, comentaremos algunos de esos síndromes, a saber, la insuficiencia hepática, la cirrosis, la hipertensión portal y los trastornos del metabolismo de la bilirrubina que provocan ictericia y colestasis.

TABLA 18-1 Evaluación analítica de una hepatopatía

Objetivo de la prueba	Medición en suero*
Integridad de los hepatocitos	Enzimas hepatocelulares del citosol [†] <i>Aspartato aminotransferasa sérica (AST)</i> <i>Alanina aminotransferasa sérica (ALT)</i> <i>Lactato deshidrogenasa sérica (LDH)</i>
Función excretora biliar	Sustancias segregadas normalmente en la bilis [‡] <i>Bilirrubina sérica</i> <i>Total</i> : no conjugada más conjugada <i>Directa</i> : sólo conjugada <i>Delta</i> : unida covalentemente a la albúmina Bilirrubina en orina Ácidos biliares séricos Enzimas de la membrana plasmática (por el daño de los canalículos biliares) [†] <i>Fosfatasa alcalina sérica</i> <i>γ-glutamyltranspeptidasa sérica</i> <i>5'-nucleotidasa sérica</i>
Función de los hepatocitos	Proteínas segregadas en sangre <i>Albúmina sérica</i> [‡] <i>Tiempo de protrombina</i> [†] (factores V, VII, X, protrombina, fibrinógeno) Metabolismo del hepatocito <i>Amoníaco sérico</i> [†] Prueba respiratoria de aminopirina (desmetilación hepática) [†] Eliminación de galactosa (inyección intravenosa) [‡]

*Las pruebas más frecuentes se muestran en cursiva.

[†]La elevación implica hepatopatía.

[‡]El descenso implica hepatopatía.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA

La consecuencia clínica más grave de una hepatopatía es la *insuficiencia hepática*, que puede ser el resultado de una destrucción masiva del hígado (insuficiencia hepática fulminante), que es responsable de unos 2.000 casos de muerte al año en EE. UU. y que, con mayor frecuencia, representa la etapa terminal del daño crónico progresivo del hígado. La hepatopatía terminal se produce por la destrucción insidiosa de los hepatocitos o por ondas definidas repetitivas del daño parenquimatoso. En caso de disfunción hepática grave, la insuficiencia hepática se desencadena por la presencia de enfermedades intercurrentes. Sea cual sea la secuencia, es necesario perder el 80-90% de la capacidad funcional hepática antes de que aparezca la insuficiencia hepática. Cuando el hígado no puede mantener la homeostasis, el trasplante ofrece la mejor esperanza de supervivencia. La mortalidad de la insuficiencia hepática sin trasplante de hígado es del 80%.

Las alteraciones que causan la insuficiencia hepática se engloban en tres categorías:⁴

1. *Insuficiencia hepática aguda*. Se define como una enfermedad hepática aguda que se asocia a encefalopatía en los 6 meses siguientes al diagnóstico inicial. Esta afección recibe el nombre de *insuficiencia hepática fulminante* cuando la encefalopatía se desarrolla con rapidez, en las 2 semanas siguientes al inicio de la ictericia, y como insuficiencia hepática subfulminante cuando la encefalopatía se desarrolla en los 3 meses siguientes al inicio de la ictericia. La insuficiencia hepática aguda se debe a una necrosis hepática masiva, principalmente inducida por fármacos o toxinas (que se comenta más adelante). La ingestión accidental o

deliberada de paracetamol (v. capítulo 9) es responsable del 50% de los casos en EE. UU. La exposición a halotano, fármacos antimicrobianos (rifampicina o isoniazida), antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa, productos químicos industriales, como tetracloruro de carbono, y el envenenamiento por setas (*Amanita phalloides*) explican globalmente otro 14% de casos. La infección por el virus de la hepatitis A (VHA) es responsable de otro 4% de los casos y la infección por hepatitis B (VHB), del 8%. La hepatitis autoinmunitaria y otras causas desconocidas (15% de los casos) son responsables del resto de los casos. La infección por hepatitis C (VHC) sólo causa necrosis hepática masiva raramente. El mecanismo de necrosis hepatocelular puede ser el daño tóxico directo (p. ej., paracetamol o toxinas de setas) pero, más a menudo, es una combinación variable de toxicidad y destrucción del hepatocito de mecanismo inmunitario (p. ej., hepatitis vírica).⁵

2. **Hepatopatía crónica.** Es la vía más frecuente de insuficiencia hepática y es el punto final de una hepatitis crónica inexorable que termina en *cirrosis*, como se describe más adelante.
3. **Disfunción hepática sin necrosis evidente.** Los hepatocitos pueden ser viables, pero incapaces de efectuar su función metabólica normal, como sucede en la intoxicación por tetraciclinas y la esteatosis hepática aguda del embarazo.

Características clínicas. Los signos clínicos de insuficiencia hepática son muy similares, con independencia de la causa, y son consecuencia del fracaso de los hepatocitos para realizar sus funciones homeostáticas. La *ictericia* es un signo casi invariable. La *hipoalbuminemia*, que predispone al edema periférico, y la *hiperamoniemia*, que tiene un importante papel en la disfunción cerebral, son signos preocupantes. El *fetor hepático* es un olor característico del cuerpo que se describe como «mohoso» o «dulce y agrio». Está relacionado con la formación de mercaptanos por la acción de las bacterias digestivas sobre el aminoácido metionina que contiene azufre y que evita la sangre esplácnica procedente de la circulación portal en la circulación sistémica (derivación portosistémica). El deterioro del metabolismo de los estrógenos y la hiperestrogenemia consecuente son las posibles causas del *eritema palmar* (un reflejo de la vasodilatación local) y *angiomas en araña* en la piel. Cada angioma está formado por una arteriola central pulsante y dilatada de la cual irradian los pequeños vasos. En el varón, la hiperestrogenemia también provoca *hipogonadismo* y *ginecomastia*.

La insuficiencia hepática es potencialmente mortal porque, *con el grave deterioro de la función hepática, los pacientes son muy susceptibles a desarrollar encefalopatía y fracaso de múltiples órganos y sistemas*. La insuficiencia respiratoria con neumonía y sepsis se combina con la insuficiencia renal y siega la vida de muchos pacientes con insuficiencia hepática. Se desarrolla una *coagulopatía*, atribuible al deterioro de la síntesis hepática de varios factores de coagulación de la sangre. Esos defectos provocan una hemorragia digestiva masiva. La absorción intestinal de la sangre supone una carga metabólica más para el hígado, que empeora la magnitud de la insuficiencia hepática. Es habitual que la evolución sea cuesta abajo, produciéndose la muerte en semanas o pocos meses. Unos pocos afortunados sobreviven a los episodios de insuficiencia hepática, y la función hepática se puede restaurar por la regeneración hepatocelular si el hígado no tiene una fibrosis avanzada. Es importante saber que el trasplante de hígado puede salvar la vida del paciente.

Hay tres complicaciones asociadas en particular a la insuficiencia hepática que merecen un comentario aparte, ya que tienen graves implicaciones.

- **La encefalopatía hepática** se manifiesta por un espectro de trastornos de la conciencia que varían de alteraciones conductuales sutiles a confusión y estupor importantes e incluso coma profundo y muerte. Esos cambios pueden evolucionar en horas o días en la insuficiencia hepática aguda o más insidiosamente en una persona con una función hepática límite por la hepatopatía crónica. Los signos neurológicos fluctuantes asociados consisten en rigidez, hiperreflexia y asterixis: movimientos no rítmicos y rápidos de extensión y flexión de la cabeza y las extremidades, que se ven mejor cuando se mantienen los brazos en extensión con las muñecas en flexión dorsal. *La encefalopatía hepática se considera un trastorno de la neurotransmisión en el sistema nervioso central y el sistema neuromuscular* y parece asociarse a concentraciones elevadas de amoniaco en sangre y sistema nervioso central, que deterioran la función neuronal y favorecen el edema cerebral generalizado.⁶ *En la inmensa mayoría de casos, sólo existen cambios morfológicos mínimos en el cerebro, como inflamación de los astrocitos.* La encefalopatía es reversible si se puede corregir la afección hepática subyacente.
- **El síndrome hepatorenal** se refiere a la aparición de una insuficiencia renal en sujetos con hepatopatía crónica grave en los cuales no hay causas morfológicas o funcionales intrínsecas para la insuficiencia renal. La retención de sodio, el deterioro de la excreción de agua libre y el descenso de la perfusión renal y el filtrado glomerular son las principales anomalías funcionales renales encontradas.⁷ La incidencia de este síndrome es del 8% anual en pacientes con cirrosis y ascitis. Hay varios factores implicados en su desarrollo, incluidos la reducción de la perfusión renal por la vasodilatación sistémica, la activación del sistema nervioso simpático renal con vasoconstricción de las arteriolas renales aferentes y aumento de la síntesis de mediadores renales vasoactivos, que disminuyen aún más la filtración glomerular. El inicio de este síndrome se anuncia por un descenso de la diuresis, aumento asociado del nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina. El rápido desarrollo de la insuficiencia renal se asocia a un factor precipitante como infección, hemorragia gastrointestinal o cirugía mayor. El pronóstico es malo, con una mediana de supervivencia de sólo 2 semanas en la forma de inicio rápido y 6 meses en la forma de inicio insidioso. El tratamiento de elección es el trasplante de hígado.
- **El síndrome hepatopulmonar (SHP)** se caracteriza por la tríada clínica de hepatopatía crónica, hipoxemia y dilataciones vasculares intrapulmonares (DVIP).⁸ Las causas posibles de la hipoxemia son: desequilibrio de la ventilación-perfusión (la causa predominante), debido a la ausencia de un flujo sanguíneo uniforme en presencia de ventilación alveolar estable, limitaciones de la difusión de oxígeno (defecto de la «difusión-perfusión»), que se produce porque el tiempo disponible para el intercambio de oxígeno en la unión alveolocapilar es inadecuado debido al flujo sanguíneo rápido en los vasos dilatados, y un cortocircuito de la sangre procedente de las arterias pulmonares hacia las venas pulmonares. Hay muchas sustancias vasoactivas que se han visto implicadas en la patogenia de este síndrome, si bien el aumento de la producción de óxido nítrico (ON) en el pulmón parece ser el mediador más importante. Clínicamente, los pacientes presentan un descenso de la saturación de oxígeno arterial y aumento de la disnea cuando cambian de la posición en decúbito supino a la bipedestación (lo que se conoce, respectivamente, como ortodesoxia y platipnea). En los pacientes con DVIP pueden verse nevos cutáneos en araña. La mayoría de los pacientes responde a la oxigenoterapia, si bien el trasplante de hígado es el único tratamiento curativo.

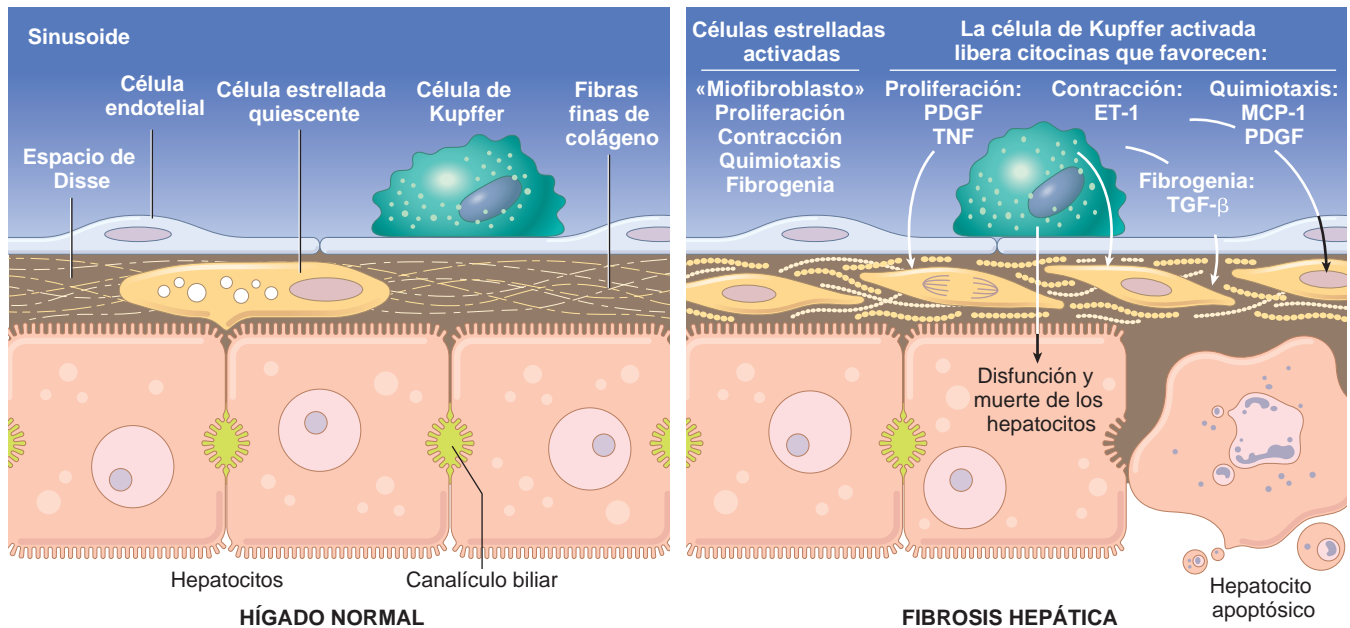


FIGURA 18-2 Activación de células estrelladas y fibrosis hepática. La activación de las células de Kupffer provoca la secreción de múltiples citocinas. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y el factor de necrosis tumoral (TNF) activan las células estrelladas y la contracción de las células estrelladas activadas se estimula mediante la endotelina-1 (ET-1). La fibrogenia se estimula gracias al factor de crecimiento transformante β (TGF- β). La quimiotaxis de las células estrelladas activadas hacia las zonas de lesión se favorece por el PDGF y la proteína 1 quimiotáctica de los monocitos (MCP-1). Consúltense los detalles en el texto.

CIRROSIS

La cirrosis ocupa la duodécima causa de muerte más frecuente en EE. UU. y es la responsable de la mayoría de las muertes de origen hepático. Las causas más importantes de cirrosis en todo el mundo son el abuso de alcohol, la hepatitis vírica y la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). Otras causas son la enfermedad biliar y la sobrecarga de hierro. La cirrosis, al ser una etapa final de la hepatopatía crónica, se define por tres características morfológicas principales:

- **Tabiques fibrosos en puentes** en forma de bandas delicadas o de cicatrices más amplias que unen los espacios porta entre sí y los espacios porta con las venas hepáticas terminales. La *fibrosis* es la principal característica del daño progresivo en el hígado. Como se comenta en el capítulo 3, la fibrosis es un proceso dinámico de depósito y remodelación del colágeno.⁹
- **Los nódulos parenquimatosos** que contienen los hepatocitos rodeados por la fibrosis tienen unos diámetros muy variables, de muy pequeños (<0,3 cm, micronódulos) a muy grandes (varios centímetros, macronódulos). La *nodularidad* es consecuencia de los ciclos de regeneración y cicatrización de los hepatocitos.
- **Alteración de la arquitectura de todo el hígado.** La *lesión parenquimatosas* y la *fibrosis* consecuente son difusas, extendiéndose por todo el hígado. La lesión focal con cicatrización no constituye una cirrosis, ni causa la transformación nodular sin fibrosis.

Patogenia. Los procesos patogénicos centrales de la cirrosis son la muerte de los hepatocitos, el depósito de matriz extracelular (MEC) y la reorganización vascular.¹⁰ En el hígado normal, el colágeno intersticial (tipos I y III) se concentra en los espacios porta y alrededor de las venas centrales y aparecen hebras finas de colágeno tipo IV en el espacio de Disse. En la cirrosis, el colágeno de tipo I y III se deposita en el espacio de Disse, creando tractos septales fibróticos.

La arquitectura vascular del hígado se altera por el daño y la cicatrización del parénquima, con la formación de nuevos canales vasculares en los tabiques fibróticos que conectan los vasos en la región portal (arterias hepáticas y venas portas) con las venas hepáticas terminales, a modo de cortocircuito para la sangre procedente del parénquima. El depósito de colágeno en el espacio de Disse se acompaña por la pérdida de fenestraciones de las células endoteliales sinusoidales (*capilarización de sinusoides*), deterioro de la función de los sinusoides cuando los canales que permiten el intercambio de solutos entre los hepatocitos y el plasma (fig. 18-2).

El mecanismo predominante de la fibrosis es la *proliferación de las células hepáticas estrelladas y su activación en células altamente fibrógenas*, pero hay otros tipos de células, como los fibroblastos portales, los fibrocitos y las células derivadas de las transiciones epitelio-mesenchimales que también producen colágeno. La proliferación de las células hepáticas estrelladas y su activación en los miofibroblastos se inicia por una serie de cambios que incluyen el incremento de la expresión del receptor del factor β de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR- β) en las células estrelladas. Al mismo tiempo, las células de Kupffer y los linfocitos liberan citocinas y quimiocinas que modulan la expresión génica en las células estrelladas que participan en la fibrogenia, como son el factor β transformador de crecimiento (TGF- β) y sus receptores, la metaloproteína 2 (MMP-2) y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas 1 y 2 (TIMP-1 y 2). A medida que se convierten en miofibroblastos, las células liberan factores quimiotácticos y vasoactivos, citocinas y factores de crecimiento. Los miofibroblastos son células contráctiles capaces de constreñir los canales vasculares y aumentar la resistencia vascular dentro del parénquima hepático. Su contracción se estimula por la endotelina 1 (ET-1). Los estímulos de la activación de las células estrelladas tienen varios orígenes (v. fig. 18-2): a) inflamación crónica, con producción de citocinas inflamatorias como factor de necrosis tumoral (TNF), linfotóxica e interleucina 10 (IL-10) y

productos de peroxidación lipídica; b) producción de citocinas y quimiocinas por las células de Kupffer, células endoteliales, hepatocitos y biliar células epiteliales de las vías biliares; c) en respuesta a las alteraciones de la MEC, y d) por la estimulación directa de las células estrelladas por las toxinas.

Durante todo el proceso del daño y fibrosis del hígado en el desarrollo de la cirrosis, los hepatocitos supervivientes son estimulados para regenerarse y proliferar formando nódulos esféricos dentro de los confines de los tabiques fibrosos. El resultado neto es un hígado fibrótico y nodular en el que la llegada de la sangre a los hepatocitos está gravemente comprometida, al igual que la capacidad de los hepatocitos de segregar sustancias hacia el plasma. La alteración de la interfase entre el parénquima y los espacios porta también oblitera los conductos biliares, lo que determina la ictericia.

Características clínicas. Aproximadamente el 40% de los sujetos con cirrosis se mantienen asintomáticos hasta etapas finales de la evolución de la enfermedad. Cuando aparecen los síntomas, suelen ser manifestaciones inespecíficas: anorexia, pérdida de peso, debilidad y, en casos avanzados, los síntomas y signos de la insuficiencia hepática comentados anteriormente. Puede aparecer insuficiencia hepática incipiente o franca, normalmente precipitada por la carga metabólica superpuesta en el hígado, normalmente como consecuencia de una infección sistémica o una hemorragia gastrointestinal. Los desequilibrios del flujo sanguíneo pulmonar conducen al deterioro grave de la oxigenación (síndrome hepatopulmonar, ya comentado al hablar de la insuficiencia hepática), lo que aumenta la tensión en el paciente. *El mecanismo último de muerte en los pacientes más cirróticos es: 1) la insuficiencia hepática progresiva; 2) una complicación relacionada con la hipertensión portal, o 3) el desarrollo de un carcinoma hepatocelular.* En un pequeño número de casos, la suspensión de la causa de la lesión hepática daría el tiempo necesario para la reabsorción del tejido fibroso y la «reversión» de la cirrosis.¹¹ Incluso en tales casos, se mantiene el riesgo de hipertensión portal y de carcinoma hepatocelular.

HIPERTENSIÓN PORTAL

El aumento de la resistencia al flujo sanguíneo portal aparece en varias circunstancias que pueden dividirse en *prehepáticas*, *intrahepáticas* y *posthepáticas*. Las principales *afecciones prehepáticas* son la trombosis obstructiva, el estrechamiento de la vena porta antes de su ramificación dentro del hígado o la esplenomegalia masiva con aumento del flujo sanguíneo en la vena esplénica. Las principales *causas posthepáticas* son una insuficiencia cardíaca derecha grave, pericarditis constrictiva y obstrucción en la salida de la vena hepática. *La causa intrahepática dominante es la cirrosis, responsable de la mayoría de los casos de hipertensión portal.* Otras causas intrahepáticas mucho menos frecuentes son la esquistosomiasis, la degeneración grasa masiva, las enfermedades granulomatosas fibrosantes difusas como la sarcoidosis y otras enfermedades que afectan a la microcirculación portal, como la hiperplasia nodular regenerativa (que se comenta más adelante).

La fisiopatología de la hipertensión portal es compleja, e implica la resistencia al flujo portal en los sinusoides y el incremento del flujo portal causado por la circulación hiperdinámica.

- El aumento de la resistencia al flujo portal en los sinusoides se debe a la contracción de las células del músculo liso vascular y miofibroblastos y a la alteración del flujo sanguíneo por la cicatrización y la formación de los nódulos parenquimatosos. Las células endoteliales sinusoidales contribuyen a la vasoconstricción intrahepática asociada a la hipertensión portal a través del descenso de la producción de

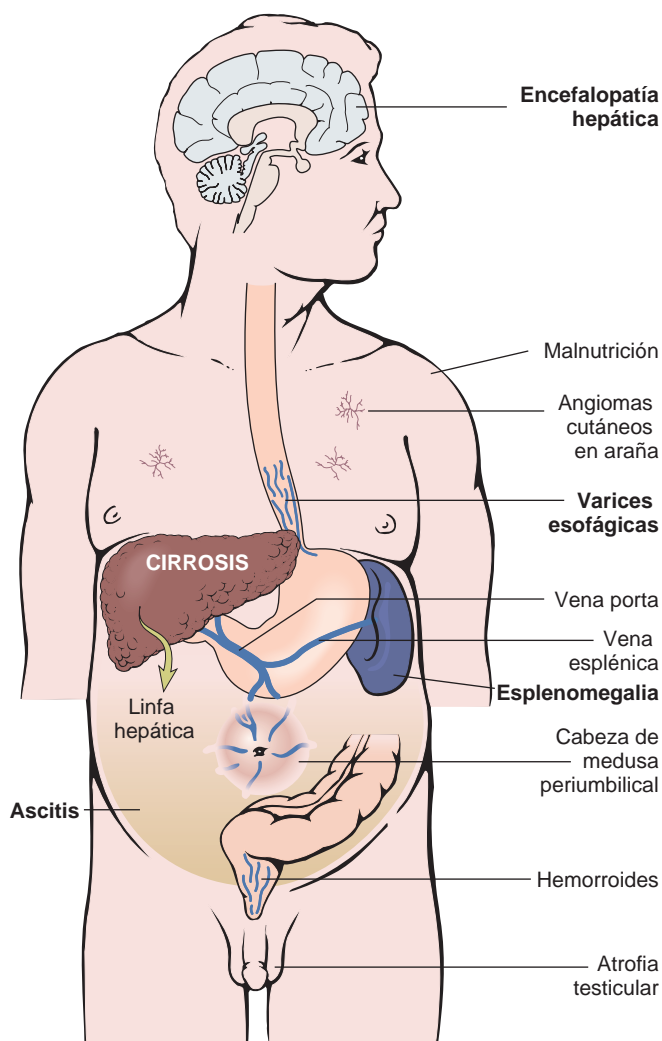


FIGURA 18-3 Consecuencias más importantes de la hipertensión portal en el marco de una cirrosis, mostradas en un varón. En las mujeres es frecuente encontrar oligomenorrea, amenorrea y esterilidad como consecuencia del hipogonadismo.

óxido nítrico, la liberación de endotelina 1 (ET1), angiotensinógeno y eicosanoides.¹⁰ El remodelado sinusoidal y la creación de anastomosis entre el sistema arterial y portal en los tabiques fibrosos contribuye a la hipertensión portal al imponer presiones arteriales en el sistema venoso portal de baja presión. El remodelado sinusoidal y las derivaciones intrahepáticas también interfieren con el intercambio metabólico entre la sangre de los sinusoides y los hepatocitos.

- Otro importante factor en el desarrollo de la hipertensión portal es el *incremento del flujo sanguíneo venoso portal como consecuencia de la circulación hiperdinámica*.^{13,14} Este efecto se debe a la vasodilatación arterial, principalmente en la circulación esplácnica. El aumento del flujo sanguíneo arterial esplácnico provoca, a su vez, el aumento del flujo venoso eferente en el sistema venoso portal. Aunque hay varios mediadores, como la prostaciclina y el TNF, que se han visto implicados en el origen de la vasodilatación arterial esplácnica, el NO ha demostrado ser el más significativo entre ellos. Se cree que la producción de NO está estimulada por el descenso del aclaramiento del ADN bacteriano absorbido desde el tracto intestinal, debido al descenso de la función del sistema mononuclear fagocítico y la derivación de la sangre procedente del sistema porta

hacia la circulación sistémica, con lo cual se evita el paso por la inmensa mayoría de las células de Kupffer en el hígado. De acuerdo con esta hipótesis, el tratamiento con antibióticos parece ser beneficioso en modelos experimentales de hipertensión portal.

Las cuatro consecuencias clínicas más importantes de la hipertensión portal son: 1) la ascitis; 2) la formación de las derivaciones venosas portosistémicas; 3) la esplenomegalia congestiva, y 4) la encefalopatía hepática (que ya hemos comentado). Se pueden ver en la figura 18-3.

Ascitis. La ascitis es la acumulación del exceso de líquido en la cavidad peritoneal. En el 85% de los casos, la ascitis se debe a la cirrosis. Normalmente, es clínicamente detectable cuando se han acumulado al menos 500 ml. El líquido es seroso, con menos de 3 g/dl de proteínas (principalmente, albúmina) y un gradiente de albúmina suero/ascitis de 1,1 g/dl. La concentración de solutos como glucosa, sodio y potasio es similar a la encontrada en sangre. El líquido puede contener un número escaso de células mesoteliales y leucocitos mononucleares. La llegada de neutrófilos indica una infección secundaria, mientras que la presencia de células sanguíneas señala un posible cáncer intraabdominal diseminado. En caso de ascitis de larga duración, la fuga del líquido peritoneal a través de los linfáticos transdiafragmáticos produce hidrotórax, más a menudo en el lado derecho.

La patogenia de la ascitis es compleja e implica la participación de los siguientes mecanismos:^{11,12}

- **Hipertensión sinusoidal**, que altera las fuerzas de Starling y dirige el líquido hacia el espacio de Disse, del que es retirado por los linfáticos hepáticos. Este movimiento de líquido también se favorece por la *hipoalbuminemia*.
- **Percolación de la linfa hepática hacia la cavidad peritoneal**: el flujo linfático normal en el conducto torácico se acerca a los 800-1.000 ml/día. En caso de cirrosis, el flujo linfático hepático es de 20 l/día, lo que excede la capacidad del conducto torácico. La linfa hepática es rica en proteínas y pobre en triglicéridos, lo que explica la presencia de proteínas en el líquido ascítico.
- **Vasodilatación esplácnica y circulación hiperdinámica**. Ambos procesos se han descrito más arriba, en relación con la patogenia de la hipertensión portal. La vasodilatación arterial en la circulación esplácnica tiende a reducir la presión arterial. Al empeorar la vasodilatación, la frecuencia cardíaca y el gasto cardíaco no pueden mantener la presión arterial y se desencadena la activación de los vasoconstrictores, incluido el sistema renina-angiotensina, y también incrementa la secreción de la hormona antidiurética. La combinación de hipertensión portal, vasodilatación y retención de sodio y agua incrementa la presión de perfusión de los capilares intersticiales, causando la extravasación de líquido en la cavidad abdominal.

Derivaciones portosistémicas. Al aumentar la presión en el sistema porta, se invierte el flujo procedente de la circulación portal a la sistémica mediante la dilatación de los vasos colaterales y el desarrollo de nuevos vasos. Aparecen derivaciones venosas en cualquier punto en el que la circulación sistémica y portal comparten los lechos capilares comunes (v. fig. 18-3). Los principales lugares son las venas que rodean y penetran en el recto (lo que se manifiesta como hemorroides), la unión esofagogástrica (produciendo varices), el retroperitoneo y el ligamento falciforme del hígado (incluidas las colaterales periumbilicales y abdominales). Aunque puede producirse una hemorragia hemorroidal, raramente es masiva o pone en peligro la vida del paciente. *Mucho más importantes son las varices esofagogástricas que aparecen en el 40% de los sujetos con cirrosis hepática avanzada y causan hematemesis masiva y muerte en la mitad de ellos.* Cada episodio de hemo-

rragia se asocia a una mortalidad del 30%. Las colaterales de la pared abdominal aparecen como venas subcutáneas dilatadas que se extienden desde el ombligo hacia los bordes costales (*cabeza de medusa*) y constituyen un signo clínico fundamental en la hipertensión portal.

Esplenomegalia. La congestión de larga evolución causa esplenomegalia congestiva. El grado de aumento de tamaño del hígado varía ampliamente y puede llegar a los 1.000 g, pero no se correlaciona necesariamente con otras características de la hipertensión portal. La esplenomegalia masiva puede inducir secundariamente las anomalías hematológicas atribuibles al hiperesplenismo, como trombocitopenia o incluso pancitopenia.

ICTERICIA Y COLESTASIS

Las causas más frecuentes de ictericia son la sobreproducción de bilirrubina, la hepatitis y la obstrucción del flujo biliar. La bilis hepática atiende dos funciones principales: 1) la emulsión de la grasa de la dieta en la luz intestinal mediante la acción detergente de las sales biliares, y 2) la eliminación de la bilirrubina, del exceso de colesterol, los xenobióticos y otros productos de desecho que no son suficientemente hidrosolubles para ser excretados por la orina. Las alteraciones de la formación de la bilis se observan en la clínica como un cambio de color amarillento en la piel y la esclerótica (*ictericia* e *icterus*, respectivamente) debido por la retención de bilirrubina y como *colestasis*, retención sistémica no sólo de bilirrubina sino también de otros solutos eliminados por la bilis. Para entender la fisiopatología de la ictericia es importante familiarizarse en primer lugar con los aspectos más importantes de la formación y metabolismo de la bilis. El metabolismo de la bilirrubina en el hígado consta de cuatro etapas independientes pero relacionadas entre sí: la captación procedente de la circulación, el almacenamiento intracelular, la conjugación con ácido glucurónico y la excreción biliar, que se describen a continuación.

Bilirrubina y formación de la bilis

La bilirrubina es el producto final de la degradación del hemo (fig. 18-4). La mayoría de la producción diaria (0,2-0,3 g, 85%) procede de la degradación de los eritrocitos senescentes por el sistema mononuclear fagocítico, especialmente en el bazo, hígado y médula ósea. La mayor parte del resto (15%) de la bilirrubina procede del ciclo metabólico del hemo y las hemoproteínas en el hígado (p. ej., el sistema citocromo P-450) y de la destrucción prematura de los precursores de los eritrocitos en la médula ósea (v. capítulo 13). Sea cual sea su origen, la oxigenasa del hemo intracelular oxida esta molécula para formar biliverdina (paso 1 en la fig. 18-4), que se reduce inmediatamente a bilirrubina por la biliverdina reductasa. A continuación, se libera la bilirrubina formada fuera del hígado y se une a la albúmina sérica (paso 2). La unión a la albúmina es necesaria para transportar la bilirrubina porque es prácticamente insoluble en soluciones acuosas en un pH fisiológico. El procesamiento hepático de la bilirrubina consiste en la captación mediada por portadores en la membrana sinusoidal (paso 3), conjugación con una o dos moléculas de ácido glucurónico mediante la bilirrubina uridin-difosfato (UDP)-glucuroniltransferasa (UGT1A1, paso 4) en el retículo endoplásmico y excreción de los glucurónidos de bilirrubina hidrosolubles no tóxicos en la bilis. La mayoría de los glucurónidos de bilirrubina se desconjugan en la luz intestinal por las β -glucuronidasas bacterianas y se degradan para formar urobilinógenos incoloros (paso 5). Los urobilinógenos y el residuo del pigmento intacto se excretan principalmente por las heces. Aproximadamente el 20% de los urobilinógenos

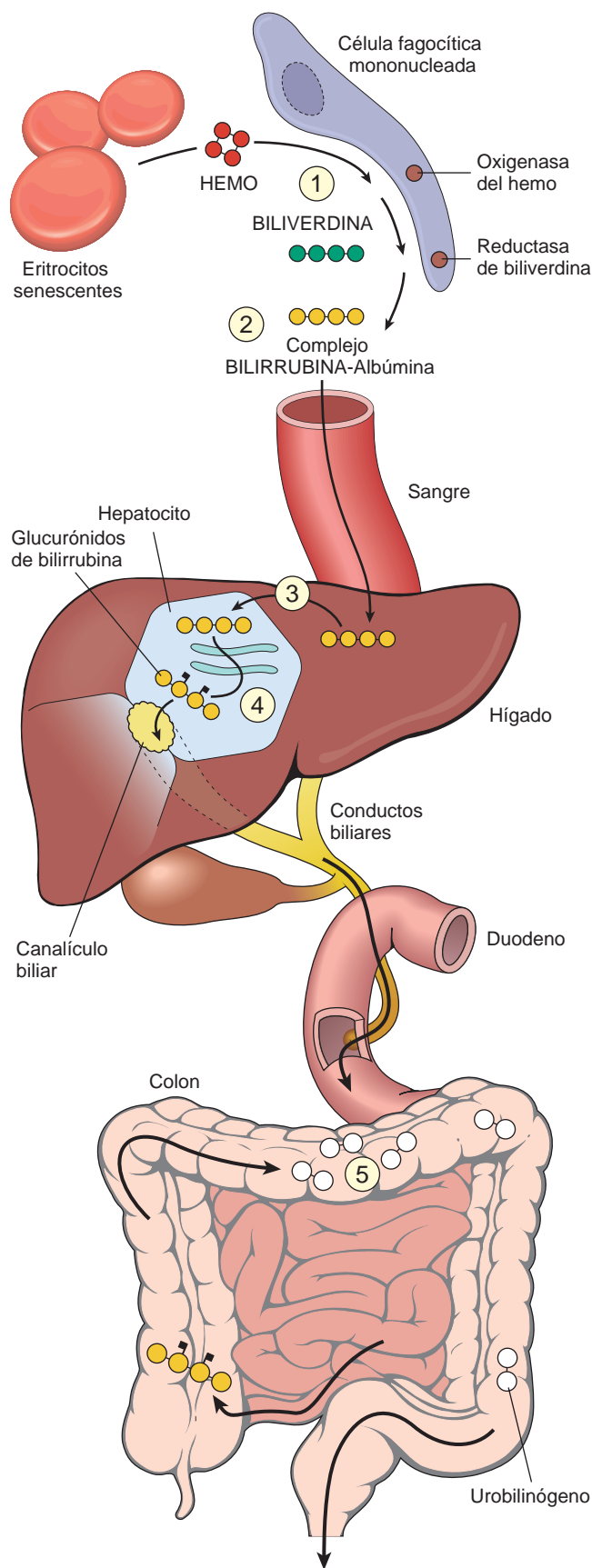


FIGURA 18-4 Metabolismo y eliminación de la bilirrubina. 1, la producción normal de bilirrubina a partir del hemo (0,2-0,3 g/día) proviene principalmente de la degradación de los eritrocitos circulantes senescentes. 2, la bilirrubina extrahepática se une a la albúmina sérica y se libera en el hígado. La captación (3) y (4) glucuronización hepatocelular en el retículo endoplásmico genera monoglucuronidos y diglucuronidos de bilirrubina, que son hidrosolubles y se excretan con facilidad en la bilis. 5, las bacterias intestinales desconjugan la bilirrubina y la degradan para formar urobilinógenos incoloros. Los urobilinógenos y los restos de los pigmentos intactos se excretan por las heces, con cierta reabsorción y excreción en orina.

formados se reabsorben en íleon y colon, volviendo hacia el hígado y siendo excretados de nuevo en la bilis. Una pequeña cantidad del urobilinógeno reabsorbido se excreta en la orina.

La enzima UGT1A1 responsable de la conjugación hepática es un producto del gen *UGT1* situado en el cromosoma 2q37. Perteneció a la familia de enzimas que catalizan la glucuronización de una serie de sustratos como las hormonas esteroideas, carcinógenos y fármacos. En el hombre, la enzima UGT1A1, procedente del exón 1A del gen *UGT1*, es la única isoforma responsable de la glucuronización de la bilirrubina. Las mutaciones de la *UGT1A1* causan hiperbilirrubinemia no conjugada hereditarias: síndromes de Crigler-Najjar tipos I y II y síndrome de Gilbert.

Dos tercios de los materiales orgánicos de la bilis son las sales biliares, que se forman por la conjugación de los ácidos biliares con taurina o glicina. Los ácidos biliares, los principales productos catabólicos del colesterol, forman un grupo de esteroides hidrosolubles con cadenas laterales carboxiladas. Los ácidos biliares más importantes en el hombre son el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico. Los ácidos biliares de las sales biliares actúan como detergentes muy eficaces. Su principal función fisiológica es solubilizar los lípidos hidrosolubles segregados por los hepatocitos en la bilis, y también solubilizar los lípidos de la dieta en la luz intestinal. El 95% de los ácidos biliares segregados, conjugados o no conjugados, se reabsorben desde la luz intestinal y recirculan en el hígado (*circulación enterohepática*), con lo que se mantiene una gran mezcla endógena de ácidos biliares que colabora en las funciones digestivas y excretoras.

Fisiopatología de la ictericia

En el organismo se puede acumular tanto la bilirrubina no conjugada como conjugada (glucuronidos de bilirrubina). Hay dos diferencias fisiopatológicas importantes en las dos formas de bilirrubina. *La bilirrubina no conjugada es prácticamente insoluble en agua en un pH fisiológico y se encuentra formando complejos estrechos con la albúmina sérica. Esta forma no puede excretarse por la orina, incluso cuando sus concentraciones en sangre son altas.* Normalmente, encontramos una cantidad muy pequeña de bilirrubina no conjugada entre los aniones plasmáticos no unidos a la albúmina. Esta fracción de bilirrubina libre puede difundir hacia los tejidos, en particular en el cerebro de los lactantes y produce una lesión tóxica. La fracción plasmática libre aumenta en la enfermedad hemolítica o cuando los fármacos que se unen a proteínas desplazan a la bilirrubina procedente de la albúmina. En consecuencia, *la enfermedad hemolítica del recién nacido (eritroblastosis fetal) da lugar a la acumulación de la bilirrubina no conjugada en el cerebro, provocando un daño neurológico grave que se conoce como kernicterus* (v. capítulo 10). Por el contrario, *la bilirrubina conjugada es un producto hidrosoluble no tóxico y sólo se une laxamente a la albúmina. Debido a su solubilidad y a su débil asociación con la albúmina, el exceso de bilirrubina conjugada en plasma se excreta en*

TABLA 18-2 Causas de ictericia

HIPERBILIRRUBINEMIA PREDOMINANTEMENTE NO CONJUGADA

Producción excesiva de bilirrubina
 Anemias hemolíticas
 Reabsorción de la sangre procedente de una hemorragia interna (p. ej., hemorragia digestiva, hematomas)
 Eritropoyesis ineficaz (p. ej., anemia perniciosa, talasemia)
 Descenso de la captación hepática
 Interferencia farmacológica con los sistemas portadores de membrana
 Algunos casos de síndrome de Gilbert
 Deterioro de la conjugación de bilirrubina
 Ictericia fisiológica del recién nacido (descenso de la actividad, descenso de la excreción)
 Ictericia por la leche materna (β -glucuronidasas en la leche)
 Deficiencia genética de la actividad UGT1A1 (síndrome de Crigler-Najjar tipos I y II)
 Síndrome de Gilbert
 Enfermedad hepatocelular difusa (p. ej., hepatitis vírica o medicamentosa, cirrosis)

HIPERBILIRRUBINEMIA PREDOMINANTEMENTE CONJUGADA

Deficiencia de transportadores canaliculares de membrana (síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor)
 Deterioro del flujo biliar

UGT, uridina difosfato-glucuroniltransferasa.

la orina. En la hiperbilirrubinemia conjugada prolongada, una porción del pigmento circulante se puede unir covalentemente a la albúmina, es lo que se conoce como *fracción delta de la bilirrubina*.

Las concentraciones de bilirrubina sérica en el adulto normal varían entre 0,3 y 1,2 mg/dl y la tasa de producción de la bilirrubina sistémica es igual a las tasas de la captación y conjugación en el hígado y la excreción biliar. La ictericia es evidente cuando la bilirrubina sérica aumenta por encima de 2-2,5 mg/dl y en caso de enfermedad grave puede llegar hasta 30-40 mg/dl. *La ictericia aparece cuando se altera el equilibrio entre la producción y la eliminación de la bilirrubina por uno o más de los siguientes mecanismos (tabla 18-2): 1) producción extrahepática excesiva de bilirrubina; 2) una menor captación en los hepatocitos; 3) deterioro de la conjugación; 4) disminución de la excreción hepatocelular; y 5) deterioro del flujo biliar.* Los tres primeros mecanismos producen hiperbilirrubini-

nemia no conjugada y los dos últimos producen una hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada. Aunque podemos encontrar más de un mecanismo funcionantes, en general predomina uno de ellos, por lo que la forma más importante de la bilirrubina plasmática es muy útil para evaluar las causas posibles de la hiperbilirrubinemia.

Hay dos afecciones que aparecen como consecuencia de defectos específicos del metabolismo hepatocelular de la bilirrubina.

Ictericia neonatal. La maquinaria hepática responsable de la conjugación y excreción de la bilirrubina no madura plenamente hasta las 2 semanas de vida, por lo que prácticamente todos los recién nacidos desarrollan una hiperbilirrubinemia no conjugada leve y transitoria que se conoce como ictericia neonatal o *ictericia fisiológica del recién nacido*, que se exacerba por la lactancia materna como consecuencia de las enzimas de la leche materna que desconjugan la bilirrubina. No obstante, la ictericia mantenida del recién nacido es anormal, como se comenta más adelante al hablar de la *hepatitis neonatal*.

Hiperbilirrubinemias hereditarias. Hay múltiples mutaciones genéticas que causan hiperbilirrubinemias hereditarias¹⁵ (tabla 18-3). En el *síndrome de Crigler-Najjar tipo I* la UGT1A1 hepática (que se describe más arriba) está completamente ausente y la bilis incolora contiene solamente cantidades mínimas de bilirrubina no conjugada. *El hígado es morfológicamente normal en el microscopio óptico y electrónico.* No obstante, la bilirrubina sérica no conjugada alcanza concentraciones muy altas, produciendo una ictericia e *icterus* graves. Sin el trasplante de hígado, esta afección es invariablemente mortal, provocando la muerte como consecuencia del *kernicterus* en los primeros 18 meses de vida.

El síndrome de Crigler-Najjar tipo II es un trastorno no mortal y menos grave en el que la actividad de la enzima UGT1A1 está muy disminuida y sólo puede formar bilirrubina no glucuronizada. A diferencia del síndrome de Crigler-Najjar tipo I, la única consecuencia importante es una piel extraordinariamente amarilla. El tratamiento con fenobarbital mejora la glucuronización de la bilirrubina induciendo la hipertrofia del retículo endoplásmico hepatocelular.

El síndrome de Gilbert es una afección hereditaria benigna relativamente frecuente que se presenta con hiperbilirrubinemia leve fluctuante en ausencia de hemólisis o hepatopatía. Afecta al 3-10% de la población de EE. UU. En el síndrome de Gilbert, la actividad hepática de glucuronización de la bilirrubina es un 30% de la normal,

TABLA 18-3 Hiperbilirrubinemias hereditarias

Trastorno	Herencia	Defectos del metabolismo de la bilirrubina	Histología hepática	Evolución clínica
HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA				
Síndrome de Crigler-Najjar tipo I	Autosómica recesiva	Actividad de UGT1A1 ausente	Ninguna	Mortal en el período neonatal
Síndrome de Crigler-Najjar tipo II	Autosómica dominante de penetrancia variable	Descenso de la actividad de UGT1A1	Ninguna	Leve, <i>kernicterus</i> ocasional
Síndrome de Gilbert	Autosómica recesiva	Descenso de la actividad de UGT1A1	Ninguna	Inocuo
HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA				
Síndrome de Dubin-Johnson	Autosómica recesiva	Deterioro de la excreción biliar de glucuronidos de bilirrubina por mutación en la proteína 2 de resistencia canalicular a múltiples fármacos (MRP2)	Glóbulos citoplasmáticos pigmentados, ¿metabolitos de adrenalina?	Inocuo
Síndrome de Rotor	Autosómica recesiva	¿Disminución de la captación y almacenamiento hepáticos? ¿Reducción de la excreción biliar?	Ninguno	Inocuo

UGT, uridina difosfato-glucuroniltransferasa.

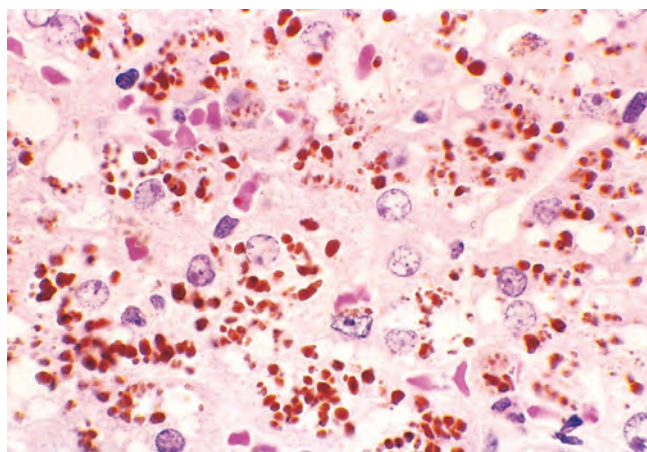


FIGURA 18-5 Síndrome de Dubin-Johnson, que muestra abundantes inclusiones de pigmento en hepatocitos normales.

una reducción menor que en los síndromes de Crigler-Najjar. En la mayoría de los casos, se debe a la inserción homocigota de dos bases extras en la región promotora 5' del gen *UGT1*, provocando el descenso de la transcripción. La hiperbilirrubinemia leve puede pasar desapercibida durante años y no se asocia a trastornos funcionales. Cuando se detecta en la adolescencia o la edad adulta, se asocia a estrés causado, por ejemplo, por una enfermedad intercurrente, un ejercicio agotador o el ayuno. El síndrome de Gilbert no tiene consecuencias clínicas en sí mismo, excepto por la ansiedad que la persona afectada por la ictericia podría sufrir por este problema que, por lo demás, es inocuo, si bien las personas afectadas por el síndrome de Gilbert son más susceptibles a los acontecimientos adversos de los fármacos que se metabolizan por el sistema UGT1A1.

El síndrome de Dubin-Johnson es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por una hiperbilirrubinemia conjugada crónica. Se debe a un defecto de la excreción hepatocelular de glucurónidos de bilirrubina a través de la membrana canalicular. Las bases moleculares de este síndrome son la ausencia de una proteína canalicular, la proteína 2 de resistencia a múltiples fármacos, que es la responsable del transporte de glucurónidos de bilirrubina y aminoácidos relacionados en la bilis.¹⁶ El hígado adquiere una pigmentación oscura por los gránulos pigmentados groseros que se depositan dentro del citoplasma de los hepatocitos (fig. 18-5). Con el microscopio electrónico se demuestra que el pigmento se localiza en los lisosomas. Parece estar formado por polímeros de metabolitos de la epinefrina. Por lo demás, el hígado es normal. Aparte de la ictericia crónica o recurrente de intensidad fluctuante, la mayoría de los pacientes está asintomática y tiene una esperanza de vida normal.

El síndrome de Rotor es una forma rara de hiperbilirrubina conjugada asintomática que se asocia a varios defectos de la captación y excreción hepatocelular de los pigmentos relacionados con la bilirrubina. Se desconocen las bases moleculares precisas de este síndrome. El hígado es morfológicamente normal. Al igual que sucede con el síndrome de Dubin-Johnson, los pacientes con síndrome de Rotor tienen ictericia pero, por lo demás, llevan una vida normal.

Colestasis

La colestasis indica una alteración patológica del deterioro de la formación de bilis y del flujo biliar que conduce a la acumulación del pigmento biliar en el parénquima hepático.¹⁷ Se puede deber a una obstrucción intra- o extrahepática de las vías biliares, o a defectos de la secreción biliar

en los hepatocitos. Puede haber ictericia, prurito, xantomas cutáneos (acumulación focal de colesterol) o síntomas relacionados con la malabsorción intestinal, incluidas las deficiencias nutricionales de las vitaminas liposolubles A, D o K. Un resultado característico del laboratorio es la elevación de la fosfatasa alcalina sérica y de la g-glutamyl transpeptidasa (GGT), enzimas presentes en las membranas apicales de los hepatocitos y en las células epiteliales de las vías biliares.

Morfología. Las características morfológicas de la colestasis dependen de su intensidad, duración y causa subyacente. Un hecho común a la colestasis obstructiva y no obstructiva es la acumulación del pigmento biliar dentro del parénquima hepático (figs. 18-6 y 18-7). En los canalículos biliares dilatados se ven tapones de bilis alargados, de un color verde o pardo (v. fig. 18-7B). La rotura de los canalículos conduce a la extravasación de la bilis, que es fagocitada con rapidez por las células de Kupffer. Las gotículas del pigmento biliar también se acumulan dentro de los hepatocitos, que pueden adoptar un aspecto espumoso y fino (**degeneración plumosa**).

La obstrucción del árbol biliar, tanto intra- como extrahepática, causa la distensión de las vías biliares y conductillos proximales por la bilis. La estasis biliar y la presión retrógrada inducen la proliferación de las células epiteliales de los conductos y la aparición de asas y duplicaciones de conductos y

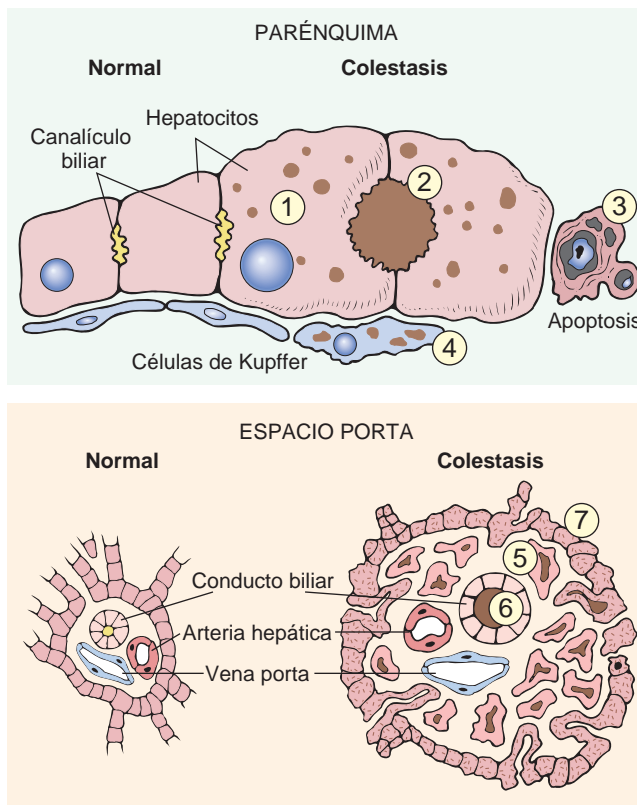


FIGURA 18-6 Características morfológicas de colestasis (derecha) y comparación con el hígado normal (izquierda). En el parénquima (imagen superior) los hepatocitos colestásicos (1) están aumentados de tamaño con espacios canaliculares dilatados (2). Se pueden ver células apoptóticas (3) y las células de Kupffer (4) contienen pigmentos biliares regurgitados. En los espacios porta del hígado obstruido (imagen inferior) se observa también la proliferación de los conductillos biliares (5), edema, retención del pigmento biliar (6) y, finalmente, inflamación neutrófila (no presentada). Los hepatocitos circundantes (7) están tumefactos y han degenerado.

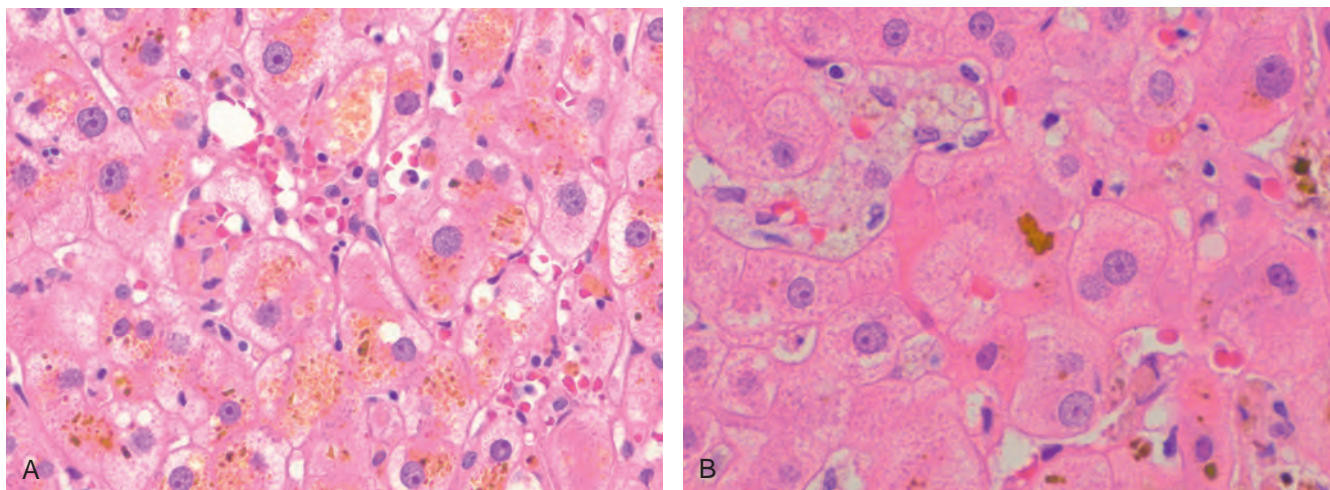


FIGURA 18-7 Histología de la colestasis. **A.** Colestasis intracelular que muestra los pigmentos biliares en el citoplasma; **B.** Tapón biliar que muestra la expansión de los canaliculos biliares por la bilis.

conductillos en los espacios porta. El laberinto de conductillos reabsorbe las sales biliares segregadas y protegen a las vías biliares distales obstruidas de su acción detergente tóxica. En la histología podemos ver edema del espacio porta e infiltrados de neutrófilos periductales. La colestasis obstructiva prolongada conduce no sólo a cambios plumosos de los hepatocitos, sino también a la disolución focal de los hepatocitos por los detergentes, dando lugar a lagos biliares llenos de restos celulares y pigmento. Si no se alivia la obstrucción, se produce la fibrosis del espacio porta y, en último término, la cirrosis biliar.

Como la obstrucción biliar extrahepática es susceptible de resolución quirúrgica en muchos casos, es imperativo establecer un diagnóstico correcto y con prontitud. Por el contrario, la colestasis debida a la enfermedad del árbol biliar intrahepático o a un fracaso secretor hepatocelular (lo que se conoce colectivamente como *colestasis intrahepática*) no se beneficia de la cirugía (excepto el trasplante) y el estado del paciente puede empeorar con el procedimiento quirúrgico. En consecuencia, hay una cierta urgencia quirúrgica para establecer el diagnóstico correcto de la causa de la ictericia y la colestasis.

Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP). En este momento, comentaremos un grupo muy llamativo, a la par que heterogéneo, de enfermedades colostásicas hereditarias de herencia autosómica recesiva que se conocen como CIFP.¹⁷ La CIFP-1 (también conocida como enfermedad de Byler, ya que fue identificada por primera vez en los descendientes de Jacob Byler, un paciente Amish), la CIFP-2 y la CIFP-3 se deben a mutaciones de tres genes diferentes. Las formas CIFP-1 y CIFP-2 comparten un fenotipo similar, que incluye una actividad de la GGT normal o casi normal y ausencia de proliferación de conductillos biliares en los espacios porta.

La *colestasis intrahepática familiar progresiva 1 (CIFP-1)* se caracteriza por colestasis de comienzo en la infancia con prurito intenso debido a las concentraciones altas de ácidos biliares en suero y una evolución inexorable a insuficiencia hepática antes de la edad adulta. El defecto genético consiste habitualmente en una mutación del gen *ATP8B1* en el cromosoma 18q21 que altera la secreción biliar, si bien no se conocen con detalle los mecanismos implicados.¹⁸ En la forma leve de la CIFP-1, que se conoce como *colestasis intrahepática de*

repetición benigna, se producen crisis intermitentes de colestasis a lo largo de la vida sin progresión a hepatopatía crónica.

La *colestasis intrahepática familiar progresiva 2 (CIFP-2)* se debe a mutaciones en la bomba de salida de sales biliares de los canaliculos de los hepatocitos (BSEP), codificada por gen *ABCB11*. Este canal BSEP es miembro de la familia de transportadores del casete de unión a la adenosina trifosfato (ABC).¹⁹ Las mutaciones del gen *ABCB11* causan un grave deterioro de la secreción de las sales biliares hacia la bilis. Los pacientes sufren un prurito intenso, fracaso del crecimiento y progresión a cirrosis en la primera década de la vida. Esos pacientes también tienen un mayor riesgo de desarrollar un colangiocarcinoma.

La *colestasis intrahepática familiar progresiva 3 (CIFP-3)* se debe a mutaciones en el gen *ABCB4* y se caracteriza por colestasis con GGT sérica alta.²⁰ La proteína codificada por el gen *ABCB4*, MDR3, es una proteína de transporte canalicular específica del hígado. En los sujetos con CIFP-3 se observa la ausencia de fosfatidilcolina segregada en la bilis, lo que deja las superficies apicales del epitelio del árbol biliar sujetas a toda la acción detergente de las sales biliares segregadas, con la destrucción tóxica resultante de esos epitelios y liberación de GGT en la circulación.

Problemas infecciosos

Los trastornos inflamatorios del hígado dominan en la práctica clínica de la hepatología. Esta presencia abundante se debe, en parte, a que prácticamente cualquier lesión que sufra el hígado puede matar a los hepatocitos y reclutar células inflamatorias, aunque también se debe a que las enfermedades inflamatorias son con frecuencia afecciones crónicas a largo plazo. Entre los trastornos inflamatorios, la infección vírica es, con mucho, la más frecuente.

HEPATITIS VÍRICA

Las infecciones víricas sistémicas afectan al hígado en: 1) la mononucleosis infecciosa (virus de Epstein-Barr), que causa una hepatitis leve durante la fase aguda; 2) la infección por citomegalovirus, en particular en el recién nacido o en pacientes inmunodeprimidos, y 3) en la fiebre amarilla (virus de la fiebre amarilla), que ha sido una causa importante y grave de hepatitis en los países tropicales. Con mucha menor frecuen-

cia, el hígado de niños y pacientes inmunodeprimidos se afecta durante la evolución de infecciones por rubéola, adenovirus, herpesvirus o enterovirus. Sin embargo, y a menos que se especifique lo contrario, *el término hepatitis vírica se aplica a las infecciones hepáticas causadas por un grupo de virus conocidos como virus hepatotropos (virus de la hepatitis A, B, C, D y E)* que tienen una afinidad particular por el hígado (tabla 18-4). En primer lugar, presentamos las principales características de cada virus hepatotropo, para comentar después las características clínico-patológicas de la hepatitis vírica aguda y crónica.

Virus de la hepatitis A

El virus de la hepatitis A (VHA), el azote de los campamentos militares desde la antigüedad, es una enfermedad benigna y autolimitada que tiene un período de incubación de 3 a 6 semanas. El VHA *no causa hepatitis crónica ni un estado de portador y sólo en raras ocasiones causa una hepatitis fulminante, por lo que la tasa de mortalidad asociada al VHA se acerca al 0,1%*. El VHA se encuentra por todo el mundo y es endémico en países con condiciones higiénico-sanitarias deficitarias, en los que la población puede tener anticuerpos detectables frente al VHA ya a los 10 años de edad. La enfermedad clínica tiende a ser leve o asintomática y es rara después de la infancia. En los países desarrollados, la prevalencia de la seropositividad (que indica una exposición previa) aumenta gradualmente con la edad, alcanzando el 50% a los 50 años en EE. UU. En esta población, la infección por VHA tiende a ser una enfermedad febril esporádica. Los sujetos afectados tienen síntomas inespecíficos como cansancio y pérdida de apetito, y a menudo desarrollan ictericia. En conjunto, el VHA es responsable del 25% de las hepatitis agudas clínicamente evidentes en todo el mundo, con una incidencia estimada de 30.000-50.000 casos nuevos al año en ese país.

El VHA, descubierto en 1973, es un picornavirus pequeño no encapsulado con una hebra de ARN positivo que posee su propio género, *Hepatitisvirus*. En el estudio ultraestructural, el VHA es una cápside

icosahédrica de 27 nm de diámetro que se puede cultivar *in vitro*. El receptor del VHA es el receptor VHAc1-1, una glucoproteína de 451 aminoácidos de clase I similar a la mucina, que forma parte integral de la membrana y cuya función normal es desconocida.²¹ El VHA se disemina por la ingestión de agua y alimentos contaminados y se dispersa por las heces durante 2 o 3 semanas antes y 1 semana después del inicio de la ictericia. Por tanto, el contacto personal cercano con un sujeto infectado o la contaminación fecal-oral durante este período explican la mayoría de los casos y justifican los brotes que se producen en centros públicos como colegios y guarderías, así como las epidemias causadas por el agua en lugares de hacinamiento y condiciones sanitarias deficitarias. El VHA también se puede detectar en el suero y la saliva. *Como la viremia de VHA es transitoria, la transmisión hematológica de este virus se produce sólo en raras ocasiones. Por tanto, en la sangre donada no se estudia específicamente este virus.* En los países desarrollados se pueden contraer infecciones esporádicas por el consumo de marisco crudo o cocido al vapor (ostras, mejillones, almejas) en el que se concentra el virus procedente del agua de mar contaminada con aguas residuales humanas. Los trabajadores de la industria alimentaria que están infectados también pueden ser el origen de un brote. El VHA por sí solo no parece ser citopático. La inmunidad celular, en particular de los linfocitos T CD8+, es importante en la lesión hepatocelular durante la infección por VHA.²²

El anticuerpo IgM específico frente al VHA aparece en la sangre al iniciarse los síntomas, constituyendo un marcador fiable de la infección aguda (fig. 18-8). La siembra fecal del virus termina cuando aumentan los títulos de IgM. La respuesta de la IgM comienza a disminuir pocos meses después, y viene seguida por la aparición de IgG anti-VHA, que persistirá durante años quizás confiriendo una inmunidad de por vida frente a la reinfección por todas las cepas del VHA. No obstante, no hay pruebas de uso habitual para detectar la IgG anti-VHA. La presencia de este anticuerpo se deduce por la diferencia entre la IgM total y anti-VHA. La vacuna de la VHA, disponible desde 1992, previene la infección.²³

TABLA 18-4 Virus de la hepatitis

Virus	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Tipo de virus	ARNss	Parcialmente ADNds	ARNss	ARNss circular defectuoso	ARNss
Familia de virus	Hepatovirus; relacionado con picornavirus	Hepadnavirus	Flaviridae	Partícula subvímica de la familia Deltaviridae	Calicivirus
Vía de transmisión	Fecal-oral (agua o alimentos contaminados)	Parenteral, contacto sexual, perinatal	Parenteral; el uso de cocaína intranasal es un factor de riesgo	Parenteral	Fecal-oral
Media del período de incubación	2-4 semanas	1-4 meses	7-8 semanas	Igual que el VHB	4-5 semanas
Frecuencia de hepatopatía crónica	Nunca	10%	~80%	5% (coinfección); ≤70% si superinfección	Nunca
Diagnóstico	Detección de anticuerpos IgM séricos	Detección de HBsAg o anticuerpos frente a HBcAg	PCR para el ARN del VHC; ELISA de 3.ª generación para la detección de anticuerpos	Detección de anticuerpos IgM e IgG; ARN del VHD en suero; HDAg en hígado	PCR para ARN del VHE; detección de anticuerpos IgM e IgG en suero

ADNds, ADN dicatenario; ARNss, ARN monocatenario; ELISA, inmunoabsorbente ligado a enzimas; HBcAg, antígeno del núcleo de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; HDAg, antígeno de la hepatitis D; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VHD, virus de la hepatitis D; VHE, virus de la hepatitis E.

Tomado de Washington K: Inflammatory and infectious diseases of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): Gastrointestinal and Liver Pathology. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2005.

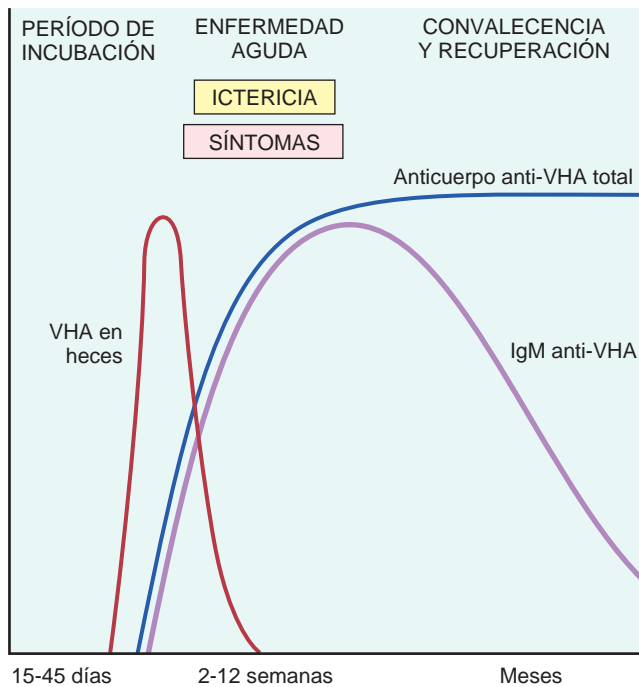


FIGURA 18-8 Secuencia de marcadores serológicos en la hepatitis A aguda. VHA, virus de la hepatitis A.

Virus de la hepatitis B (VHB)

El VHB produce: 1) hepatitis aguda con recuperación y desaparición del virus; 2) hepatitis crónica no progresiva; 3) enfermedad crónica progresiva que termina en cirrosis; 4) hepatitis fulminante con necrosis hepática masiva, y 5) estado de portador asintomático. La hepatopatía crónica inducida por el VHB es un precursor importante del desarrollo del carcinoma hepatocelular.²⁴ Las frecuencias aproximadas de los resultados clínicos de la infección por el VHB se representan en la figura 18-9.

La hepatopatía debida al VHB es un problema de salud mundial de dimensiones considerables. Un tercio de la población mundial (2.000 millones de personas) se han infectado con el VHB y 400 millones de personas tienen infección crónica. El 75% de todos los portadores crónicos viven en Asia y borde oeste del Pacífico. La prevalencia

mundial de la infección crónica por hepatitis B es muy variable, desde alta (>8%) en África, Asia y Pacífico occidental, a intermedia (2-7%) en la Europa del sur y del este, a baja (<2%) en la Europa occidental, Norteamérica y Australia. Tal como comentaremos más adelante, el estado de portador depende principalmente de la edad en el momento de la infección, siendo mayor cuando la infección tiene lugar en los niños perinatalmente y más baja cuando se infectan los adultos. En EE. UU., la incidencia de infección por VHB ha disminuido de una forma espectacular. En la actualidad se estima que se producen 46.000 nuevas infecciones al año con unos 5.000 casos agudos sintomáticos.

El modo de transmisión del VHB depende de la zona geográfica. En regiones de alta prevalencia, la transmisión perinatal durante el parto explica el 90% de los casos. En áreas de prevalencia intermedia, la transmisión horizontal, especialmente en la primera infancia, es el modo de transmisión dominante. Esta diseminación se produce por cortes leves y aperturas de la piel o mucosas en niños que están en estrecho contacto corporal. En áreas de baja prevalencia como EE. UU., las relaciones hetero- u homosexuales sin protección y el abuso de sustancias por vía intravenosa (compartiendo agujas y jeringuillas) son los modos principales de dispersión. La incidencia del contagio relacionado con transfusiones ha disminuido drásticamente en los últimos años, debido al despistaje analítico de la sangre y análisis del HBsAg y a la exclusión de los donantes de sangre remunerados.

El VHB tiene un período de incubación prolongado (4-26 semanas). A diferencia del VHA, el VHB se mantiene en la sangre hasta y durante los episodios activos de hepatitis aguda crónica. En los EE.UU. la infección aguda por el VHB afecta en la mayor parte de los casos a adultos. El 70% de los casos tiene síntomas leves o ninguno, y no aparece ictericia. El 30% restante tiene síntomas constitucionales inespecíficos como anorexia, fiebre, ictericia y dolor en el cuadrante superior derecho. En casi todos los casos, la infección es autolimitada y se resuelve sin tratamiento. La enfermedad crónica raramente se presenta en adultos en zonas no endémicas. La hepatitis fulminante también es rara, apareciendo en el 0,1-0,5% de los casos.

El VHB se relacionó por primera vez con la hepatitis en los años 60, cuando se identificó el antígeno Australia (después denominado antígeno de superficie del VHB).²⁵ El virus pertenece a la familia de *Hepadnaviridae*, una familia de virus ADN que causa hepatitis en múltiples especies de animales. Hay ocho genotipos del VHB con distribución geográfica en todo el mundo. El virión maduro VHB, la «partícula de Dane», es una partícula esférica de doble capa que

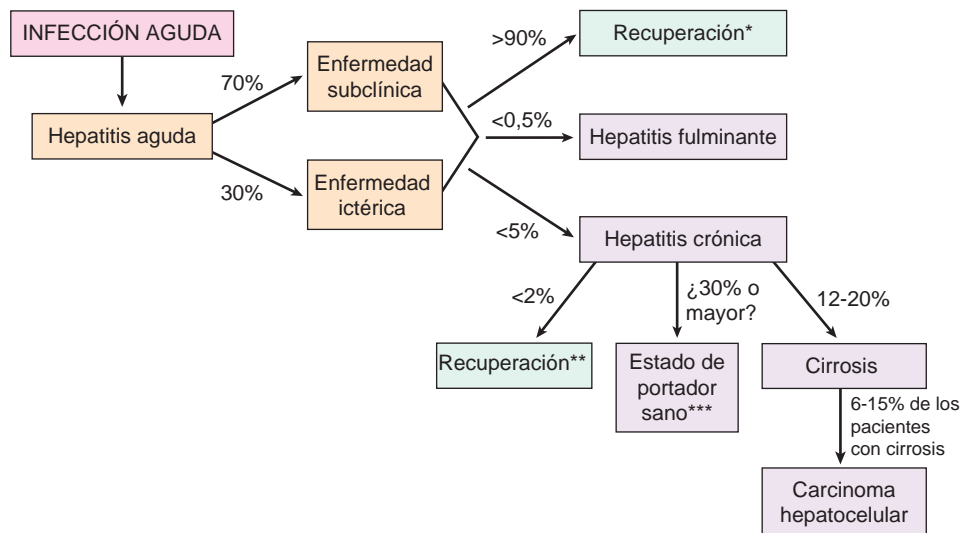


FIGURA 18-9 Posibles evoluciones de la infección por hepatitis B en adultos, con sus frecuencias aproximadas en EE. UU.

*La recuperación desde una hepatitis aguda se refiere a la recuperación completa y también a las infecciones latentes con respuesta de mantenimiento de las células T.

**La recuperación de la hepatitis crónica se indica por el resultado negativo en el análisis del HBsAg.

***El estado de portador sano se reconoce por el HBsAg positivo >6 meses, HBeAg negativo, ADN del VHB <105 copias/ml en suero, concentraciones de AST y ALT persistentemente normales, ausencia de inflamación significativa y necrosis en la biopsia del hígado.

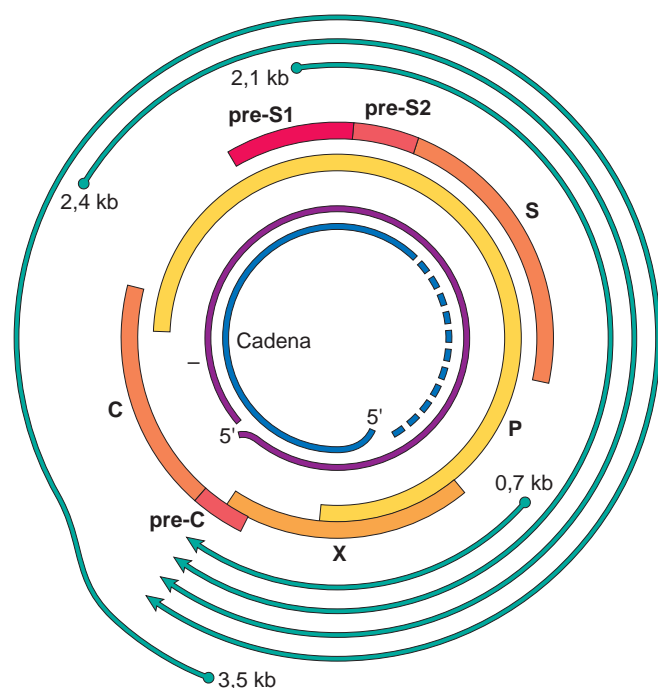


FIGURA 18-10 Representación esquemática de la estructura del genoma y componentes transcritos del virión de la hepatitis B. Los círculos más interiores representan la cadena de ADN (+) y la cadena de ADN (-) del virión. Las barras gruesas marcadas con P, X, pro-C, C, pre-S1, pre-S2 y S indican los péptidos derivados del virión. Las líneas más exteriores indican los transcritos de ARNm del virión.

mide 42 nm y que tiene una cubierta en la superficie exterior de proteínas, lípidos y carbohidratos que encierra un núcleo electrodenso, de 28 nm, ligeramente hexagonal. El genoma del VHB consta de una molécula de ADN circular parcialmente dicatenario que tiene 3.200 nucleótidos (fig. 18-10). El genoma del VHB contiene cuatro marcos de lectura abiertos que codifican:²⁶

- Las proteínas del «núcleo» de la nucleocápside (HBcAg, antígeno del núcleo de la hepatitis B) y un transcrito polipéptido más largo con una región prenuclear y nuclear, denominado HBeAg (antígeno «e» de la hepatitis B). La región prenuclear dirige el polipéptido HBeAg hacia su secreción en la sangre, mientras que el HBcAg se mantiene en los hepatocitos para su ensamblaje con los viriones completos.
- Las glucoproteínas de la cubierta (HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B), que contiene tres proteínas relacionadas: HBsAg grande (consta a su vez de las proteínas Pre-S1, Pre-S2 y S), HBsAg mediano (que contiene Pre-S2 y S) y HBsAg pequeño (que contiene S solamente). Los hepatocitos infectados pueden sintetizar y segregar cantidades masivas de proteínas de superficie no infectantes (principalmente, HBsAg pequeño).
- Una polimerasa (Pol) que muestra actividad tanto de ADN polimerasa como de transcriptasa inversa. La replicación genómica se produce mediante una plantilla de ARN intermedio mediante un ciclo de replicación único: ADN → ARN → ADN.
- La proteína HBx, que es necesaria para la replicación del virus y que puede actuar como transactivador transcripcional de los genes víricos y de una amplia variedad de genes del anfitrión. Se ha visto implicada en la patogénia del cáncer de hígado en la infección por el VHB.

La evolución natural de la enfermedad se puede seguir por los marcadores séricos (fig. 18-11).

- El HBsAg aparece antes del inicio de los síntomas, alcanza su máximo durante la enfermedad franca y disminuye después hasta niveles indetectables en 3-6 meses.
- El anticuerpo anti-HBs no aumenta hasta que la enfermedad aguda ha pasado y normalmente no es detectable durante algunas semanas o varios meses después de que desaparezca el HBsAg. El anti-HBs persiste durante el resto de la vida, confiriendo protección. En este efecto se basan los métodos de vacunación actuales que utilizan un HBsAg no infeccioso.
- El HBeAg, el ADN del VHB y la ADN polimerasa aparecen en suero poco después que el HBsAg y todos ellos activan significativamente la replicación vírica. La persistencia del HBeAg es un indicador importante de la replicación vírica continuada, de la infecciosidad y de la probable progresión a hepatitis crónica. La aparición de los anticuerpos anti-HBe implica que la infección aguda ha alcanzado su máximo y que comienza a desaparecer.
- El anticuerpo IgM anti-HBc se puede detectar en suero poco antes del inicio de los síntomas, junto al inicio de la elevación de las concentraciones de aminotransferasas séricas (que indica la destrucción del hepatocito). Durante un período de meses, el anticuerpo IgM anti-HBc es reemplazado por la IgG anti-HBc. Como sucede con el anti-VHA, no existe un método directo que permita detectar la IgG anti-HBc, pero su presencia se deduce porque disminuye la IgM anti-HBc cuando aumentan las concentraciones de anti-HBc total.

En ocasiones surgen cepas mutadas de VHB que no producen HBeAg pero que son competentes para replicarse y expresan HBcAg. En estos casos, el HBeAg puede ser bajo o indetectable a pesar de la presencia de la carga viral VHB. Una segunda evolución de mal pronóstico es la aparición de mutantes de escape inducidos por la vacuna, que se replican en presencia de la inmunidad producida por esta. Por ejemplo, un uno de estos mutantes víricos la sustitución de la arginina en el aminoácido 145 del HBsAg con glicina altera significativamente el reconocimiento del HBsAg por los anticuerpos anti-HBsAg.

A pesar de la naturaleza autolimitada de la infección aguda por el VHB, recientemente se ha demostrado que se pueden detectar niveles muy bajos del ADN del VHB mediante análisis de PCR en la sangre de algunos sujetos que pueden tener anticuerpos anti-HBe. Se desconoce en este momento si el material vírico detectado está formado por fragmentos del virus, virus infecciosos o virus no infecciosos, pero el material persiste durante muchos años.

La respuesta inmune del anfitrión al virus es el principal determinante de la evolución de la infección.²⁷ Los mecanismos de la inmunidad congénita protegen al anfitrión durante las fases iniciales de la infección y una fuerte respuesta de las células CD4+ y CD8+ específicas del virus y productoras de interferón se asocia a la resolución de la infección aguda. Hay varias razones para creer que el VHB no causa una lesión directa en el hepatocito. Es importante tener en cuenta que muchos portadores crónicos tienen viriones en sus hepatocitos, sin signos de lesión celular. El daño del hepatocito parece producirse por el daño de la célula infectada por el virus por los linfocitos T CD8+ citotóxicos.

La hepatitis B se puede prevenir mediante la vacunación y mediante el despistaje de la sangre, órganos y tejidos de donantes. La vacuna se prepara a partir del HbsAg purificado producido en levaduras. La vacunación induce una respuesta protectora del anticuerpo anti-HBs en el 95% de los lactantes, niños y adolescentes. La vacunación universal ha tenido un éxito notable en Taiwán y Gambia, pero, por desgracia, no se ha adoptado en todo el mundo.

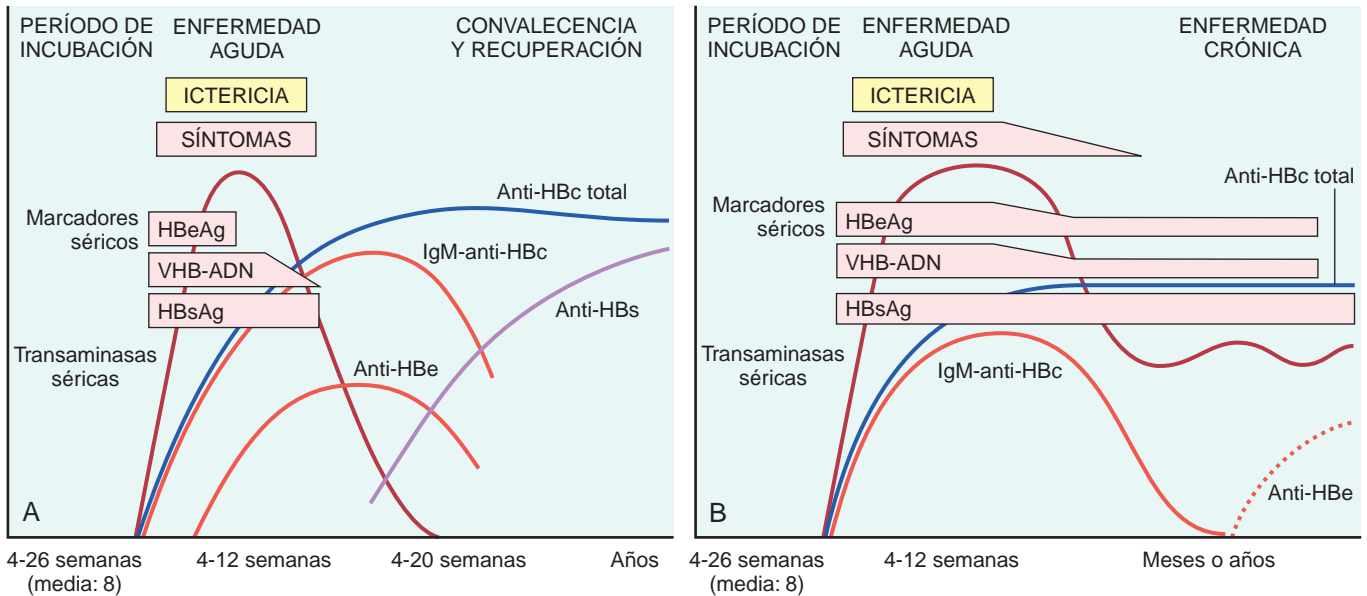


FIGURA 18-11 Secuencia de marcadores serológicos de la hepatitis B vírica que muestra (A) la infección aguda con resolución y (B) progresión a la infección crónica.

Virus de la hepatitis C

El virus de la hepatitis C (VHC) es una causa importante de hepatopatía en todo el mundo, con aproximadamente 170 millones de personas afectadas. Se estima que 4,1 millones de americanos, el 1,6% de la población, tiene infección crónica por el VHC, lo que convierte a esta infección en la infección crónica de transmisión hematológica más frecuente, responsable de casi la mitad de todos los casos de hepatopatía crónica en los EE. UU. Se ha observado un descenso de la incidencia anual de la infección desde que alcanzara su máximo a mediados de los años 80 con más de 230.000 nuevas infecciones al año, hasta la tasa actual de 19.000 nuevas infecciones al año. Este descenso tan bienvenido es consecuencia principalmente de la importante reducción de las causas asociadas a la transfusión, como resultado de los procedimientos de despistaje. No obstante, el número de pacientes con infección crónica continuará aumentando como consecuencia de la persistencia potencial de la infección por el VHC durante toda la vida. *Al contrario de lo que sucede con el VHB, la progresión a enfermedad crónica tiene lugar en la mayoría de los sujetos infectados por el VHC y la cirrosis aparecerá finalmente en el 20-30% de los sujetos con infección crónica por el VHC.* En consecuencia, el VHC es la causa más frecuente de hepatopatía crónica en EE. UU. y la indicación más frecuente de trasplante de hígado.

De acuerdo con los datos de 2008 procedentes de los *Centers for Disease Control* de EE. UU., los factores de riesgo más frecuentes de la infección por el VHC son:

- Abuso de sustancias por vía intravenosa (54%)
- Múltiples parejas sexuales (36%)
- Haberse sometido a una cirugía en los últimos 6 meses (16%)
- Lesión por pinchazo con una aguja (10%)
- Múltiples contactos con una persona infectada con el VHC (10%)
- Relación laboral con la medicina o la odontología (1,5%)
- Desconocido (32%)

En la actualidad, la transmisión del VHC en una transfusión de sangre se acerca a cero en EE. UU. y el riesgo de adquirir el VHC mediante un pinchazo con aguja es seis veces mayor que para el VIH

(1,8% frente al 0,3%). Para los niños, la principal vía de infección es la perinatal, aunque es mucho menor que en el VHB (6 frente al 20%). Obsérvese que los pacientes tienen múltiples factores de riesgo (el total de los riesgos mencionados anteriormente es >100%).

El VHC, descubierto en 1989, es miembro de la familia de los Flaviviridae. Se trata de un virus de ARN monocatenario pequeño y encapsulado con un genoma de 9,6 kilobases (kb) que codifica una poliproteína simple con un marco abierto de lectura que posteriormente es procesada para formar proteínas funcionales (fig. 18-12). Revisamos brevemente la estructura genómica del VHC porque tiene una parte de responsabilidad en la patogenia de la hepatitis C. El extremo 5' del genoma codifica unas proteínas del núcleo de la nucleocápside muy bien conservadas, seguidas por las proteínas E1 y E2 de la cubierta. En la secuencia E2 hay dos regiones hipervariables (HVR 1 y 2). Una proteína, p7, parece actuar como canal iónico. Hacia el extremo 3' hay seis estructuras no proteicas no tan bien conservadas: NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. La NS5B es la polimerasa viral de ARN dependiente de ARN. Las secuencias 3' del ARN catenarario tanto positivo como negativo contribuyen a las funciones de acciones *cis* que son esenciales para la replicación del virus. La estructura secundaria y las propiedades de unión a proteínas de esas regiones no traducidas altamente conservadas parecen promover la síntesis del ARN del VHC y la estabilidad del genoma a través de la unión de varias proteínas del anfitrión y del virus.

Dada la escasa fidelidad de la polimerasa del ARN del VHC (NS5B), el virus es inherentemente inestable, dando lugar a múltiples genotipos y subtipos. De hecho, dentro de cualquier paciente dado el VHC circula como una población de variantes divergentes pero estrechamente relacionadas que se conocen como *cuasiespecies*.²⁸ Con el tiempo se pueden detectar decenas de cuasiespecies dentro de un sujeto, que se pueden identificar como cepas derivadas de la cepa original del VHC que infectó al paciente. Las proteínas E2 de la cubierta son la diana de muchos anticuerpos anti-VHC, pero también conforman la región más variable de todo el genoma vírico, permitiendo que las cepas de virus emergentes escapen a los anticuerpos neutralizadores. La inestabilidad genómica y la variabilidad antigénica han obstaculizado seriamente los intentos de desarrollar una

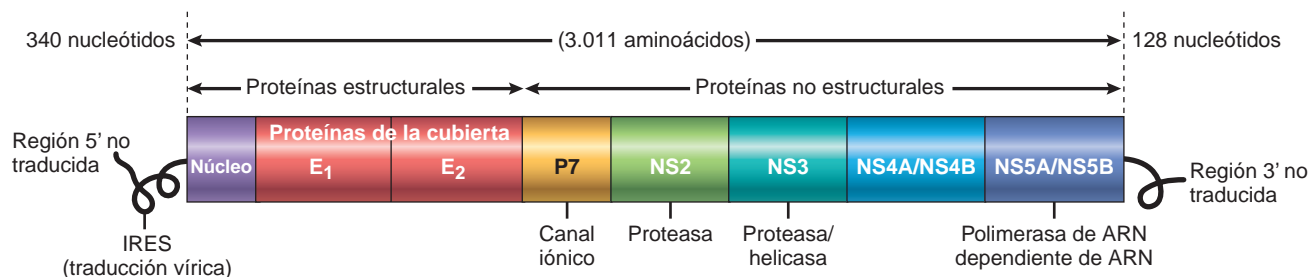


FIGURA 18-12 Representación esquemática de la estructura genómica del virus de la hepatitis C (VHC). El VHC es un virus de cadena (+) de ARN que contiene dos regiones no traducidas en los extremos 5' y 3'. El virus codifica un polipéptido simple que se procesa para formar múltiples proteínas víricas. Se resaltan las posibles funciones de cada proteína.

vacuna frente al VHC. En particular, *los títulos elevados de IgG anti-VHC que aparecen después de una infección activa no confieren sistemáticamente la inmunidad eficaz*. En consecuencia, una característica típica de la infección por el VHC es los brotes reiterados de daño hepático como resultado de la reactivación de una infección preexistente o la aparición de una cepa endógena que acaba de mutar.

El periodo de incubación de la hepatitis por el VHC varía de 2 a 26 semanas, con una media entre 6 y 12 semanas. En el 85% de los sujetos, la evolución clínica de la infección aguda es asintomática y es fácil que se pase por alto. El ARN del VHC es detectable en la sangre durante 1-3 semanas, coincidiendo con las elevaciones de las transaminasas séricas. En la infección aguda sintomática por el VHC, los anticuerpos anti-VHC se detectan solamente en el 50-70% de los casos, en el resto, los anticuerpos anti-VHC surgen después de 3-6 semanas. La evolución clínica de la hepatitis aguda por el VHC es más leve que en el caso del VHB, si bien algunos casos raros pueden ser graves e indistinguibles de una hepatitis por el VHA o VHB. Las respuestas inmunitarias fuertes relacionadas con los linfocitos T CD4+ y CD8+ se asocian a infecciones autolimitadas por el VHC, pero se desconoce por qué sólo una minoría de casos es capaz de eliminar la infección por el VHC.

La infección persistente y la hepatitis crónica son las principales manifestaciones de la infección por el VHC, a pesar de la naturaleza generalmente asintomática de la enfermedad aguda. Aparece en el 80-85% de los casos. *La cirrosis puede desarrollarse a lo largo de 5-20 años después de la infección aguda en el 20-30% de los pacientes con infección*

persistente. Los mecanismos que llevan a la cronicidad de la infección por el VHC se desconocen, pero está claro que el virus ha desarrollado múltiples estrategias para evadir la inmunidad antiviral del anfitrión.²⁹ El VHC puede inhibir activamente la respuesta celular antiviral mediada por interferón (IFN) en varios de los pasos, incluida la señalización del receptor de tipo Toll en respuesta al reconocimiento del ARN vírico y la señalización descendente de los receptores de IFN que confiere a las células un estado antiviral.

En la infección crónica por el VHC, el ARN del VHC circulante persiste en muchos casos a pesar de la presencia de los anticuerpos neutralizantes, incluidos más del 90% de los pacientes con enfermedad crónica (fig. 18-13). En consecuencia, se debe estudiar el ARN del VHC en personas con hepatitis crónica para evaluar la replicación viral y confirmar el diagnóstico de la infección por el VHC. *Una de las características clínicas que es bastante característica de la infección crónica por el VHC es la elevación episódica de las aminotransferasas séricas, con períodos intercurrentes normales o casi normales. La insuficiencia hepática fulminante es rara.*

Virus de la hepatitis D

El virus de la hepatitis D (VHD) es un virus único de ARN que depende de su ciclo vital sobre un VHB. La infección con VHD surge en las siguientes situaciones.³⁰

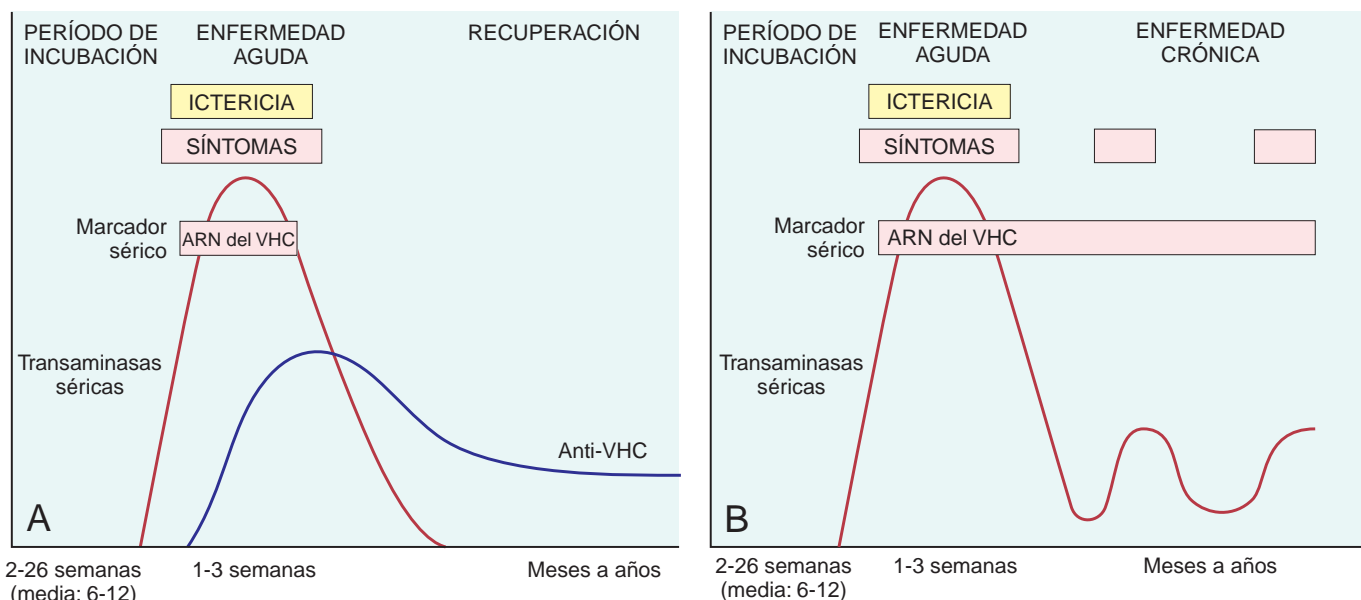


FIGURA 18-13 Secuencia de marcadores serológicos de la hepatitis por el VHC. **A.** Infección aguda con resolución. **B.** Progresión a infección crónica.

- **Coinfección aguda**, se produce después de la exposición al suero que contiene VHD y VHB simultáneamente. El VHB debe establecerse en primer lugar para proporcionar el HBsAg necesario para el desarrollo de los viriones completos del VHD.
- **Superinfección**, se produce cuando un portador crónico del VHB se expone a un nuevo inóculo del VHD. Esto da lugar a la aparición de la enfermedad 30-50 días más tarde.
- **Infección latente independiente de virus colaboradores**, se observa en el trasplante de hígado.

La **coinfección** de VHB y VHD da lugar a la hepatitis aguda B+D que es clínicamente indistinguible procedente de la hepatitis aguda B clásica, y normalmente es transitoria y autolimitada. La eliminación de la hepatitis B provoca la eliminación del VHD. La tasa de progresión a la infección crónica no es diferente de la observada después de la hepatitis aguda B clásica. No obstante, se ha descrito una elevada incidencia de insuficiencia hepática en los drogadictos.

La **superinfección** con VHD en un portador crónico de HBsAg puede presentarse como hepatitis aguda grave en un portador del VHB previamente no reconocido o como una exacerbación de una hepatitis crónica B preexistente. La infección crónica por el VHD se presenta en el 80-90% de estos pacientes. La superinfección tiene dos fases, una fase aguda con replicación activa del VHD y supresión del VHB con niveles altos de ALT, y una fase crónica en la cual la replicación del VHD disminuye, aumenta la del VHB, los valores de ALT fluctúan y la enfermedad progresa a cirrosis y cáncer hepatocelular (CHC).

La **infección latente independiente de virus colaboradores** puede verse en los trasplantes de hígado. El VHD se detecta en el núcleo de las células del hígado injertado pocas horas después del trasplante, sin indicios de una infección productiva por el VHD o reinfección por el VHB. Es probable que esta situación sea consecuencia de la infección del aloinjerto por el VHD solo, mientras que la infección concomitante por el VHB se previene mediante la administración de inmunoglobulina frente a la hepatitis B para prevenir la infección por este virus. Durante esta fase latente no hay signos de hepatopatía. La viremia por el VHD y la hepatitis se producen solamente cuando el VHB escapa a la neutralización y coinfección del injerto con valores altos de replicación del VHB que provoca la activación del VHD por el virus colaborador.

La infección por el VHD se presenta en todo el mundo con una estimación de 15 millones de sujetos infectados (en torno al 5% de los 300 millones de personas infectadas por el VHB). La prevalencia es muy variable en los distintos países. Es alta en la cuenca del Amazonas y en África, Oriente Medio y sur de Italia. Entre el 20 y el 40% de los portadores del HbsAg pueden tener anticuerpos anti-VHD, si bien hay un descenso evidente en los últimos años. En EE. UU., el VHD ha desaparecido prácticamente en los hemofílicos y otras personas que reciben transfusiones de sangre, por los procedimientos de despistaje del VHB. Sorprendentemente, la infección por el VHD es infrecuente en la gran población de portadores del HBsAg en el Sudeste asiático y China.

El VHD, descubierto en 1977, es una partícula de doble cubierta de 35 nm que en el microscopio electrónico tiene el aspecto de la «partícula de Dane» del VHB. El antígeno de la cubierta externa del HBsAg rodea un conjunto interno de polipéptidos, denominado antígeno delta (HDAg), las únicas proteínas producidas por el virus. Asociado al HDAg es una pequeña molécula circular del ARN monocatenario, cuya longitud es menor que la del genoma de cualquier virus animal conocido. La replicación del virus utiliza la síntesis de ARN dirigida por ARN mediante la ARN polimerasa del anfitrión, principalmente la Pol II.

Diagnóstico. El ARN del VHD se detecta en sangre e hígado inmediatamente antes y en los primeros días de la enfermedad sintomática aguda. La IgM anti-VHD es el indicador más fiable de la exposición reciente al VHD, si bien su aparición es tardía y, con frecuencia, de corta duración. No obstante, la coinfección aguda por el VHD y el VHB se demuestra mejor por la detección de IgM contra HDAg y HBcAg a la vez (lo que indicaría una nueva infección con hepatitis B). En la hepatitis delta crónica que surge de una superinfección por el VHC, el HBsAg está presente en suero y los anticuerpos anti-VHD (IgG y IgM) persisten durante meses o más. El tratamiento de la infección por el VHD está limitado al IFN- α ,³⁰ ya que otros fármacos antivíricos usados para la VHB no han sido eficaces. La vacunación para el VHB también previene la infección por el VHD.

Virus de la hepatitis E

El virus de la hepatitis E (VHE) es una infección de transmisión entérica por el agua que se presenta principalmente en adultos jóvenes o de edad media. La infección esporádica y la enfermedad franca son raras en los niños. El VHE es una zoonosis con reservorios animales como monos, gatos, cerdos y perros.³¹ Se han descrito epidemias en Asia y el subcontinente indio, África subsahariana y México. La infección esporádica se puede presentar en viajeros a esas regiones pero, sobre todo, la infección por el VHE es responsable de más del 30-60% de los casos de hepatitis aguda esporádica en la India, con una frecuencia mayor que la del VHA. *Una característica típica de la infección por el VHE es la elevada tasa de mortalidad en mujeres gestantes, que se acerca al 20%.* En la mayoría de los casos la enfermedad es autolimitada. El VHE no se asocia a hepatopatía crónica o viremia persistente. El período de incubación después de la exposición dura, como media, 6 semanas.

Descubierto en 1983, el VHE es un virus ARN de cadena positiva sin cubierta, del género *Herpevirus*.³¹ Las partículas víricas miden 32-34 nm de diámetro y el genoma de ARN mide en torno a 7,3 kb de tamaño. Se puede identificar un antígeno específico (VHE Ag) en el citoplasma de los hepatocitos durante la infección activa y los viriones se dispersan por las heces durante la enfermedad aguda.

Diagnóstico. Antes del inicio de la enfermedad clínica se pueden detectar el ARN del VHE y los viriones del VHE mediante PCR en heces y suero. El inicio del aumento de aminotransferasas séricas, la enfermedad clínica y la elevación de los títulos de IgM anti-VHE son prácticamente simultáneos. Los síntomas se resuelven en 2-4 semanas, durante las cuales la IgM es reemplazada por un título persistente IgG anti-VHE.

Virus de la hepatitis G

En 1995 se clonó un flavivirus que tenía algunas similitudes con el VHC y se denominó virus de la hepatitis G (VHG, también conocido como VGB-C). El VHG se transmite por sangre o derivados contaminados y mediante el contacto sexual. No obstante, el VHG es un nombre inapropiado, *no se trata de un virus hepatotropo y no causa elevaciones de las aminotransferasas séricas.* Por el contrario, parece que este virus se replica en la médula ósea y el bazo. La prevalencia del ARN del VHG en donantes de sangre americanos varía del 1 al 4% pero como el virus no causa enfermedad conocida en el hombre, no es necesario el despistaje en donantes. El VHG coinfecta a los sujetos con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH; prevalencia: 35%). Curiosamente, esta infección doble tiene un cierto efecto protector frente a la enfermedad por el VIH.³²

Síndromes clínico-patológicos de la hepatitis vírica

Se pueden desarrollar varios síndromes clínicos después de la exposición a los virus de la hepatitis: 1) infección aguda asintomática con recuperación (sólo indicios serológicos); 2) hepatitis aguda sintomática con recuperación, anictérica o icterica; 3) hepatitis crónica, sin o con progresión a cirrosis, y 4) hepatitis fulminante con necrosis hepática masiva o submasiva.

Cada uno de los virus hepatotropos puede causar una infección aguda asintomática o sintomática. Un pequeño número de adultos infectados por el VHB desarrolla una hepatitis crónica. Por el contrario, el VHC es notorio por la infección crónica. El VHA y el VHE no causan hepatitis crónica. La hepatitis fulminante es inusual y se ve principalmente con el VHB. Aunque el VHB y el VHC son responsables de la mayoría de los casos de hepatitis crónica, hay muchas otras causas de hepatitis crónica (que se describen más adelante), incluidos el alcoholismo crónico, fármacos (p. ej., isoniácida, α -metildopa, metotrexato), toxinas, enfermedad de Wilson, deficiencia de α_1 -antitripsina y autoinmunidad. Por lo tanto, los estudios serológicos y moleculares son esenciales para el diagnóstico de la hepatitis vírica y para distinguir entre los distintos tipos.

Infección aguda asintomática con recuperación. Los pacientes de este grupo se identifican sólo accidentalmente por una elevación mínima de las transaminasas séricas o, a posteriori, por la presencia de anticuerpos antivirales. En todo el mundo, la infección por VHA y VHB son episodios frecuentemente subclínicos en la infancia, verificada sólo en la edad adulta por la presencia de anticuerpos anti-VHA o anti-VHB.

Infección aguda sintomática con recuperación. Cualquiera de los virus hepatotropos puede causar una hepatitis vírica aguda sintomática. Sea cual sea el agente causal, la enfermedad es más o menos la misma y se puede dividir en cuatro fases: 1) período de incubación; 2) fase preictérica sintomática; 3) fase icterica sintomática, y 4) convalecencia. El período de incubación de los distintos virus se presenta en la tabla 18-4. La infecciosidad máxima tiene lugar durante los últimos días asintomáticos del período de incubación y los primeros días de los síntomas agudos.

Hepatitis crónica. La hepatitis crónica se define por los indicios sintomáticos, bioquímicos o serológicos de la enfermedad hepática continuada o recidivante durante más de 6 meses. Como ya hemos comentado, la infección por el VHC causa hepatitis crónica con una frecuencia elevada, mientras que sólo un pequeño número de pacientes con infección por el VHB desarrolla la enfermedad crónica. Las características clínicas de la hepatitis crónica son extremadamente variables y no predicen el resultado. En algunos pacientes, los únicos signos de enfermedad crónica son las elevaciones persistentes de las transaminasas séricas. El síntoma más frecuente es el cansancio y los menos frecuentes son malestar, pérdida de apetito y brotes ocasionales de ictericia leve. Los signos físicos son escasos, siendo los más frecuentes los angiomas en araña, el eritema palmar, la hepatomegalia leve, el dolorimiento hepático y la esplenomegalia leve. La analítica demuestra la prolongación del tiempo de protrombina y, en algunos casos, hiperglobulinemia, hiperbilirrubinemia y elevaciones leves de la fosfatasa alcalina. En ocasiones, en caso de infección por VHB y VHC puede desarrollarse la enfermedad por complejos inmunes como consecuencia de la presencia de complejos circulantes de antígenos-anticuerpos en forma de vasculitis (subcutánea o visceral, capítulo 11) y glomerulonefritis (v. capítulo 20). La crioglobulinemia aparece en el 35% de los sujetos con hepatitis C crónica.

El desarrollo de la infección crónica después de la exposición al VHB es un problema clínico importante. *La edad en el momento de*

la infección es el mejor determinante de la cronicidad. Cuanto menor sea la edad en el momento de la infección, mayor será la probabilidad de la cronicidad. En muchas áreas endémicas, la transmisión materno-infantil es un factor de riesgo mayor de infección crónica por el VHB. Aunque es infrecuente, los pacientes se pueden recuperar completamente de la infección crónica por el VHB.³³ A pesar de los avances en el tratamiento de la infección crónica por VHB, la curación completa es muy difícil de conseguir. Por tanto, el objetivo del tratamiento de la hepatitis crónica B es frenar la progresión de la enfermedad, reducir el daño hepático y prevenir la cirrosis o el cáncer de hígado. Los principales problemas asociados a los regímenes de tratamiento actuales son la resistencia viral y los efectos secundarios.

El VHC es, con diferencia, la causa más frecuente de hepatitis vírica crónica. El diagnóstico clínico puede no ser evidente porque los pacientes con infección crónica por el VHC tienen síntomas leves o ninguno. Sin embargo, incluso los que tienen transaminasas normales tienen un riesgo alto de desarrollar daño hepático permanente. En consecuencia, *cualquier persona con ARN del VHC detectable en suero necesita asistencia médica.*

La infección por el VHC es potencialmente curable. El tratamiento se basa actualmente en la combinación de IFN- α pegilado y ribavirina. La respuesta al tratamiento depende del genotipo vírico. Los pacientes con infección por el genotipo 2 o 3 responden mejor en general. Hay varios fármacos nuevos que se dirigen a la proteasa y la polimerasa víricas.

Estado de portador. Un «portador» es un sujeto que alberga y puede transmitir un microorganismo pero que no manifiesta síntomas. En caso de un virus hepatotropo esta definición es confusa, ya que puede interpretarse como: 1) sujetos portadores de uno de los virus, pero que no tienen hepatopatía, o 2) sujetos que albergan uno de los virus y que tienen un daño hepático no progresivo, pero que esencialmente no presentan síntomas o discapacidad. En ambos casos, particularmente en este último, esas personas constituyen reservorios para la infección. En el caso de la infección por el VHB, un «portador sano» se define como un sujeto sin HBeAg, pero con presencia de anti-HBe, aminotransferasas normales, ADN del VHB en suero bajo o indetectable y biopsia de hígado que muestra la ausencia de inflamación y necrosis significativas (v. fig. 18-9). En las áreas no endémicas, como EE. UU., menos del 1% de las infecciones por VHB que adquieren los adultos produce un estado de portador. Esta frecuencia es mayor en los casos que tienen hepatitis crónica B (v. fig. 18-9). Por el contrario, la infección por VHB adquirida en los primeros años de la vida en áreas endémicas (como el sudeste asiático, China y África subsahariana) da lugar al estado de portador de las dos categorías descritas anteriormente en más del 90% de los casos. En EE. UU. se ha estimado que la infección por VHC puede desembocar en un estado de portador en el 10-40% de los casos, pero en la mayoría de los estudios la ausencia de la hepatopatía se evaluó por los niveles persistentes normales de aminotransferasas, en lugar de la biopsia de hígado. Esta es una limitación de esos estudios.

VIH y hepatitis vírica crónica. Dado que el mecanismo de transmisión y la población de pacientes de alto riesgo son similares, la coinfección por el VIH y los virus de la hepatitis son un problema clínico cada vez más frecuente. Entre los pacientes con VIH, el 10% está infectado con el VHB y el 30% con el VHC. La infección crónica por el VHB y por el VHC es ahora una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes infectados por el VIH y la hepatopatía es la segunda causa más frecuente de muerte en sujetos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).³⁴ Está claro

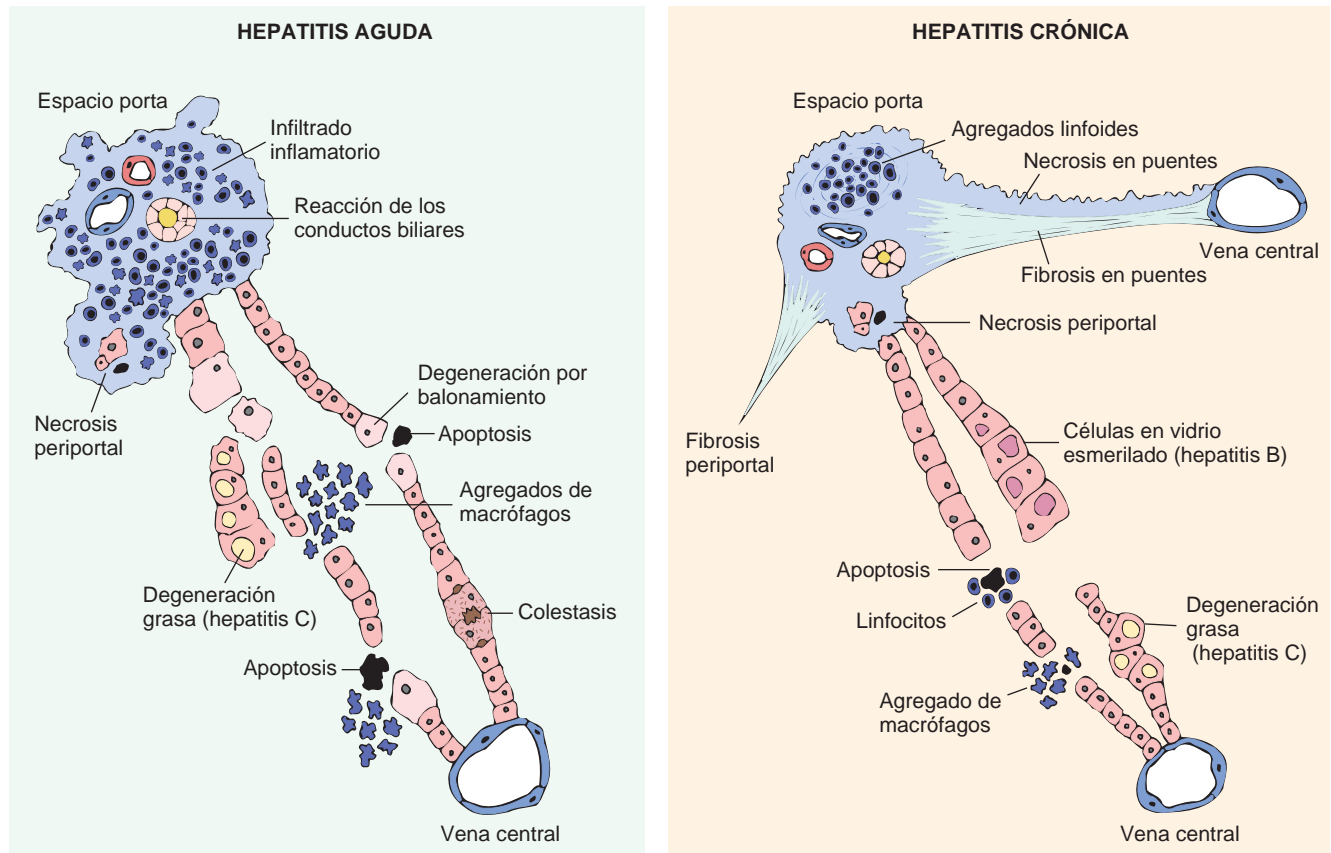


FIGURA 18-14 Representación esquemática de las características morfológicas de las hepatitis aguda y crónica. Se muestra la necrosis en puentes (y fibrosis) sólo en la hepatitis crónica, pero también aparece en la hepatitis aguda (no presentada).

que la infección por el VIH exagera significativamente la intensidad de la hepatopatía causada por el VHB o el VHC. Menos claro es el impacto del VHB o del VHC en la evolución de la infección por el VIH. Además, los fármacos anti-VIH pueden causar hepatotoxicidad en algunos pacientes con infección por el VHB o el VHC.

Morfología de la hepatitis aguda crónica. Las características morfológicas generales de la hepatitis vírica se representan en forma de esquema en la figura 18-14. Los virus hepatotropos comparten los cambios morfológicos de la hepatitis vírica aguda y crónica, cambios que son similares a los observados en las reacciones medicamentosas o la hepatopatía autoinmunitaria. Las alteraciones tisulares causadas por la infección aguda por el VHA, VHB, VHC y VHE son similares, y también en la hepatitis crónica causada por el VHB, VHC y VHB + VHD. Algunos cambios histológicos indicarían un tipo de virus en particular. Los hepatocitos infectados por el VHB pueden mostrar un citoplasma lleno de esferas y túbulos de HBsAg, produciendo un citoplasma finamente granular («hepatocitos en vidrio esmerilado», fig. 18-15). El hígado infectado por el VHC muestra agregados linfoides dentro de los espacios porta y regiones lobulillares focales de esteatosis macrovesicular en los hepatocitos, que deben distinguirse de la esteatosis panlobular extensa micro y macrovesicular que se observa en muchas formas de hepatitis tóxicas (p. ej., la inducida por alcohol).

Hepatitis aguda. En la hepatitis aguda (fig. 18-16) la lesión del hepatocito adopta la forma de tumefacción difusa («**degeneración por balonización**»), con lo que el citoplasma parece vacío y contiene solamente restos eosinófilos dispersos de los orgánulos citoplasmáticos. Un signo inconstante es la **colestasis**, con tapones de bilis en los canalículos y pigmentación marrón en los hepatocitos. Los tapones biliares canaliculares se deben a la interrupción de la actividad contráctil de la red de microfilamentos pericanaliculares de actina en los hepatocitos. Se pueden ver varios patrones de muerte celular de los hepatocitos.

- Rotura de la membrana celular que provoca la muerte celular y la pérdida focal de los hepatocitos. La red sinusoidal de reticulina de colágeno se colapsa en las zonas en las que han desaparecido las células y los **agregados de macrófagos** que eliminan los restos marcan las zonas de pérdida de hepatocitos.
- **Apoptosis**, causada por los linfocitos T citotóxicos antivíricos (efectores). Los hepatocitos apoptóticos se encogen, se vuelven intensamente eosinófilos y contienen núcleos fragmentados. Los linfocitos T efectores aún pueden verse en las cercanías. Las células apoptóticas son rápidamente fagocitadas por los macrófagos y, por tanto, podrían ser difíciles de encontrar a pesar del rápido proceso de la lesión de los hepatocitos.
- En los casos graves de hepatitis aguda, la necrosis confluyente de los hepatocitos pueden provocar **necrosis en puentes** que

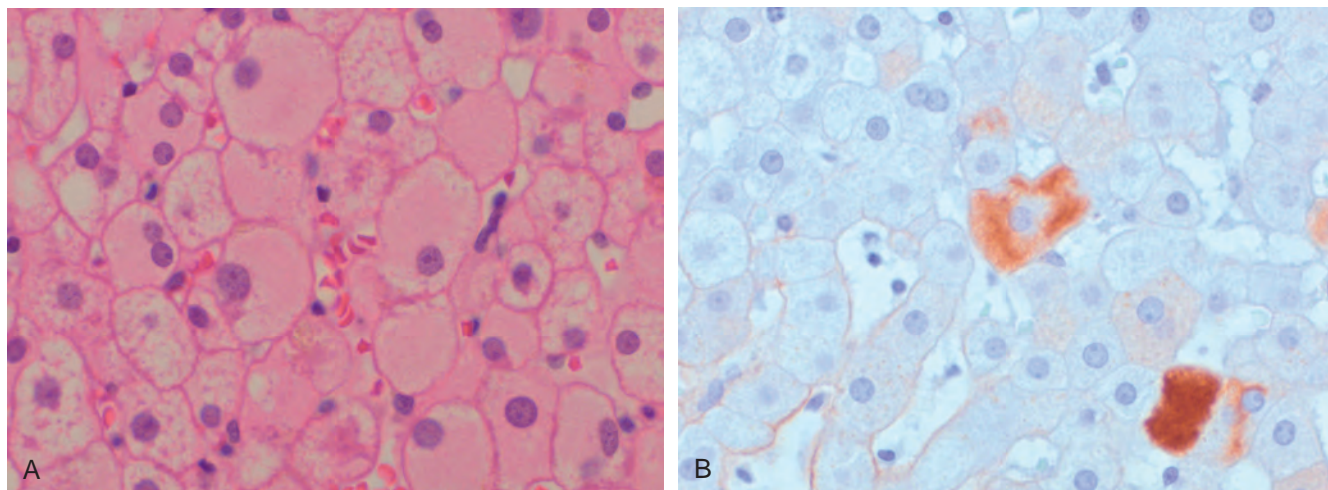


FIGURA 18-15 Infección crónica por VHB. **A.** Muestra el citoplasma granular difuso, los denominados hepatocitos en vidrio esmerilado. **B.** Tinción con inmunoperoxidasa para el HBsAg en el mismo caso, que muestra las inclusiones citoplasmáticas de partículas víricas.

conectan las regiones portal-portal, central-central o portal-central de los lobulillos adyacentes. La tumefacción y regeneración de los hepatocitos comprime los sinusoides y se pierde la estructura más o menos radial de las placas de hepatocitos que rodean las venas hepáticas terminales.

La inflamación es una característica típica y normalmente prominente de la hepatitis aguda. **Las células de Kupffer sufren hipertrofia e hiperplasia** y aparecen cargadas de pigmento lipofucsina como consecuencia de la fagocitosis de los restos hepatocelulares. **Los espacios porta están infiltrados por una mezcla de células inflamatorias.** El infiltrado inflamatorio puede desbordarse sobre el parénquima adyacente, causando la apoptosis de los hepatocitos periportales. Es lo que se conoce como **hepatitis periportal**, que puede aparecer en la hepatitis aguda y crónica. Las células de los canales de Hering proliferan, formando estructuras a modo de conductillos en la interfase parenquimatosa (reacción ductular).

Hepatitis crónica. Las características histológicas de la hepatitis crónica varían desde una forma muy leve a otra mucho más intensa (fig. 18-17). En las formas más leves, la inflamación se limita a los espacios porta y contiene linfocitos, macrófagos, células plasmáticas aisladas y unos pocos neutrófilos o eosinófilos. La arquitectura del hígado está bien conservada en general, pero puede verse una apoptosis sutil en todo el lobulillo en todas las formas de hepatitis crónica. En la infección crónica por VHC los signos más frecuentes (que aparecen en el 55% de las infecciones por el VHC) son los **agregados linfoides** y los **cambios reactivos en los conductos biliares en los espacios porta** y la **esteatosis** macrovesicular focal leve o moderada. La esteatosis es más prevalente y prominente en las infecciones por el genotipo 3 del VHC. En todas las formas de hepatitis crónica, la presencia continua de **hepatitis periportal** y **necrosis en puentes** entre los espacios porta y entre

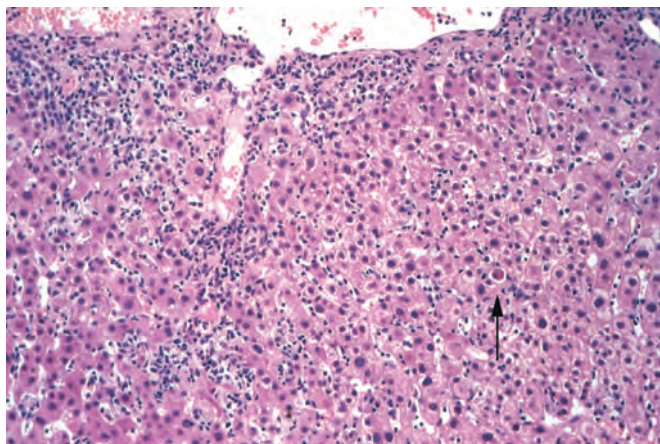


FIGURA 18-16 Hepatitis vírica aguda que muestra la alteración de la arquitectura lobulillar, células inflamatorias en los sinusoides y apoptosis de los hepatocitos (flecha).

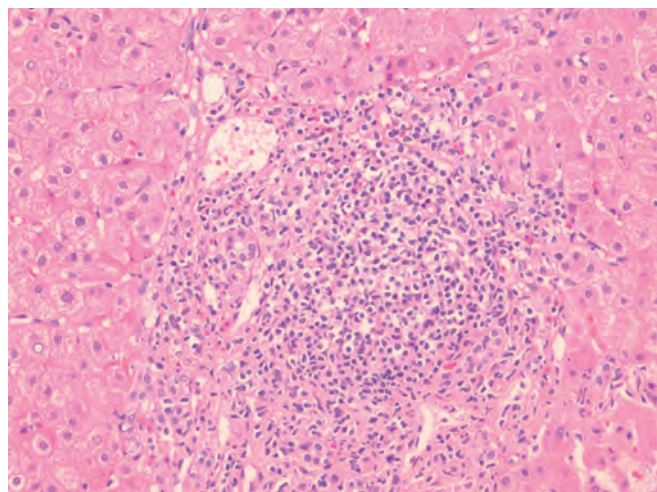


FIGURA 18-17 Hepatitis vírica crónica debida a VHC, que muestra la expansión del espacio porta con células inflamatorias y tejido fibroso y hepatitis periportal con extensión de la inflamación hacia el parénquima adyacente. Se observa un agregado linfoide.

espacios porta y venas hepáticas terminales anuncian un daño hepático progresivo.

La característica del daño hepático crónico es el depósito de tejido fibroso. Al principio, sólo los espacios porta muestran el aumento de fibrosis, pero con el tiempo se produce la fibrosis septal periportal seguida por la unión de los tabiques fibrosos (fibrosis en puentes), especialmente entre los espacios porta. En la práctica clínica se usan varios sistemas para puntuar la intensidad y la progresión del daño hepático debido al VHB y la infección por el VHC.³⁵ En cada sistema, los elementos clave son la inflamación y la destrucción de los hepatocitos (que marca el grado) y la intensidad de la fibrosis (que marca el estadio).

La pérdida continuada de los hepatocitos y la fibrosis da lugar a la cirrosis. Se caracteriza por nódulos de tamaño irregular separados por cicatrices de tamaño variable pero normalmente anchas, que en general se conoce como cirrosis posnecrótica (fig. 18-18). No obstante, este término no es específico de la etiología viral y se aplica a todas las formas de cirrosis en las que el hígado muestra nódulos grandes de tamaño irregular con cicatrices amplias. Además de la hepatitis vírica, la hepatitis autoinmunitaria, las hepatotoxinas (tetracloruro de carbono, envenenamiento por setas), fármacos (paracetamol, α -metildopa) e incluso el alcohol (que se comenta más adelante) pueden ser causa de un hígado cirrótico con grandes nódulos de tamaño irregular. En el 20% de los casos no se puede determinar la causa última de la cirrosis y se etiquetan de **cirrosis criptógena**. En consecuencia, la morfología del hígado cirrótico terminal no es útil para establecer la causa de la lesión hepática.

La evolución clínica de la hepatitis vírica es impredecible. Los pacientes pueden alcanzar una remisión espontánea, o bien mostrar una enfermedad indolente sin progresión durante muchos años. Por el contrario, algunos pacientes tienen una enfermedad rápidamente progresiva y desarrollan cirrosis en pocos años. Las causas principales de muerte por cirrosis son la insuficiencia hepática y la encefalopatía hepática, la hematemesis masiva por las varices esofágicas y el CHC en los casos de infección por el VHB de larga evolución (particularmente, neonatal) o por el VHC.

Insuficiencia hepática fulminante. La insuficiencia hepática que evoluciona desde el inicio de los síntomas hasta una encefalopatía hepática en 2-3 semanas en sujetos que no tienen una hepatopatía crónica se denomina **insuficiencia hepática fulminante**. La hepatitis vírica es responsable del 12% de los casos de insuficiencia hepática fulminante, de los cuales el 8% se debe a la infección por el VHB y el resto, al VHA. En ocasiones, la infección por VHC, herpesvirus y virus del dengue pueden causar la hepatitis fulminante. Ya se han comentado algunas causas no infecciosas, como la intoxicación por paracetamol. En el 15% de los casos, la causa de la insuficiencia hepática fulminante es desconocida.

La patogenia de la insuficiencia hepática fulminante depende de la etiología. En caso de una hepatitis fulminante inducida por el VHB, se produce una apoptosis masiva.³⁶

Morfología de la hepatitis fulminante. La hepatitis vírica y todos los demás agentes causantes producen unos cambios morfológicos esencialmente idénticos que varían con la intensidad del proceso necrotizante. La distribución de la destrucción del hígado es muy caprichosa, ya que **se puede afectar todo el hígado o sólo algunas zonas al azar**. Con la pérdida masiva de su masa, el hígado se encoje hasta tan sólo 500-700 g y se convierte en un órgano rojo y flácido cubierto por una cápsula arrugada y demasiado grande. En el corte (fig. 18-19A), las áreas necróticas tienen un aspecto de papilla fangosa roja con hemorragias. Con el microscopio se aprecia la destrucción completa de los hepatocitos en los lobulillos contiguos que deja solamente la red de reticulina colapsada y los espacios porta preservados. Puede haber una reacción inflamatoria sorprendentemente escasa. Alternativamente, con una supervivencia de varios días se observa la entrada masiva de células inflamatorias que comienzan el proceso fagocítico de limpieza (fig. 18-19B).

La supervivencia durante más de una semana permite la replicación de los hepatocitos que quedan. La proliferación y diferenciación de una población quiescente de células germinales o progenitoras en los canales de Hering, que se conocen como células ovales (v. capítulo 3), crea una **reacción ductular**. La maduración de esas células proliferantes da lugar a hepatocitos y a células de las vías biliares. Si el soporte parenquimatoso está preservado, la regeneración procedente principalmente de la replicación de los hepatocitos puede restaurar completamente la arquitectura hepática. Con una destrucción más masiva de los lobulillos confluentes se altera la regeneración y se producen masas nodulares de células hepáticas que producen un hígado más irregular al cicatrizar. La cicatrización fibrosa se produce en pacientes con necrosis submasiva o parcheada de evolución prolongada, provocando la cirrosis.

El tratamiento de la insuficiencia hepática fulminante es corregir la anomalía hepática subyacente y tratamiento sintomático. El trasplante de hígado es la única opción para los pacientes cuya enfermedad no se resuelve antes de la infección secundaria y desarrollan otros fracasos orgánicos. La mortalidad de la insuficiencia hepática fulminante se acerca al 80% sin trasplante de hígado y al 35% con trasplante.



FIGURA 18-18 Cirrosis secundaria a una hepatitis vírica crónica. Obsérvese la extensa cicatrización y la superficie con nódulos groseros.

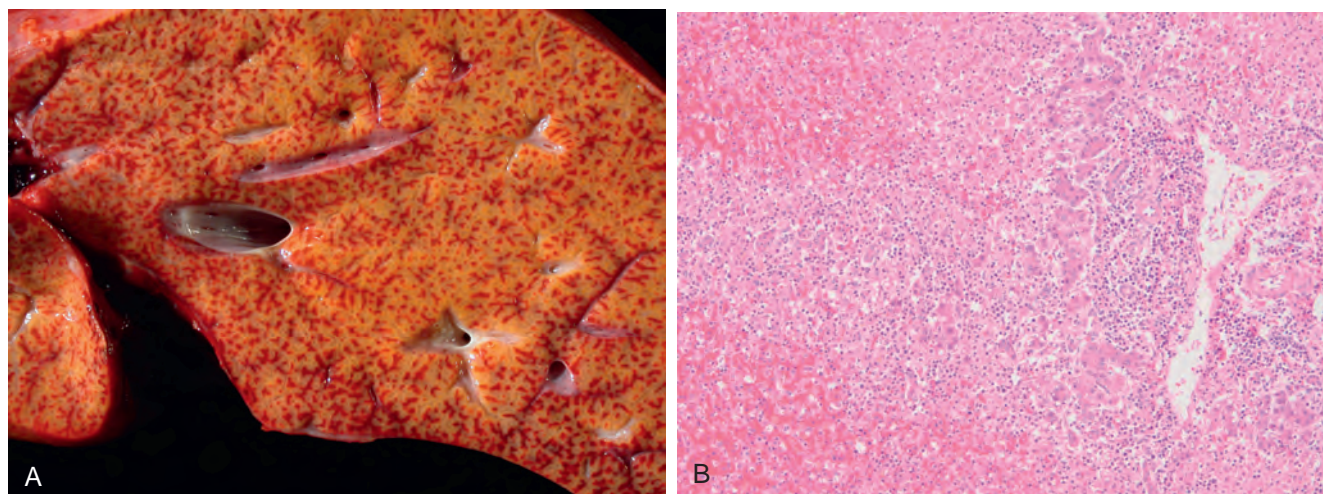


FIGURA 18-19 Necrosis masiva. **A.** Corte de un hígado. El hígado es pequeño (700g), teñido de bilis y blando. La cápsula está retraída. **B.** Corte para el microscopio. Los espacios porta y las venas hepáticas terminales están más cerca de lo normal, como consecuencia de la necrosis y el colapso del parénquima intermedio. Las estructuras ductales rudimentarias son el resultado de la regeneración precoz de los conductillos. Se observa un infiltrado de células inflamatorias mononucleadas.

INFECCIONES BACTERIANAS, PARASITARIAS Y HELMÍNTICAS

Las infecciones bacterianas extrahepáticas, en particular la sepsis, inducen inflamación hepática leve y grados variables de colestasis hepatocelular. Este último efecto es atribuible a los efectos de las citocinas proinflamatorias liberadas por las células de Kupffer y las células endoteliales en respuesta a la endotoxina circulante. Son varias las bacterias que pueden infectar directamente al hígado, como *Staphylococcus aureus* en el marco del síndrome de shock tóxico, *Salmonella typhi* en el marco de la tifoidea y *T. pallidum* en la sífilis secundaria o terciaria. Las bacterias también pueden proliferar en el árbol biliar, en especial cuando existe compromiso del tracto de salida por la obstrucción parcial o completa. La composición bacteriana intrabiliar refleja la flora intestinal y la repuesta inflamatoria aguda grave dentro del árbol biliar recibe el nombre de *colangitis ascendente*.

Las infecciones parasitarias y helmínticas son causas importantes de morbilidad en todo el mundo, y el hígado se afecta con frecuencia (v. capítulo 8). Esas enfermedades son malaria, esquistosomiasis, estrongiloidosis, criptosporidiosis, leishmaniasis, equinocosis e infecciones por los trematodos hepáticos *Fasciola hepática* y *Clonorchis sinensis*.

El *absceso hepático*, una forma de infección hepática que es frecuente en los países en desarrollo, se merece una atención especial. Normalmente, se deben a equinocosis y amebiasis (v. capítulo 8) y con menor frecuencia a otros protozoos y helmintos. En los países desarrollados, los abscesos hepáticos son infrecuentes. La incidencia de infecciones amebianas es baja y normalmente aparecen en inmigrantes procedentes de regiones endémicas. La mayoría de esos abscesos son piógenos y representan una complicación de una infección bacteriana de otra localización. Los microorganismos alcanzan el hígado a través de: 1) la vena porta; 2) por vía arterial; 3) en forma de infección ascendente en las vías biliares (colangitis ascendente); 4) por invasión directa del hígado procedente de una fuente cercana, o 5) por una lesión penetrante. La mayoría de los abscesos hepáticos solía ser consecuencia de la diseminación portal de una infección intraabdominal (p. ej., apendicitis, diverticulitis o colitis). Al mejorar el tratamiento de esas afecciones, la diseminación ahora se produce principalmente a través del árbol biliar o por vía arterial en pacientes que padecen alguna forma de deficiencia inmunitaria (p. ej., ancianos

con enfermedades debilitantes, inmunosupresión o quimioterapia oncológica con fracaso medular). En esos casos, los abscesos se pueden desarrollar sin que haya un foco primario en otra localización.

Morfología. Los abscesos hepáticos pueden aparecer como lesiones solitarias o múltiples, con un tamaño que varía de milímetros a lesiones masivas de muchos centímetros de diámetro. La diseminación bacteriémica a través de los sistemas arterial o portal tiende a dar lugar a muchos abscesos pequeños, mientras que la extensión directa y los traumatismos provocan abscesos grandes solitarios. Los abscesos biliares, que normalmente son múltiples, contienen material purulento procedente de las vías biliares adyacentes. Las características macro y microscópicas son similares a las observadas en cualquier absceso. A veces el microorganismo causante puede reconocerse en los abscesos micóticos o parasitarios. En raras ocasiones los abscesos se localizan en la región subdiafragmática, en particular los amebianos, que pueden penetrar en la cavidad torácica para producir empiema o absceso de pulmón. La rotura de los abscesos hepáticos subcapsulares provoca peritonitis o abscesos peritoneales localizados. La infección por equinococos tiene una estructura quística característica. La pared está laminada y se pueden identificar los ganchos y los microorganismos intactos (fig. 18-20). Es frecuente la calcificación de la pared quística.

Los abscesos hepáticos se asocian a fiebre y, en muchos casos, a dolor en el cuadrante superior derecho y hepatomegalia dolorosa. La ictericia puede ser consecuencia de la obstrucción biliar extrahepática. Si bien el tratamiento con antibióticos puede controlar las lesiones más pequeñas, a menudo el drenaje quirúrgico es necesario para las lesiones más grandes. Como el diagnóstico frecuentemente se retrasa porque el paciente es anciano y tiene enfermedades asociadas graves, la tasa de mortalidad de los abscesos hepáticos varía entre el 30 y el 90%. Con el reconocimiento y el tratamiento precoces pueden sobrevivir hasta el 80% de los pacientes. En caso de quistes equinocócicos, la rotura de este quiste tiene varias consecuencias

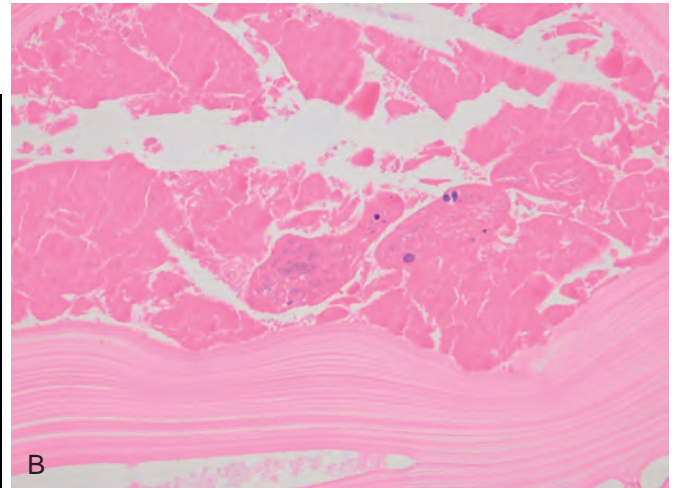
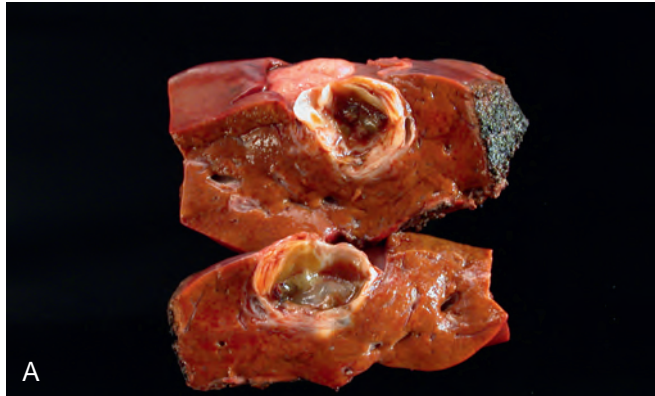


FIGURA 18-20 Infección por equinococos (**A**) que muestra el quiste y (**B**) la pared quística laminada con un gancho.

clínicas como la diseminación sistémica de los microorganismos y el shock resultante de la respuesta inmunitaria masiva.

Hepatitis autoinmunitaria

La hepatitis autoinmunitaria es una hepatitis crónica y progresiva de etiología desconocida.³⁷ La patogenia se atribuye a la autoinmunidad mediada por linfocitos T, en la cual la lesión del hepatocito se debe al IFN γ producido por los linfocitos T CD4+ y CD8+ y a la citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8+. En la activación incontrolada de los linfocitos T autorreactivos patógenos puede subyacer un defecto de los linfocitos T reguladores. Los factores genéticos también podrían participar en la autoinmunidad (v. capítulo 6). La reacción inmunitaria nociva puede desencadenarse por infecciones víricas, algunos fármacos como minociclina, atorvastatina, simvastatina, metildopa, interferones, nitrofurantoína y pemolina, y productos de herbolario (como la cicicífuga). La hepatitis autoinmunitaria aparece con frecuencia junto a otros trastornos autoinmunitarios, como la enfermedad celíaca, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, tiroiditis, síndrome de Sjögren y colitis ulcerosa.

Características clínico-patológicas. La enfermedad puede seguir una evolución indolente o grave (incluida la hepatitis fulminante). Existe un predominio en mujeres (78%), en particular en mujeres jóvenes y perimenopáusicas. La incidencia anual es mayor entre los sujetos de raza blanca del norte de Europa, con una tasa de 1,9 casos por 100.000, pero hay grupos étnicos más susceptibles. Las características más sobresalientes³⁸ son la ausencia de marcadores serológicos de la infección vírica, elevación de IgG y γ -globulina séricas (1,2-3 veces por encima de lo normal) y títulos séricos altos de autoanticuerpos. La hepatitis autoinmunitaria se clasifica en los tipos 1 y 2, dependiendo de los patrones de anticuerpos circulantes. El tipo 1 se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA), antimúsculo liso (SMA), antiactina (AAA) y antiantígeno soluble de hígado/proteínas citosólicas de hígado-páncreas (anti-SLA/LP). Los principales anticuerpos detectados en la hepatitis autoinmunitaria de tipo 2 son los anticuerpos antimicrosoma 1 de hígado-riñón (ALKM-1), que se dirigen principalmente contra la enzima CYP2D6 y la proteína 1 del citosol hepático (ACL-1). El tipo 1 es mucho más frecuente que el tipo 2 en EE. UU., y se asocia al serotipo HLA-DR3. Predomina en las mujeres, pero aparece en niños y adultos de ambos sexos.

Todo el espectro histológico de la hepatitis crónica puede verse en la hepatitis autoinmunitaria, pero está marcado por el infiltrado inflamatorio prominente de linfocitos y células plasmáticas. Los grupos de células plasmáticas en la interfase de los espacios porta y los lobulillos hepáticos son bastante característicos de la hepatitis autoinmunitaria (fig. 18-21). Los pacientes sintomáticos con hepatitis autoinmunitaria tienden a mostrar una destrucción y cicatrización importantes del hígado en el momento del diagnóstico. La hepatitis autoinmunitaria también se puede presentar con un patrón atípico con síntomas procedentes principalmente de la afectación de otros sistemas y órganos, o puede ser asintomática y evolucionar a cirrosis sin llegar al diagnóstico clínico. El aspecto agudo de la enfermedad clínica es frecuente (40%), y es posible una presentación fulminante con inicio de la encefalopatía hepática en las 8 semanas siguientes al inicio de la enfermedad. En un pequeño subgrupo de pacientes, la hepatitis autoinmunitaria diagnosticada clínicamente muestra la destrucción histológica de las vías biliares («colangitis autoinmunitaria»), haciendo muy difícil la distinción con la cirrosis biliar primaria (CBP) o la colangitis esclerosante primaria (CEP). En algunos casos se observa la superposición de las características clínicas e histológicas de la hepatitis autoinmunitaria con las de la CBP o la CEP.

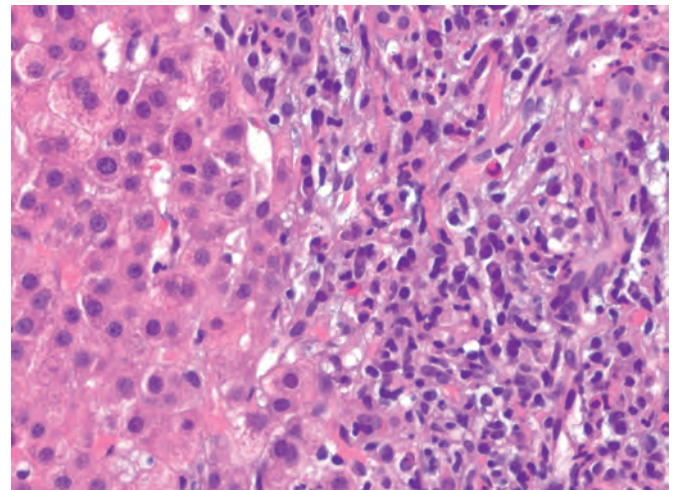


FIGURA 18-21 Hepatitis autoinmunitaria. La fotografía muestra la hepatitis periportal con células plasmáticas prominentes.

La mortalidad de los pacientes con hepatitis autoinmunitaria grave sin tratamiento se acerca al 40% en los 6 meses siguientes al diagnóstico y la cirrosis se desarrolla al menos en el 40% de los supervivientes. En consecuencia, es imperativo alcanzar el diagnóstico y comenzar la intervención. La prednisona sola o en combinación con azatioprina constituye el pilar del tratamiento. En determinadas circunstancias clínicas también se usan otros fármacos inmunosupresores, como ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, micofenolato de mofetilo y rapamicina. El trasplante de hígado está indicado en pacientes con hepatopatía terminal. La tasa de supervivencia diez años después del trasplante es del 75%, pero la enfermedad recurre en el 22-42% de los pacientes trasplantados.

Hepatopatía inducida por fármacos y toxinas

El hígado puede sufrir daños procedentes de una gran cantidad de productos químicos farmacéuticos y ambientales.³⁹ La lesión hepática medicamentosa es responsable del 10% de las reacciones adversas y es la causa más frecuente de *hepatitis fulminante en EE. UU.* La incidencia de la lesión hepática inducida por fármacos de venta con receta varía entre 14 y 40 casos por 100.000 pacientes. La variabilidad genética es un factor crítico que influye en la susceptibilidad a la lesión medicamentosa. La lesión puede ser: 1) consecuencia de la toxicidad directa en los hepatocitos o las células epiteliales biliares, lo que provoca necrosis, apoptosis o alteración de la función celular; 2) de la conversión en el hígado de un producto xenobiótico a una toxina activa, o 3) de mecanismos inmunitarios, normalmente por

un fármaco o metabolito que actúan como haptenos para convertir una proteína celular en un inmunógeno.⁴⁰

Los principios básicos de la lesión tóxica y medicamentosa se comentan en el capítulo 9. En este momento, baste con recordar que las reacciones medicamentosas pueden ser *predecibles (intrínsecas)* o *impredecibles (idiosincrásicas)*. Las reacciones medicamentosas predecibles pueden aparecer en cualquier persona que reciba una dosis suficiente de un fármaco, mientras que las reacciones impredecibles dependen de la idiosincrasia del anfitrión, en particular de la tasa de metabolización del fármaco y de la intensidad de la respuesta inmune. La reacción medicamentosa idiosincrásica debe sospecharse en cualquier paciente que desarrolle signos de lesión hepática tras recibir un tratamiento médico. En general, los adultos son más sensibles que los niños y las mujeres se afectan más que los varones. Ejemplos importantes son la clorpromacina, un fármaco que causa colestasis en pacientes que son metabolizadores lentos de su subproducto inocuo, y el halotano, que causa una hepatitis mortal de mecanismo inmunitario en algunos pacientes expuestos a este anestésico en varias ocasiones. En la tabla 18-5 se presentan los agentes nocivos más frecuentes, agrupados según el tipo de lesión morfológica. Habría que decir que la lesión puede ser inmediata o bien tardar semanas o meses en aparecer, presentándose únicamente cuando ya se ha producido un daño hepático importante. Puede adoptar la forma de *necrosis de hepatocitos, colestasis o disfunción hepática de inicio insidioso. La hepatitis crónica medicamentosa es clínicamente e histológicamente indistinguible de la hepatitis vírica crónica, por tanto, es esencial valorar los marcadores serológicos de la infección vírica para establecer la distinción.*

Entre las sustancias mencionadas en la tabla 18-5, el daño hepático se considera predecible con sobredosis de paracetamol,

TABLA 18-5 Patrones de lesión en el daño hepático por toxinas y fármacos

Patrón de la lesión	Datos morfológicos	Ejemplos de las sustancias implicadas
Colestásica	Colestasis hepatocelular blanda sin inflamación	Esteroides anticonceptivos y anabolizantes, tratamiento sustitutivo con estrógenos
Hepatitis colestásica	Colestasis con actividad lobulillar necroinflamatoria, puede haber destrucción del conducto biliar	Varios antibióticos; fenotiacinas
Necrosis hepatocelular	Necrosis con formación de puentes de hepatocitos Subnecrosis masiva, zona 3 Necrosis masiva	Metildopa, fenitoína Paracetamol, halotano Isoniacida, fenitoína
Esteatosis	Macrovesicular	Etanol, metotrexato, corticoesteroides, nutrición parenteral total
Esteatohepatitis	Microvesicular, cuerpos de Mallory	Amiodarona, etanol
Fibrosis y cirrosis	Fibrosis periportal y pericelular	Metotrexato, isoniácida, enalapril
Granulomas	Granulomas epitelioides no caseificantes	Sulfonamidas, muchos otros fármacos
Lesiones vasculares	Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva): obliteración de venas centrales Síndrome de Budd-Chiari Dilatación sinusoidal Peliosis hepática: cavidades llenas de sangre, no recubiertas por células endoteliales	Quimioterapia en dosis altas, téis de arbustos Anticonceptivos orales Anticonceptivos orales, muchos otros fármacos Esteroides anabolizantes, tamoxifeno
Neoplasias	Adenoma hepático Carcinoma hepatocelular Colangiocarcinoma Angiosarcoma	Anticonceptivos orales, esteroides anabolizantes Dióxido de torio Dióxido de torio Dióxido de torio, cloruro de vinilo

Tomado de Washington K: Metabolic and toxic conditions of the liver. In Iacobuzio-Donahue CA, Montgomery EA (eds): Gastrointestinal and Liver Pathology. Philadelphia, Churchill Livingstone; 2005.

exposición a la toxina de *Amanita phalloides* o consumo de tetracloruro de carbono, y, hasta cierto punto, de alcohol. Sin embargo, las diferencias genéticas individuales en el metabolismo hepático de los xenobióticos a través de las vías de activación y desintoxicación son importantes para marcar la susceptibilidad individual incluso ante las hepatotoxinas «predecibles». Muchos otros xenobióticos, como sulfonamidas, α -metildopa y alopurinol, causan reacciones idiosincrásicas. Como ya se ha mencionado (en este capítulo y en el capítulo 9), el *paracetamol* es la principal causa de insuficiencia hepática aguda medicamentosa. Los fármacos de venta con receta que causan con mayor frecuencia una lesión idiosincrásica (es decir, la toxicidad del fármaco no está relacionada con su posología) son los antibióticos y, en particular, la isonacida, los analgésicos no esteroideos y los anticonvulsivos. Las reacciones idiosincrásicas siguen una evolución subaguda y se caracterizan por valores altos de bilirrubina. Los preparados de hierbas son responsables de lesiones hepáticas tanto predecibles como idiosincrásicas. El *síndrome de Reye*, un síndrome raro y potencialmente mortal de disfunción mitocondrial en hígado, cerebro y otros lugares, se produce predominantemente en los niños y se caracteriza morfológicamente por una extensa acumulación de gotículas de grasa dentro de los hepatocitos (esteatosis microvesicular). Su desarrollo se ha asociado a la administración del ácido acetilsalicílico (aspirina) para el alivio de la fiebre, pero no se ha establecido la relación causal entre el uso de aspirina y el síndrome de Reye, a pesar de lo cual se debe evitar el uso de aspirina en niños con enfermedad febril. La administración de metotrexato a largo plazo, un tratamiento eficaz de la psoriasis moderada o grave, causa también lesión hepática como esteatosis hepática y fibrosis.⁴¹

La hepatopatía inducida por fármacos normalmente se recupera al retirar el fármaco. *La exposición a una toxina o fármaco debe incluirse siempre en el diagnóstico diferencial de la hepatopatía.*

HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

El consumo excesivo de alcohol (etanol) es la principal causa de hepatopatía en la mayoría de los países occidentales. En EE. UU. el 50% de la población de 18 años de edad y mayores consume alcohol. Un subgrupo de esos sujetos sufre las graves consecuencias para su salud relacionadas con el alcoholismo (v. capítulo 9). El mayor impacto se debe a la hepatopatía alcohólica, que afecta a más de 2 millones de norteamericanos y causa 27.000 muertes al año. Hay tres formas diferenciadas, aunque superpuestas, de hepatopatía alcohólica: 1) la *esteatosis hepática (hígado graso)*; 2) la *hepatitis alcohólica*, y 3) la *cirrosis* (fig. 18-22). En primer lugar se presenta la morfología de las tres formas de hepatopatía alcohólica, para comentar a continuación su patogenia.

Morfología

Esteatosis hepática (hígado graso). Después de un consumo de alcohol incluso moderado se acumulan gotículas **microvesiculares** de lípidos en los hepatocitos. Con la ingesta crónica de alcohol los lípidos se acumulan creando glóbulos **macrovesiculares** más grandes y transparentes, que comprimen y desplazan el núcleo del hepatocito hacia la periferia de la célula. Macroscópicamente, la esteatosis hepática del

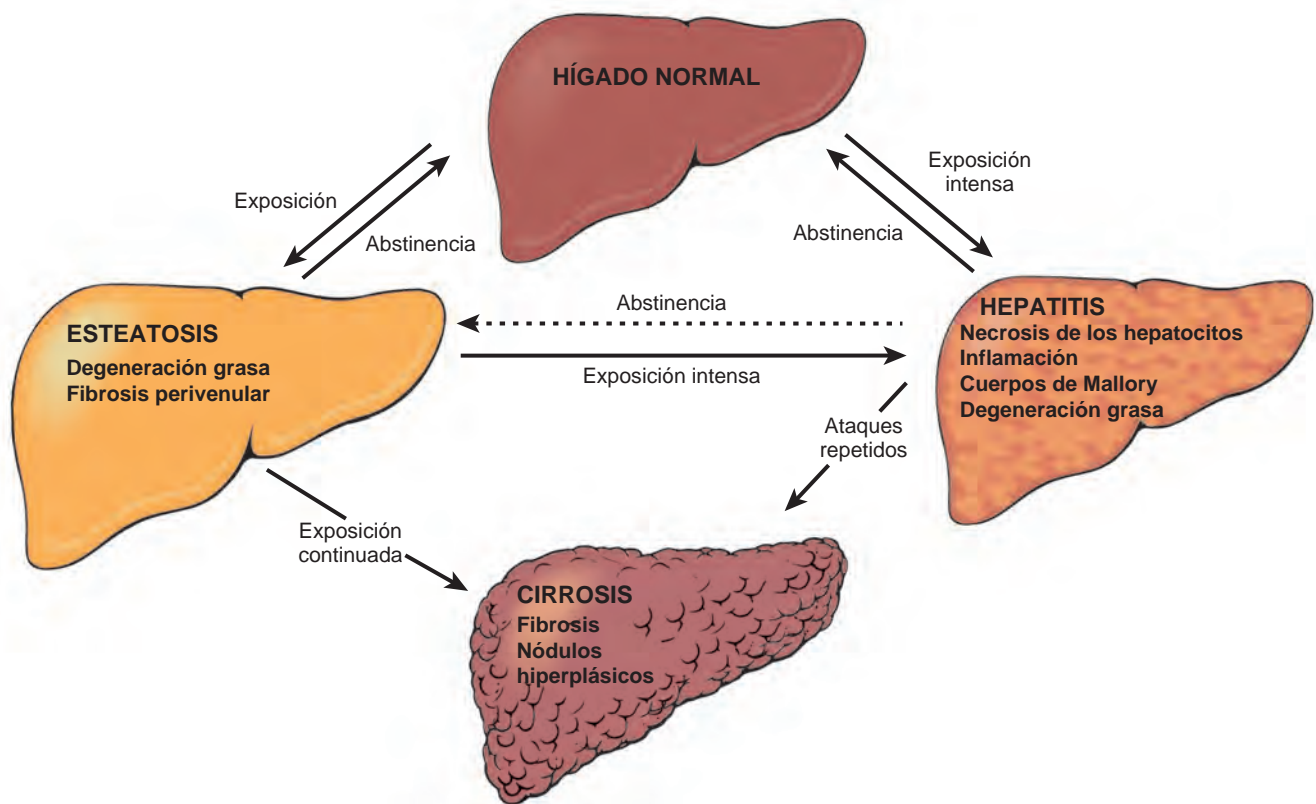


FIGURA 18-22 Hepatopatía alcohólica. Se muestran las interrelaciones entre esteatosis hepática, hepatitis y cirrosis, con las principales características morfológicas.

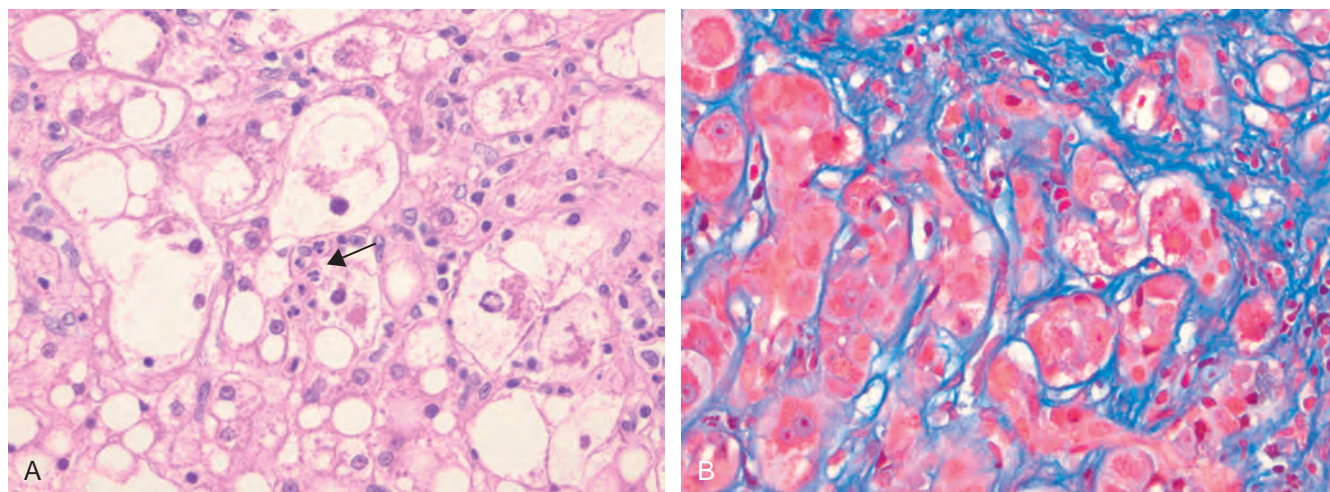


FIGURA 18-23 Hepatitis alcohólica. **A.** El cúmulo de células inflamatorias marca el lugar de un hepatocito necrótico (flecha). **B.** Se ven cuerpos eosinófilos de Mallory en los hepatocitos, que están rodeados por tejido fibrótico (tinción de Masson).

alcoholismo crónico se presenta como un órgano grande (que puede pesar hasta 4-6 kg) y blando de color amarillo y aspecto grasiento. Aunque la fibrosis es escasa o ausente en un principio, si continúa el consumo de alcohol se desarrolla tejido fibroso alrededor de las venas hepáticas terminales y se extiende hacia los sinusoides adyacentes. **La degeneración grasa es completamente reversible si la abstención del consumo de más alcohol es completa.**

Hepatitis alcohólica (esteatohepatitis alcohólica). La hepatitis alcohólica se caracteriza por:

- 1. Tumefacción y necrosis de los hepatocitos:** focos aislados o dispersos de células que sufren tumefacción (balonamiento) y necrosis. La tumefacción es consecuencia de la acumulación de grasa y agua, así como de algunas proteínas que, normalmente, se excretarían. En algunos casos hay colestasis en los hepatocitos supervivientes y un leve depósito de hemosiderina (hierro) en los hepatocitos y células de Kupffer.
- 2. Cuerpos de Mallory:** hepatocitos dispersos que acumulan ovillos enmarañados de filamentos intermedios de citoqueratina, como la citoqueratina 8 y 18, formando complejos con otras proteínas como la ubiquitina. Los cuerpos de Mallory se ven en forma de cúmulos citoplasmáticos eosinófilos en los hepatocitos (fig. 18-23). Esas inclusiones son características, pero no específicas, de la hepatopatía alcohólica, ya que también se presentan en la EHNA, CBP, enfermedad de Wilson, síndromes colestásicos crónicos y tumores hepatocelulares.
- 3. Reacción neutrófila:** los neutrófilos traspasan el lobulillo hepático y se acumulan rodeando los hepatocitos en degeneración, en particular los que tienen cuerpos de Mallory. Los linfocitos y macrófagos también entran en los espacios porta y se vierten en el parénquima.
- 4. Fibrosis:** la hepatitis alcohólica se acompaña casi siempre de la activación prominente de las células estrelladas sinusoidales y fibroblastos en el espacio porta, dando lugar a la fibrosis. Con mayor frecuencia, la fibrosis es sinusoidal y perivenular, separando las células parenquimatosas.

En ocasiones puede predominar la fibrosis periportal, en particular con los episodios repetidos de ingestión importante de alcohol.

Cirrosis. La forma final e irreversible de la hepatopatía alcohólica evoluciona lenta e insidiosamente, aunque en algunos casos evoluciona en 1 o 2 años. Al principio, el hígado cirrótico es amarillo o pardo, grasiento y aumentado de tamaño, y pesa normalmente más de 2 kg. Con el paso de los años se transforma en un órgano marrón, arrugado y no grasiento que a veces pesa menos de 1 kg. Inicialmente, los tabiques fibrosos en desarrollo son delicados y se extienden a través de los sinusoides desde la región central a la portal, y también desde un espacio porta a otro espacio porta. La actividad regenerativa de los hepatocitos parenquimatosos atrapados da lugar a la aparición de micromódulos uniformes. Con el tiempo, la modularidad es más prominente, los nódulos dispersos de mayor tamaño crean un aspecto «tachonado» en la superficie del hígado (fig. 18-24A). A medida que los tabiques fibrosos disecan y rodean los nódulos, el hígado se vuelve más fibrótico, pierde grasa y va perdiendo tamaño progresivamente. Los islotes parenquimatosos son deglutidos por más tejido fibrótico, pierden la grasa y van disminuyendo progresivamente de tamaño. Los islotes de parénquima pasan a formar parte de otras bandas más amplias de tejido fibroso y el hígado se convierte en una estructura mixta micro y macronodular (fig. 18-24B). La necrosis isquémica y la obliteración fibrótica de los nódulos dan paso, finalmente, a la aparición de expansiones amplias de un tejido cicatricial tenso y pálido («cirrosis de Laënnec»). Es frecuente el desarrollo de estasis biliar. En esta etapa, los cuerpos de Mallory son visibles sólo raramente. Por tanto, **la cirrosis alcohólica terminal acaba pareciéndose, tanto micro como macroscópicamente, a la cirrosis que se desarrolla a partir de una hepatitis vírica y otras causas.**

Patogenia. La ingestión a corto plazo de hasta 80 g de alcohol (seis cervezas de tercio o 225 ml de una bebida de 40°) durante uno o varios días produce esteatosis hepática leve y reversible. La ingestión diaria de 80 g o más de etanol es un riesgo significativo de daño hepático y la ingestión diaria de 160 g o más durante 10-20 años se

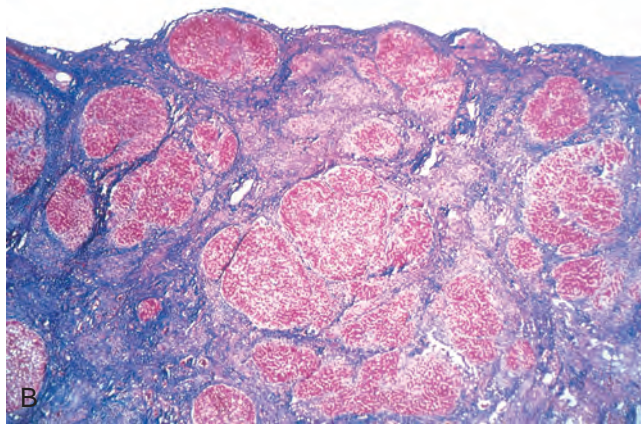
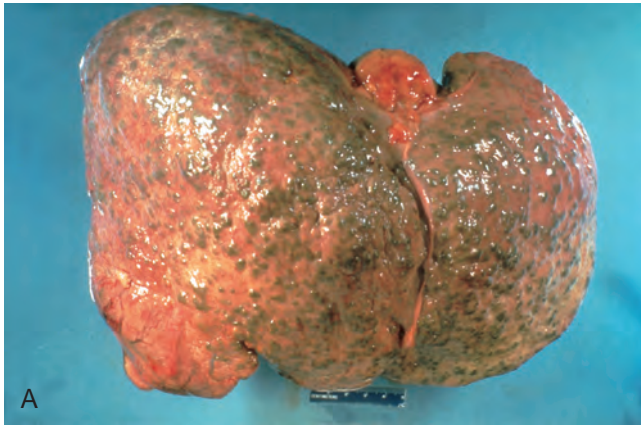


FIGURA 18-24 Cirrosis alcohólica. **A.** La modularidad difusa característica de la superficie refleja el proceso de regeneración nodular y cicatrización. El tinte verdoso de algunos nódulos se debe a estasis biliar. El carcinoma hepatocelular se presenta como una masa originada en el borde inferior del lóbulo derecho (zona inferior izquierda). **B.** La imagen microscópica muestra nódulos de tamaños variables atrapados en un tejido fibroso que se tiñe de azul. La cápsula del hígado se encuentra en la parte superior (tricrómico de Masson).

asocia a una lesión más grave, casi sistemáticamente. *No obstante, sólo el 10-15% de los alcohólicos desarrolla cirrosis.* Por tanto, hay otros factores que también deben influir en el desarrollo e intensidad de la hepatopatía alcohólica. Esos factores son:

- **Sexo.** Las mujeres parecen ser más susceptibles al daño hepático que los varones, si bien la mayoría de los pacientes son varones. Esta diferencia puede estar relacionada con la farmacocinética del alcohol y el metabolismo de la respuesta dependiente de estrógenos a la endotoxina de origen intestinal (LPS) en el hígado.⁴² Los estrógenos aumentan la permeabilidad intestinal a las endotoxinas, lo cual, a su vez, aumenta la expresión del receptor CD14 de LPS en las células de Kupffer, y predispone al aumento de la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias.
- **Diferencias étnicas.** En EE. UU. las tasas de cirrosis son más altas entre los afroamericanos que entre los americanos de raza blanca. La diferencia no se puede explicar por la cantidad de consumo de alcohol, ya que no existen diferencias significativas en el consumo entre los grupos étnicos.
- **Factores genéticos.** En los estudios de gemelos se sugiere que existe un componente genético en la hepatopatía inducida por alcohol. También existe una importante asociación familiar, pero, en estos casos, es difícil separar el procedimiento genético de las influen-

cias ambientales. En la actualidad se está prestando atención a los polimorfismos genéticos de las enzimas de desintoxicación y algunos promotores de citocinas. La ALDH*2, una variante genética de la aldehído deshidrogenasa (ALDH) presente en el 50% de los asiáticos, muestra una actividad muy baja (v. capítulo 9). Los sujetos homocigóticos para la ALDH*2 son incapaces de oxidar el acetaldehído y no toleran el alcohol.

- **Afecciones asociadas.** La sobrecarga de hierro y las infecciones con VHC y VHB aumentan la gravedad de la hepatopatía alcohólica.

La farmacocinética y el metabolismo del alcohol se describieron en el capítulo 9. Ahora es pertinente para nuestra discusión hablar de los efectos nocivos del alcohol y sus subproductos en la función hepatocelular. *La exposición al alcohol causa esteatosis, disfunción de las membranas mitocondriales y celulares, hipoxia y estrés oxidativo.* En concentraciones milimolares, el alcohol afecta directamente a la función microtubular y mitocondrial y a la fluidez de membranas.

La esteatosis hepatocelular es consecuencia de: 1) la evitación de los sustratos que normalmente son catabolizados, que pasan a la vía de biosíntesis de lípidos con la aparición resultante de un exceso del dinucleótido de nicotinamida adenina reducido (NADH + H⁺) por las dos enzimas principales del metabolismo del alcohol, la alcohol deshidrogenasa y la acetaldehído deshidrogenasa; 2) del deterioro del ensamblaje y secreción de las lipoproteínas, y 3) del aumento del catabolismo periférico de la grasa.

Las causas de la *hepatitis alcohólica* son desconocidas, pero hay algunos factores de su patogenia que se comentan a continuación. El *acetaldehído* (el principal metabolito intermedio del alcohol) induce la peroxidación lipídica y la formación de aductos acetaldehído-proteínas, lo que deteriora aún más la función del citoesqueleto y de la membrana. El metabolismo por el sistema del citocromo P-450 produce *especies reactivas de oxígeno (ERO)* que reaccionan con las proteínas celulares, dañan las membranas y alteran la función hepatocelular. Además, el deterioro inducido por el alcohol del metabolismo hepático de la metionina conduce al descenso del glutatión intrahepático, sensibilizando así al hígado ante la lesión oxidativa. La inducción de la enzima CYP2E1 y otras del sistema citocromo P-450 en el hígado por el alcohol aumenta el catabolismo de esta sustancia en el retículo endoplásmico y potencia la conversión de otros fármacos (p. ej., paracetamol) para formar metabolitos tóxicos.

El alcohol se convierte en una fuente principal de calorías en la dieta de un alcohólico, desplazando a otros nutrientes y provocando *malnutrición y deficiencias de vitaminas* (como tiamina). Esta situación se complica por el deterioro de la función digestiva, principalmente relacionada con el daño crónico de la mucosa gástrica e intestinal y con la pancreatitis.

El alcohol causa la *liberación de endotoxinas bacterianas procedentes del intestino* hacia la circulación portal, induciendo respuestas inflamatorias en el hígado como la activación del NF-KB y la liberación de TNF, IL-6 y TGF- α . Además, el alcohol estimula la *liberación de endotelinas* desde las células endoteliales sinusoidales, que causan la vasoconstricción y contracción de las células estrelladas activadas («miofibroblastos»), con el descenso consecuente de la perfusión sinusoidal hepática (que ya se ha comentado al hablar de la «Hipertensión portal»).

En resumen, la hepatopatía alcohólica es un trastorno crónico que se presenta con esteatosis, hepatitis, fibrosis progresiva, cirrosis y trastorno importante de la perfusión vascular. Se puede considerar un estado de inadaptación en el que las células en el hígado responden de una forma cada vez más patológica a los estímulos (alcohol) que originalmente eran sólo poco nocivas. Por alguna razón desconocida, la cirrosis se desarrolla sólo en una pequeña fracción de alcohólicos crónicos.

Características clínicas. La *esteatosis hepática* (hígado graso) puede ser evidente como hepatomegalia, con elevación leve de la bilirrubina sérica y de la fosfatasa alcalina. La disfunción hepática intensa es inusual. La abstinencia alcohólica y una dieta adecuada son el tratamiento suficiente. Por el contrario, la *hepatitis alcohólica* tiende a aparecer agudamente, normalmente después de un episodio de consumo importante. Los síntomas y la analítica varían desde alteraciones mínimas a una insuficiencia hepática fulminante. Entre ambos extremos se encuentran los síntomas inespecíficos de malestar, anorexia, pérdida de peso, molestias abdominales altas, hepatomegalia dolorosa e hiperbilirrubinemia, elevación de fosfatasa alcalina y, a menudo, leucocitosis neutrófila en la analítica. Puede aparecer un síndrome colestásico agudo que se parece a una obstrucción de vías biliares grandes. La evolución es impredecible, cada brote de hepatitis comporta un riesgo de muerte del 10-20%. Al repetirse los brotes, aparece cirrosis en un tercio de los casos en pocos años. La hepatitis alcohólica también puede superponerse a una cirrosis establecida. La hepatitis alcohólica puede desaparecer lentamente con la nutrición adecuada y el abandono total del consumo de alcohol. Sin embargo, la hepatitis persiste en algunos pacientes a pesar de la abstinencia, y progresa a cirrosis.

Las manifestaciones de la *cirrosis alcohólica* son similares a las de otras formas de cirrosis. La analítica muestra la disfunción hepática con elevación de aminotransferasas séricas, hiperbilirrubinemia, elevación variable de la fosfatasa alcalina sérica, hipoproteinemia (globulinas, albúmina y factores de coagulación) y anemia. En algunos casos puede estar indicada la biopsia del hígado, ya que en torno al 10-20% de los casos de supuesta cirrosis alcohólica, se encuentra otro proceso patológico. Por último, la cirrosis puede ser clínicamente silente y se descubre sólo en la autopsia o cuando una situación de estrés, como la infección o un traumatismo, inclina la balanza hacia la insuficiencia hepática.

La evolución a largo plazo de los alcohólicos con hepatopatía es variable. La supervivencia a cinco años se acerca al 90% cuando se mantiene la abstinencia sin ictericia, ascitis o hematemesis, pero disminuye hasta el 50-60% en los casos que continúan el consumo. En la fase terminal del alcoholismo, las causas próximas de muerte son: 1) el coma hepático; 2) la hemorragia gastrointestinal masiva; 3) la infección intercurrente (a la que estos pacientes están predispuestos); 4) el síndrome hepatorenal después de un brote de hepatitis alcohólica, y 5) el carcinoma hepatocelular (el riesgo de desarrollar este tumor en la cirrosis alcohólica es del 1-6% de los casos anualmente).

Hepatopatía metabólica

Hay otro grupo distinto de hepatopatías que son atribuibles a trastornos del metabolismo, ya sean adquiridos o hereditarios. El trastorno metabólico adquirido más frecuente es la *esteatosis hepática no alcohólica*. Entre las enfermedades metabólicas hereditarias, la *hemocromatosis*, la enfermedad de Wilson y la deficiencia de α_1 -antitripsina son las más prominentes. También se incluye entre las enfermedades metabólicas hepáticas la *hepatitis neonatal*, una categoría amplia de enfermedades que engloba enfermedades hereditarias e infecciones neonatales.

HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO (HGNA)

El HGNA consiste en un grupo de afecciones que tienen en común la presencia de *esteatosis hepática* (hígado graso) en sujetos que no consumen alcohol o que lo hacen en cantidades muy pequeñas (menos de 20 g de etanol/semana). Se ha convertido en *la causa más*

frecuente de hepatopatía crónica en EE. UU. y en sus distintas formas parece afectar a más del 30% de la población. No obstante, estos cálculos son aproximados porque la *esteatosis hepática* sin otras complicaciones no se detecta en la clínica. El HGNA incluye la *esteatosis hepática*, la *esteatosis acompañada por inflamación leve e inespecífica* y la *esteatohepatitis no alcohólica* (EHNA).⁴³ Por lo general la *esteatosis* con o sin inflamación inespecífica es una afección estable que no plantea problemas clínicos significativos. Por el contrario, la EHNA es una afección en la cual la lesión del hepatocito puede evolucionar a cirrosis en el 10-20% de los casos. Los principales componentes de la EHNA son el *balonamiento* de los hepatocitos, la *inflamación lobulillar* y la *esteatosis*.⁴⁴ Al progresar la enfermedad, aparece la *fibrosis*. La EHNA afecta a varones y mujeres por igual, y existe una asociación muy importante con la *obesidad* y los demás componentes del *síndrome metabólico*, como la *dislipidemia*, la *hiperinsulinemia* y la *resistencia a la insulina*. Se estima que más del 70% de los sujetos obesos tienen alguna forma de HGNA y es la causa más frecuente de la denominada *cirrosis criptógena*, es decir, una cirrosis de origen «desconocido». El HGNA contribuye a la progresión de otras hepatopatías como la infección por el VHC y el CHC. La epidemia de *obesidad* que asola EE. UU. aumenta la preocupación sobre el posible aumento de la prevalencia del HGNA.

Patogenia. No se conocen los detalles de los mecanismos de aparición de la *esteatosis* y del daño hepatocelular en el HGNA, aunque participan factores genéticos y ambientales.⁴⁴ Se ha propuesto un modelo de patogenia en «dos ataques», que comprende los siguientes pasos: 1) *acumulación de grasa* en el hígado, y 2) *estrés oxidativo hepático*.⁴⁵ El *estrés oxidativo* actúa en los *lípidos hepáticos* acumulados, dando lugar a la *peroxidación lipídica* y liberación de *peróxidos lipídicos* que producen a su vez *especies reactivas de oxígeno*.

Características clínicas. En general los sujetos que tienen una *esteatosis* simple están *asintomáticos*. La presentación clínica está relacionada con otros trastornos metabólicos, como la *obesidad*, la *resistencia a la insulina* y la *diabetes*.⁴⁶ Los estudios radiológicos demuestran la *acumulación de grasa* en el hígado, si bien la biopsia del hígado es la herramienta diagnóstica más fiable para la EHNA y ayuda a determinar el grado de la *esteatosis*, la presencia de *esteatohepatitis* y el grado de *fibrosis*. Las concentraciones séricas de AST y ALT están elevadas en el 90% de los pacientes con EHNA. La relación AST/ALT es normalmente menor de 1, al contrario de lo que sucede en la *esteatohepatitis alcohólica*, en la que la relación se sitúa normalmente por encima de 2-2,5. A pesar de las elevaciones enzimáticas, los pacientes pueden estar *asintomáticos*. Otros casos tienen síntomas generales como *cansancio*, y molestias en la zona derecha del abdomen, causadas por la *hepatomegalia*. Dada la asociación entre EHNA y *síndrome metabólico*, la enfermedad cardiovascular es una causa frecuente de muerte en los pacientes con EHNA. El objetivo del tratamiento de un sujeto con EHNA es revertir la *esteatosis* y prevenir la cirrosis. El tratamiento actual busca corregir los factores de riesgo subyacentes, como la *obesidad* y la *hiperlipidemia*, y tratar la *resistencia a la insulina*.

Morfología. La *esteatosis* afecta normalmente a más del 5% de los hepatocitos y a veces afecta a más del 90%. Las gotas de grasa grandes (*macrovesiculares*) y pequeñas (*microvesiculares*), predominantemente con *triglicéridos*, se acumulan dentro de los hepatocitos (fig. 18-25A). En el extremo clínicamente más benigno del espectro no se aprecia inflamación hepática o muerte o cicatrización en los hepatocitos, a pesar de la elevación persistente de las enzimas hepáticas en suero.

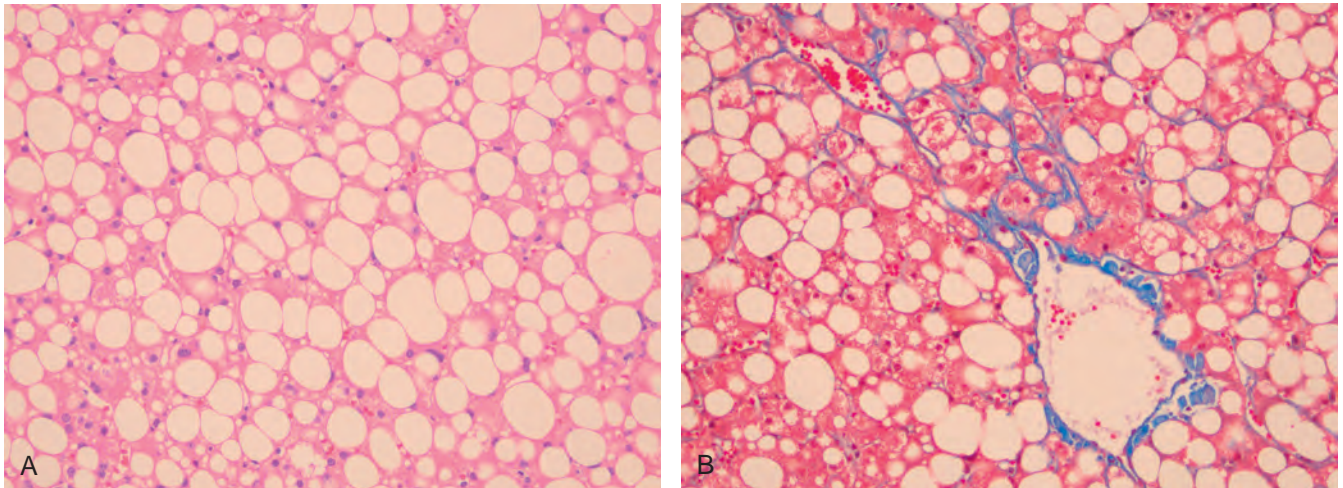


FIGURA 18-25 Aspecto histológico de una esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). **A.** Tejido hepático con esteatosis macrovesicular (tinción H-E). **B.** EHNA, que muestra fibrosis perivenular y fibrosis perisinusoidal (*fibras azules*) en esta tinción tricrómica.

La **esteatohepatitis** (EHNA) se caracteriza por esteatosis e inflamación parenquimatosa multifocal, principalmente con neutrófilos, cuerpos de Mallory y muerte de hepatocitos (tanto degeneración con balonamiento como apoptosis) y fibrosis sinusoidal. También aparece fibrosis dentro de los espacios porta y rodeando las vénulas hepáticas terminales (fig. 18-25B). Esos cambios histológicos son similares a los observados en la esteatohepatitis alcohólica. Puede aparecer **cirrosis**, presumiblemente como consecuencia de la progresión subclínica de los procesos necroinflamatorios y fibróticos. Cuando la cirrosis está establecida, la esteatosis o esteatohepatitis tienden a disminuir, y a veces no son identificables.

HEMOCROMATOSIS

La *hemocromatosis* fue descrita por primera vez por Von Recklinghausen en 1889. Se caracteriza por la acumulación excesiva de hierro en el cuerpo, la mayor parte del cual se deposita en los órganos parenquimatosos como el hígado y el páncreas. El hierro también se acumula en el corazón, las articulaciones o los órganos endocrinos. La hemocromatosis (también conocida como hemocromatosis primaria o hereditaria) es un trastorno hereditario recesivo homocigótico⁴⁷ que se debe a una absorción excesiva de hierro. La acumulación de hierro en los tejidos, que se produce como consecuencia de la administración parenteral de hierro, normalmente en forma de transfusiones, o por otras causas (tabla 18-6), se conoce como hemocromatosis secundaria, hemocromatosis adquirida o *hemosiderosis*. Usaremos los términos *hemocromatosis* para la enfermedad hereditaria y *hemosiderosis* para el depósito adquirido de hierro en algunos tejidos.

Como ya se comentó en el capítulo 14, la cantidad total de hierro en el cuerpo varía de 2 a 6 g en los adultos normales. De ellos, 0,5 g se almacenan en el hígado, el 98% en los hepatocitos. En la hemocromatosis, la acumulación de hierro total puede exceder los 50 g, más de un tercio de los cuales se acumula en el hígado. Las siguientes características definen esta enfermedad:

- Los casos desarrollados muestran: 1) *cirrosis micronodular* en todos los pacientes; 2) *diabetes mellitus* en el 75-80%, y 3) *pigmentación cutánea* en el 75-80% de los casos.
- La acumulación de hierro es de por vida, pero la lesión causada por el exceso de hierro es pequeña y progresiva, por tanto, los síntomas aparecen por primera vez en la quinta o sexta décadas de la vida.
- Predominio en los varones (5-7:1) con una presentación clínica algo más precoz, en parte porque la pérdida fisiológica de hierro (menstruación, embarazo) retrasa la acumulación de hierro en las mujeres.

TABLA 18-6 Clasificación de la sobrecarga de hierro

I. HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA

Mutaciones de genes que codifican HFE, receptor 2 de transferrina (TfR2) o hepcidina
Mutaciones de genes que codifican HJV (hemojuvelina: hemocromatosis juvenil)
(Hemocromatosis neonatal)*

II. HEMOSIDEROSIS (HEMOCROMATOSIS SECUNDARIA)

- A. Sobrecarga de hierro parenteral
 - Transfusiones
 - Hemodiálisis a largo plazo
 - Anemia aplásica
 - Enfermedad falciforme
 - Síndromes mielodisplásicos
 - Leucemias
 - Inyecciones de hierro dextrano
- B. Eritropoyesis ineficaz con aumento de la actividad eritroide
 - β -talasemia
 - Anemia sideroblástica
 - Deficiencia de la piruvato cinasa
- C. Aumento de la ingestión oral de hierro
 - Sobrecarga de hierro africana (siderosis bantú)
- D. Atransferrinemia congénita
- E. Hepatopatía crónica
 - Hepatopatía crónica alcohólica
 - Porfiria cutánea tarda
- F. Hemocromatosis neonatal

*La hemocromatosis neonatal se desarrolla intraútero y no parece ser hereditaria.

Patogenia. Al no existir una excreción regulada de hierro del cuerpo, el contenido corporal total de hierro está finamente regulado por la absorción intestinal como se describe más adelante. En la *hemocromatosis*, la regulación de la absorción intestinal del hierro desde la dieta es anormal, con una acumulación neta de hierro de 0,5-1 g/año, principalmente en el hígado. La enfermedad se manifiesta después de que se hayan acumulado 20 g de hierro. El exceso de hierro parece ser directamente tóxico en los tejidos del anfitrión, por los siguientes mecanismos: 1) peroxidación lipídica mediante reacciones de radicales libres catalizadas por el hierro; 2) estimulación de la formación de colágeno por la activación de las células hepáticas estrelladas, y 3) interacción de las especies reactivas de oxígeno y del propio hierro con el ADN, provocando una lesión celular letal o predisposición al carcinoma hepatocelular. Las acciones del hierro son reversibles en las células que no sufren lesiones mortales y la eliminación del hierro con tratamiento favorece la recuperación de la función tisular.

El principal regulador de la absorción del hierro es la proteína *hepcidina* (también conocida como péptido antimicrobiano expresado en el hígado, o LEAP1), codificado por el gen *HAMP*. La hepcidina, que también tiene actividad antibacteriana, se produce en los hepatocitos en forma de propéptido de 84 aminoácidos que se escinde en su forma madura de 25 aminoácidos y formas circulantes más pequeñas de 20 y 23 aminoácidos. La transcripción de hepcidina aumenta por las citocinas inflamatorias y el hierro y disminuye en caso de deficiencia de hierro, hipoxia y eritropoyesis ineficaz. La hepcidina se une a la ferroportina del canal de salida de hierro (FPN), causando la internalización y proteólisis del canal. De esta forma, se previene la liberación de hierro procedente de las células y macrófagos intestinales. Por tanto, la hepcidina reduce las concentraciones plasmáticas de hierro. Por el contrario, la deficiencia de hepcidina causa la sobrecarga de hierro.

Otras proteínas involucradas en el metabolismo del hierro participan regulando las concentraciones de hepcidina, como son: 1) hemojuvelina (HJV), que se expresa en el hígado, corazón y músculo esquelético; 2) receptor 2 de transferrina (TfR2), que se expresa intensamente en los hepatocitos, donde media en la captación de hierro unido a transferrina, y 3) HFE, el producto del gen de la hemocromatosis. La ausencia de expresión de hepcidina causado por las mutaciones en los genes de hepcidina, *TfR2* y *HFE* causa la hemocromatosis. De esas mutaciones, las que afectan al gen *HFE* son las más frecuentes y se comentan a continuación. Las mutaciones de los genes *HAMP* y *HJV* causan una forma grave de hemocromatosis hereditaria que se conoce como hemocromatosis juvenil. Las mutaciones de los genes *HFE* y *TfR2* causan la forma clásica de hemocromatosis hereditaria del adulto, una enfermedad más leve que la forma juvenil. Las mutaciones de la ferroportina causan una enfermedad distinta de almacenamiento del hierro respecto a la hemocromatosis hereditaria. Los mecanismos precisos por los cuales *HFE*, *HJV* y *TfR2* regulan la hepcidina y la ferroportina siguen siendo desconocidos. Recientemente se ha identificado una serina proteasa (TMPRSS6) como sensor de hierro que suprime la expresión *HAMP*.⁴⁸

La forma del adulto de la hemocromatosis se debe casi siempre a mutaciones del gen *HFE*, un gen situado en el brazo corto del cromosoma 6 en el locus 6p21.3, cerca del locus del gen de la HM. Codifica una molécula similar al HLA de clase I que regula la absorción intestinal de hierro en la dieta. La mutación más frecuente del *HFE* es una sustitución de tirosina por cisteína en el aminoácido 282 (denominada C282Y), debido a una transición única G-A en el nucleótido 845 (G845A). Esta mutación, que causa la inactivación de las proteínas, está presente en el 70-100% de los pacientes diagnosticados de hemocromatosis hereditaria. La otra mutación frecuente es la H63D (histidina en la posición 63 en lugar de aspartato). El estado

homocigótico H63D y las mutaciones heterocigóticas complejas C282Y/H63D causan sólo una acumulación leve de hierro.

La mutación C282Y se limita principalmente a poblaciones de raza blanca de origen europeo, mientras que la mutación H63D se distribuye en todo el mundo. La frecuencia de la homocigosidad C282Y es del 0,45% (1 de cada 220 personas) y la frecuencia de heterocigosidad es del 11%, lo que convierte a la hemocromatosis hereditaria en uno de los trastornos genéticos más frecuentes en el hombre. Sin embargo, la penetrancia de este trastorno es baja en pacientes con mutación C282Y homocigótica, por lo que la afección genética no provoca enfermedad clínica en todos los sujetos.

Morfología. Los cambios morfológicos en la hemocromatosis hereditaria se caracterizan principalmente por: 1) el **depósito de hemosiderina** en los siguientes órganos (en orden descendente de gravedad): hígado, páncreas, miocardio, hipófisis, glándula suprarrenal, tiroides y paratiroides, articulaciones y piel (detectado por la reacción histológica al azul de Prusia o por análisis de absorción atómica de los tejidos; 2) **cirrosis**, y 3) **fibrosis del páncreas**. En el hígado, el hierro se demuestra por primera vez cuando causa la aparición de gránulos de color amarillo oro de hemosiderina en el citoplasma de los hepatocitos periportales, que se tiñen de azul con el azul de Prusia (fig. 18-26). Al aumentar la carga de hierro se produce la afectación progresiva del resto del lobulillo, junto a la pigmentación del epitelio de las vías biliares y de las células de Kupffer. El hierro es una hepatotoxina directa y la inflamación está típicamente ausente. En este estadio, el hígado está ligeramente aumentado de tamaño respecto a lo normal y tiene un aspecto denso y color marrón chocolate. Los tabiques fibrosis se desarrollan lentamente, provocando finalmente una cirrosis de patrón micronodular en un hígado intensamente pigmentado.

La determinación bioquímica de la concentración de hierro en el tejido hepático es la prueba habitual para cuantificar el contenido de hierro en el hígado. En los sujetos normales, el contenido de hierro en el tejido hepático es menor de 1.000 µg por gramo de peso seco de hígado. En los adultos con hemocromatosis hereditaria se encuentran más de 10.000 µg por gramo de tejido seco. Las concentraciones de hierro mayores de 22.000 µg por gramo de peso seco se asocian al desarrollo de fibrosis y cirrosis.

El **páncreas** se vuelve intensamente pigmentado, muestra fibrosis intersticial difusa y un cierto grado de atrofia parenquimatosa. La hemosiderina aparece en los ácinos y en las células de los islotes, y a veces en el estroma fibroso intersticial. El **corazón** está aumentado de tamaño y tiene gránulos de hemosiderina dentro de las fibras miocárdicas, produciendo una coloración marrón llamativa en el miocardio. Puede aparecer una tenue fibrosis intersticial. Aunque la pigmentación de la **piel** se puede atribuir al depósito de hemosiderina en los macrófagos y fibroblastos de la dermis, la mayor parte de la pigmentación es consecuencia del aumento de la producción de melanina en la epidermis. La combinación de esos pigmentos confiere un color gris pizarra característico en la piel. Puede haber sinovitis aguda como consecuencia del depósito de hemosiderina en las **membranas sinoviales articulares**. El depósito excesivo de pirofosfato cálcico daña el cartilago articular produciendo una poliartritis discapacitante que se denomina **seudogota**. Los **testículos** pueden ser

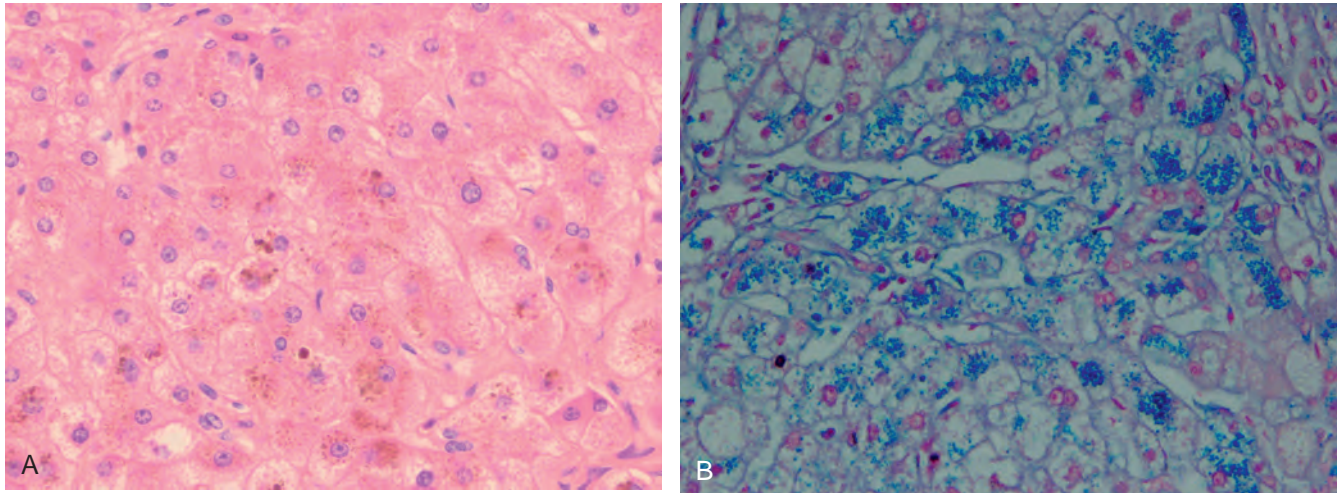


FIGURA 18-26 Aspecto histológico de la hemocromatosis hereditaria. El depósito hepatocelular de hierro es marrón oscuro con la tinción de H-E (**A**) y azul en un corte teñido con azul de Prusia (**B**). Este corte se ha obtenido en una etapa más precoz de la enfermedad, en la que la arquitectura del parénquima es normal.

pequeños y atróficos, pero no suelen mostrar una pigmentación significativa. La atrofia parece ser secundaria a un trastorno del eje hipotálamo-hipofisario que disminuye las concentraciones de gonadotropina y testosterona.

Características clínicas. La hemocromatosis clásica es más frecuente en los varones y raramente se manifiesta antes de los 40 años de edad, con hepatomegalia, dolor abdominal, pigmentación cutánea (en particular, en las zonas expuestas al sol), alteraciones de la homeostasis de la glucosa o diabetes mellitus franca por la destrucción de los islotes del páncreas, disfunción cardíaca (arritmias, miocardiopatía) y artritis atípica. En algunos pacientes, la queja de presentación es el hipogonadismo (es decir, amenorrea en las mujeres e impotencia y pérdida de la libido en el varón). *La tríada clásica de cirrosis pigmentada con hepatomegalia, pigmentación cutánea y diabetes mellitus podría no aparecer hasta fases tardías de la evolución de la enfermedad.* La muerte es consecuencia de la cirrosis o de la enfermedad cardíaca. Una causa significativa de muerte es el carcinoma hepatocelular. El riesgo es 200 veces mayor que en la población general y el tratamiento de la sobrecarga de hierro no elimina el riesgo de este tumor.

Por fortuna, la hemocromatosis se puede diagnosticar mucho antes de que se produzca el daño tisular irreversible. El despistaje consiste en demostrar concentraciones muy altas de hierro sérico y ferritina, con exclusión de las causas secundarias de sobrecarga de hierro y biopsia del hígado si procede. *Es importante descartar la enfermedad en los miembros de la familia del probando.* En los heterocigotos también se acumula un exceso de hierro, pero no hasta el nivel que cause un daño tisular significativo. Actualmente, la mayoría de los pacientes con hemocromatosis se diagnostican en la etapa subclínica precirrótica por las mediciones rutinarias de hierro sérico (en el marco de otros estudios diagnósticos). Se tratan con flebotomías periódicas y tienen una esperanza de vida normal.

La hemocromatosis neonatal (también denominada hemocromatosis congénita) es una enfermedad de origen desconocido que se manifiesta por una hepatopatía grave y depósito extrahepático de hemosiderina.⁴⁹ La hemocromatosis neonatal no es una enfermedad hereditaria; la lesión hepática, que provoca la acumulación de hemosiderina, aparece intraútero y podría estar relacionada con la

lesión aloinmunitaria materna al hígado fetal. El depósito extrahepático de hemosiderina, detectado por la biopsia bucal, debe demostrarse para llegar al diagnóstico correcto. No existe un tratamiento específico, excepto por el tratamiento sintomático y el trasplante de hígado en los casos graves.

Las causas más frecuentes de *hemosiderosis* (hemocromatosis secundaria o adquirida) son los trastornos asociados a la eritropoyesis ineficaz, como formas graves de talasemia (v. capítulo 14) y síndromes mielodisplásicos (v. capítulo 13). En esos trastornos, el exceso de hierro es consecuencia no sólo de transfusiones, sino también del aumento de su absorción. Las transfusiones por sí solas, cuando se administran repetidamente en un período de años (como en pacientes con anemias hemolíticas crónicas), también provocan hemosiderosis sistémica y lesión de órganos parenquimatosos. La *cirrosis alcohólica* se asocia a un incremento pequeño del hierro teñible dentro de las células hepáticas. No obstante, representa la redistribución del hierro inducida por el alcohol, ya que el hierro corporal total no aumenta significativamente. Otra forma más infrecuente de sobrecarga de hierro que se parece a la hemocromatosis hereditaria se presenta en el África subsahariana como consecuencia de la ingestión de grandes cantidades de bebidas alcohólicas fermentadas en utensilios de hierro (siderosis bantú). La destilación clandestina en alambiques de acero sigue utilizándose hoy en día y en esas poblaciones se ha propuesto la existencia de mutaciones de ferroportina.⁵⁰ Por último, la infección crónica por VHB y VHC aumenta el almacenamiento de hierro dentro de los hepatocitos.

ENFERMEDAD DE WILSON

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo debido a la mutación del gen *ATP7B* que provoca el deterioro de la excreción de cobre en la bilis y el fracaso de la incorporación del cobre en la *ceruloplasmina*.⁵¹ Este trastorno se caracteriza por la *acumulación de niveles tóxicos de cobre en muchos tejidos y órganos, principalmente el hígado, el cerebro y los ojos.* Normalmente, el 40-60% del cobre ingerido (2-5 mg/día) se absorbe en el duodeno y el intestino delgado proximal y se transporta hacia la circulación portal formando complejos con albúmina e histidina. El cobre libre se disocia y es captado por los hepatocitos. El cobre se incorpora entonces en enzimas y también se une a la α_2 -globulina (apoceruloplasmina) para formar ceruloplasmina, que se segrega hacia la

sangre. El exceso de cobre se transporta en la bilis. La ceruloplasmina se ocupa del transporte del 90-95% del cobre plasmático. La ceruloplasmina circulante se desalquila finalmente y sufre un proceso de endocitosis en el hígado y degradación dentro de los lisosomas, después de que el cobre liberado sea excretado en la bilis. Esta vía de degradación/excreción es la principal vía de eliminación del cobre. El cobre corporal total estimado es sólo de 50-150 mg.

El gen *ATP7B*, localizado en el cromosoma 13, codifica una ATPasa de transmembrana transportadora de cobre, expresada en la membrana canalicular de los hepatocitos. Se han identificado más de 300 mutaciones del gen *ATP7B*, pero no todos ellos causan la enfermedad. *La inmensa mayoría de los pacientes son heterocigóticos complejos que contienen diferentes mutaciones de cada alelo ATP7B.* La frecuencia global de alelos mutados es de 1:100 y la prevalencia de la enfermedad es de 1:30.000-1:50.000 (aproximadamente 9.000 pacientes en EE. UU.). *La deficiencia de las proteínas ATP7B disminuye el transporte de cobre hacia la bilis, en detrimento de su incorporación a la ceruloplasmina e inhibe la secreción de ceruloplasmina hacia la sangre.* Esos cambios provocan la acumulación de cobre en el hígado y la disminución de la ceruloplasmina circulante. El cobre provoca una lesión hepática tóxica mediante la producción de ERO por la reacción de Fenton (v. capítulo 1). Aunque existe un período de latencia de duración variable para la enfermedad, el inicio de la enfermedad sistémica crítica puede ser brusco una vez que se excede la capacidad hepática de incorporar el cobre en la ceruloplasmina. Específicamente, el cobre no unido a la ceruloplasmina se vierte desde el hígado a la circulación, provocando la hemólisis y cambios patológicos en otras zonas como el cerebro, las córneas, riñones, huesos, articulaciones y paratiroides. Simultáneamente, la excreción de cobre en la orina aumenta mucho con respecto a los valores normales muy pequeños.

Morfología. El hígado soporta la peor parte de la lesión, pero la enfermedad también se puede presentar como un trastorno neurológico. Los cambios que sufre el hígado son variables, variando desde una forma relativamente leve a un daño masivo. La **degeneración grasa (esteatosis)** puede ser leve o moderada, con núcleos vacuolados (glucógeno o agua) y, en ocasiones, necrosis focal de los hepatocitos. La **hepatitis aguda** muestra características que simulan una hepatitis vírica aguda, excepto posiblemente la degeneración grasa acompañante. La **hepatitis crónica** de la enfermedad de Wilson muestra inflamación moderada o importante y necrosis de los hepatocitos, con las características propias de la esteatosis macrovesicular, núcleos hepatocelulares vacuolados y cuerpos de Mallory. Con la progresión de la hepatitis crónica se desarrollará una **cirrosis**. La **necrosis hepática masiva** es una rara manifestación que es indistinguible de la causada por virus o fármacos. El exceso del depósito de cobre se puede demostrar en las tinciones especiales (tinción de rodamina para cobre, tinción de orceína para las proteínas relacionadas con el cobre). Como el cobre también se acumula en la colestasis crónica obstructiva, y como la histología no permite distinguir de forma fiable la enfermedad de Wilson de la hepatitis inducida por virus o medicamentos, la demostración del contenido de cobre en el hígado en una cuantía superior a los 250 µg por gramo de peso seco es la técnica más útil para establecer el diagnóstico.

En el **cerebro**, la lesión tóxica afecta principalmente a los ganglios de la base, en particular al putamen, que muestra atrofia e incluso cavitación. Casi todos los pacientes con afectación

neurológica desarrollan **lesiones oculares** conocidas como **anillos de Kayser-Fleischer**, por depósitos verdes o marrones de cobre en la membrana de Desçemet en el limbo de la córnea.

Características clínicas. La edad de inicio y la presentación clínica de la enfermedad de Wilson son muy variables (la edad media es de 11,4 años), pero el trastorno se manifiesta normalmente en los sujetos afectados entre los 6 y los 40 años de edad. La presentación más frecuente es la **hepatopatía aguda o crónica**. Las manifestaciones neuropsiquiátricas, incluidos los cambios conductuales leves, la psicosis franca o un **síndrome de tipo Parkinson** (como temblor), son las características iniciales en la mayoría de los demás casos. El diagnóstico bioquímico de la enfermedad de Wilson se basa en la reducción de la **ceruloplasmina sérica**, **aumento del contenido de cobre en el hígado (la prueba más sensible y exacta)** y **el aumento de la excreción urinaria de cobre (la prueba de detección selectiva más específica)**. Las concentraciones séricas de cobre no tienen valor diagnóstico, ya que pueden ser bajas, normales o elevadas dependiendo del estadio de evolución de la enfermedad. La demostración de los anillos de Kayser-Fleischer apoya el diagnóstico. El reconocimiento precoz y el tratamiento quelante a largo plazo (p. ej., con d-penicilamina o Trientine) o un tratamiento con cinc, han cambiado drásticamente la evolución progresiva descendente de la enfermedad. Los sujetos con hepatitis o cirrosis no tratable requieren trasplante de hígado para su supervivencia, y también pueden lograr su curación.

DEFICIENCIA DE α_1 -ANTITRIPSINA

La deficiencia de α_1 -antitripsina es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por niveles bajos de α_1 -antitripsina. La principal función de esta proteína es la inhibición de las proteasas, en particular la elastasa de los neutrófilos, la cathepsina G y la proteinasa 3, que se liberan normalmente desde los neutrófilos en los lugares de inflamación. La deficiencia de α_1 -antitripsina da lugar al desarrollo de un enfisema pulmonar, porque no se inhibe la actividad de las proteasas destructoras (como se comenta en el capítulo 15). También causa una hepatopatía como consecuencia de la acumulación de esta proteína en los hepatocitos.⁵² Además, en la deficiencia de α_1 -antitripsina se puede producir paniculitis cutánea, aneurisma arterial, bronquiectasias y granulomatosis de Wegener.

La α_1 -antitripsina es una glucoproteína plasmática pequeña de 394 aminoácidos que se sintetiza predominantemente en los hepatocitos. Es miembro de la familia de inhibidores serina proteasa (serpina). El gen, localizado en el cromosoma 14, es muy polimorfo y se han identificado al menos 75 formas de α_1 -antitripsina que se denominan alfabéticamente según su migración relativa en la isoelectroforesis en gel. La notación general es «Pi» para indicar que es un inhibidor de la proteasa (en inglés) y una letra según la posición en el gel. Dos letras indican el genotipo de los dos alelos. El genotipo más frecuente es PiMM, que aparece en el 90% de los sujetos (en el sentido tradicional, sería el genotipo natural). La mayoría de las variantes alélicas muestran sustituciones en la cadena de polipéptidos pero producen niveles normales de α_1 -antitripsina funcionante. Algunas **variantes con deficiencia**, incluida la variante PiS, provocan una reducción moderada de las concentraciones séricas de α_1 -antitripsina sin manifestaciones clínicas. Las variantes menos frecuentes, denominadas **Pi-null**, no tienen α_1 -antitripsina detectable en suero. La mutación más frecuente clínicamente significativa es la PiZ.

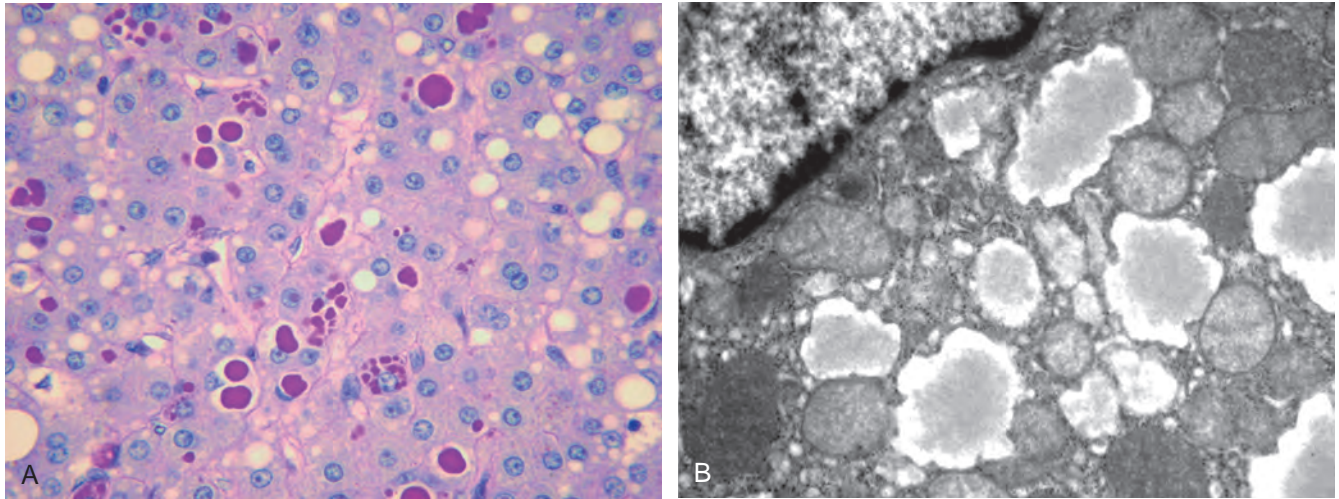


FIGURA 18-27 Déficit de α_1 -antitripsina. **A.** Tinción con ácido peryódico y colorante de Schiff (PAS) del hígado, que resalta los gránulos citoplasmáticos rojos característicos. **B.** Microfotografía electrónica que muestra la dilatación del retículo endoplásmico.

Los sujetos homocigotos de la proteína PiZZ tienen concentraciones circulantes de α_1 -antitripsina que sólo son el 10% de lo normal. Estos sujetos tienen un riesgo alto de desarrollar la enfermedad clínica. La expresión de los alelos es autosómica codominante y, en consecuencia, los heterocigotos PiMZ tienen concentraciones plasmáticas intermedias de α_1 -antitripsina. Entre los descendientes del norte de Europa la frecuencia de la mutación PiS es del 6% y de PiZ es del 4%. El estado PiZZ afecta a 1 de cada 1.800 nacidos vivos. Dada su presentación precoz en forma de hepatopatía ocasionalmente, la deficiencia de α_1 -antitripsina es el trastorno genético hepático que se diagnostica con mayor frecuencia en lactantes y niños.

Patogenia. Con la mayoría de las variantes alélicas, el ARNm se transcribe y las proteínas se sintetizan y segregan con normalidad. Las variantes de la deficiencia muestran un defecto selectivo de la migración de esta proteína secretora procedente del retículo endoplásmico hacia el aparato de Golgi, este paso es más importante con el polipéptido PiZ, atribuible a una sustitución de un solo aminoácido de Glu342 a Lys342. *El polipéptido mutante (α_1 AT-Z) se pliega anormalmente y se polimeriza ejerciendo presión en el retículo endoplásmico y provocando la apoptosis* (v. capítulo 1; v. fig. 1-27). Los mecanismos de la hepatopatía con α_1 AT-Z no se conocen con detalle, pero la α_1 AT-Z acumulada en el retículo endoplásmico activa una serie de eventos, incluida una respuesta autofagocítica, disfunción mitocondrial y posible activación del NF-KB proinflamatorio, causando daños en el hepatocito.⁵³ Todos los sujetos con genotipo PiZZ acumulan la α_1 AT-Z en el retículo endoplásmico de los hepatocitos, pero sólo en el 10-15% de los sujetos con PiZZ desarrolla una hepatopatía clínica franca. Por tanto, se ha propuesto la existencia de otros factores genéticos o ambientales en el desarrollo de la hepatopatía.

Morfología. La deficiencia de α_1 -antitripsina se caracteriza por la presencia de inclusiones citoplasmáticas globulosas, redondas u ovaladas, en los hepatocitos, que con las tinciones con H-E habituales son acidófilas y no se distinguen claramente del citoplasma circundante. Dan una reacción fuertemente positiva con el ácido peryódico y el colorante de Schiff (PAS), y son resistentes a diastasa (fig. 18-27). Los

glóbulos también aparecen en los fenotipos PiMZ y PiSZ, aunque con menor número y tamaño. Por razones desconocidas, la mayoría de los glóbulos están en los hepatocitos que rodean los espacios porta. Además, el número de hepatocitos con glóbulos en el hígado no se correlaciona con la intensidad de los datos patológicos. La patología hepática asociada a la homocigosidad PiZZ es muy variada, desde una hepatitis neonatal (fig. 18-28) sin o con colestasis y fibrosis (que se comenta más adelante) a cirrosis en la infancia o hepatitis crónica inflamatoria latente, o cirrosis que será evidente sólo en edades avanzadas de la vida. En la mayor parte de los casos, la única característica distintiva de la enfermedad hepática son los glóbulos PAS positivos. Excepcionalmente se observan degeneración grasa y cuerpos de Mallory. Los glóbulos de α_1 -antitripsina diagnósticos pueden estar ausentes en los lactantes y la esteatosis puede ser un aviso de la posible deficiencia de α_1 -antitripsina.

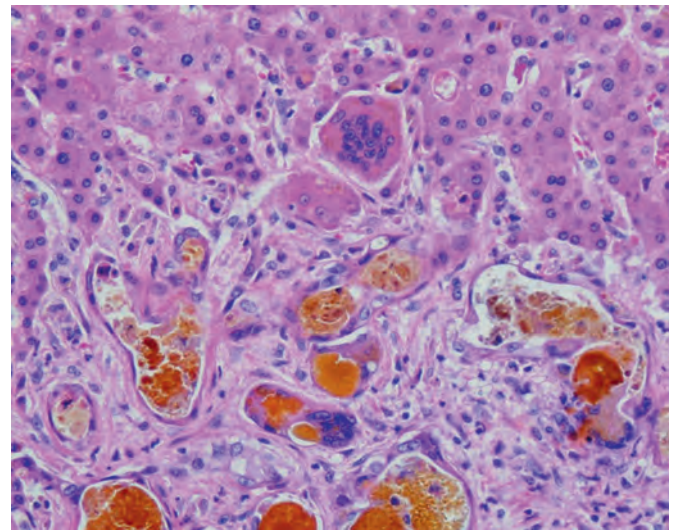


FIGURA 18-28 Hepatitis neonatal causada por el déficit de α_1 -antitripsina. Obsérvese la intensa colestasis.

Características clínicas. La hepatitis neonatal con ictericia colestásica aparece en el 10-20% de los recién nacidos con la deficiencia. En la adolescencia, los síntomas de presentación pueden estar relacionados con la hepatitis o la cirrosis. Las crisis de hepatitis pueden remitir con una recuperación completa aparente o pueden cronificar y conducen progresivamente a la cirrosis. Por último, la enfermedad puede mantenerse silente hasta que la cirrosis aparece en la edad media de la vida. El CHC se desarrolla en el 2-3% de los adultos PiZZ, normalmente en el marco de una cirrosis, aunque no siempre. El tratamiento y la curación de la enfermedad hepática grave es un trasplante de hígado ortótico. En los pacientes con enfermedad pulmonar el tratamiento más importante es evitar el consumo de cigarrillos, ya que el tabaquismo acelera en gran medida el enfisema y la neumopatía destructiva asociada a la deficiencia de α_1 -antitripsina.

COLESTASIS NEONATAL

La hiperbilirrubinemia conjugada prolongada del recién nacido, que se denomina *colestasis neonatal*, afecta aproximadamente a 1 de cada 2.500 nacidos vivos. Las principales afecciones que causan esta afección son las colangiopatías, principalmente la *atresia de vías biliares* (que se comenta más adelante) y varios trastornos que causan hiperbilirrubinemia conjugada en el recién nacido, denominados en conjunto *hepatitis neonatal*. *La colestasis neonatal y la hepatitis no son entidades específicas, ni son trastornos necesariamente inflamatorios*. Por el contrario, el hallazgo de una «colestasis neonatal» deberá dar paso a una búsqueda diligente de una hepatopatía tóxica, metabólica o infecciosa reconocible. Las más frecuentes entre ellas se mencionan en la tabla 18-7. Una vez excluidas las causas identificables, nos quedaremos con el diagnóstico de síndrome de hepatitis neonatal «idiopática», que muestra una superposición clínica considerable con atresia de vías biliares. A pesar de la larga lista de trastornos asociados a la colestasis neonatal, la mayoría son muy raros. La hepatitis neonatal «idiopática» representa hasta el 50% de los casos, la atresia de vías biliares representa otro 20% y la deficiencia de α_1 -antitripsina representa un 15%. La diferenciación de la atresia de vías biliares por una colestasis neonatal no

TABLA 18-7 Causas más importantes de colestasis neonatal
Obstrucción de vías biliares Atresia biliar extrahepática
Infección neonatal Citomegalovirus Sepsis bacteriana Infección de vías urinarias Sífilis
Tóxicos Fármacos Nutrición parenteral
Enfermedad metabólica Tirosinemia Enfermedad de Niemann-Pick Galactosemia Vías defectuosas de síntesis de ácidos biliares Deficiencia de α_1 -antitripsina Fibrosis quística
Otras causas Shock o hipoperfusión Cirrosis de la infancia en la India Síndrome de Alagille (escasez de vías biliares)
Hepatitis neonatal idiopática

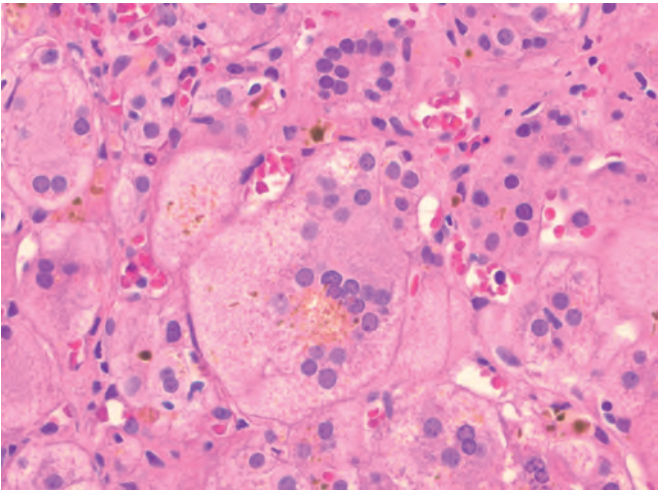


FIGURA 18-29 Hepatitis neonatal. Obsérvense los hepatocitos gigantes multinucleados.

obstructiva asume una gran importancia, ya que el tratamiento definitivo de la atresia de vías biliares requiere una intervención quirúrgica (procedimiento de Kasai), mientras que la cirugía puede afectar negativamente a la evolución clínica de un niño que tenga otros trastornos. Por fortuna, la discriminación puede basarse en los datos clínicos en el 90% de los casos, con o sin biopsia del hígado. Los lactantes afectados tienen ictericia, orina oscura, heces de color claro o acólicas y hepatomegalia. Se puede identificar una disfunción de la síntesis hepática en grados variables, como hipoprotrombinemia. Por tanto, la biopsia de hígado es fundamental para distinguir una hepatitis neonatal de una colangiopatía identificable.

Morfología. Las características morfológicas de la hepatitis neonatal incluyen la desorganización lobulillar con apoptosis y necrosis focales de los hepatocitos, transformación panlobulillar en células gigantes de los hepatocitos (fig. 18-29), colestasis prominente hepatocelular y canalicular, infiltrado mononuclear leve de las áreas portales, cambios reactivos en las células de Kupffer y hematopoyesis extramedular. Este patrón predominantemente parenquimatoso de la lesión se mezcla imperceptiblemente con un patrón de lesión ductal de la lesión, con proliferación de conductillos biliares y fibrosis de espacios porta. En esos casos, puede ser difícil distinguir de una atresia obstructiva de vías biliares.

Enfermedad de vías biliares intrahepáticas

En esta sección comentamos tres trastornos de las vías biliares intrahepáticas: la *cirrosis biliar secundaria*, la *cirrosis biliar primaria* y la *colangitis esclerosante primaria* (que se resumen en la tabla 18-8). La cirrosis biliar secundaria es una afección que procede con mayor frecuencia de una obstrucción no corregida del árbol biliar extrahepático. La cirrosis biliar primaria es un trastorno destructivo del árbol biliar intrahepático. La colangitis esclerosante primaria afecta al árbol biliar intra y extrahepático. También habría que saber que las vías biliares intrahepáticas sufren daños frecuentes en el marco de una hepatopatía más generalizada, como toxicidad medicamentosa,

TABLA 18-8 Características distintivas de los trastornos intrahepáticos mayores de vías biliares

	Cirrosis biliar secundaria	Cirrosis biliar primaria	Colangitis esclerosante primaria
Etiología	Obstrucción extrahepática de vías biliares: atresia de vías biliares, litiasis biliar, estenosis, carcinoma de la cabeza del páncreas	Posiblemente autoinmunitaria	Desconocida, posiblemente autoinmunitaria; 50-70% asociada a enfermedad intestinal inflamatoria
Predilección por sexo	Ninguna	Mujeres a varones, 6:1	Mujeres a varones, 1:2
Síntomas y signos	Prurito, ictericia, malestar, orina oscura, heces claras, hepatoesplenomegalia	Igual que la cirrosis biliar secundaria; inicio insidioso	Igual que la cirrosis biliar secundaria; inicio insidioso
Analítica	Hiperbilirrubinemia conjugada, aumento de fosfatasa alcalina sérica, ácidos biliares, colesterol	Igual que la cirrosis biliar secundaria, anticuerpos IgM séricos más elevados (especialmente de la forma M2 de anticuerpos antimitocondriales)	Igual que la cirrosis biliar secundaria, mayor elevación de IgM sérica, hipergammaglobulinemia
Datos anatomopatológicos importantes, antes del desarrollo de la cirrosis	Estasis biliar prominente en las vías biliares, proliferación de conductillos biliares con neutrófilos circundantes, edema del espacio porta	Infiltrado linfocítico denso en espacios porta con destrucción granulomatosa de vías biliares	Fibrosis periductal de espacios porta, estenosis segmentaria de vías biliares intra- y extrahepáticas

hepatitis vírica, trasplante de hígado y enfermedad injerto contra anfitrión después de un trasplante de médula ósea.

CIRROSIS BILIAR SECUNDARIA

La obstrucción prolongada del árbol biliar extrahepático da lugar a importantes alteraciones hepáticas. La causa más frecuente de obstrucción en adultos es la *colecistitis extrahepática* (litiasis biliar, que se describe más adelante), seguido por *procesos malignos* del árbol biliar o la cabeza del páncreas y estenosis resultante de los *procedimientos quirúrgicos previos*. Las afecciones obstructivas en los niños son la atresia de vías biliares, fibrosis quística, quistes de colédoco (una anomalía quística del árbol biliar extrahepático, que se comenta más adelante) y síndromes en los que no hay vías biliares intrahepáticas suficientes (síndrome de escasez de conductos biliares). Las características morfológicas iniciales de la *colestasis* se han descrito más arriba y son totalmente reversibles cuando se corrige la obstrucción. No obstante, la inflamación secundaria como consecuencia de la obstrucción biliar inicia la fibrosis periportal, que finalmente conduce a la cicatrización hepática y formación de nódulos, generando una cirrosis biliar secundaria. La obstrucción subtotal favorece la infección bacteriana secundaria del árbol biliar (*colangitis ascendente*), que agrava la lesión inflamatoria. Los microorganismos entéricos como coliformes y enterococos son los responsables más frecuentes.

Morfología. El hígado obstruido en fase terminal muestra una pigmentación amarillo-verdosa que se acompaña por un cambio de color icterico importante de los tejidos y líquidos corporales. En el corte, la superficie del hígado es dura con un aspecto finamente granular (fig. 18-30). La histología se caracteriza por tabiques fibrosos gruesos que subdividen el hígado en un patrón de dientes de sierra. Incluidos en los tabiques se observan vías biliares distendidas grandes y pequeñas que, con frecuencia, contienen un material pigmentado espeso. Hay una **extensa proliferación de conductos biliares más pequeños**, en particular en la interfase entre los tabiques en los que eran los

espacios porta y el parénquima. Las características colestásicas del parénquima pueden ser importantes, con una extensa **degeneración plumosa** y formación de **lagos biliares**. No obstante, la estasis biliar es menos llamativa una vez que se han formado los nódulos regenerativos. La infección bacteriana ascendente provoca un infiltrado neutrófilo robusto en las vías biliares. Se pueden desarrollar pileflebitis y abscesos colangíticos graves.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA (CBP)

La CBP es una enfermedad inflamatoria autoinmunitaria que afecta principalmente a las vías biliares intrahepáticas. *La principal característica de esta enfermedad es la destrucción inflamatoria no supurada de las vías biliares intrahepáticas de mediano tamaño.* Se acompaña de inflamación portal, cicatrización y posible desarrollo



FIGURA 18-30 Cirrosis biliar. Corte sagital en el hígado que muestra la modularidad fina y la tinción biliar de una cirrosis biliar terminal.

de cirrosis e insuficiencia hepática.⁵⁴ Como la cirrosis se desarrolla solamente tras muchos años, el nombre de la enfermedad es algo confuso en caso del diagnóstico precoz en la etapa precirrótica.

Se trata de una enfermedad que afecta principalmente a las mujeres de mediana edad, con un predominio en las mujeres respecto a los varones mayor de 6:1. Puede presentarse entre los 20 y 80 años, con una incidencia máxima de 40 y 50 años de edad. La incidencia de esta enfermedad en EE. UU. se acerca a 27 casos por millón de habitantes (7 y 45 casos por millón en hombres y mujeres, respectivamente). Tanto la incidencia como la prevalencia de la CBP están en aumento y se ha descrito su agrupación geográfica, lo que indicaría la existencia de factores genéticos y ambientales importantes en la patogenia de la enfermedad. Los familiares de los pacientes con CBP tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. El inicio es insidioso, normalmente con cansancio y prurito. La hepatomegalia es un signo típico y los xantelasmas palpebrales surgen como consecuencia de la infiltración de la zona nasal del párpado por macrófagos cargados de colesterol. La hiperpigmentación debida al depósito de melanina y la artropatía inflamatoria aparecen en el 25-40% de los casos. Los signos y síntomas de hepatopatía crónica, como los nevos en araña, son características tardías. En un período de dos o más décadas, los pacientes desarrollan cirrosis y complicaciones como hipertensión portal con hemorragia de varices y encefalopatía hepática.

La fosfatasa alcalina sérica y el colesterol están casi siempre elevados, incluso desde el inicio. La hiperbilirrubinemia es un signo tardío y representa la descompensación hepática incipiente. Los anticuerpos *antimitocondriales* están presentes en el 90-95% de los pacientes. Son muy característicos de CBP y constituyen un elemento esencial para el diagnóstico, junto a las elevaciones de la fosfatasa alcalina y de la γ -glutamyltransferasa, que son marcadores de colestasis.

Patogenia. La CBP se concibe como un trastorno autoinmunitario, aunque aún se desconoce su patogenia. Se han propuesto muchos mecanismos, como la expresión aberrante de las moléculas de clase II del CMH en las células epiteliales de los conductos biliares, la acumulación de linfocitos T autorreactivos alrededor de las vías biliares, reacción de anticuerpos antimitocondriales frente a los hepatocitos u otros anticuerpos frente a los componentes celulares (proteínas del poro nuclear y proteínas centroméricas, entre otros).⁵⁵ Los anticuerpos antimitocondriales, los autoanticuerpos característicos de la CBP, se dirigen al componente E2 del complejo piruvato deshidrogenasa (PDC-E2). En estos pacientes aparecen linfocitos T específicos del complejo PDC-E2, lo que apoya la idea de una patogenia de mecanismo inmunitario.⁵⁶

Morfología. La CBP es el prototipo de las afecciones que provocan **fibrosis de vías biliares de pequeño calibre y cirrosis**. La CBP es una enfermedad focal y variable que muestra distintos grados de intensidad en las diferentes porciones del hígado. Durante la etapa precirrótica, los espacios porta están **infiltrados por una acumulación densa de linfocitos, macrófagos, células plasmáticas y, en ocasiones, eosinófilos**. Las vías biliares interlobulillares están infiltradas por linfocitos y pueden presentar una inflamación granulomatosa no caseificante (fig. 18-31) y sufren una destrucción positiva. Con el tiempo, la obstrucción al flujo biliar intrahepático conduce a un daño hepático secundario progresivo. Los espacios porta proximales de las vías biliares dañadas muestran la proliferación de los conductillos biliares, inflamación

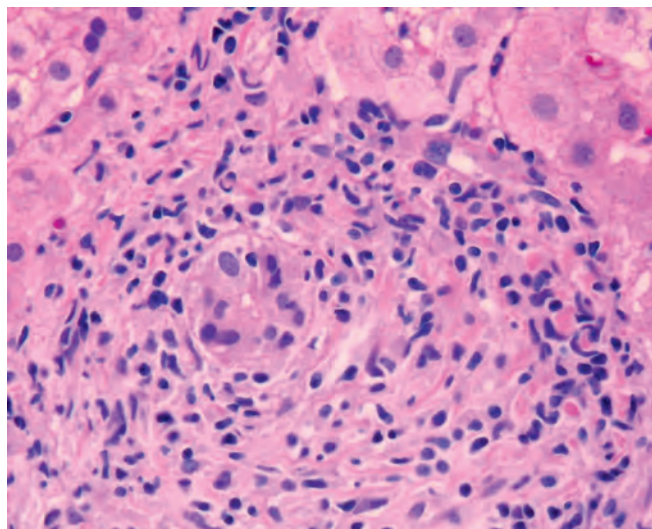


FIGURA 18-31 Cirrosis biliar primaria. El espacio porta está muy expandido por un infiltrado de linfocitos y células plasmáticas. Se observa una reacción granulomatosa en un conducto biliar que está siendo destruido (lesión ductal florida).

y necrosis del parénquima periportal hepático adyacente. En el parénquima se desarrolla una colestasis generalizada. Tras años o décadas, la inexorable cicatrización del espacio porta y la fibrosis en puentes conducen a la cirrosis.

Macroscópicamente, el hígado no tiene un aspecto anormal en un principio, pero a medida que avanza la enfermedad la estasis biliar tiñe el hígado de verde. La cápsula se mantiene lisa y brillante hasta que aparece un granulado fino, que indica el depósito de tabiques fibrosos. Este proceso culmina en una cirrosis micronodular uniforme y bien desarrollada. El peso del hígado es normal o elevado al principio (por la inflamación) pero finalmente disminuirá. **En la mayoría de los casos, el cuadro terminal es indistinguible de la cirrosis biliar secundaria o la cirrosis que aparece después de una hepatitis crónica por otras causas.**

Características clínicas. El inicio es muy insidioso y los pacientes pueden verse sin síntomas durante muchos años. Finalmente, aparece *prurito*, *cansancio* y molestias abdominales, estado al que, con el tiempo, seguirán una serie de características secundarias: pigmentación cutánea, xantelasmas, esteatorrea y osteomalacia u osteoporosis debida a la malabsorción de vitamina D. Otras características generales de ictericia y descompensación hepática, como la hipertensión portal y la hemorragia varicosa, marcan la entrada en las etapas terminales de la enfermedad. Los pacientes con CBP tienen un *mayor riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular*. La principal causa de muerte es la insuficiencia hepática, seguida, por orden, por la hemorragia varicosa masiva y la infección intercurrente. Los sujetos con CBP también tienen manifestaciones extrahepáticas de autoinmunidad, incluidos el complejo de las mucosas secas con ojos y boca secos (síndrome de Sjögren, cuyo nombre procede del latín sicca, que significa sequedad), esclerosis sistémica, tiroiditis, artritis reumatoide, fenómeno de Raynaud, glomerulonefritis membranosa y enfermedad celíaca. No hay un tratamiento específico para la CBP pero el tratamiento con ácido ursodesoxicólico, si comienza precozmente, consigue la remisión completa y prolonga la supervivencia

en el 25-30% de los casos. Su mecanismo de acción no se conoce con detalle. El trasplante de hígado es el mejor tratamiento en caso de hepatopatía terminal.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA (CEP)

La CEP se caracteriza por la inflamación y la fibrosis obliterante de las vías biliares intra- y extrahepáticas, con dilatación de los segmentos conservados. El aspecto «arrosariado» característico del medio de contraste en las radiografías del árbol biliar intra- y extrahepático se atribuye a las estenosis y dilataciones irregulares de las vías biliares afectadas. La CEP es frecuente asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (v. capítulo 17), en particular la colitis ulcerosa crónica, que coexiste en el 70% de los sujetos con colangitis esclerosante primaria. Por el contrario, la prevalencia de la CEP en personas con colitis ulcerosa es del 4%. La CEP tiende a aparecer entre la tercera y quinta décadas de la vida, con un predominio en los varones de 2:1. (V. tabla 18-8 para las comparaciones con la cirrosis biliar primaria y secundaria.)

Patogenia. La colangitis esclerosante primaria es un trastorno colestásico crónico que se caracteriza por la inflamación inespecífica, fibrosis y estenosis de las vías biliares intra y extrahepáticas.⁵⁷ Hay varias características de la enfermedad que indican que deriva de una lesión de las vías biliares de mecanismo inmunitario. Esas características son la detección de Linfocitos T en el estroma periductal, la presencia de una plétora de autoanticuerpos circulantes y la asociación con la colitis ulcerosa. Se ha propuesto que los linfocitos T activados en la mucosa intestinal se desplazan hacia el hígado, donde reconocen el antígeno del conducto biliar con reacción cruzada con antígenos intestinales. Otra etiología propuesta es que las lesiones de las vías biliares son consecuencia de la reacción cruzada de los antígenos de vías biliares con las bacterias entéricas o con productos bacterianos. Los anticuerpos que se encuentran normalmente en pacientes con colangitis esclerosante primaria son los anticuerpos antimúsculo liso, anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide y p-ANCA atípicos que muestran un patrón de tinción perinuclear pero que se dirigen frente a las proteínas de la cubierta nuclear y no contra la mieloperoxidasa como hacen los anticuerpos p-ANCA típicos. Los anticuerpos p-ANCA atípicos aparecen hasta en el 80% de los pacientes, pero se desconoce su relación con la patogenia de la enfermedad. Los familiares de primer grado de los pacientes con colangitis esclerosante primaria tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Al igual que sucede con otras enfermedades de mecanismo inmunitario, la colangitis esclerosante primaria se asocia a una mayor prevalencia de algunos haplotipos de clase I y II del CMH.⁵⁸

Morfología. La CEP es una colangitis fibrosante de las vías biliares, con un infiltrado linfocítico, atrofia progresiva del epitelio de los conductos biliares y obliteración de la luz (fig. 18-32). La fibrosis periductal concéntrica que rodea los conductos afectados («fibrosis en aros de cebolla») desaparece con el tiempo, dejando una cicatriz fibrosa sólida en cordón. Entre las áreas de estenosis progresiva, las vías biliares se vuelven ectásicas e inflamadas, presumiblemente como consecuencia de la obstrucción distal. A medida que progresa la enfermedad, el hígado se vuelve intensamente colestásico, culminando en una cirrosis biliar muy similar a la observada en la cirrosis biliar primaria o secundaria.

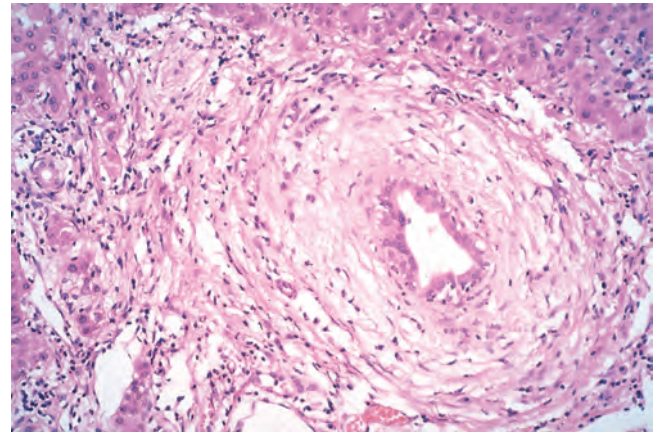


FIGURA 18-32 Colangitis esclerosante primaria. Un conducto biliar en degeneración está atrapado en una cicatriz concéntrica densa en «capas de cebolla».

Características clínicas. Los pacientes asintomáticos solicitan asistencia por la elevación persistente de la fosfatasa alcalina sérica. También pueden presentar cansancio progresivo, prurito e ictericia. La enfermedad sigue una evolución prolongada de 5-17 años y los pacientes con afección grave muestran los síntomas habituales de una hepatopatía crónica, como pérdida de peso, ascitis, hemorragia varicosa y encefalopatía. Aproximadamente el 7% de los sujetos con CEP desarrolla un *colangiocarcinoma*, con una frecuencia muy alta en relación con la de la población general. La incidencia de *pancreatitis crónica* y *carcinoma hepatocelular* también parece aumentar en los pacientes con CEP. Recientemente se ha descrito un tipo diferente de colangitis esclerosante con elevación de IgG4 y pancreatitis autoinmunitaria asociada.⁵⁹ No hay tratamiento médico específico de la CEP. Se ha usado colestiramina para el prurito y dilatación endoscópica con esfinterotomía o implantación de un *stent* para aliviar los síntomas. El *trasplante de hígado* es el tratamiento definitivo de la hepatopatía terminal.

ANOMALÍAS DE LAS VÍAS BILIARES (INCLUIDOS LOS QUISTES HEPÁTICOS)

Existe un grupo heterogéneo de lesiones en las cuales la anomalía primaria es la alteración de la arquitectura o la escasez del árbol biliar intrahepático. Las lesiones pueden aparecer accidentalmente en un estudio radiológico, una cirugía o la autopsia. Estos cuadros pueden manifestarse con hepatoesplenomegalia e hipertensión portal en ausencia de disfunción hepática, desde el final de la infancia o la adolescencia. Hay cinco tipos de enfermedades diferentes: complejos de Von Meyenburg, hepatopatía poliquística, fibrosis hepática congénita, enfermedad de Caroli y síndrome de Alagille.

Complejos de Von Meyenburg. Se trata de pequeños cúmulos de vías biliares poco dilatadas incluidas en un estroma fibroso, a veces hialinizado, cerca o dentro de los espacios porta. Esas lesiones se denominan a menudo «hamartomas de conductos biliares» (fig. 18-33). Los complejos de Von Meyenburg son frecuentes y no tienen significado clínico, excepto en el diagnóstico diferencial de las metástasis hepáticas.

Hepatopatía poliquística. En esta enfermedad se aprecian múltiples lesiones quísticas difusas en el hígado, cuyo número varía de pocos quistes dispersos a varios cientos (fig. 18-34). Los quistes, recubiertos por un epitelio biliar cuboideo o aplanado, contienen líquido de color pajizo.

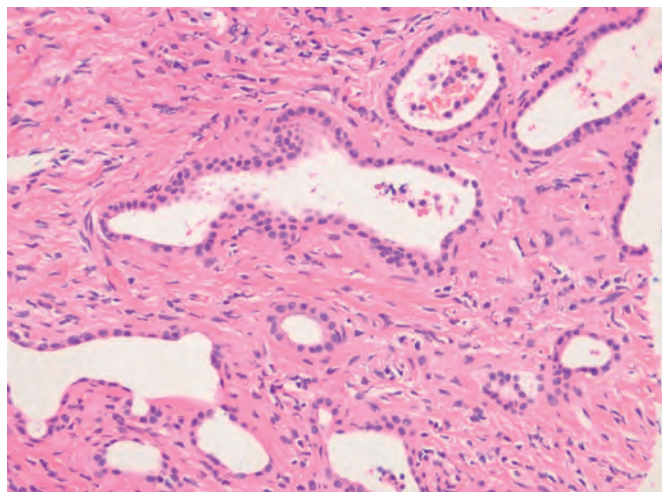


FIGURA 18-33 Hamartoma en un conducto biliar (complejos de Von Meyenburg). Obsérvense las vías biliares dilatadas y de forma irregular.

Fibrosis hepática congénita. En esta afección, los espacios porta están aumentados de tamaño con bandas amplias e irregulares de colágeno, formando tabiques que dividen el hígado en islotes irregulares. Un número variable de vías biliares de forma irregular está incluido en el tejido fibroso y mantienen la continuidad con el árbol biliar. Su origen es anormal por la persistencia de una forma embrionaria del árbol biliar, con la consiguiente fibrosis del espacio porta a lo largo de la vida del sujeto. Si bien raramente desarrollan cirrosis, estos pacientes pueden sufrir las complicaciones de la hipertensión portal, particularmente las varices sangrantes.

Enfermedad de Caroli. En esta enfermedad, los conductos de mayor tamaño del árbol biliar intrahepático presentan dilataciones segmentarias y muchos contienen bilis espesa. Las formas puras son raras. Se asocia fibrosis de los espacios porta del tipo observado en la fibrosis hepática congénita. La enfermedad se complica por la colelitiasis intrahepática (que se describe más adelante), colangitis, abscesos hepáticos e hipertensión portal. Los pacientes con enfer-

medad de Caroli y fibrosis hepática congénita tienen un mayor riesgo de desarrollar colangiocarcinomas.

Cada una de las cuatro afecciones que acabamos de comentar se asocia a nefropatía poliquística. Los quistes hepáticos únicos o múltiples son la manifestación extrarrenal más frecuente de la nefropatía poliquística autosómica dominante que se debe a una mutación del gen PKD1 (v. capítulo 20) y aparece en el 75-90% de los pacientes con este tipo de nefropatía.⁶⁰ Una forma de hepatopatía poliquística causada por las mutaciones del gen *PRKCSH* (que codifica un sustrato 80K-H de la proteína cinasa C) no coexiste con la nefropatía poliquística,⁶¹ pero la fibrosis hepática congénita se asocia más estrechamente a la forma autosómica recesiva de la nefropatía poliquística, que se debe a mutaciones del gen *PKHD1* (nefropatía poliquística y enfermedad hepática).⁶² Se desconoce la patogenia de esas lesiones biliares y las bases de su asociación con los trastornos renales poliquísticos.

Síndrome de Alagille (escasez sindrómica de vías biliares; displasia arterial hepática). Se trata de un trastorno autosómico dominante multiorgánico raro en el que *la patología hepática se caracteriza por la ausencia de vías biliares en los espacios porta*. El síndrome se debe a mutaciones o deleciones del gen que codifica la proteína Jagged1, que se localiza en el cromosoma 20p. La proteína Jagged1 es una proteína de la superficie celular que funciona como ligando de los receptores Notch (v. capítulo 3). Las mutaciones de esta proteína se detectan hasta en el 94% de los sujetos con diagnóstico clínico de síndrome de Alagille y los demás casos tienen mutaciones en el receptor Notch 2.⁶³ La vía de señalización Jagged1 regula el ritmo celular y participa en el desarrollo de los sistemas orgánicos afectados en el síndrome de Alagille. Los pacientes presentan cinco características clínicas mayores: colestasis crónica, estenosis periférica de la arteria pulmonar, defectos del arco vertebral en alas de mariposa, un defecto ocular conocido como embriotoxón posterior y facies con hipertelorismo. Los pacientes sobreviven hasta la edad adulta, pero con riesgo de insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular.

Trastornos circulatorios

Dada la enorme cantidad de flujo sanguíneo del hígado, no resulta sorprendente que los trastornos circulatorios tengan un impacto considerable en ese órgano. No obstante, en la mayoría de los casos no se desarrollan anomalías de la función hepática, aunque la morfología hepática puede sufrir alteraciones muy llamativas. Esos trastornos se agrupan dependiendo de que las alteraciones se presenten en el riego sanguíneo aferente, intrahepático o eferente (fig. 18-35).

ALTERACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO EN EL HÍGADO

Compromiso de la arteria hepática

El infarto hepático es raro, gracias al doble aporte de sangre que llega al hígado. No obstante, la trombosis o compresión de una rama intrahepática de la arteria hepática por una embolia (fig. 18-36), neoplasia, poliarteritis nudosa (v. capítulo 11) o sepsis terminan en un infarto localizado con tejido anémico y color marrón claro, o a veces hemorrágico, como consecuencia de la subfusión de la sangre portal. La interrupción de la arteria hepática principal no siempre produce necrosis isquémica del órgano, en particular si el hígado es normal

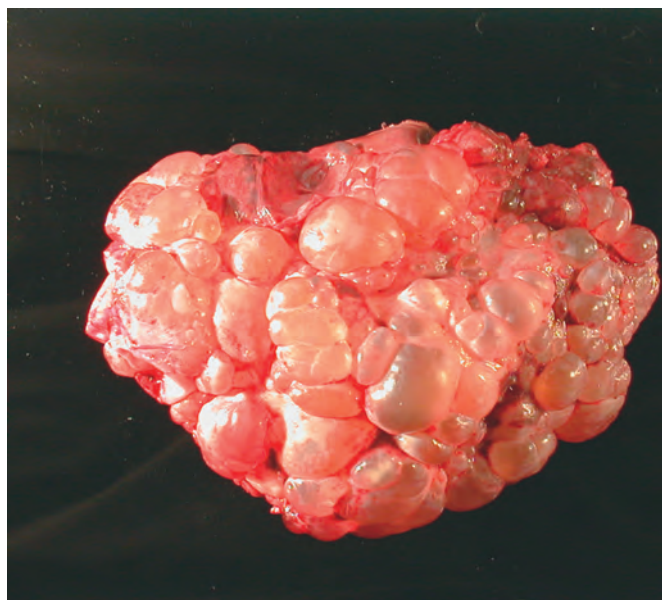


FIGURA 18-34 Hepatopatía poliquística.



FIGURA 18-35 Trastornos circulatorios hepáticos. Formas y manifestaciones clínicas del compromiso del flujo sanguíneo hepático.

en los demás aspectos. El flujo arterial retrógrado a través de los vasos accesorios, cuando se acopla al aporte venoso portal, suele ser suficiente para mantener el parénquima hepático. La única excepción es la trombosis de la arteria hepática en el hígado trasplantado, que acaba en un infarto de los conductos mayores del árbol biliar y pérdida del órgano.

Obstrucción y trombosis de la vena porta

El bloqueo de la vena porta extrahepática puede ser insidioso y bien tolerado, o puede ser catastrófico y potencialmente letal, encontrándose la mayoría de los casos en un punto intermedio. La enfermedad oclusiva de la vena porta o sus ramas mayores produce dolor abdominal y, en la mayoría de los casos, otras manifestaciones de hipertensión portal, principalmente varices esofágicas que son propensas a la rotura. La ascitis no es frecuente (porque el bloqueo es presinusoidal), pero cuando aparece es masiva e intratable. Como se ha comentado, la ascitis es frecuente en la cirrosis por el bloqueo sinusoidal y por la circulación hiperdinámica. El deterioro agudo del flujo sanguíneo visceral conduce a la congestión profunda y al infarto intestinal.

La obstrucción extrahepática de la vena porta puede surgir en las siguientes situaciones, pero en un tercio de los casos no se detecta la causa:

- Oclusión subclínica de la vena porta; procedente de la sepsis umbilical neonatal o de un cateterismo de la vena umbilical, se presenta como hemorragia varicosa y ascitis años más tarde
- Sepsis intraabdominal, causada por diverticulitis aguda o apendicitis que provoca *pyleflebitis* en la circulación esplácica
- Trastornos hereditarios o adquiridos con hipercoagulabilidad, como la trombosis posquirúrgica y los síndromes mieloproliferativos
- Traumatismo
- Pancreatitis y cáncer de páncreas, que inician la trombosis de la vena esplénica que se propaga en la vena porta

- Invasión de la vena porta por un carcinoma hepatocelular
- Cirrosis, que se asocia a trombosis de la vena porta en el 25% de los casos de trombosis

Las ramas intrahepáticas de la vena porta pueden estar obstruidas en la trombosis aguda. La trombosis no causa un infarto isquémico, pero, por el contrario, crea áreas bien delimitadas de un tejido rojo azulado que se denominan *infartos de Zahn*. No hay necrosis, sólo atrofia hepatocelular intensa y hemostasia importante en los sinusoides distendidos. La invasión del sistema de la vena porta por un cáncer de hígado primario o secundario ocluye progresivamente el flujo aferente portal hacia el hígado. Incluso las ramificaciones de un CHC pueden ocluir la vena porta extrahepática.

Fibrosis portal no cirrótica e hipertensión portal idiopática. Estos trastornos son similares y se caracterizan por hipertensión portal y un grado moderado de fibrosis portal sin cirrosis.⁶⁴ La fibrosis portal no cirrótica es frecuente en India y se presenta con hemorragia gastrointestinal alta. La hipertensión portal idiopática, descrita en Japón, tiene un predominio en mujeres y se presenta con esplenomegalia. La patogenia de ambas afecciones es desconocida. Se ha propuesto que pueden ser consecuencia de una infección bacteriana del intestino que causa embolias sépticas en la vena porta. Otro mecanismo propuesto es la fibrosis de las ramas de la vena porta asociada al aumento de expresión de la molécula 1 de adhesión a la célula vascular (VCAM-1). Histológicamente se observa la afectación variable de los espacios porta, sólo algunos de los cuales con aumento del depósito de tejido conjuntivo y fibrosis. Además se observa la obliteración de pequeñas ramas de la vena porta. A veces este cuadro histológico se denomina *esclerosis hepática* o *venopatía portal obliterante*.

ALTERACIÓN DEL FLUJO SANGUÍNEO EN EL HÍGADO

La causa intrahepática más frecuente de obstrucción del flujo sanguíneo es la *cirrosis*, como se ha comentado anteriormente. Además, la oclusión física de los sinusoides se produce en un pequeño grupo de enfermedades muy llamativas. En la *enfermedad falciforme* los sinusoides hepáticos se ven llenos de eritrocitos falciformes, libres



FIGURA 18-36 Infarto hepático. Hay un trombo alojado en una rama periférica de la arteria hepática y comprime la vena porta adyacente. El tejido hepático distal es pálido, con un borde hemorrágico.

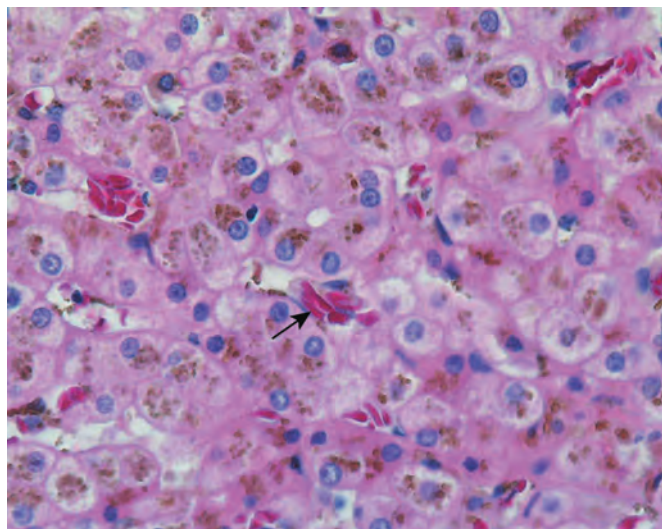


FIGURA 18-37 Crisis de la enfermedad falciforme en el hígado. La microfotografía muestra varios agregados de eritrocitos, algunos de los cuales muestran aspecto «falciforme» (flecha).

en los sinusoides o fagocitados por las células de Kupffer (fig. 18-37) y que provocan una necrosis parenquimatosa panlobulillar. La *coagulación intravascular diseminada* ocluye los sinusoides. Normalmente, este proceso no tiene consecuencias, excepto la oclusión sinusoidal periportal y la necrosis parenquimatosa que ocurren en el embarazo en el seno de una *eclampsia* (que se comenta más adelante). Por último, las células tumorales metastásicas (p. ej., cáncer de mama, linfoma o melanoma) pueden rellenar los sinusoides hepáticos en ausencia de una lesión de masa. La obstrucción consecuente al flujo sanguíneo y la necrosis masiva de los hepatocitos provocan una insuficiencia hepática fulminante.

Gestión pasiva y necrosis centrolobulillar

Esas manifestaciones hepáticas del compromiso circulatorio sistémico se consideran en conjunto porque representan un continuo morfológico. Ambos cambios son hallazgos frecuentes en autopsias porque hay un elemento de fracaso circulatorio preterminal prácticamente en cada muerte no traumática.

La *descompensación cardíaca derecha* provoca *congestión pasiva del hígado*. El hígado está ligeramente aumentado de tamaño, tenso y cianótico, con bordes redondeados. Microscópicamente, hay congestión de los sinusoides centrolobulillares. Con el tiempo, los hepatocitos centrolobulillares se vuelven atróficos, dando lugar a una importante atenuación de las placas de células hepáticas. La *insuficiencia cardíaca izquierda* y el *shock* provocan hipoperfusión e hipoxia en el hígado, con necrosis isquémica coagulativa de los hepatocitos en la región central del lobulillo (*necrosis centrilobulillar*). En la mayoría de los casos, el único signo clínico de necrosis centrilobulillar o sus variantes es la elevación transitoria de las aminotransferasas séricas, pero el daño parenquimatoso puede ser suficiente para inducir la ictericia leve o moderada.

La combinación de hipoperfusión y congestión retrógrada actúa sinérgicamente para causar la *necrosis centrilobulillar hemorrágica*. El hígado adopta un aspecto moteado abigarrado que refleja la hemorragia y necrosis de las regiones centrolobulillares, lo que se conoce como *hígado en nuez moscada* (fig. 18-38). En el microscopio hay una clara delimitación de hepatocitos periportales viables y

pericentrales necróticos, con subfusión de la sangre a través de la región centrilobulillar. Una complicación infrecuente de la insuficiencia cardíaca congestiva crónica grave mantenida es la denominada *esclerosis cardíaca*. El patrón de fibrosis hepática es distintivo, ya que es principalmente centrilobulillar. El daño raramente cumple los criterios diagnósticos de la cirrosis, pero no es fácil desterrar el término de *cirrosis cardíaca* consagrado históricamente.

Peliosis hepática

La dilatación sinusoidal se produce en cualquier situación en la que exista un obstáculo para la salida de sangre del hígado. La *peliosis hepática* es una afección rara en la cual la dilatación es primaria. El hígado contiene espacios quísticos llenos de sangre, recubiertos o no de células endoteliales sinusoidales. La patogenia de la peliosis hepática es desconocida. La apoptosis focal de los hepatocitos o células endoteliales sinusoidales y la alteración de la matriz extracelular hepática parecen ser responsables de la patogenia. Se han encontrado microorganismos del género *Bartonella* en las células endoteliales sinusoidales en la peliosis asociada al sida.⁶⁵ Clínicamente, la peliosis hepática se asocia a muchas enfermedades como cáncer, tuberculosis, sida o inmunodeficiencia postrasplante. También se asocia a la exposición de esteroides anabolizantes y, raramente, anticonceptivos orales y danazol. Los signos clínicos son ausentes en general, incluso en la peliosis avanzada, pero podría ocurrir una hemorragia intraabdominal o una insuficiencia hepática potencialmente mortales. Las lesiones pelióticas desaparecen tras la corrección de la causa subyacente.

OBSTRUCCIÓN DEL FLUJO VENOSO HEPÁTICO EFERENTE

Trombosis de las venas suprahepáticas y cava inferior

La obstrucción de una sola vena hepática principal por trombosis es clínicamente silente. La obstrucción de dos o más venas hepáticas mayores produce el aumento de tamaño del hígado, dolor y ascitis, lo que se conoce como síndrome de *Budd-Chiari*. El daño hepático es consecuencia del aumento de presión de la sangre intrahepática y de la incapacidad del flujo sanguíneo hepático masivo alrededor

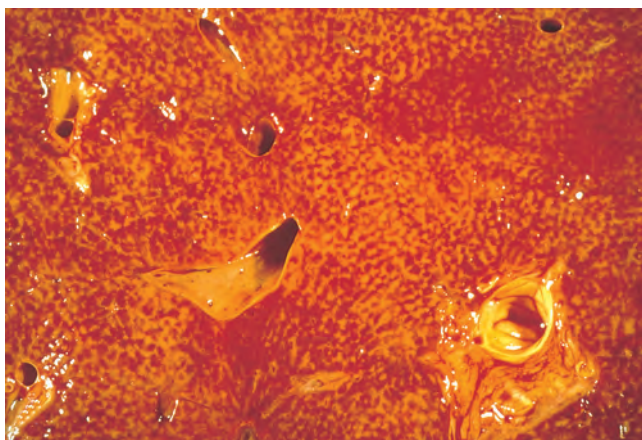


FIGURA 18-38 Necrosis hemorrágica centrolobulillar. El corte del hígado, en el que son visibles los principales vasos sanguíneos, es muy llamativo por su aspecto abigarrado, moteado y rojizo (hígado en nuez moscada).

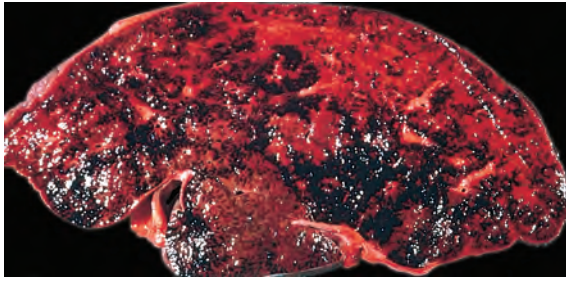


FIGURA 18-39 Síndrome de Budd-Chiari. Trombosis de las venas hepáticas mayores que ha causado una retención extrema de sangre en el hígado.

del tracto de salida bloqueado. La *trombosis de la vena hepática* se asocia a trastornos mieloproliferativos primarios (incluida la policitemia vera), trastornos de coagulación hereditarios (p. ej., deficiencias de antitrombina, proteína S o proteína C o mutaciones del factor V; v. capítulo 4), síndrome antifosfolípido, hemoglobinuria paroxística nocturna y cánceres intraabdominales, en particular el CHC. La aparición de trombosis de la vena hepática durante el embarazo o el uso de anticonceptivos orales se debe a la interacción con un trastorno trombogénico subyacente. El 10% de los casos tiene un origen idiopático, presumiblemente un trastorno trombogénico no reconocido.

Una entidad claramente diferenciada es la *obstrucción de la vena cava inferior en su porción hepática (hepatocavopatía obliterante)*. Este trastorno se debe a la trombosis u obstrucción membranosa de la vena cava inferior. Es una afección endémica en Nepal, en cuyo caso se sospecha su relación con infecciones.

Morfología. En el síndrome de Budd-Chiari, o desarrollo agudo de una trombosis de las venas hepáticas mayores o de la porción hepática de la vena cava inferior, el hígado está tumefacto y rojo o púrpura, con una cápsula tensa (fig. 18-39). Microscópicamente, el parénquima hepático afectado revela una congestión centrilobulillar importante con congestión y necrosis. La fibrosis centrilobulillar se desarrolla cuando la trombosis tiene un desarrollo más lento. Las venas mayores contienen trombos recientes totalmente oclusivos, oclusiones subtotales o, en los casos crónicos, trombos adherentes organizados.

La mortalidad de la trombosis aguda no tratada de la vena hepática es alta. La creación quirúrgica de urgencia de una derivación venosa portosistémica permite invertir el flujo a través de la vena porta y mejora considerablemente el pronóstico. En caso de trombosis de la vena cava, la dilatación directa de la obstrucción de la cava puede lograrse durante la angiografía. Las formas crónicas de esos síndromes trombóticos son menos letales y más de dos tercios de los pacientes siguen vivos después de 5 años.

Síndrome de obstrucción sinusoidal (enfermedad venooclusiva)

Descrito originalmente en bebedores jamaicanos de un té de un arbusto que contiene un alcaloide llamado pirrolizidina, se llamó enfermedad venooclusiva y ahora se denomina síndrome de obstrucción sinusoidal y aparece principalmente después del trasplante

allogénico de médula ósea, normalmente en las primeras 3 semanas. La incidencia se acerca al 25% en los receptores de trasplantes alogénicos de médula ósea. El síndrome de obstrucción sinusoidal aparece en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia, en especial con fármacos como gemtuzumab y ozagamicina, que se utilizan para la leucemia mieloide aguda, actinomicina D en el tratamiento de tumores de Wilms, dacarbacina (un fármaco que se activa en las células endoteliales sinusoidales) y en pacientes que reciben fármacos citotóxicos como ciclofosfamida antes del trasplante de médula ósea (que se comenta más adelante). Las tasas de mortalidad pueden superar un 30%. Aunque la histología es la prueba estándar para el diagnóstico, el diagnóstico de síndrome de obstrucción sinusoidal se establece normalmente sólo por la clínica (hepatomegalia dolorosa, ascitis, aumento de peso e ictericia), dado el alto riesgo que comporta la biopsia de hígado en esos pacientes.

Morfología. El síndrome de obstrucción sinusoidal se caracteriza por la obliteración de las ramas de la vena hepática por cantidades variables de tumefacción subendotelial y colágeno finamente reticulado. En la enfermedad aguda se observa una congestión centrilobulillar muy importante con necrosis hepatocelular y acumulación de macrófagos cargados de hemosiderina. A medida que progresa la enfermedad, la obliteración de la luz de las vénulas se identifica con facilidad con tinciones especiales para tejido conjuntivo (fig. 18-40). En el síndrome de obstrucción sinusoidal crónico o cicatrizado, puede verse fibrosis densa perivenular que irradia hacia el parénquima, frecuentemente con obliteración total de la vénula. El depósito de hemosiderina es evidente en el tejido cicatricial, y la congestión es mínima.

El síndrome de obstrucción sinusoidal surge de una lesión tóxica del endotelio sinusoidal.⁶⁶ Las células del recubrimiento endotelial adoptan formas redondeadas y se desprenden de la pared del sinusoides, creando embolias distales y obstruyendo el flujo sanguíneo sinusoidal. Se acompaña de la entrada de eritrocitos en el espacio de Disse, necrosis de hepatocitos perivenulares y acumulación distal de

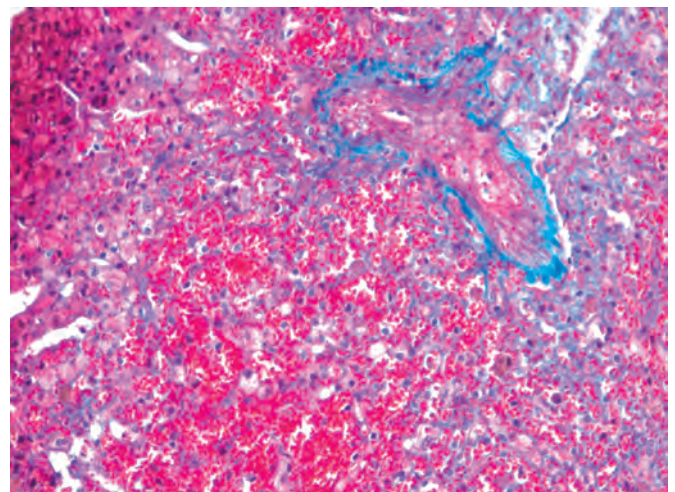


FIGURA 18-40 Síndrome de obstrucción sinusoidal (previamente conocida como enfermedad venooclusiva). La tinción con reticulina muestra el soporte parenquimatoso de un lobulillo y un importante depósito de colágeno dentro de la luz de la vena central.

restos celulares en la vena hepática terminal. Después se produce la proliferación de las células estrelladas perisinusoidales y de los fibroblastos subendoteliales en la hepática terminal, con fibrosis y depósito de la matriz extracelular en los sinusoides.

Complicaciones hepáticas del trasplante de órganos o de médula ósea

El uso del trasplante de médula ósea, renal, hepático y de otros órganos ha creado un grupo problemático de complicaciones hepáticas. El hígado se puede dañar por los fármacos tóxicos o por la enfermedad injerto contra anfitrión en pacientes que reciben un trasplante de médula ósea, mientras que los pacientes que reciben un trasplante de hígado pueden presentar el fracaso o rechazo del injerto y desarrollar un síndrome de obstrucción sinusoidal, como ya se ha comentado. Aunque las situaciones clínicas son, evidentemente, diferentes en cada población de pacientes, es fácil imaginar que los temas más frecuentes son el daño hepático tóxico o inmunitario, la infección de los anfitriones inmunodeprimidos, la enfermedad recurrente y el trastorno linfoproliferativo postrasplante. A continuación se comentará la enfermedad injerto contra anfitrión y el rechazo del hígado postrasplante.

ENFERMEDAD INJERTO CONTRA ANFITRIÓN Y RECHAZO DEL HÍGADO

El hígado tiene una posición poco envidiable por ser atacado por los mecanismos de la enfermedad injerto contra anfitrión y pero también anfitrión contra injerto mecanismos, en el marco del trasplante de médula ósea y del trasplante de hígado, respectivamente. Esos procesos se comentan con mayor detalle en el capítulo 6. Los trasplantes de hígado son razonablemente bien tolerados por los receptores, más que los de otros órganos sólidos. Dicho esto, las características morfológicas del hígado son peculiares ante el ataque inmunitario después del trasplante y se merecen un comentario aparte.

Morfología. El daño hepático después del trasplante de médula ósea es la consecuencia de una **enfermedad injerto contra anfitrión** aguda o crónica. En la **enfermedad injerto contra anfitrión aguda**, que se presenta 10-50 días después del trasplante de médula ósea, los linfocitos donantes atacan las células epiteliales del hígado, dando lugar a una hepatitis con necrosis de los hepatocitos y células epiteliales de las vías biliares e inflamación del parénquima y espacios porta. En la **enfermedad injerto contra anfitrión crónica del hígado** (aparece más de 100 días después del trasplante), se aprecia la inflamación del espacio porta, destrucción selectiva del conducto biliar, y finalmente posible fibrosis. Las ramas de la vena porta y de la vena hepática muestran endotelitis, un proceso en el que el infiltrado linfocitario subendotelial levanta el endotelio desde su membrana basal. La colestasis se observa en la enfermedad injerto contra anfitrión tanto aguda como crónica.

En los **trasplantados de hígado, el rechazo agudo** se caracteriza por el infiltrado de una población mixta de células inflamatorias con eosinófilos en los espacios porta y vías biliares y lesión de hepatocito y endotelitis (fig. 18-41). La

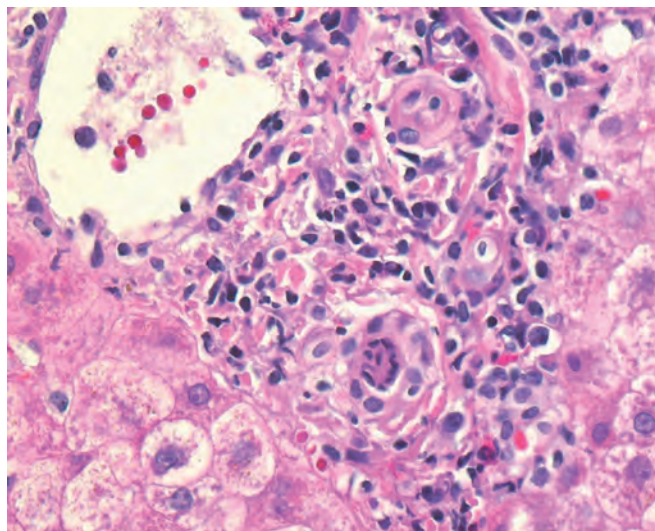


FIGURA 18-41 Hígado trasplantado con rechazo celular agudo. Obsérvese el infiltrado mixto de células inflamatorias con eosinófilos en los espacios porta, daño de conductos biliares y endotelitis.

intensidad del rechazo se clasifica según el esquema BANFF, que es importante para el tratamiento clínico.⁶⁷ Con el rechazo crónico, una reacción crónica de arteritis obliterante grave de arterias de pequeño y gran calibre (arteriopatía) da lugar a cambios isquémicos en el parénquima hepático. También es posible la destrucción progresiva de las vías biliares, por un ataque inmunitario directo o por la obliteración de su aporte arterial, provocando la pérdida del injerto.

Hepatopatía asociada al embarazo

Las enfermedades hepáticas se pueden presentar en mujeres con hepatopatía crónica que se quedan embarazadas, o pueden desarrollarse durante el embarazo en mujeres que no estaban afectadas por una hepatopatía. Se detectan anomalías de las pruebas hepáticas en el 3-5% de las gestaciones.⁶⁸ La hepatitis vírica (VHA, VHB, VHC e incluso VHB + VHD) es la causa más frecuente de ictericia en el embarazo. Aunque estas mujeres requieren un control clínico minucioso, el embarazo no altera específicamente la evolución de la hepatopatía. La única excepción es la infección por el VHE, que, por razones desconocidas, sigue una evolución más grave en las pacientes embarazadas con tasas de mortalidad del 10-20%.

Un subgrupo muy pequeño de mujeres gestantes (0,1%) desarrolla complicaciones hepáticas directamente atribuibles al embarazo: preeclampsia y eclampsia, esteatosis hepática aguda del embarazo y colestasis intrahepática del embarazo. En casos extremos, el desenlace de las dos primeras afecciones es fatal.

PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA

La **preeclampsia** afecta al 3-5% de las gestaciones y se caracteriza por hipertensión, proteinuria, edema periférico, alteraciones de la coagulación y grados variables de coagulación intravascular diseminada en la madre (v. capítulo 22). Cuando se presentan hiperreflexia y

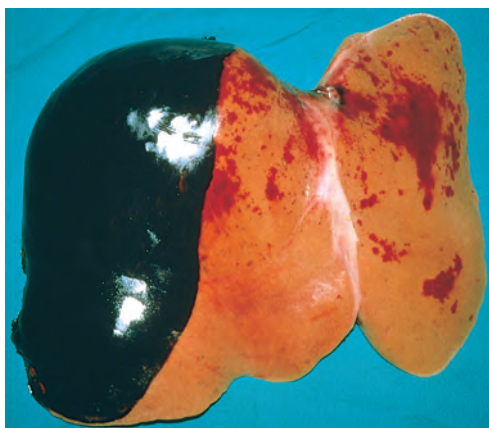


FIGURA 18-42 Eclampsia. Hematoma subcapsular que diseca bajo la cápsula de Glisson en un caso mortal de eclampsia. (Por cortesía del Dr. Brian Blackbourne, Office of the Medical Examiner, San Diego, CA.)

convulsiones, la enfermedad se denomina *eclampsia* y puede poner en peligro la vida de la madre. También es posible que la enfermedad hepática subclínica sea la manifestación primaria de la preeclampsia, dentro de un síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas y plaquetas bajas, lo que se conoce como *síndrome HELLP*.⁶⁹

Morfología. El hígado afectado en la preeclampsia tiene un tamaño normal, un aspecto firme y pálido y presenta pequeños parches rojos debidos a hemorragias. En ocasiones, pueden verse parches amarillos o blancos de infarto isquémico. Microscópicamente, **los sinusoides periportales contienen depósitos de fibrina con hemorragia en el espacio de Disse**, provocando necrosis coagulativa hepatocelular periportal. La sangre a presión puede coalescer y se expande para formar un **hematoma hepático**. **La disección por la sangre bajo la cápsula de Glisson puede provocar la rotura del hígado, un suceso catastrófico** (fig. 18-42). Las pacientes con afectación hepática en la preeclampsia tienen elevación moderada o importante de las aminotransferasas séricas y elevación leve de la bilirrubina sérica. Cuando la disfunción hepática es suficiente para causar una coagulopatía, significa que estamos ante una enfermedad muy avanzada y potencialmente letal. **El tratamiento definitivo de los casos graves exige la terminación del embarazo.** En los casos leves, las pacientes pueden recibir tratamiento conservador. Las mujeres que sobreviven a la preeclampsia, leve o grave, se recuperan sin secuelas.

ESTEATOSIS HEPÁTICA AGUDA DEL EMBARAZO (EHAE)

La EHAE se presenta en un espectro que va desde la disfunción hepática leve o incluso subclínica (evidenciada por la elevación de aminotransferasas séricas) a insuficiencia hepática, coma y muerte. Es una enfermedad rara que afecta a 1 de cada 13.000 partos. Las mujeres afectadas acuden en la última mitad de su embarazo, normalmente en el tercer trimestre. Los síntomas son atribuibles directamente a una insuficiencia hepática incipiente, con hemorragia, náuseas y vómitos, ictericia y coma. En el 20-40% de los casos, los síntomas de presentación son los de la preeclampsia coexistente.

Morfología. El diagnóstico de esteatosis hepática aguda se basa en la identificación en la biopsia de la transformación grasa microvesicular de los hepatocitos característica. En los casos graves puede verse desorganización lobulillar con desprendimiento de hepatocitos, colapso de reticulina e inflamación del espacio porta, lo que dificulta la distinción frente a una hepatitis vírica. El diagnóstico depende de: 1) el elevado índice de sospecha, y 2) de la confirmación de la esteatosis microvesicular mediante tinciones especiales para la grasa (aceite rojo O o Sudán negro) en los cortes de tejido congelado. También se puede usar el microscopio electrónico para demostrar la esteatosis.

Aunque la enfermedad sigue habitualmente un curso leve, las mujeres con EHAE pueden evolucionar en días a una insuficiencia hepática y muerte. *El tratamiento primario de la EHAE es la terminación del embarazo.* La patogenia de la enfermedad es desconocida, pero se ha propuesto una disfunción mitocondrial. En un subgrupo de pacientes, tanto la madre como el padre eran portadores de una deficiencia heterocigótica de la 3-hidroxiacil-coenzima A (CoA) deshidrogenasa mitocondrial de cadena larga. Los fetos con el defecto homocigoto evolucionan favorablemente durante el embarazo pero causan una disfunción hepática en la madre porque los metabolitos 3-hidroxiacil de cadena larga que producen el feto o la placenta se eliminan hacia el torrente circulatorio materno y provocan la toxicidad hepática en ella. Se trata de uno de los pocos casos en los que el feto causa una enfermedad metabólica a la madre.⁷⁰

COLESTASIS INTRAHEPÁTICA DEL EMBARAZO

El inicio del prurito en el tercer trimestre, seguido por el oscurecimiento de la orina y heces claras e ictericia en ocasiones anuncia el desarrollo de este enigmático síndrome. La bilirrubina sérica (principalmente, conjugada) raramente es mayor de 5 mg/dl y la fosfatasa alcalina puede estar ligeramente elevada. La biopsia del hígado muestra una colestasis leve sin necrosis. El estado hormonal alterado del embarazo parece combinarse con los defectos biliares de la secreción de sales biliares o de los metabolitos sulfatados de la progesterona para dar paso a la colestasis. Aunque en general se trata de una afección benigna, la madre corre riesgo de desarrollar litiasis biliar y malabsorción y la incidencia de sufrimiento fetal, feto muerto y prematuridad. Quizás lo más importante a destacar es que el prurito puede ser muy molesto para la madre gestante.

Nódulos y tumores

Las masas hepáticas son objeto de atención por muchos motivos. Pueden causar sensación de plenitud y molestias epigástricas, o se detectan en una exploración física o estudios radiológicos rutinarios por otras indicaciones. Las hiperplasias nodulares no son neoplasias, y el resto de las lesiones que se comentan en esta sección son neoplasias verdaderas.

HIPERPLASIAS NODULARES

Los nódulos hepatocelulares hiperplásicos solitarios o múltiples pueden desarrollarse en un hígado no cirrótico. Dos de esos nódulos, que reciben nombres confusamente superpuestos, son la *hiperplasia*

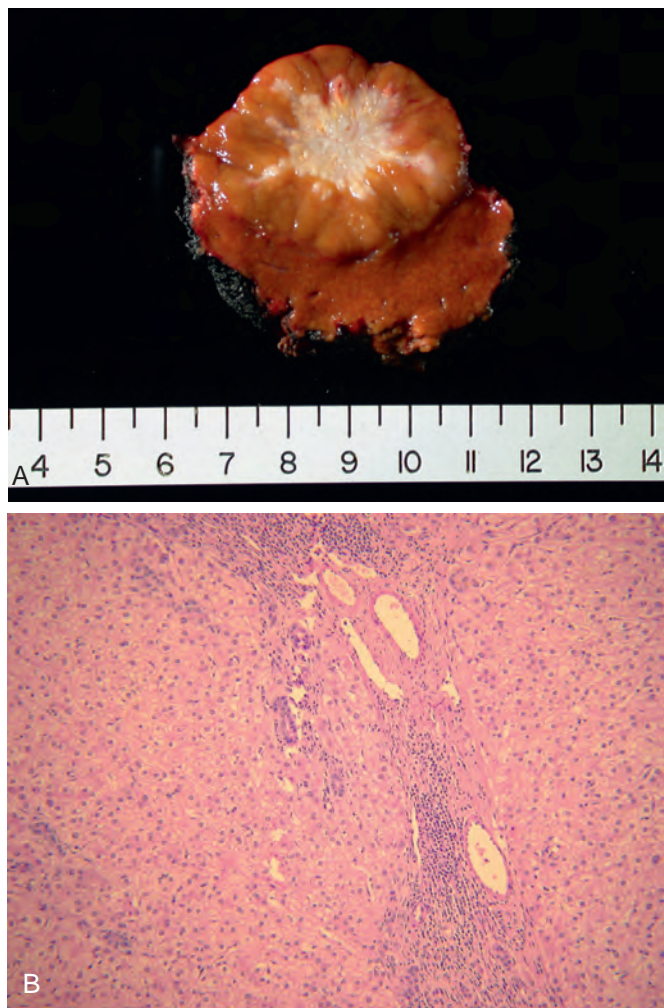


FIGURA 18-43 Hiperplasia nodular focal. **A.** Muestra resecada en la que se reconoce el perfil lobulado y una cicatriz central estrellada. **B.** Microfotografía a bajo aumento que muestra una cicatriz fibrosa amplia con elementos de la arteria hepática y de conductos biliares e inflamación crónica, dentro de un parénquima hepático que carece de la arquitectura sinusoidal normal en placas.

nodular focal y la hiperplasia nodular regenerativa. Al parecer, el factor común en ambos tipos de nódulos son las alteraciones focales o difusas del aporte de sangre hacia el hígado, secundarias a la obliteración de las ramas de la vena porta, y el aumento compensador del aporte de sangre arterial.

Morfología. La **hiperplasia nodular focal** aparece en forma de un nódulo bien delimitado pero mal encapsulado, cuyo tamaño puede alcanzar muchos centímetros de diámetro (fig. 18-43A). Se presenta como una lesión de masa espontánea en un hígado normal, principalmente en un adulto joven o de edad media. La lesión es más clara que el hígado circundante y a veces es amarilla. Típicamente, contiene una cicatriz estrellada deprimida central de color gris o casi blanco, desde la cual se irradian tabiques fibrosos hacia la periferia (fig. 18-43B). La cicatriz central contiene vasos de mayor tamaño, normalmente arteriales, que típicamente muestran hiperplasia fibromuscular con un estrechamiento excéntrico o

concéntrico de la luz. Los tabiques que irradian muestran focos de infiltrados linfocíticos intensos y proliferación exuberante de los conductos biliares siguiendo los bordes del tabique. El parénquima entre los tabiques muestra hepatocitos esencialmente normales, pero con una arquitectura de placa engrosada característica de la regeneración. Se ha culpado al uso a largo plazo de las hormonas anabolizantes o anticonceptivas en el desarrollo de la hiperplasia nodular focal.

La **hiperplasia nodular regenerativa** hace referencia a un hígado totalmente transformado en nódulos casi esféricos en ausencia de fibrosis. Microscópicamente, los hepatocitos de aspecto redondeado están rodeados por bordes de hepatocitos atróficos. La variación de la arquitectura del parénquima se puede pasar por alto con la tinción de H y E y se necesita una tinción con reticulina para apreciar los cambios de la arquitectura hepatocelular. La hiperplasia nodular regenerativa puede facilitar el desarrollo de hipertensión portal y se asocia a enfermedades que afectan al flujo sanguíneo intrahepático, como el trasplante de órganos sólidos (particularmente, renal), trasplante de médula ósea y vasculitis. También se presenta en personas infectadas por el VIH.⁷¹

NEOPLASIAS BENIGNAS

Los **hemangiomas cavernosos**, tumores formados por vasos sanguíneos idénticos a los que se presentan en otros territorios (v. capítulo 11), son los tumores hepáticos benignos más frecuentes. Aparecen como nódulos rojo azulado y blandos, normalmente menores de 2 cm de diámetro, localizados por lo general directamente por debajo de la cápsula. Histológicamente, el tumor consiste en canales vasculares en un lecho de tejido conjuntivo fibroso (fig. 18-44). Su principal significado clínico es que no deben confundirse con tumores metastásicos y no deben estudiarse con biopsias percutáneas ciegas.

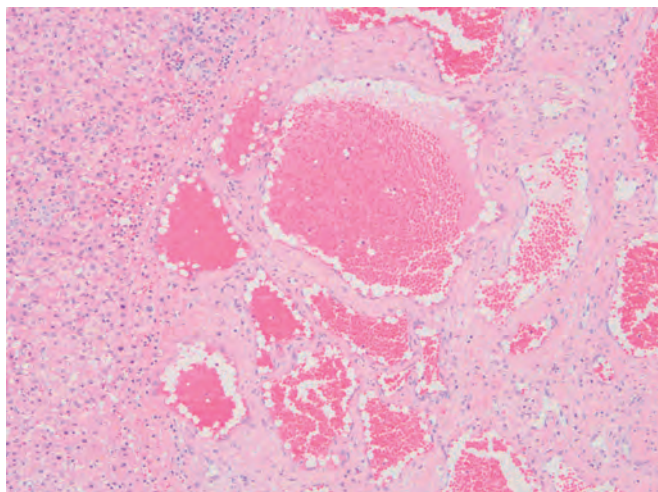


FIGURA 18-44 Hemangioma. La microfotografía muestra los canales vesiculares incluidos en el estroma fibroso.

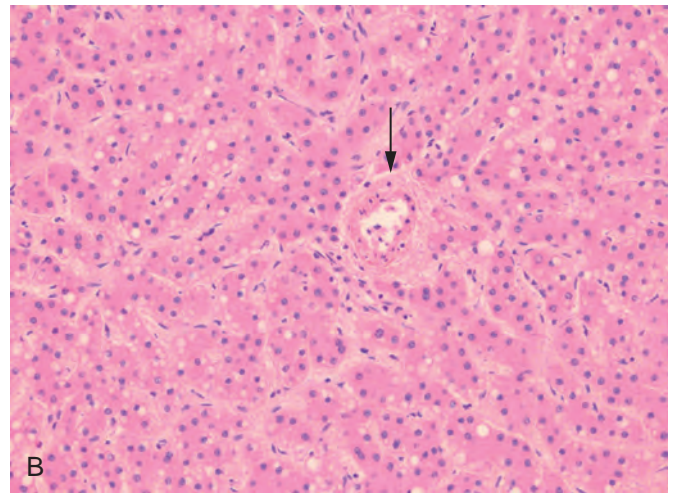
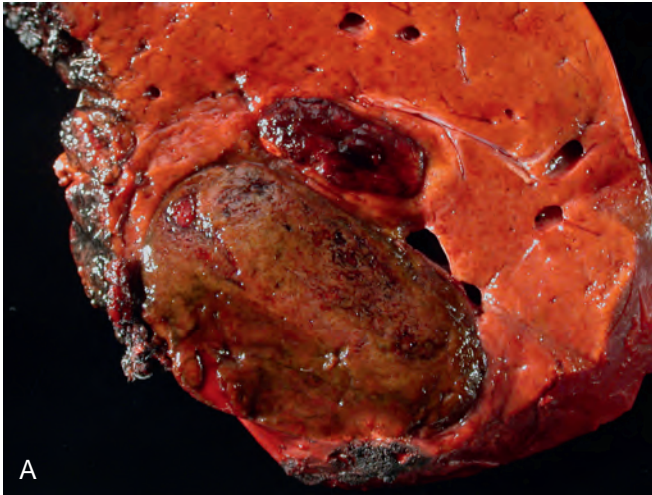


FIGURA 18-45 Adenoma hepático. **A.** Muestra resecada que deja ver una masa péndula originada en el hígado. **B.** Imagen microscópica que muestra cordones de hepatocitos, con aporte vascular arterial (*flecha*) y sin espacios porta.

Adenoma hepático

Las neoplasias benignas que se desarrollan a partir de los hepatocitos se denominan *adenomas hepáticos* o *adenomas de los hepatocitos*. Si bien pueden presentarse en varones, los adenomas hepáticos son más frecuentes en mujeres jóvenes que han usado anticonceptivos orales. Los tumores suelen regresar cuando se acaba el uso de estos medicamentos. La incidencia del adenoma es de 1 de cada 100.000 habitantes. El adenoma hepático tiene trascendencia clínica, por tres motivos: 1) porque cuando se presentan como una masa intrahepática, se pueden confundir con un carcinoma hepatocelular; 2) de peor pronóstico, porque los adenomas subcapsulares tienden a romperse, en particular durante el embarazo (bajo la estimulación de los estrógenos), causando una hemorragia intraperitoneal potencialmente mortal, y 3) porque raramente se pueden transformar en carcinomas, en particular cuando el adenoma surge en un sujeto con glucogenosis y en adenomas con mutaciones del gen de la β -catenina.

Patogenia. Si bien la estimulación hormonal se asocia claramente al desarrollo de un adenoma hepático solitario, se desconoce la causa última. Se han identificado mutaciones de los genes que codifican el factor de transcripción HNF1a y la β -catenina en el 50 y 15% de los adenomas hepáticos, respectivamente.⁷² Se pueden presentar síndromes con múltiples adenomas hepáticos (adenomatosis) en sujetos con diabetes juvenil de inicio en la edad adulta (MODY3), con mutaciones *HNF1*.⁷³

Morfología. Los **adenomas hepáticos** son nódulos pálidos, de color amarillo parduzco y teñidos con bilis con frecuencia, aparecen en cualquier punto de la sustancia hepática, pero a menudo por debajo de la cápsula (fig. 18-45A). Pueden alcanzar los 30 cm de diámetro. Aunque normalmente están bien delimitados, podría no haber encapsulación. Se presenta como una lesión solitaria, pero puede haber múltiples lesiones (adenomatosis). Histológicamente, los adenomas hepáticos están formados por sábanas y cordones de células que se parecen a los hepatocitos normales o que presentan alguna variación en el tamaño de la célula y el núcleo (fig. 18-45B). El abundante glucógeno puede dar lugar a grandes hepatocitos con citoplasma claro. La esteatosis es frecuente. Los

espacios porta están ausentes, en su lugar aparecen vasos arteriales solitarios prominentes y venas de drenaje que se distribuyen por toda la sustancia del tumor.

TUMORES MALIGNOS

Los tumores malignos que se presentan en el hígado pueden ser primarios o metastásicos. La mayor parte de esta sección se refiere a los tumores hepáticos primarios. Los carcinomas primarios del hígado son relativamente infrecuentes en Norteamérica y Europa occidental (0,5-2% de todos los cánceres) pero representan el 20-40% de los cánceres en muchos otros países. La mayoría de los cánceres de hígado primarios se originan en los hepatocitos y se denominan *carcinomas hepatocelulares* (CHC). Mucho menos frecuentes son los carcinomas originados en las vías biliares, o *colangiocarcinomas*. La incidencia de esos dos cánceres está aumentando en EE. UU.

Antes de comenzar el comentario sobre las principales formas de los procesos malignos que afectan al hígado, hay dos formas raras de cáncer de hígado primario que se merecen un comentario: los hepatoblastomas y los angiosarcomas. El *angiosarcoma* del hígado se parece a los que se presentan en otras localizaciones. La forma hepática primaria es interesante porque se asocia a la exposición a cloruro de vinilo, arsénico o dióxido de torio (v. capítulos 9 y 11). El período de latencia después de la exposición al posible carcinógeno puede ser de varias décadas. Esas neoplasias muy agresivas emiten metástasis abundantes y causan la muerte antes de un año. Las principales características del hepatoblastoma se comentan a continuación.

Hepatoblastoma

El hepatoblastoma es el tumor más frecuente en el hígado en la primera infancia. Su incidencia, que está en aumento, se acerca a 1-2 casos por millón de nacimientos.⁷⁴ El tumor es fatal en pocos años sin tratamiento. Se presenta con dos variantes anatómicas:

- El *tipo epitelial*, formado por pequeñas células fetales poligonales o células embrionarias más pequeñas que forman ácinos,

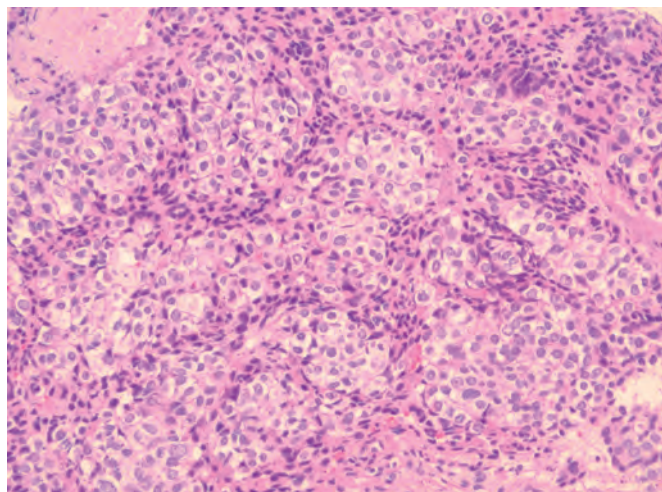


FIGURA 18-46 Hepatoblastoma. La fotografía muestra hepatoblastos proliferativos.

túbulos o estructuras papilares que recuerdan vagamente el desarrollo del hígado (fig. 18-46).

- El tipo *epitelial y mesenquimatoso mixto*, que contiene focos de diferenciación mesenquimatosa que puede consistir en mesénquima, osteoide, cartílago o músculo estriado.

Una característica de los hepatoblastomas es la frecuente activación de la vía de señalización WNT/ β -catenina.⁷⁵ Las anomalías cromosómicas son frecuentes en los hepatoblastomas y el gen FOXG1, un gen regulador de la vía TGF- β , muestra una expresión elevada en algunas subpoblaciones del tumor.⁷⁶ El hepatoblastoma se asocia al síndrome de poliposis adenomatosa familiar y al síndrome de Beckwith-Wiedmann. El tratamiento consiste en quimioterapia y resección quirúrgica completa. El tratamiento ha elevado la supervivencia a 5 años al 80%.

Carcinoma hepatocelular (CHC)

En el mundo se presentan más de 626.000 casos nuevos al año de cáncer de hígado primario, casi todos ellos CHC, y aproximadamente 598.000 pacientes fallecen por este tipo de cáncer cada año,⁷⁷ lo que le convierte en la tercera causa de muerte por cáncer. El 82% de los CHC se presenta en los países en desarrollo con tasas altas de infección crónica por el VHB, como en algunos países del sudeste asiático y de África. El 52% de todos los casos de CHC se presenta en China. En EE. UU. la incidencia del cáncer de hígado ha aumentado en un 25% entre 1993 y 1998, principalmente por la infección crónica por el VHC y el VHB. Existe un claro predominio de varones, con una relación 2,4:1.

Patogenia. Hay varios factores generales relevantes para la patogenia del CHC, que ya fueron comentados en el capítulo 7. Otros relacionados específicamente con el CHC se merecen un comentario a continuación.

Se han establecido cuatro factores etiológicos mayores asociados al CHC: infección vírica crónica (VHB, VHC), alcoholismo crónico, esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y contaminantes alimentarios (principalmente, aflatoxinas). Otros problemas son la tirosinemia, las glucogenosis, la hemocromatosis hereditaria, la esteatosis hepática no alcohólica y la deficiencia de α_1 -antitripsina. Muchos factores, incluidos los factores genéticos, la edad, el sexo, agentes químicos, hormonas y nutrición, interaccionan en el desarrollo del CHC. La enfermedad que

tiene más probabilidades de dar lugar a un CHC es la tirosinemia hereditaria, una enfermedad muy rara en la cual casi el 40% de los pacientes desarrolla un tumor a pesar del control alimentario adecuado.

La patogenia del CHC difiere en poblaciones de alta incidencia y prevalencia del VHB frente a otras poblaciones occidentales de una baja incidencia, en las que son más frecuentes otras hepatopatías crónicas como el alcoholismo, la esteatohepatitis no alcohólica, la infección crónica por el VHC y la hemocromatosis. En las regiones de alta prevalencia la infección por el VHB comienza en la infancia por la transmisión vertical del virus desde las madres infectadas, lo que confiere un aumento de riesgo de desarrollo del CHC en la edad adulta de 200 veces. La cirrosis puede estar ausente hasta en la mitad de esos pacientes y el cáncer se presenta entre los 20 y 40 años de edad. En el mundo occidental, en el que el VHB no es prevalente, la cirrosis se presenta en el 75-90% de los casos de CHC, normalmente en el marco de otras hepatopatías crónicas. Por tanto, la cirrosis parece ser un requisito previo contribuyente a la aparición del CHC en los países occidentales pero puede tener un papel diferente en el CHC que se desarrolla en áreas endémicas. En China y sur de África, donde el VHB es endémico, también puede haber exposición a la aflatoxina, una toxina producida por el hongo *Aspergillus flavus*, que contamina los cacahuets y los cereales. La aflatoxina se une covalentemente al ADN celular y causa una mutación específica en el codón 249 del gen *p53* (v. capítulo 9).

Aunque se desconocen los mecanismos precisos de la carcinogénesis, se ha implicado la participación de varios sucesos. El ciclo repetido de muerte y regeneración celular, como se produce en la hepatitis crónica de cualquier causa, es importante en la patogenia del CHC (v. capítulo 7). Se cree que la acumulación de mutaciones durante los ciclos continuos de división celular puede dañar los mecanismos de reparación del ADN y, finalmente, transformar los hepatocitos. Los cambios preneoplásicos se reconocen morfológicamente por la aparición de displasias en los hepatocitos. La progresión al CHC podría ser consecuencia de mutaciones puntuales en genes celulares concretos como *KRAS* y *p53* y en las expresiones constitutivas de c-MYC, c-MET (receptor para el factor de crecimiento del hepatocito), TGF- α y factor de crecimiento insulinoide 2. Los estudios más recientes de expresión génica global han demostrado que el 50% de los casos de CHC se asocian a la activación de las vías WNT o AKT. Un subgrupo de tumores expresa una elevada proporción de genes presentes en el hígado fetal y en las células progenitoras hepáticas, lo que indica que al menos algunos CHC pueden derivar de las células germinales hepáticas (v. capítulo 3).

El análisis molecular de las células tumorales de los sujetos infectados por el VHB demostró que la mayoría de los nódulos son clonales con respecto al patrón de integración del ADN del VHB, lo que indica que la integración vírica precede o acompaña al episodio transformador. En la carcinogénesis inducida por el VHB no sólo es importante la alteración del genoma celular causada por la integración del virus, sino también el lugar de la integración. Dependiendo de este último, la integración del VHB puede activar protooncogenes que contribuyen a la carcinogénesis. También se ha propuesto que la proteína X del VHB, un activador transcripcional de múltiples genes, podría ser la causa principal de la transformación de la célula. La situación es aún más incierta respecto a los mecanismos de la carcinogénesis por el VHC. El VHC es un virus de ARN que no altera el ADN y que no produce proteínas oncogénicas. No obstante, hay algunos indicios de que las proteínas del núcleo del VHC y la proteína NS5A podrían participar en el desarrollo del CHC.⁷⁸

La vacunación universal de los niños frente al VHB en áreas endémicas disminuye drásticamente la incidencia de infección por el VHB y, probablemente, también la incidencia de CHC. Un programa

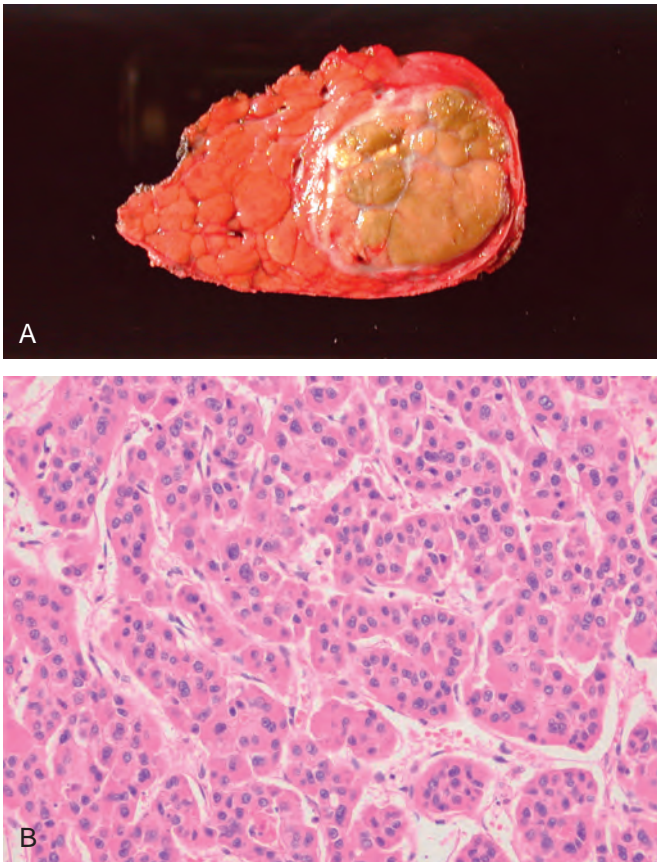


FIGURA 18-47 Carcinoma hepatocelular. **A.** Hígado extraído en una autopsia que muestra una neoplasia unifocal masiva en la que se reemplaza la mayoría del lóbulo hepático derecho en un hígado no cirrótico. Hay un nódulo tumoral satélite directamente adyacente. **B.** Imagen microscópica de una lesión bien diferenciada. Las células tumorales se organizan en nidos, a veces con una luz central.

de este tipo, que comenzó en Taiwán en 1984, ha reducido las tasas de infección por VHB del 10% a menos del 1% en 20 años.⁷⁹

Morfología. En términos macroscópicos, el **CHC** puede aparecer como una masa **unifocal** (normalmente grande) (fig. 18-47A), como masas **multifocales**, nódulos diseminados de tamaño variable, o como un cáncer **infiltrante difuso** que invade una gran parte del hígado e incluso todo él. Los tres patrones pueden causar el aumento de tamaño del hígado, en particular los patrones unifocal grande y multinodular. El tumor infiltrante difuso puede mezclarse imperceptiblemente en un hígado cirrótico de base.

Los CHC son más pálidos que el hígado circundante, y a veces tienen un tinte verde cuando contienen hepatocitos bien diferenciados capaces de segregar bilis. **Todos los patrones de CHC tienen una enorme propensión a la invasión de las estructuras vasculares.** Después aparecen las metástasis intrahepáticas extensas y, en ocasiones, grandes masas largas del tumor, a modo de serpiente, invaden la vena porta (con oclusión de la circulación portal) o la vena cava inferior, extendiéndose incluso hasta llegar al lado derecho del corazón. El CHC se disemina extensamente dentro del hígado mediante el crecimiento evidente por contigüidad y por el

desarrollo de nódulos satélites, que pueden demostrarse por métodos moleculares que se calcularán a partir del tumor original. Las metástasis extrahepáticas se producen principalmente por la invasión vascular, especialmente en el sistema de la vena hepática, pero las metástasis hematógenas, especialmente hacia el pulmón, tienden a presentarse al final de la enfermedad. Las metástasis en los ganglios linfáticos perihiliares, peripancreáticos y paraaórticos por encima y por debajo del diafragma aparecen en menos de la mitad de los casos de CHC que se diseminan fuera del hígado. Si se identifica un CHC con invasión venosa en el hígado explantado en el momento del trasplante de hígado, será la recidiva tumoral probable en el hígado de donante trasplantado.

El CHC puede variar desde lesiones bien diferenciadas a lesiones indiferenciadas muy anaplásicas. En los tumores bien diferenciados y moderadamente diferenciados, las células que se pueden reconocer como originarias en los hepatocitos se distribuyen siguiendo un patrón trabecular (recogiendo las placas de células hepáticas) (fig. 18-47B) o un patrón pseudoglandular acinar. En las formas mal diferenciadas, las células tumorales adoptan un aspecto pleomórfico con numerosas células gigantes anaplásicas, pueden ser pequeñas y completamente indiferenciadas o incluso pueden simular un sarcoma de células fusiformes.

Una variante distintiva del CHC es el **carcinoma fibrolamelar**, que se describió por primera vez en 1956. Esta variante constituye el 5% de los CHC y se presenta en varones y mujeres adultos jóvenes (20-40 años de edad) con igual incidencia. No existe una hepatopatía crónica subyacente y el pronóstico es, en consecuencia, mejor que en el CHC convencional.⁸⁰ La etiología del carcinoma fibrolamelar es desconocida. Se presenta como un único tumor grande y duro, «escirro», con bandas fibrosas que lo atraviesan. En el estudio microscópico, está formado por células poligonales bien diferenciadas que crecen en nidos o cordones y se separan por laminillas paralelas de haces de colágeno denso. Las células tumorales tienen abundante citoplasma eosinófilo y nucléolos prominentes (fig. 18-48).

Características clínicas. Las manifestaciones clínicas del CHC son poco características y en la población occidental se enmascaran con las relacionadas con las subyacentes cirrosis o hepatitis crónica. En áreas de alta incidencia, como el África tropical, los pacientes no tienen historia clínica de hepatopatía, si bien la cirrosis se puede detectar en la autopsia. En ambas poblaciones, la mayoría de los casos tiene un dolor abdominal alto poco definido, malestar, cansancio, pérdida de peso y, a veces, conciencia de una masa abdominal o de plenitud abdominal. En muchos casos, el aumento de tamaño del hígado se puede percibir en la palpación, con una irregularidad o modularidad suficiente que permite distinguirlo de una cirrosis. La ictericia, fiebre y hemorragia digestiva o de varices esofágicas son otros signos menos frecuentes.

La analítica es útil, pero raramente es concluyente. Las concentraciones elevadas de α -fetoproteína sérica se detectan en el 50% de los casos de CHC pero hay resultados falsos positivos en caso de tumores del saco vitelino y muchas otras afecciones o neoplasias, como la cirrosis, la necrosis hepática masiva (con regeneración compensadora de las células hepáticas), hepatitis crónica (especialmente, infección por el VHC), embarazo normal, sufrimiento o

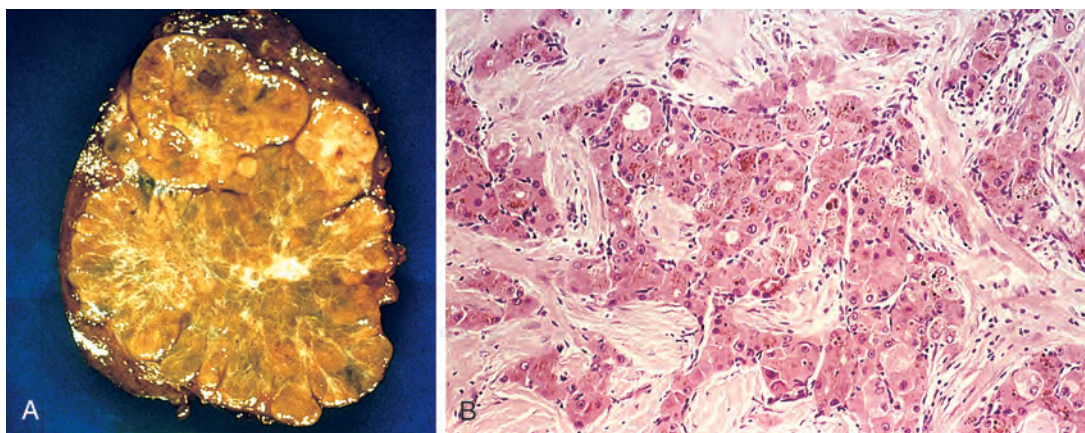


FIGURA 18-48 Carcinoma fibrolamelar. **A.** Muestra resecada que contiene un nódulo bien delimitado en un hígado normal. **B.** La imagen microscópica muestra nidos y cordones de hepatocitos de aspecto maligno separados por haces densos de colágeno.

muerte fetal y defectos del tubo neural como anencefalia y espina bífida. La analítica de α -fetoproteína y otras proteínas (como el antígeno carcinoembrionario en suero) no siempre permite detectar las lesiones pequeñas del CHC. Recientemente, se ha usado la tinción del glipicano 3 para distinguir precozmente entre el CHC y los nódulos displásicos. Los estudios radiológicos son más valiosos para detectar esos tumores pequeños: la ecografía, la angiografía hepática, la tomografía computarizada y la resonancia magnética. El análisis molecular del CHC se está intentando activamente y probablemente nos llevará a una nueva clasificación del CHC que ayudará a determinar las opciones de tratamiento. Como ya se ha mencionado, se han identificado algunas firmas moleculares del CHC.⁸¹

La evolución natural del CHC implica el aumento de tamaño progresivo de la masa primaria hasta que altera gravemente la función hepática o metastatiza, en general primero hacia los pulmones y después hacia otras localizaciones. En conjunto, la muerte se produce por: 1) caquexia; 2) hemorragia gastrointestinal o de las varices esofágicas; 3) insuficiencia hepática con coma hepático o, más raramente, 4) la rotura del tumor con una hemorragia fatal. La supervivencia a 5 años de los tumores grandes es desalentadora, falleciendo la mayoría en los primeros 2 años. Tras la implantación de procedimientos de despistaje y los avances producidos en el estudio radiológico, la detección del CHC menor de 2 cm de diámetro ha aumentado en los países en los que se dispone de estos procedimientos. Esos tumores pequeños se pueden extraer quirúrgicamente con un buen pronóstico. La ablación por radiofrecuencia se usa para el control local de tumores grandes y se puede utilizar la quimioembolización, dependiendo del algoritmo clínico que se ha generalizado.⁸² Los últimos resultados indican que el inhibidor de la cinasa sorafenib puede prolongar la vida de los sujetos con CHC avanzado.⁸³

Colangiocarcinoma (CCA)

El colangiocarcinoma, el segundo tumor maligno hepático en frecuencia después del CHC, es un proceso maligno del árbol biliar que surge de las vías biliares dentro y fuera del hígado.⁸⁴ Es responsable del 7,6% de las muertes por cáncer en todo el mundo y el 3% de las muertes por cáncer en EE. UU. La prevalencia de la enfermedad en ese país es variable, siendo mayor en hispanos (1,22 casos por 100.000 habitantes) y menor en afroamericanos (0,17-0,5 por 100.000). Los factores de riesgo del desarrollo del CCA incluyen la colangitis esclerosante primaria (CEP), enfermedades fibropoliquis-

ticas congénitas del árbol biliar (en particular, la enfermedad de Caroli y los quistes de colédoco, que se comentan más adelante), la infección por el VHC y la exposición previa al dióxido de torio (utilizado antes en el estudio radiológico de las vías biliares). La mayoría de los colangiocarcinomas del mundo occidental surge sin antecedentes de estas enfermedades. En el sudeste asiático, donde las tasas de incidencia son mayores, el riesgo más importante es la infección crónica de las vías biliares por el trematodo hepático *Opisthorchis sinensis* y sus congéneres. Según su localización, los CCA se clasifican como intra- y extrahepáticos. El 80-90% de los tumores son extrahepáticos, aunque la incidencia de las formas intrahepáticas ha aumentado en las dos últimas décadas en EE. UU., Europa occidental y Japón, mientras que la incidencia del CCA extrahepático se ha mantenido constante. Las formas extrahepáticas comprenden tumores perihiliares conocidos como *tumores de Klatskin*, que se localizan en la unión entre los conductos hepáticos derecho e izquierdo dando lugar a los tumores del conducto hepático común y de las vías biliares distales. Un subgrupo de los tumores distales surge en la inmediata vecindad de la ampolla de Vater. Los tumores de esta región también comprenden el adenocarcinoma de la mucosa duodenal y el carcinoma de páncreas (que se comentan en los capítulos 17 y 19, respectivamente). Colectivamente se denominan *carcinomas periampolares*.

El 50-60% de todos los CCA son tumores perihiliares (de Klatskin), el 20-30% son tumores distales y el 10% son intrahepáticos. En cualquier caso, el pronóstico es desalentador, con supervivencias del 15% a los dos años del diagnóstico. La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la muerte por CCA intrahepático es de meses, incluso después de la cirugía. Los CCA intrahepáticos no suelen detectarse hasta etapas avanzadas de su evolución, y llegan a la consulta por la obstrucción del flujo biliar o por una masa sintomática en el hígado. Por el contrario, los tumores hiliares y distales se presentan con síntomas de obstrucción biliar, colangitis y dolor en el cuadrante superior derecho.

Morfología. Los CCA extrahepáticos son lesiones pequeñas en el momento del diagnóstico. La mayoría aparece como nódulos firmes de color gris en el interior de la pared de una vía biliar. Algunos pueden ser lesiones infiltrantes difusas, otros son lesiones polipoides papilares. La mayoría son adenocarcinomas que pueden segregar o no mucina. Con

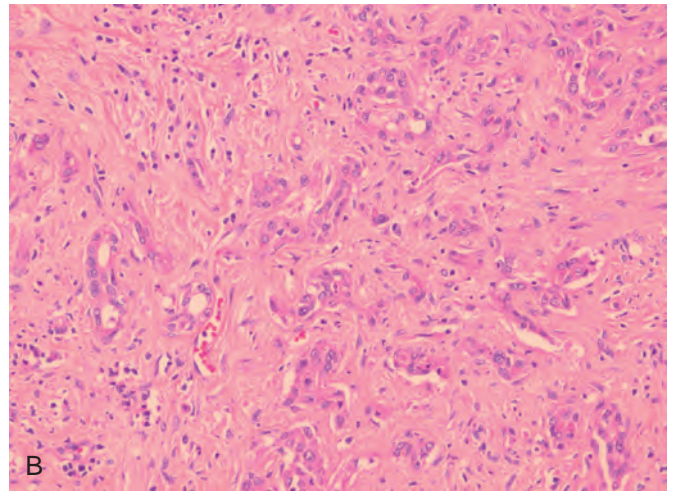
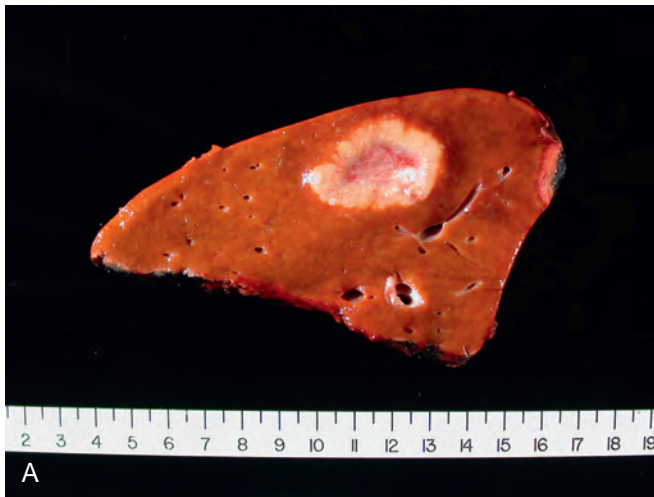


FIGURA 18-49 Colangiocarcinoma. **A.** Hígado extraído en una autopsia que muestra una neoplasia masiva en el lóbulo hepático derecho e innumerables metástasis que invaden todo el hígado. **B.** Imagen microscópica que muestra estructuras glandulares tubulares incluidas en un estroma esclerótico denso.

menor frecuencia, presentan características epidermoides. En su mayor parte, el estroma fibroso abundante acompaña la proliferación epitelial. Los tumores de Klatzkin tienen un crecimiento más lento que otros CCA, mostrando fibrosis prominente y con metástasis a distancia infrecuentes.

Los **CCA intrahepáticos** aparecen en el hígado no cirrótico y pueden seguir el sistema portal intrahepático hasta crear una masa tumoral arbórea dentro de una porción del hígado. También puede desarrollarse a modo de nódulo tumoral masivo. En cualquier caso, la invasión vascular y la propagación siguiendo los linfáticos portales puede ser una característica prominente, dando lugar a metástasis intrahepáticas extensas (fig. 18-49A). En el microscopio, los CCA se parecen a los adenocarcinomas que surgen en otras partes del cuerpo y pueden presentar toda la gama de variaciones morfológicas. La mayoría son adenocarcinomas esclerosantes bien o moderadamente diferenciados con estructuras glandulares y tubulares claramente definidas, recubiertas por células epiteliales cuboidales o cilíndricas bajas (fig. 18-49B). Esas neoplasias son intensamente desmoplásicas, con estroma de colágeno denso separando los elementos glandulares. En consecuencia, la sustancia tumoral es muy firme y de aspecto arenoso. Las metástasis en ganglios linfáticos y las metástasis hematógenas en pulmones, hueso (principalmente, vértebras), suprarrenales, cerebro y otros lugares se encuentran en la autopsia en el 50% de los casos. Hay variantes mixtas, en las cuales se aprecian elementos del CHC y del CCA. Se reconocen tres formas: 1) masas tumorales independientes de CHC y CCA dentro del mismo hígado; 2) «tumores por colisión», en los cuales las masas tumorales de CHC y CCA se entremezclan en una interfase identificable, y 3) tumores en los cuales los elementos del CHC y del CCA están íntimamente mezclados en el estudio con el microscopio. Esos «tumores mixtos» son infrecuentes, pero un estudio minucioso de los CCA con el microscopio puede revelar pequeños focos de diferenciación hepatocelular. El CHC-CCA se puede generar a partir de una célula precursora bipotencial común (células ovoides, capítulo 3), capaces de producir

tanto hepatocitos como células epiteliales de las vías biliares (colangiocitos).

Patogenia. Varias vías de señalización, algunas de las cuales se mencionan aquí, parecen implicadas en la patogenia del CCA. Entre ellas se encuentran la sobreexpresión de la IL-6 que conduce a la activación del AKT y las proteínas MCL-1 antiapoptóticas. También aumenta en los CCA la expresión de COX-2, ERB-2 y c-MET. La expresión de KRAS está aumentada en el 20-100% de los casos en los distintos estudios, y la expresión del p53 está disminuida en el 40%. Otras posibilidades se refieren a la amplificación de los receptores del factor de crecimiento epidérmico y a la disminución de la expresión del regulador del ciclo celular y del supresor tumoral p16/ink4A. Además del diagnóstico citológico, se están empezando a usar la hibridación *in situ* con fluorescencia usando sondas específicas para los receptores del factor de crecimiento epidérmico y el análisis de imágenes digitales permiten determinar la ploidía y mejorar la exactitud diagnóstica. La cirugía, cuando es posible, es el único tratamiento que es potencialmente curativo.

TUMORES METASTÁSICOS

La afectación del hígado por un proceso maligno metastásico es mucho más frecuente que la neoplasia hepática primaria. El hígado y los pulmones comparten el dudoso honor de ser los órganos viscerales que están implicados con mayor frecuencia en la diseminación metastásica de los cánceres. Aunque las fuentes principales de metástasis hepáticas son el colon, la mama, el pulmón y el páncreas, cualquier cáncer situado en cualquier parte del cuerpo se puede diseminar hacia el hígado, incluidos las leucemias, los melanomas y los linfomas. Lo normal es encontrar varios nódulos metastásicos que, a menudo, causan una importante hepatomegalia y pueden reemplazar más del 80% del parénquima hepático existente. El peso del hígado puede superar varios kilos. Las metástasis también pueden aparecer como un nódulo solitario, en cuyo caso se podría reseccionar en la cirugía. Los nódulos metastásicos tienden a crecer más de lo que les permite su aporte

sanguíneo, con necrosis central y umbilicación cuando se ven desde la superficie del hígado. Siempre resulta sorprendente la cantidad de afectación metastásica que se puede presentar en ausencia de signos clínicos o analíticos de insuficiencia hepática funcional.

VÍAS BILIARES

Los problemas de las vías biliares afectan a una porción significativa de la población mundial. Más del 95% de la enfermedad de las vías biliares se atribuye a la colelitiasis (litiasis biliar). En EE. UU., la litiasis biliar afecta a 20 millones de personas y se realizan cada año más de 700.000 colecistectomías con un coste aproximado de 6.000 millones de dólares.

El hígado segrega hasta un litro de bilis cada día. Entre las comidas, la bilis se almacena en la vesícula biliar, donde se concentra. La vesícula biliar del adulto tiene una capacidad de 50 ml. Este órgano no es esencial para la función biliar, ya que los pacientes no padecen indigestión o malabsorción de grasa después de la colecistectomía.

Anomalías congénitas

La vesícula biliar puede estar *ausente congénitamente* o puede haber una *duplicación* con conductos císticos conjuntos o independientes. Un tabique longitudinal o transversal puede crear una *vesícula biliar bilobulada*. Puede verse una *localización aberrante* de la vesícula en el 5-10% de la población, principalmente embebida parcial o completamente en la sustancia del hígado. Un *fondo plegado* es la anomalía más frecuente, que crea un aspecto de *gorro frigio* (fig. 18-50). También puede verse la *agenesia* de todas o parte de las vías biliares hepáticas o comunes y el estrechamiento *hipoplásico* de los canales biliares («atresia de vías biliares» verdadera).



FIGURA 18-50 Gorro frigio de la vesícula biliar. El fondo está plegado hacia dentro.

A menudo, el único signo clínico revelador es la hepatomegalia, a veces con modularidad del borde libre. No obstante, si se produce la destrucción masiva de la sustancia hepática o una obstrucción directa de las vías biliares mayores, puede haber ictericia y desviaciones anormales de las enzimas hepáticas.



Trastornos de la vesícula biliar

COLELITIASIS (LITIASIS BILIAR)

La litiasis biliar afecta al 10-20% de la población adulta en los países desarrollados. Se estima que más de 20 millones de personas tienen litiasis biliar en EE. UU., lo que podría suponer un peso entre 25 y 50 toneladas! La inmensa mayoría de las litiasis biliares (>80%) son «silentes» y la mayoría de los casos no tienen dolor biliar u otras complicaciones durante décadas. Hay dos tipos principales de litiasis biliar. En Occidente, el 90% de los casos corresponden a *cálculos de colesterol*, que contienen más de un 50% de colesterol monohidrato cristalino. El resto son *cálculos pigmentados* compuestos predominantemente de sales cálcicas de bilirrubina.⁸⁵

Prevalencia y factores de riesgo. Algunas poblaciones son más propensas que otras a desarrollar litiasis biliar. Los principales factores de riesgo se mencionan en la tabla 18-9 y se comentan a continuación.

La litiasis biliar de colesterol es más prevalente en EE. UU. y en la Europa occidental y más infrecuente en los países en desarrollo. Las tasas de prevalencia de la litiasis biliar por colesterol se acercan al 75% en los nativos americanos de los grupos pima, hopi y navajo. Las piedras pigmentadas son raras en esas poblaciones. La litiasis biliar pigmentada, el tipo predominante de litiasis biliar en poblaciones no occidentales, surge principalmente en el marco de infecciones bacterianas del árbol biliar y en infestaciones parasitarias.

Los factores de riesgo asociados con mayor frecuencia al desarrollo de piedras de colesterol son:

- **Edad y sexo.** La prevalencia de la litiasis biliar de colesterol aumenta a lo largo de la vida. En EE. UU., menos del 5-6% de las personas menores de 40 años tiene piedras, al contrario de lo que sucede en el 25-30% de los mayores de 80 años. La prevalencia en las mujeres de raza blanca es dos veces mayor que en los varones. Con el envejecimiento, y dependiendo del sexo, la hipersecreción de colesterol biliar parece tener un papel importante. En las poblaciones que envejecen se observa un aumento de casos con litiasis biliar en relación con el síndrome metabólico y la obesidad.
- **Factores ambientales.** La influencia estrógena, incluidos los anticonceptivos orales y el embarazo, aumenta la expresión de los receptores hepáticos de lipoproteínas y estimula la actividad de la HMG-CoA en el hígado, potenciando tanto la captación como la biosíntesis del colesterol, respectivamente. El clofibrato, que se usa para reducir el colesterol sanguíneo, aumenta la actividad de la HMG-CoA reductasa hepática y disminuye la conversión de

TABLA 18-9 Factores de riesgo de litiasis biliar

PIEDRAS DE COLESTEROL

Demografía: personas procedentes del norte de Europa, norte y sur de América, nativos americanos, mexicanos americanos
 Edad avanzada
 Hormonas sexuales femeninas
 Sexo femenino
 Anticonceptivos orales
 Embarazo
 Obesidad y síndrome metabólico
 Reducción de peso rápida
 Estasis de la vesícula biliar
 Trastornos congénitos del metabolismo de ácidos biliares
 Síndromes con hiperlipidemia

PIEDRAS PIGMENTADAS

Demografía: asiáticos más que occidentales, área rural más que urbana
 Síndromes hemolíticos crónicos
 Infección biliar
 Trastornos digestivos, enfermedad ileal (p. ej., enfermedad de Crohn), resección o derivación ileal, fibrosis quística con insuficiencia pancreática

colesterol a ácidos biliares al reducir la actividad de la colesterol 7- α -hidroxilasa. El resultado neto de esas influencias es un exceso de la secreción biliar de colesterol. La obesidad y la pérdida rápida de peso también se asocian al aumento de la secreción biliar de colesterol.

- **Trastornos adquiridos.** El estasis de la vesícula biliar, neurógeno u hormonal, favorece un entorno local que es favorable a la formación de litiasis de colesterol y de pigmentos.
- **Factores hereditarios.** Se han hecho grandes avances recientemente para identificar los factores de susceptibilidad de la litiasis biliar de colesterol. Esos estudios se han centrado en los genes que codifican las proteínas de los hepatocitos que transportan los lípidos biliares, que se conocen como transportadores del casete de unión del ATP (ABC). En particular, una variante frecuente del heterodímero proteico codificado por los genes *ABCG5* y *ABG2* que participa en la secreción biliar de colesterol confiere un riesgo genético alto para el desarrollo de la litiasis biliar de colesterol. La variante se conoce como D19H y se cree que podría contribuir en el 8-11% del riesgo de formación de litiasis biliar de colesterol. (Las razones de posibilidades son de 2-3 para los portadores heterocigotos de D19H y de 7 para los portadores homocigotos). Las personas con la variante D19H absorben menos colesterol pero absorbe más, lo que indica que los inhibidores de la HMG-CoA (estatinas) podrían reducir el riesgo de formación de litiasis biliar en esos sujetos.

Patogenia de la litiasis de colesterol. El colesterol se hace soluble en la bilis agregando las sales biliares y lecitinas hidrosolubles, ambas con acción detergente. Cuando las concentraciones de colesterol superan a la capacidad solubilizadora de la bilis (sopresaturación), el colesterol ya no puede mantenerse dispersado y forma núcleos dentro de los cristales sólidos de colesterol monohidrato. La formación de las piedras de colesterol implica la participación de cuatro situaciones simultáneas (fig. 18-51): 1) la bilis debe estar sopresaturada con colesterol; 2) la hipomotilidad de la vesícula biliar favorece la nucleación; 3) se acelera la nucleación de colesterol, y 4) la hipersecreción de moco en la vesícula biliar

atrapa los cristales nucleados, provocando su agregación en las piedras.

Patogenia de las piedras de pigmentos. La litiasis biliar pigmentada consiste en un complejo de mezclas de sales de calcio insolubles anormales de bilirrubina no conjugada junto a sales de calcio inorgánicas. Los trastornos que se asocian a niveles altos de bilirrubina no conjugada en la bilis, como los síndromes hemolíticos, la disfunción ileal grave (o una derivación) y la contaminación bacteriana del árbol biliar, aumentan el riesgo de desarrollar piedras de pigmentos. La bilirrubina no conjugada es normalmente un componente menor de la bilis, pero aumenta cuando la infección de las vías biliares provoca la liberación de las β -glucuronidasas bacterianas, que hidrolizan los glucurónidos de bilirrubina. Por tanto, la infección de las vías biliares con *Escherichia coli*, *Ascaris lumbricoides* o el trematodo hepático *O. sinensis*, aumenta la probabilidad de formación de piedras pigmentadas. En los síndromes hemolíticos aumenta la secreción de la bilirrubina conjugada en la bilis. No obstante, como el 1% de

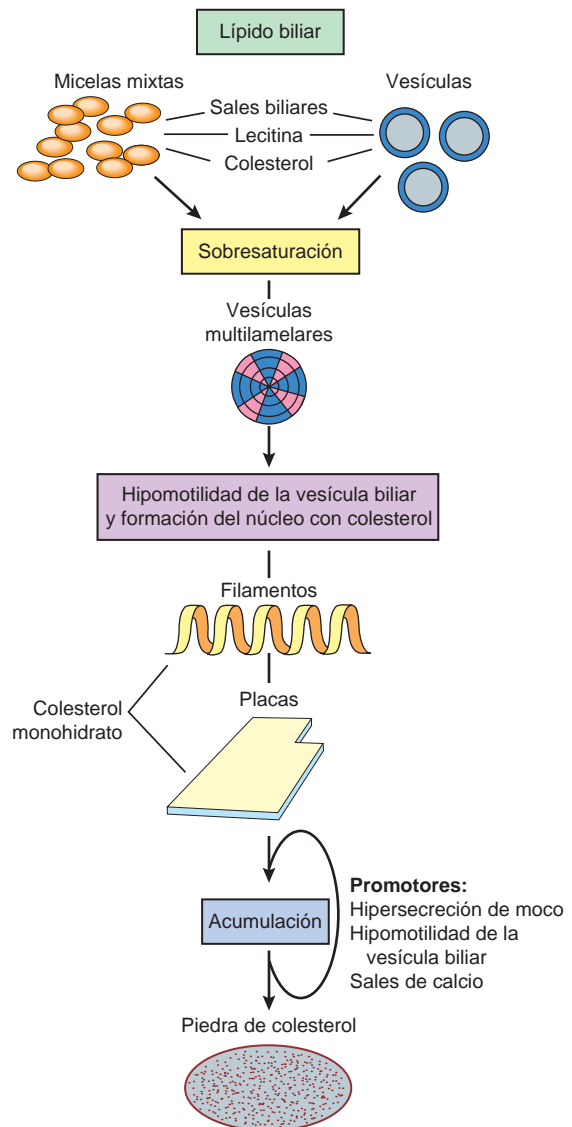


FIGURA 18-51 Los cuatro factores que contribuyen a la colelitiasis: sobresaturación, hipomotilidad de la vesícula biliar, núcleo con cristales y acumulación sobre la capa mucosa de la vesícula biliar.



FIGURA 18-52 Litiasis biliar de colesterol. La manipulación mecánica durante la colecistectomía laparoscópica ha provocado la fragmentación de varios cálculos de colesterol, mostrando un interior pigmentado por los pigmentos biliares atrapados. La mucosa de la vesícula biliar está enrojecida e irregular como consecuencia de la colecistitis crónica coexistente.

los glucurónidos de bilirrubina se desconjuga en el árbol biliar, las grandes cantidades de bilirrubina no conjugada producidas superan su solubilidad.

Morfología. Los **cálculos de colesterol** surgen exclusivamente en la vesícula biliar y están formados por colesterol, en una cantidad que varía del 100% puro (que es raro) hasta el 50%. Los **cálculos puros de colesterol** son de color amarillo claro, redondeados u ovalados y tienen una superficie externa finamente granular y dura (fig. 18-52), que en el corte revela una empalizada cristalina brillante en radios. Al aumentar las proporciones de carbonato cálcico, fosfatos y bilirrubina, las piedras muestran cambios de color y pueden ser laminares, y entre blancas, grises y negras. Lo más frecuente es encontrar piedras múltiples que pueden llegar a varios centímetros de diámetro. Más raramente hay una sola piedra más grande que puede llenar prácticamente todo el fondo. Las superficies de varias piedras pueden estar redondeadas o afacetadas por su estrecha aposición. Los **cálculos formados principalmente por colesterol son radiolúcidos**. En el 10-20% de los cálculos de colesterol se encuentra suficiente carbonato cálcico para hacerlas **radioopacas**.

Los **cálculos de pigmentos** se clasifican genéricamente como «negros» y «marrones». En general, los primeros se encuentran en la bilis estéril de la vesícula biliar y los segundos aparecen en las vías biliares intra- o extrahepáticas infectadas. Los cálculos «negros» contienen polímeros oxidados de sales de calcio de bilirrubina no conjugada, pequeñas cantidades de carbonato cálcico, fosfato cálcico y glucoproteína mucina y algunos cristales de colesterol monohidrato. Los cálculos «marrones» contienen sales de calcio puras de bilirrubina no conjugada, glucoproteína mucina, una fracción sustancial de colesterol y sales cálcicas de palmitato y estearato. Los cálculos negros raramente

superan 1,5 cm de diámetro, y casi invariablemente están presentes en un gran número (con una relación inversa entre el tamaño y el número; fig. 18-53) y se desmoronan al tacto. Sus bordes son normalmente espiculados y amoldados. Los cálculos marrones tienden a ser laminados y suaves y pueden tener una consistencia de jabón o grasa. Debido al contenido de carbonatos cálcicos y fosfatos, **el 50-75% de los cálculos negros son radioopacos**. Los marrones, que contienen jabones de calcio, son radiolúcidos. Las glucoproteínas de mucina constituyen el soporte y el cemento entre las partículas de todos los cálculos, ya sean de pigmentos o de colesterol.

Características clínicas. La litiasis biliar puede estar presente durante décadas antes de que se desarrollen los síntomas, y el 70-80% de los casos se mantienen asintomáticos a lo largo de sus vidas. Se calcula que los pacientes asintomáticos pasan a ser sintomáticos con una tasa del 1-4% anual y el riesgo disminuye con el tiempo. Entre los síntomas, destaca el *dolor biliar* que tiende a ser atroz y constante o «cólico» (espasmódico), como consecuencia de la naturaleza obstructiva de la litiasis biliar en el árbol biliar y quizás en la propia vesícula biliar. La inflamación de la vesícula biliar (colecistitis, que se comenta a continuación), junto a las piedras, también genera dolor. Las complicaciones más graves son empiema, perforación, fistulas, inflamación del árbol biliar (colangitis) y la colestasis obstructiva o pancreatitis con los problemas que todo ello conlleva. Cuanto mayores sean los cálculos, menos probable es que entren en los conductos cístico o común para producir una obstrucción. Las piedras más pequeñas, o «gravilla», son las más peligrosas. En ocasiones, una piedra grande puede erosionar directamente un asa adyacente de intestino delgado, generando la obstrucción intestinal («íleo biliar» o síndrome de Bouveret). Lo más importante es el *aumento de riesgo relativo de carcinoma* de la vesícula biliar, que se comenta más adelante.



FIGURA 18-53 Litiasis biliar pigmentada. Se observan varios cálculos negros facetedados en esta vesícula biliar de aspecto normal, de un paciente con prótesis mecánica de la válvula mitral que provocaba hemólisis intra-vascular crónica.

COLECISTITIS

La inflamación de la vesícula biliar puede ser aguda, crónica o aguda superpuesta a una crónica. Casi siempre se presenta asociada a la litiasis biliar. En EE. UU. la colecistitis es una de las indicaciones más frecuentes de cirugía abdominal. Su distribución epidemiológica es paralela a la de la litiasis biliar.

Colecistitis aguda

*La colecistitis litíásica aguda es una inflamación aguda de la vesícula biliar, precipitada en el 90% de las ocasiones por la obstrucción del cuello o el conducto cístico.*⁸⁶ Es la complicación principal de la litiasis biliar y la razón más frecuente para una colecistectomía de urgencia. La colecistitis sin litiasis biliar se denomina colecistitis alitiásica y se presenta en los pacientes más graves y aparece en el 10% de los pacientes con colecistitis.⁸⁷

Patogenia. La *colecistitis litíásica* es consecuencia de la irritación química e inflamación de la vesícula biliar obstruida. La acción de las fosfolipasas de la mucosa hidroliza las lecitinas lumenales para formar lisolecitinas. La capa de moco de glucoproteínas, que normalmente es protectora, está alterada y deja expuesto el epitelio de la mucosa a la acción detergente directa de las sales biliares. Las prostaglandinas liberadas dentro de la pared de la vesícula biliar distendida contribuyen a la inflamación de la mucosa y la pared. Aparecen alteraciones de la motilidad de la vesícula biliar. La distensión y el aumento de la presión intraluminal comprometen el flujo sanguíneo hacia la mucosa. *Esos episodios se producen en ausencia de infección bacteriana* y la contaminación bacteriana aparece sólo en fases posteriores de la evolución. La colecistitis litíásica aguda es frecuente en los pacientes diabéticos que tienen litiasis biliar sintomática.

La *colecistitis alitiásica aguda* parece ser el resultado de una isquemia. La arteria cística es una arteria terminal, esencialmente sin circulación colateral. Los factores contribuyentes consisten en inflamación y edema de la pared, que comprometen el flujo sanguíneo, provocan la estasis de la vesícula biliar y la acumulación de los microcristales de colesterol (arenillas biliares), bilis viscosa y moco en la vesícula biliar, causando la obstrucción del conducto cístico en ausencia de formación franca de piedras. Se presenta en pacientes que han sido hospitalizados por problemas no relacionados. Los factores de riesgo de la colecistitis alitiásica aguda son: 1) la sepsis con hipotensión y fracaso orgánico multisistémico; 2) inmunosupresión; 3) traumatismo mayor y quemaduras; 4) diabetes mellitus, y 5) infecciones.

Morfología. En la *colecistitis aguda*, la vesícula biliar está normalmente aumentada de tamaño y tensa y puede adoptar un color rojo brillante o moteado, o violáceo o verde negro, debido a las hemorragias subserosas. La serosa muestra capas de fibrina y en los casos graves, un exudado coagulado claramente supurativo. No existen diferencias morfológicas específicas entre la colecistitis aguda alitiásica o litíásica, excepto por la ausencia macroscópica de cálculos en la forma alitiásica. En la colecistitis litíásica el cálculo que causa la obstrucción se encuentra en el cuello de la vesícula biliar o el conducto cístico. La luz de la vesícula biliar contiene uno o más cálculos y está llena de una bilis turbia o grumosa que contiene grandes cantidades de fibrina, pus y hemorragia.

Cuando el exudado que contiene es prácticamente pus puro, la situación se denomina **empiema de la vesícula biliar**. En los casos leves, la pared de la vesícula biliar está engrosada, edematosa e hiperémica. En los casos más graves se transforma en un órgano necrótico verde negruzco en lo que se denomina **colecistitis gangrenosa**, con perforaciones pequeñas o más grandes. La invasión de microorganismos formadores de gas, principalmente clostridios y coliformes, causa una colecistitis aguda «enfisematosa». Las reacciones inflamatorias no son histológicamente distintivas y muestran los patrones habituales de la inflamación aguda.

Características clínicas. El ataque de colecistitis aguda comienza con dolor progresivo en el cuadrante superior derecho o epigastrio, asociado con frecuencia a febrícula, anorexia, taquicardia, sudoración, náuseas y vómitos. La mayoría de los pacientes no tiene ictericia, la presencia de hiperbilirrubinemia indica la obstrucción del conducto biliar común. La leucocitosis leve o moderada se puede acompañar de elevaciones leves de la fosfatasa alcalina sérica.

Los sujetos con colecistitis litíásica aguda tienen normalmente, aunque no siempre, episodios previos de dolor. *La colecistitis alitiásica aguda puede aparecer de una forma súbita muy marcada y constituye una urgencia médica, o se puede presentar con síntomas leves que se resuelven sin intervención médica.* En ausencia de asistencia médica, la crisis remite en 7-10 días, con frecuencia en 24 h. Sin embargo, hasta el 25% de los pacientes desarrolla progresivamente síntomas cada vez más graves que requieren una intervención quirúrgica inmediata. La recaída es frecuente en los pacientes que se recuperan.

Los síntomas clínicos de colecistitis alitiásica aguda tienden a ser más insidiosos, ya que están ocultos tras las afecciones subyacentes que precipitan las crisis. Una proporción mayor de pacientes no tiene síntomas relacionados con la vesícula biliar, por lo que el diagnóstico se basa en un alto índice de sospecha. En el paciente grave, el reconocimiento precoz de la afección es crucial porque el fracaso casi siempre desemboca en un desenlace fatal. Como resultado del retraso en el diagnóstico o por la propia enfermedad, la incidencia de gangrena y perforación es mucho mayor en la colecistitis alitiásica que en la litíásica. En casos raros, la infección bacteriana primaria puede dar lugar a una colecistitis alitiásica aguda, por agentes como *Salmonella typhi* y estafilococos. Una forma más indolente de colecistitis alitiásica aguda aparece en los pacientes ambulatorios en el marco de una vasculitis sistémica, aterosclerosis isquémica grave del anciano, pacientes con sida e infección de las vías biliares.

Colecistitis crónica

La colecistitis crónica puede ser una secuela de las crisis repetidas de colecistitis aguda leve o grave, pero en muchos casos se desarrolla en ausencia, aparentemente, de crisis anteriores. Dado que se asocia a *colelitiasis en más del 90% de los casos*, las poblaciones de pacientes son las mismas que en la litiasis biliar. La evolución de la colecistitis crónica es dudosa, ya que no está claro que la litiasis biliar tenga un papel directo en el inicio de la inflamación o en el desarrollo del dolor, en particular porque la colecistitis alitiásica crónica muestra síntomas e histología similares a los de la forma litíásica. Por el contrario, la supersaturación de la bilis predispone a la inflamación crónica y, en la mayoría de los casos, a la formación de piedras. Los microorganismos, normalmente *E. coli* y enterococos, se pueden

cultivar en la bilis en un tercio de los casos. A diferencia de la colecistitis litiasica aguda, la obstrucción del flujo de la vesícula biliar no es un requisito previo, pero los síntomas de la colecistitis crónica litiasica son similares a los de la forma aguda y varían desde un *cólico biliar* a *dolor indolente en el cuadrante superior derecho* y *molestias epigástricas*. La mayor parte de las vesículas biliares extraídas en la cirugía programada de la vesícula biliar muestra características de colecistitis crónica, por lo que se podría concluir que los síntomas biliares surgen después de un largo plazo de coexistencia de la litiasis biliar y una inflamación de bajo grado.

Morfología. Los cambios morfológicos que se producen en la colecistitis crónica son muy variables y, en ocasiones, mínimos. La serosa es lisa y brillante, pero puede ser mate por la fibrosis de la subserosa. Las adherencias fibrosas densas pueden persistir como secuelas de la inflamación aguda preexistente. Al corte se observa una pared con engrosamiento variable y un aspecto opaco, gris blanquecino. En los casos no complicados la luz contiene una bilis mucoides transparente de color verde o amarillo, normalmente con piedras (fig. 18-54). La mucosa está preservada.

En el estudio histológico, el grado de inflamación es variable. En los casos más leves, sólo se encuentran linfocitos dispersos, células plasmáticas y macrófagos en la mucosa y en el tejido fibroso subseroso. En los casos más avanzados hay una importante fibrosis subepitelial y subserosa, que se acompaña por un infiltrado celular mononuclear. La proliferación reactiva de la mucosa y la fusión de sus pliegues dan lugar a criptas enterradas de epitelio dentro de la pared de la vesícula biliar. Las excrecencias de la mucosa epitelial a través de la pared (**senos de Rokitsansky-Aschoff**) pueden ser muy prominentes. La superposición de los cambios inflamatorios

agudos implica la exacerbación aguda de una lesión que ha estado creando una lesión crónicamente en la vesícula biliar.

En los casos raros, una extensa calcificación distrófica dentro de la vesícula biliar puede dar lugar a una **vesícula de porcelana**, llamativa por el importante aumento de la incidencia de cáncer que conlleva. La **colecistitis xantogranulomatosa** es otra afección rara en la cual la vesícula biliar muestra un engrosamiento masivo de la pared y ha disminuido su volumen con un aspecto nodular con inflamación crónica con focos de necrosis y hemorragia. Por último, la vesícula biliar atrófica con obstrucción crónica contiene sólo secreciones transparentes, lo que se conoce como **hidropesía de la vesícula biliar**.

Características clínicas. La colecistitis crónica no tiene las manifestaciones llamativas de las formas agudas y normalmente se caracteriza por crisis repetidas de dolor constante o cólico en el epigastrio o cuadrante superior derecho. Las náuseas, vómitos e intolerancia a los alimentos grasos son acompañantes frecuentes.

El diagnóstico de la colecistitis aguda o crónica es importante por las siguientes complicaciones:

- Sobreinfección bacteriana con colangitis o sepsis
- Perforación de la vesícula biliar y formación de un absceso local
- Rotura de la vesícula biliar con peritonitis difusa
- Fístula biliar entérica (colecistoentérica), con drenaje de la bilis en los órganos adyacentes, entrada de aire y bacterias en el árbol biliar y, posiblemente, obstrucción intestinal (íleo) debido a las piedras
- Agravamiento de una enfermedad médica preexistente, con descompensación cardíaca, pulmonar, renal o hepática

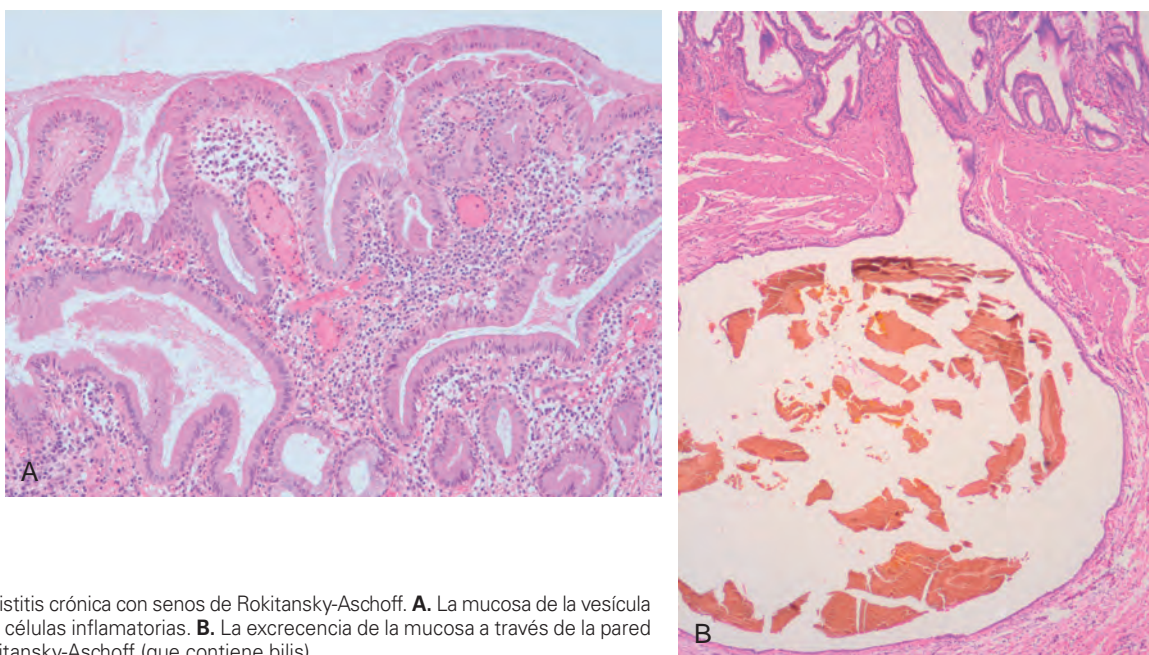


FIGURA 18-54 Colecistitis crónica con senos de Rokitsansky-Aschoff. **A.** La mucosa de la vesícula biliar está infiltrada por células inflamatorias. **B.** La excrecencia de la mucosa a través de la pared forma un seno de Rokitsansky-Aschoff (que contiene bilis).

- Vesícula de porcelana, con aumento del riesgo de cáncer, si bien las encuestas efectuadas en este campo han mostrado grandes discrepancias.

Trastornos de las vías biliares extrahepáticas

COLEDOCOLITIASIS Y COLANGITIS ASCENDENTE

Estas enfermedades se van a comentar de forma global, ya que es frecuente que se presenten de la mano. La *coledocolitiasis* se define como la presencia de piedras dentro de las vías del árbol biliar, frente a la colelitiasis (piedras en la vesícula biliar). En Asia hay una incidencia mucho mayor de formación primaria de piedras dentro del árbol biliar que en los países occidentales. Las piedras están pigmentadas y se asocian a infecciones de vías biliares, un aspecto importante por todo lo que acabamos de comentar sobre la litiasis biliar. La coledocolitiasis puede ser asintomática o causar síntomas por: 1) obstrucción; 2) pancreatitis; 3) colangitis; 4) absceso hepático; 5) cirrosis biliar secundaria, y 6) colecistitis litiasica aguda.

El término *colangitis* se utiliza para identificar la infección bacteriana de las vías biliares. La colangitis puede ser consecuencia de cualquier lesión que cree una obstrucción al flujo biliar, principalmente coledocolitiasis y estenosis biliar. Las causas menos frecuentes son los *stent* o catéteres permanentes, tumores, pancreatitis aguda y, más raramente, hongos, virus o parásitos. Las bacterias entrarán en las vías biliares a través del esfínter de Oddi. La infección de las vías biliares intrahepáticas se denomina *colangitis ascendente*. Las bacterias son normalmente aerobios entéricos gramnegativos como *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus* o *Enterobacter*. *Clostridium* y *Bacteroides* se presentan en una infección mixta. La colangitis se presenta con fiebre, escalofríos, dolor abdominal e ictericia, acompañados por inflamación aguda de la pared de las vías biliares con entrada de neutrófilos en la luz. La forma más grave de colangitis es la colangitis supurada, en la que la bilis purulenta llena y distiende las vías biliares. Como la sepsis tiende a dominar el cuadro en lugar de la colestasis, es imperativo diagnosticar y tratar con rapidez a estos pacientes tan graves.

ATRESIA DE VÍAS BILIARES

El lactante con colestasis neonatal ya se ha comentado en el contexto de los trastornos intrahepáticos. Uno de los principales contribuyentes a la colestasis neonatal es la *atresia de vías biliares*, que representa un tercio de los lactantes con colestasis neonatal y aparece en 1:12.000 nacidos vivos. La *atresia de vías biliares* se define como una obstrucción parcial o completa de la luz del árbol biliar extrahepático dentro de los 3 primeros meses de vida. Se caracteriza por la inflamación y fibrosis progresivas de las vías biliares intra- o extrahepáticas.⁸⁸ La atresia de vías biliares es la causa de muerte más frecuente debida a una hepatopatía aislada en la primera infancia y es la causa en el 50-60% de los niños derivados para el trasplante de hígado, como consecuencia de la cirrosis biliar secundaria rápidamente progresiva.

Patogenia. Se reconocen dos formas mayores de atresia de vías biliares, dependiendo en el supuesto momento de obliteración de la luz. La *forma fetal* explica hasta el 20% de los casos y se asocia a otras anomalías derivadas del establecimiento ineficaz de la lateralidad del desarrollo de órganos torácicos y abdominales, como son la

malrotación de las vísceras abdominales, interrupción de la vena cava inferior, poliesplenía y cardiopatía congénita. La supuesta causa es un desarrollo intrauterino aberrante del árbol biliar extrahepático. Mucho más frecuente es la *forma perinatal* de la atresia de vías biliares, en la cual el supuesto árbol biliar desarrollado con normalidad se destruye después del parto. Aunque la etiología de la atresia perinatal de las vías biliares sigue siendo desconocida, la infección vírica y la autoinmunidad parecen ser responsables de su patogenia. En algunos casos se ha demostrado la participación de reovirus, rotavirus y citomegalovirus.⁸⁹

Morfología. Las características más sobresalientes de la atresia de vías biliares son la inflamación y la estenosis fibrosante de las vías biliares intrahepáticas o del conducto biliar común, inflamación periductular de las vías biliares intrahepáticas y destrucción progresiva del árbol biliar intrahepático. En la biopsia de hígado, las características floridas de la obstrucción biliar extrahepática son evidentes en dos tercios de los casos, es decir, una importante proliferación ductular, edema y fibrosis del espacio porta y colestasis parenquimatosa. En el resto, la destrucción inflamatoria de los conductos intrahepáticos provoca la escasez de los conductos biliares y ausencia de edema o proliferación en las vías biliares en la biopsia del hígado. La cirrosis se desarrolla a los 3-6 meses del parto cuando no se reconoce o no se trata la atresia de las vías biliares.

Existe una considerable variabilidad en la anatomía de la atresia de vías biliares. Cuando la enfermedad se limita al conducto común (tipo I) o a las vías biliares hepáticas (tipo II) con las ramas proximales permeables, la enfermedad se puede corregir quirúrgicamente (procedimiento de Kasai). Por desgracia, el 90% de los pacientes tiene atresia de vías biliares tipo III, en la cual también se produce la obstrucción de las vías biliares en o por encima de la *porta hepatis*. Esos casos no son corregibles, ya que no hay vías biliares permeables que sirvan para la anastomosis quirúrgica. Además, en la mayoría de los casos las vías biliares intrahepáticas son inicialmente permeables pero se van destruyendo progresivamente.

Características clínicas. Los lactantes con atresia de vías biliares se presentan con colestasis neonatal, comentada anteriormente. Tienen un peso normal al nacer y un aumento de peso posnatal correcto, ligero predominio en las niñas y progresión de heces inicialmente normales a heces acólicas a medida que evoluciona la enfermedad. En el momento de su presentación, la bilirrubina sérica es de 6-12 mg/dl, con elevación sólo moderada de aminotransferasas y fosfatasa alcalina. El éxito de la resección quirúrgica y derivación del árbol biliar intrahepático y progresión intrahepática de la enfermedad. El trasplante de hígado con las vías biliares del donante sigue siendo la principal esperanza para salvar a estos pequeños pacientes. Sin intervención quirúrgica, la muerte se produce en los 2 primeros años de vida.

QUISTES DE COLÉDOCO

Los quistes de colédoco son dilataciones congénitas del conducto colédoco, que se presentan principalmente en niños menores de 10 años

de edad con síntomas inespecíficos de ictericia o dolor abdominal recurrente típicos de un cólico biliar.⁹⁰ El 20% de los casos manifiestan síntomas sólo en la edad adulta, a veces junto a la dilatación quística del árbol biliar intrahepático (enfermedad de Caroli, ya comentada). La relación mujeres a varones es de 3:1-4:1. Esos quistes infrecuentes pueden adoptar la forma de una dilatación segmentaria o cilíndrica del conducto colédoco, divertículos de los conductos extrahepáticos o coledocoeles, que son lesiones quísticas que hacen protrusión en la luz duodenal. Los quistes de colédoco predisponen a la formación de cálculos, estenosis y constricciones, pancreatitis y complicaciones biliares obstructivas dentro del hígado. En el paciente mayor aumenta el riesgo de carcinoma de vías biliares.

Tumores

Aunque se ha descrito la presencia de tejidos heterotópicos y carcinoides, fibromas, miomas, neuromas, hemangiomas y sus homólogos malignos en las vías biliares, las neoplasias de mayor importancia clínica son las derivadas del epitelio que reviste el árbol biliar. Los adenomas son tumores epiteliales benignos que representan el crecimiento neoplásico localizado del epitelio. Los adenomas se clasifican en tubulares, papilares y tubulopapilares y son similares a los adenomas que se encuentran en otros lugares del tubo digestivo. Los *pólipos inflamatorios* son proyecciones sésiles de la mucosa con un infiltrado superficial del estroma con células inflamatorias crónicas y macrófagos cargados de lípidos. Esas lesiones son difíciles de distinguir de las neoplasias en los estudios radiológicos. La *adenomiosis* de la vesícula biliar se caracteriza por la hiperplasia de la capa muscular, que contiene glándulas hiperplásicas intramurales.

Los tumores malignos de las vías biliares extrahepáticas ya se han comentado al hablar de los colangiocarcinomas.

CARCINOMA DE LA VESÍCULA BILIAR

El carcinoma de la vesícula biliar es el proceso maligno más frecuente de las vías biliares extrahepáticas. Es algo más frecuente en las mujeres y aparece en la séptima década de la vida. La incidencia en EE. UU. es de 1 caso por cada 50.000 habitantes. Sólo se descubre en el estadio resecable en contadas ocasiones y la supervivencia media a los 5 años se ha mantenido durante muchos años en el 5-12% de los casos, a pesar de la intervención quirúrgica. El factor de riesgo más importante asociado al carcinoma de la vesícula biliar es la litiasis biliar (colelitiasis), que estaba presente en el 95% de los casos.⁹¹ Sin embargo, habría que decir que sólo el 0,5% de los pacientes con litiasis biliar desarrolla cáncer de la vesícula biliar después de veinte o más años. En Asia, donde son frecuentes las enfermedades piógenas y parasitarias del árbol biliar, la coexistencia de litiasis biliar y cáncer de la vesícula biliar es mucho menor. Presumiblemente, las vesículas biliares que contienen piedras o agentes infecciosos desarrollan el cáncer como consecuencia de un traumatismo irritativo e inflamación crónica. Parece que también participan los derivados carcinógenos de los ácidos biliares.

Morfología. Los carcinomas de la vesícula biliar muestran dos patrones de crecimiento: **infiltrante** y **exofítico**. El patrón infiltrante es más frecuente y aparece como una zona mal diferenciada de engrosamiento difuso e induración de la pared de la vesícula biliar que puede cubrir varios centímetros

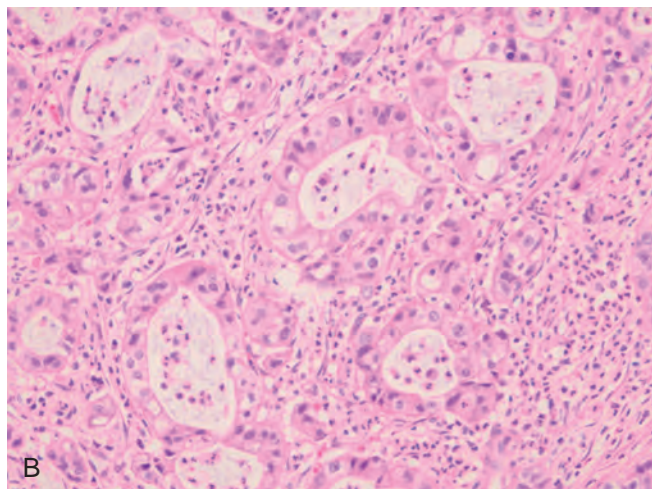
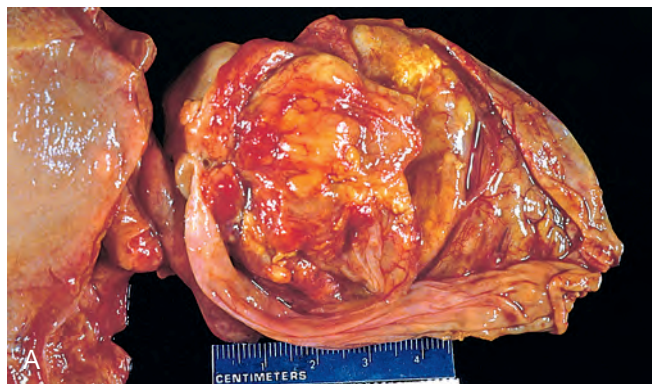


FIGURA 18-55 Adenocarcinoma de la vesícula biliar. **A.** La vesícula biliar abierta contiene un gran tumor exofítico que llena prácticamente toda la luz. **B.** Se observan estructuras glandulares malignas dentro de una pared densamente fibrótica de la vesícula biliar.

cuadrados o que puede afectar a toda la vesícula biliar. La ulceración profunda puede causar la penetración directa de la pared de la vesícula biliar o la formación de una fístula hacia la viscera adyacente en la cual ha crecido la neoplasia. Esos tumores son escirros y tienen una consistencia muy firme. El patrón exofítico crece hacia la luz como una masa irregular en forma de coliflor, pero al mismo tiempo invade la pared subyacente. La porción luminal puede ser necrótica, hemorrágica y ulcerada (fig. 18-55A). Los lugares de afectación más frecuente son el fondo y el cuello. El 20% afecta a las paredes laterales.

La mayoría de los carcinomas de la vesícula biliar son adenocarcinomas. Pueden derivar de adenomas, que están presentes en el 1% de las muestras de colecistectomía. Algunos de los carcinomas tienen una arquitectura papilar y son bien o moderadamente diferenciados, otros son infiltrantes y poco diferenciados o indiferenciados (fig. 18-55B). El 5% son carcinomas epidermoides o tienen diferenciación escamosa. Una minoría muestra características carcinoides o mesenquimatosas de distintos tipos (carcinosarcoma). Los tumores papilares tienen un mejor pronóstico que los demás tumores. En el momento en que se descubren esas neoplasias, **la mayoría ha invadido centrifugamente el hígado** y puede haberse extendido al conducto cístico y vías biliares

adyacentes y ganglios linfáticos portahepáticos. El peritoneo, el tubo digestivo y los pulmones son los lugares habituales de diseminación.

Características clínicas. El diagnóstico preoperatorio de carcinoma de vesícula biliar es la excepción más que la regla, presentándose en menos del 20% de los casos. Los síntomas de presentación son insidiosos e indistinguibles de los asociados a colelitiasis: dolor abdominal, ictericia, anorexia y náuseas y vómitos. La detección precoz del tumor es posible en pacientes que desarrollan una vesícula biliar palpable y colecistitis aguda antes de la extensión del tumor en las estructuras adyacentes o cuando el carcinoma es un hallazgo casual durante una colecistectomía por una litiasis biliar sintomática. La resección quirúrgica, a menudo incluido el hígado adyacente, es el único tratamiento eficaz, cuando es posible, pero también se usa la quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- MacSween R et al: Developmental anatomy and normal structure. In MacSween R, editor: Pathology of the Liver. 4th ed. 2002
- Crawford JM: Development of the intrahepatic biliary tree. Semin Liver Dis 22:213, 2002.
- Lim YS, Kim WR: The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. Clin Liver Dis 12:733, 2008.
- Lee WM: Etiologies of acute liver failure. Semin Liver Dis 28:142, 2008.
- Fontana RJ: Acute liver failure due to drugs. Semin Liver Dis 28:175, 2008.
- Haussinger D, Schlies F: Pathogenetic mechanisms of hepatic encephalopathy. Gut 57:1156, 2008.
- Munoz SJ: The hepatorenal syndrome. Med Clin N Am 92:813, 2008.
- Rodríguez-Rosin R, Krowka MJ: Hepatopulmonary syndrome—a liver induced lung vascular disease. N Engl J Med 358:2378, 2008.
- Friedman SE: Mechanisms of hepatic fibrogenesis. Gastroenterology 134:1655, 2008.
- Sanyal AJ et al: Portal hypertension and its complications. Gastroenterology 134:1715, 2008.
- Schuppan D, Afdhal NH: Liver cirrhosis. Lancet 371:838, 2008.
- Desmet VJ, Roskams T: Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. J Hepatol 40:860, 2004.
- Iwakiri Y, Groszmann RJ: Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. J Hepatol 46:927, 2007.
- Bosch J: Vascular deterioration in cirrhosis: The big picture. J Clin Gastroenterol 41:S247, 2007.
- Servadio V et al: Spectrum of *UGT1A1* mutations in Crigler-Najjar (CN) syndrome patients: identification of twelve novel alleles and genotype-phenotype correlation. Hum Mutat 25:325, 2005.
- Kartenbeck J et al: Absence of the canalicular isoform of the *MRP* gene-encoded conjugate export pump from the hepatocytes in Dubin-Johnson syndrome. Hepatology 23:1061, 1996.
- O'Leary JG, Pratt DS: Cholestasis and cholestatic syndromes. Curr Opin Gastroenterol 23:232, 2007.
- Paulusma CC et al: ATP8B1 requires an accessory protein for endoplasmic reticulum exit and plasma membrane lipid flippase activity. Hepatology 47:268, 2008.
- Suchy FJ, Ananthanarayanan M: Bile salt excretory pump: biology and pathobiology. J Pediatr Gastroenterol Nutr 43 (Suppl 1):S10, 2006.
- Sundaram SS, Sokol RJ: The multiple facets of ABCB4 (MDR3) deficiency. Current Treat Options Gastroenterol 101:495, 2007.
- Feigelstock D et al: The human homolog of HAVcr-1 codes for a hepatitis A virus cellular receptor. J Virol 72:6621, 1998.
- Martin A, Lemon SM: Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. Hepatology 43:S164, 2006.
- Andre FE: Universal mass vaccination against hepatitis A. Curr Top Microbiol Immunol 304:95, 2006.
- Punpapong S et al: Natural history of hepatitis B infection: an update for clinicians. May Clin Proc 82:967, 2007.
- Blumberg BS et al: A "new" antigen in leukemia sera. JAMA 191:541, 1965.
- Block TM et al: Molecular virology of hepatitis B virus for clinicians. Clin Liver Dis 11:685, 2007.
- Bertoletti A, Gehring AJ: The immune response during hepatitis B virus infection. J Gen Virol 87:1439, 2006.
- Pawlotsky JM: Hepatitis C virus population dynamics during infection. Curr Top Microbiol Immunol 299:261, 2006.
- Missiha SB et al: Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. Gastroenterology 134:1699, 2008.
- Koytak ES, Yurdaydin C, Glenn JS: Hepatitis D. Current Treat Options Gastroenterol 10:456, 2007.
- Purcell RH, Emerson SU: Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. J Hepatol 48:494, 2008.
- Williams CF et al: Persistent GB virus C infection and survival in HIV-infected men. N Engl J Med 350:981, 2004.
- Yim HJ, Lok AS: Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. Hepatology 43:S173, 2006.
- Weber R et al: Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. Arch Intern Med 166:1632, 2006.
- Goodman ZD: Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. J Hepatol 47:598, 2007.
- Leifeld L et al: Intrahepatic activation of caspases in human fulminant hepatic failure. Liver Int 26:872, 2006.
- Krawitt EL: Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 354:54, 2006.
- Czaja AJ: Autoimmune liver disease. Curr Opin Gastroenterol 23:255, 2007.
- Arundel C, Lewis JH: Drug-induced liver disease in 2006. Curr Opin Gastroenterol 23:244, 2007.
- Bleibel W et al: Drug-induced liver injury: review article. Dig Dis Sci 52:2463, 2007.
- Aithal GP: Dangerous liaisons: drug, host and the environment. J Hepatol 46:995, 2007.
- Gramenzi A et al: Review article: alcoholic liver disease—pathophysiological aspects and risk factors. Aliment Pharmacol Ther 24:1151, 2006.
- Ongi JP, Younossi ZM: Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. Clin Liver Dis 11:1, 2007.
- Yeh MM, Brunt EM: Pathology of non-alcoholic fatty liver disease. Am J Clin Pathol 128:837, 2007.
- Farrell GC, Larter CZ: Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. Hepatology 43:S99, 2006.
- Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ: Recent advances in non-alcoholic fatty liver. Curr Opin Gastroenterol 24:320, 2008.
- Pietrangelo A: Hereditary hemochromatosis. Annu Rev Nutr 26:251, 2006.
- Du X et al: The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. Science 320:1088, 2008.
- Whittington PF: Neonatal hemochromatosis: a congenital alloimmune hepatitis. Semin Liver Dis 27:243, 2007.
- Gordeuk VR et al: Iron overload in Africans and African-Americans and a common mutation in the *SCL40A1* (ferroportin 1) gene. Blood Cells Mol Dis 31:299, 2003.
- Pfeiffer RF: Wilson's disease. Semin Neurol 27:123, 2007.
- Ioachimescu OC, Stoller JK: A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. COPD 2:263, 2005.
- Perlmutter DH: Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. Pediatr Res 60:233, 2006.
- Kaplan MM, Gershwin ME: Primary biliary cirrhosis. N Engl J Med 353:1261, 2005.
- Jones DE: Pathogenesis of primary biliary cirrhosis. Gut 56:1615, 2007.
- Abe M, Onji M: Natural history of primary biliary cirrhosis. Hepatology Res 38:639, 2008.
- Weismüller TJ et al: The challenges in primary sclerosing cholangitis—Aetio-pathogenesis, autoimmunity, management and malignancy. J Hepatol 48:S38, 2008.
- Maggs JL, Champam RW: An update on primary sclerosing cholangitis. Curr Opin Gastroenterol 24:377, 2008.
- Nakanuma Y, Zen Y: Pathology and immunopathology of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis: the latest addition to the sclerosing cholangitis family. Hepatol Res 37 (Suppl 3):S478, 2007.
- Everson GT et al: Advances in the management of polycystic liver disease. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2:563, 2008.
- Masyuk T, LaRusso N: Polycystic liver disease: New insights into disease pathogenesis. Hepatology 43:906, 2006.
- Gunay-Aygun M et al: Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis: summary statement of a first National Institutes of Health/Office of Rare Diseases conference. J Pediatr 149:159, 2006.
- Warthen DM et al: Jagged1 (*JAG1*) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate. Hum Mutat 27:436, 2006.

64. Chawla Y, Dhiman RK: Intrahepatic portal venopathy and related disorders of the liver. *Semin Liv Dis* 208:270, 2008.
65. Pulliainen AT, Dehio C: *Bartonella henselae*: Subversion of vascular endothelial cell functions by translocated bacterial effector proteins. *Int J Biochem Cell Biol*, epub, 2008.
66. DeLeve LD: Hepatic microvasculature in liver injury. *Semin Liver Dis* 27:390, 2007.
67. Demetris A et al: Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. *Hepatology* 31:792, 2000.
68. Hay JE: Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 47:1067, 2008.
69. Baxter JK, Weinstein L: HELLP syndrome: the state of the art. *Obstet Gynecol Surv* 59:838, 2004.
70. Browning MF et al: Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 107:115, 2006.
71. Mallet V et al: Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. *AIDS* 21:187, 2007.
72. Zucman-Rossi J et al: Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology* 43:515, 2006.
73. Reznik Y et al: Hepatocyte nuclear factor-1 alpha gene inactivation: cosegregation between liver adenomatosis and diabetes phenotypes in two maturity-onset diabetes of the young (MODY)3 families. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1476, 2004.
74. Linabery AM, Ross JA: Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). *Cancer* 112:416, 2008.
75. Cairo S et al: Hepatic stem-like phenotype and interplay of Wnt/beta catenin and Myc signaling in aggressive childhood liver cancer. *Cancer Cell* 9:14, 2008.
76. Adesina AM et al: FOXG1 is overexpressed in hepatoblastoma. *Hum Pathol* 38:400, 2007.
77. Parkin DM et al: Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55:74, 2005.
78. Levrero M: Viral hepatitis and liver cancer: the case of hepatitis C. *Oncogene* 25:3834, 2006.
79. Ni YH et al: Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology* 132:1287, 2007.
80. Torbenson M: Review of the clinicopathologic features of fibrolamellar carcinoma. *Adv Anat Pathol* 14:217, 2007.
81. Lee JS et al: A novel prognostic subtype of human hepatocellular carcinoma derived from hepatic progenitor cells. *Nat Med* 12:410, 2006.
82. Llovet JM et al: Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 100:698, 2008.
83. Llovet JM et al: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 359:378, 2008.
84. Gores GJ, Blechacz B: Cholangiocarcinoma: Advances in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Hepatology* 48:308, 2008.
85. Lammert F, Miguel JF: Gallstone disease: from genes to evidence based therapy. *J Hepatol* 48:S124, 2008.
86. Strasberg SM: Acute calculous cholecystitis. *New Engl J Med* 358:2804, 2008.
87. Elwood DR: Cholecystitis. *Surg Clin N Am* 88:1241, 2008.
88. Petersen C: Pathogenesis and treatment opportunities for biliary atresia. *Clin Liver Dis* 10:73, vi, 2006.
89. Mack CL: The pathogenesis of biliary atresia: evidence for a virus-induced autoimmune disease. *Semin Liver Dis* 27:233, 2007.
90. Kerkar N et al: The hepatic fibrocystic diseases. *Clin Liver Dis* 10:55, v–vi, 2006.
91. Randi G et al: Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 118:1591, 2006.

Páncreas

RALPH H. HRUBAN · CHRISTINE IACOBUZIO-DONAHUE

Malformaciones congénitas

Agenesia
Páncreas dividido
Páncreas anular
Páncreas ectópico

Pancreatitis

Pancreatitis aguda
Pancreatitis crónica

Quistes no neoplásicos

Quistes congénitos
Seudoquistes

Neoplasias

Neoplasias quísticas
Carcinoma de páncreas
Precusores del cáncer de páncreas
Carcinogenia molecular
Carcinoma de células acinares
Pancreatoblastoma

El páncreas del adulto es un órgano retroperitoneal de orientación transversal que se extiende desde el asa en «C» del duodeno hasta el hilio del bazo (fig. 19-1). Como promedio, este órgano mide 20 cm de longitud y pesa 90 g en los hombres y 85 g en las mujeres.¹ La vascularización adyacente puede utilizarse para dividirlo en cuatro partes: cabeza, cuello, cuerpo y cola.

El sistema de conductos pancreáticos es muy variable. El conducto pancreático principal, también llamado conducto de Wirsung, suele desembocar en el duodeno a la altura de la papila de Vater, mientras que el conducto pancreático accesorio, también denominado conducto de Santorini, lo hace más a menudo a través de una papila menor propia en torno a 2 cm de distancia en sentido cefálico (proximal) a la papila principal de Vater (v. fig. 19-1A). En la mayoría de los adultos, el conducto pancreático principal confluye con el conducto colédoco en un punto proximal a la papila de Vater, lo que crea la ampolla de Vater, un conducto común para el drenaje biliar y pancreático. La arquitectura de esos conductos puede diferir considerablemente entre una persona y otra.

El páncreas se origina a partir de la fusión de las evaginaciones dorsal y ventral del intestino anterior, que se reúnen para formar un

solo órgano.^{2,3} La mayor parte de la glándula, incluido el cuerpo, la cola, las caras superior y anterior de la cabeza y el conducto accesorio de Santorini proceden del primordio dorsal. El esbozo ventral da origen a la parte posterior e inferior de la cabeza del páncreas y vierte su contenido en la papila de Vater.

Aunque reciba su nombre del vocablo griego *pankreas*, que significa «todo carnoso», en realidad el páncreas es un complejo órgano lobulado con distintos componentes exocrinos y endocrinos. La porción exocrina, que produce enzimas digestivas, constituye del 80 al 85% del total. La endocrina está integrada por alrededor de 1 millón de agregados celulares, los islotes de Langerhans. Sus células segregan insulina, glucagón y somatostatina y sólo constituyen el 1-2% del órgano. Las enfermedades del páncreas endocrino se describen con detalle en el capítulo 24.

El páncreas exocrino está compuesto de células acinares que elaboran las enzimas necesarias para la digestión, y de una serie de conductillos que transportan las secreciones hacia el duodeno.¹ Las células acinares son células epiteliales de forma piramidal, que adoptan una orientación radial alrededor de una luz central (fig. 19-2). Contienen gránulos de cimógeno rodeados por una membrana y cargados de enzimas digestivas.

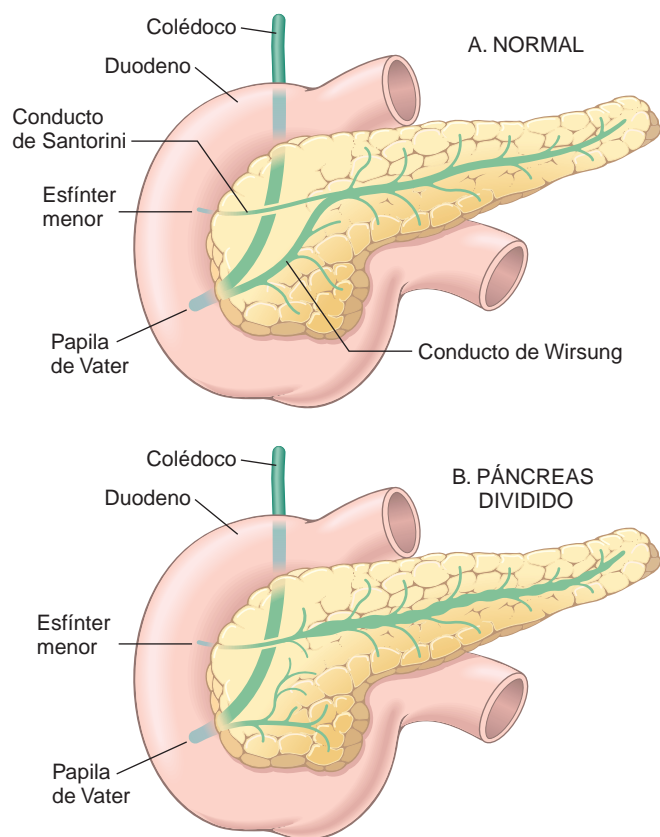


FIGURA 19-1 Anatomía de los conductos pancreáticos. **A.** Anatomía normal de los conductos. **B.** Anatomía de los conductos en el páncreas dividido. (Adaptado de Gregg JA et al.: *Pancreas divisum: results of surgical intervention*. Am J Surg 145:488-492, 1983.)

El páncreas segrega sus productos exocrinos como proenzimas inertes desde el punto de vista funcional. Incluyen tripsinógeno, quimotripsinógeno, procarboxipeptidasa, proelastasa, calicreinógeno y profosfolipasa A y B.¹ La autodigestión del tejido pancreático se evita por diversos mecanismos:

- La mayoría de las enzimas se sintetizan como proenzimas inactivas (con la excepción de la amilasa y la lipasa).
- Las enzimas quedan retenidas en el interior de los gránulos de zimógeno rodeados por una membrana en las células acinares.
- La activación de las proenzimas exige la conversión del tripsinógeno inactivo en tripsina activa mediante la enteropeptidasa duodenal (enterocinasa). La tripsina degrada las proenzimas para generar productos como la quimotripsina, las elastasas y las fosfolipasas.
- Los inhibidores de la tripsina, como el inhibidor de la serina proteasa de tipo Kazal 1 (SPINK1, también llamado inhibidor de la tripsina secretora pancreática o ITSP) están presentes en las secreciones acinares y de los conductos.
- Las células acinares son notablemente resistentes a la acción de la tripsina, la quimotripsina y la fosfolipasa A₂.

Los trastornos más representativos del páncreas *exocrino* son la fibrosis quística, las malformaciones congénitas, la pancreatitis aguda y crónica, los pseudoquistes y las neoplasias. La fibrosis quística se trata a fondo en el capítulo 10.

Malformaciones congénitas

El complicado proceso de fusión entre los esbozos pancreáticos dorsal y ventral durante el desarrollo del páncreas muchas veces da lugar a variaciones congénitas en la anatomía del órgano.³ La mayoría no generan directamente una enfermedad; sin embargo, estas diferencias, sobre todo en la estructura de los conductos, pueden plantear problemas especiales a los endoscopistas y los cirujanos. Por ejemplo, cualquier fallo en la identificación de una anatomía aberrante a nivel de los conductos puede propiciar la ligadura involuntaria de un conducto pancreático al operar, lo que provoca secuelas graves, como una pancreatitis.

AGENESIA

Es muy raro que el páncreas falte del todo (agenesia), situación asociada a otras malformaciones graves que suelen resultar incompatibles con la vida. El *PDX1* (gen de homeosecuencia pancreático y duodenal 1) codifica un factor de transcripción decisivo en el desarrollo del páncreas.³ Se han descrito mutaciones homocigóticas de *PDX1* en el cromosoma 13q12.1 en una persona con agenesia del páncreas.^{3,4}

PÁNCREAS DIVIDIDO

El páncreas dividido es la anomalía congénita más frecuente del páncreas, con una incidencia del 3 al 10%.⁴ Está ocasionada por un fallo en la fusión de los sistemas de conductos fetales correspondientes a los esbozos pancreáticos dorsal y ventral.⁴ Por esta razón, el grueso del páncreas (formado a partir del esbozo pancreático dorsal) vierte su contenido a través del conducto pancreático dorsal y la *papila menor de pequeño calibre* (v. fig. 19-1B).⁴ En las personas con esta alteración, el conducto de Wirsung, normalmente el conducto pancreático principal, es muy corto (1 a 2 cm) y sólo vacía una pequeña porción de la cabeza de la glándula a través de la papila principal de Vater de mayor calibre. Aunque existe un debate abierto acerca de la trascendencia clínica del páncreas dividido, se ha propuesto que la estenosis relativa ocasionada por la gran proporción de las secreciones pancreáticas que atraviesan la papila menor predispone a contraer una pancreatitis crónica.^{4,5}

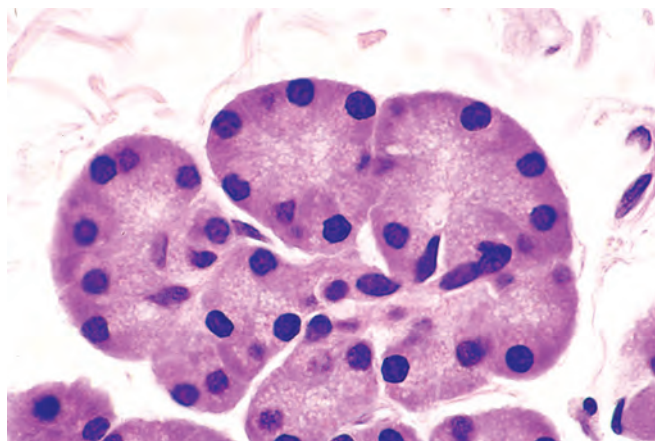


FIGURA 19-2 Ácinos pancreáticos, que revelan la orientación radial de las células acinares exocrinas piramidales. El citoplasma está dedicado a la síntesis y el empaquetamiento de las enzimas digestivas para su secreción hacia la luz central.

PÁNCREAS ANULAR

El páncreas anular es un anillo de tejido pancreático normal con forma de banda, que rodea por completo la segunda porción del duodeno. Muchas veces aparece asociado a otras anomalías congénitas y puede presentarse pronto en el curso de la vida o ya en los adultos, con síntomas y signos de obstrucción duodenal, como dilatación gástrica y vómitos.^{4,6}

PÁNCREAS ECTÓPICO

Más o menos en el 2% de las autopsias sistemáticas minuciosas se descubre tejido pancreático que ocupa una situación aberrante, o *ectópico*. Los lugares preferidos por la ectopia son el estómago y el duodeno, seguidos por el yeyuno, los divertículos de Meckel y el íleon.⁴ Estos restos embrionarios miden entre unos milímetros y algunos centímetros y están situados en la submucosa. Su estudio histológico revela que están compuestos por ácinos pancreáticos de aspecto normal, glándulas y a veces islotes de Langerhans. Aunque no suele tener importancia, el páncreas ectópico puede generar dolor por una inflamación circunscrita o, rara vez, causar una hemorragia de la mucosa. Más o menos el 2% de los insulinomas (v. capítulo 24) se originan sobre un tejido pancreático ectópico. Su patogenia no se ha determinado.

Pancreatitis

La pancreatitis es la inflamación del páncreas asociada a una lesión del parénquima exocrino. Sus manifestaciones clínicas oscilan en gravedad, desde una enfermedad leve que remite espontáneamente, hasta un proceso inflamatorio agudo mortal en potencia, y su duración varía desde un ataque transitorio hasta la pérdida permanente de su función.^{7,8} En la *pancreatitis aguda* la glándula puede normalizarse si se elimina la causa subyacente.^{9,10} Por el contrario, la *pancreatitis crónica* se define por la desaparición irreversible del parénquima pancreático exocrino.^{7,11}

PANCREATITIS AGUDA

La *pancreatitis aguda* es una lesión reversible del parénquima pancreático asociada a inflamación. Su aparición es relativamente frecuente, con una incidencia anual en los países industrializados de 10 a 20 casos por cada 100.000 habitantes. Las enfermedades de las vías biliares y el alcoholismo explican alrededor del 80% de los casos en los países occidentales (tabla 19-1).^{8-10,12} Los cálculos biliares están presentes en el 35-60% de los casos, y alrededor del 5% de los pacientes con litiasis biliar desarrollan una pancreatitis. La proporción de los casos de pancreatitis aguda ocasionada por el consumo excesivo de alcohol varía del 65% en EE. UU. hasta el 20% en Suecia o el 5% como máximo en el sur de Francia y en el Reino Unido.¹³ El cociente entre el sexo masculino y el femenino es de 1:3 en el grupo con trastornos de las vías biliares y de 6:1 en los que sufren alcoholismo.

Las causas menos frecuentes de pancreatitis aguda son las siguientes:

- Obstrucción del sistema de conductos pancreáticos. Sus razones, aparte de los cálculos biliares, son las neoplasias periampulares (como un cáncer pancreático), el páncreas dividido (aunque su importancia se discute), los coledococoles (dilatación quística congénita del colédoco), el «barro» biliar y los parásitos (en especial los microorganismos *Ascaris lumbricoides* y *Clonorchis sinensis*).^{10,14}

- Medicamentos. Se ha atribuido a más de 85 fármacos. Entre ellos figuran la furosemida, la azatioprina, la 2'-3'-didesoxinosina, los estrógenos y otros muchos.^{10,15}
- Infecciones como la parotiditis, por ejemplo, pueden originar una pancreatitis aguda.
- Trastornos metabólicos, como la hipertrigliceridemia, el hiperparatiroidismo y otros estados hipercalcémicos.
- Una lesión isquémica por un shock, una trombosis vascular, una embolia y una vasculitis.
- Traumatismos. Tanto los traumatismos abdominales cerrados como los daños iatrogénicos sucedidos en el curso de una intervención o de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
- Alteraciones hereditarias de los genes que codifican las enzimas pancreáticas y sus inhibidores, incluidas las mutaciones de la línea germinal en los genes del tripsinógeno catiónico (*PRSS1*) y del inhibidor de la tripsina (*SPINK1*).¹⁶⁻¹⁹ Esto se explica más adelante.

Pancreatitis hereditaria. Resulta llamativo que el 10-20% de las personas con una pancreatitis aguda no tienen ningún proceso asociado. Aunque esta situación se denomina en la actualidad *idiotópica*, un conjunto cada vez mayor de datos indica que en realidad parte de estos casos tienen un origen genético. Por tanto, las alteraciones genéticas asociadas a la aparición de una pancreatitis merecen una mención especial.¹⁷ La pancreatitis hereditaria se caracteriza por ataques recurrentes de una pancreatitis grave que suelen comenzar en la infancia.^{16,17} La mayoría de las veces están ocasionados por mutaciones en la línea germinal (hereditarias) en el gen del *tripsinógeno catiónico* (también llamado *PRSS1*).¹⁶ Esta circunstancia neutraliza un mecanismo de seguridad decisivo al modificar el punto de esta molécula que resulta fundamental para la descomposición (inactivación) de la tripsina por su propia acción.¹⁷ Cuando hay una mutación a este nivel, la tripsina se vuelve resistente frente a su escisión por otra molécula de tripsina, y si se activa inadecuadamente una pequeña cantidad de esta tripsina en el páncreas, puede

TABLA 19-1 Factores etiológicos en la pancreatitis aguda

METABÓLICOS

Alcoholismo
Hiperlipoproteínemia
Hipercalcemia
Fármacos (p. ej., azatioprina)

GENÉTICOS

Mutaciones en los genes del inhibidor del tripsinógeno catiónico (*PRSS1*) y de la tripsina (*SPINK1*)

MECÁNICOS

Cálculos biliares
Traumatismos
Lesión iatrogénica
Herida quirúrgica
Técnicas endoscópicas con inyección de colorantes

VASCULARES

Shock
Ateroembolia
Vasculitis

INFECCIOSOS

Parotiditis

estimular otras proenzimas digestivas, derivando en la aparición de una pancreatitis. No hace falta más que la mutación de un alelo para que aparezca una tripsina resistente a la degradación; así pues, este tipo de pancreatitis hereditaria se hereda de una forma autosómica dominante.

El gen del *inhibidor de la serina-proteasa de tipo Kazal 1 (SPINK1)* codifica un inhibidor de la tripsina segregada por el páncreas que, como denota su nombre, inhibe su actividad, lo que sirve para impedir la autodigestión del páncreas por la tripsina activada.¹⁷ Tal como cabría sospechar, las mutaciones inactivadoras hereditarias del gen *SPINK1* también pueden dar lugar a una pancreatitis. Esta clase de pancreatitis hereditaria tiene un modo de herencia autosómico recesivo, pues los dos alelos tienen que estar inactivados.

Morfología. Las alteraciones morfológicas en la pancreatitis aguda varían desde una inflamación insignificante con edema hasta una grave necrosis extensa con hemorragia. Las alteraciones básicas son las siguientes: **1) fuga microvascular que genera edema; 2) necrosis de la grasa por enzimas lipolíticas; 3) inflamación aguda; 4) destrucción proteolítica del parénquima pancreático, y 5) destrucción de los vasos sanguíneos con la correspondiente hemorragia intersticial.** La magnitud de cada uno de estos aspectos depende de la duración y de la intensidad del proceso.

En su forma más leve, la pancreatitis intersticial aguda, los cambios histológicos quedan restringidos a una ligera inflamación, edema intersticial y zonas focales de esteatonecrosis en el parénquima del páncreas y en la grasa peripancréatica (fig. 19-3). La esteatonecrosis, como hemos visto, deriva de la actividad enzimática de la lipasa. Los ácidos grasos liberados se combinan con el calcio para formar sales insolubles que transmiten un aspecto granulado azul a los adipocitos vistos al microscopio (v. capítulo 1).

En la forma más grave, la **pancreatitis aguda necrosante**, se observa una necrosis de los tejidos acinares y ductales y también de los islotes de Langerhans. La lesión vascular puede provocar una hemorragia en el parénquima del páncreas. A nivel macroscópico el tejido pancreático presenta áreas de hemorragia negro-rojizas intercaladas con focos de esteatonecrosis terrosos blanco-amarillentos (fig. 19-4). Los focos de esteatonecrosis también pueden afectar a las acumulaciones extrapancreáticas de grasa, como el epiplón y el mesenterio intestinal, e incluso fuera de la cavidad abdominal, como en la grasa subcutánea. En la mayoría de los casos, la cavidad peritoneal contiene un líquido seroso, algo turbio y teñido de marrón, en el que pueden identificarse glóbulos de grasa (procedentes de la acción de las enzimas sobre el tejido adiposo). En su forma más grave, la **pancreatitis hemorrágica**, una amplia necrosis parenquimatosa va acompañada por una tremenda hemorragia en el tejido de la glándula.^{20,21}

Patogenia. Los cambios anatómicos de la pancreatitis aguda apuntan decididamente hacia una *autodigestión del tejido pancreático por una activación inadecuada de las enzimas pancreáticas*. Esta hipótesis está avalada por las formas hereditarias de pancreatitis descritas antes. Aquí vamos a centrarnos en las formas adquiridas más frecuentes de pancreatitis aguda.

Tal como se ha señalado, las enzimas pancreáticas, incluida la tripsina, se sintetizan en una forma proenzimática inactiva. Si se

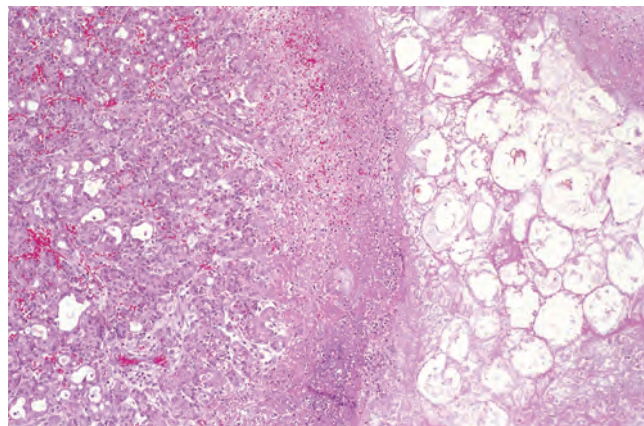


FIGURA 19-3 Pancreatitis aguda. El campo microscópico muestra una región de esteatonecrosis a la derecha y de necrosis pancreática parenquimatosa focal (centro).

produce su activación inadecuada, a su vez esta sustancia puede activar otras proenzimas como la profosfolipasa y la proelastasa, que a continuación degradan los adipocitos y dañan las fibras elásticas de los vasos sanguíneos, respectivamente.^{8-10,12} La tripsina también convierte la precalicreína en su forma activada, lo que introduce en escena el sistema de las cininas y, por la activación del factor de Hageman (factor XII), también los sistemas de la coagulación y el complemento (v. capítulos 2 y 4). De este modo se amplifica la inflamación y las trombosis de los vasos de pequeño calibre (con el peligro de suscitar una congestión y la rotura de unos vasos ya debilitados). Así pues, la *activación inadecuada del tripsinógeno es un fenómeno desencadenante importante de la pancreatitis aguda*.

No se conocen del todo los mecanismos que desencadenan la activación de las enzimas pancreáticas, pero existen pruebas a favor de tres posibles acontecimientos (fig. 19.5):

1. **Obstrucción del conducto pancreático.** Los cálculos biliares o el barro biliar enclavados en la región de la ampolla de Vater pueden incrementar la presión ductal intrapancreática y determinar la acumulación de un líquido cargado de enzimas en el intersticio. Dado que la lipasa es una de las pocas enzimas segregadas en su forma activa, esta situación puede provocar una esteatonecrosis local. Acto seguido, los tejidos dañados, los miofibroblastos periacinares y los leucocitos liberan citocinas proinflamatorias, como IL-1 β , IL-6, el



FIGURA 19-4 Pancreatitis aguda. Se ha cortado el páncreas longitudinalmente para revelar zonas oscuras de hemorragia en su cabeza y una región focal de esteatonecrosis pálida en la grasa peripancréatica (superior izquierdo).

factor de necrosis tumoral, el factor activador de las plaquetas y la sustancia P, que inician la inflamación local y favorecen la creación de un edema intersticial a partir de las pérdidas por el sistema capilar (v. fig. 19-5).²²⁻²⁵ Además el edema puede comprometer la circulación sanguínea local, con la producción de una insuficiencia vascular y una lesión isquémica de las células acinares.²⁶

2. *Lesión primaria de las células acinares.* Este mecanismo interviene de forma más evidente en la patogenia de la pancreatitis aguda ocasionada por determinados virus (p. ej., parotiditis), fármacos y un traumatismo directo sobre el órgano, así como en las pancreatitis secundarias a una isquemia o un shock.
3. *Defectos en el transporte intracelular de las proenzimas dentro de las células acinares.*²⁷ En las células acinares normales, las enzimas digestivas y las hidrolasas lisosómicas se transportan por vías separadas. En los modelos animales de lesión acinar las proenzimas pancreáticas salen inadecuadamente al compartimento intracelular que contiene hidrolasas lisosómicas. A continuación se activan, los lisosomas se disgregan y se liberan las enzimas activadas. No está clara la actuación de este mecanismo en la pancreatitis aguda humana.²⁸

El consumo de alcohol puede causar una pancreatitis por diversos mecanismos. Su ingestión prolongada condiciona la secreción de un líquido pancreático cargado de proteínas, lo que se

traduce en el depósito de unos espesos tapones proteínicos y en la obstrucción de los pequeños conductos pancreáticos. El alcohol también aumenta transitoriamente la secreción exocrina del páncreas y la contracción del esfínter de Oddi (el músculo de la ampolla de Vater) y posee unos efectos tóxicos directos sobre las células acinares.²⁹

Características clínicas. El dolor abdominal es la manifestación cardinal de la pancreatitis aguda.^{8-10,12} Entre sus características destacan la persistencia y la intensidad, y a menudo aparece referido a la parte superior de la espalda; a veces puede asociarse a un dolor referido hacia el hombro izquierdo. Su intensidad varía desde un grado leve y molesto hasta otro grave e incapacitante. Muchas veces la anorexia, las náuseas y los vómitos lo acompañan. La sospecha de una pancreatitis aguda se diagnostica básicamente por la presencia de unas concentraciones plasmáticas altas de amilasa y lipasa, después de excluir otras causas de dolor abdominal.

La pancreatitis aguda genuina representa una urgencia médica. Estos pacientes suelen presentar un «abdomen agudo» desastroso de comienzo súbito. Muchos de los rasgos sistémicos de una pancreatitis aguda grave pueden atribuirse a la liberación hacia la circulación de enzimas tóxicas, citocinas y otros mediadores, más la activación fulminante de la respuesta inflamatoria general, que se traduce en leucocitosis, hemólisis, coagulación intravascular diseminada, secuestro de líquidos, síndrome de dificultad respiratoria aguda

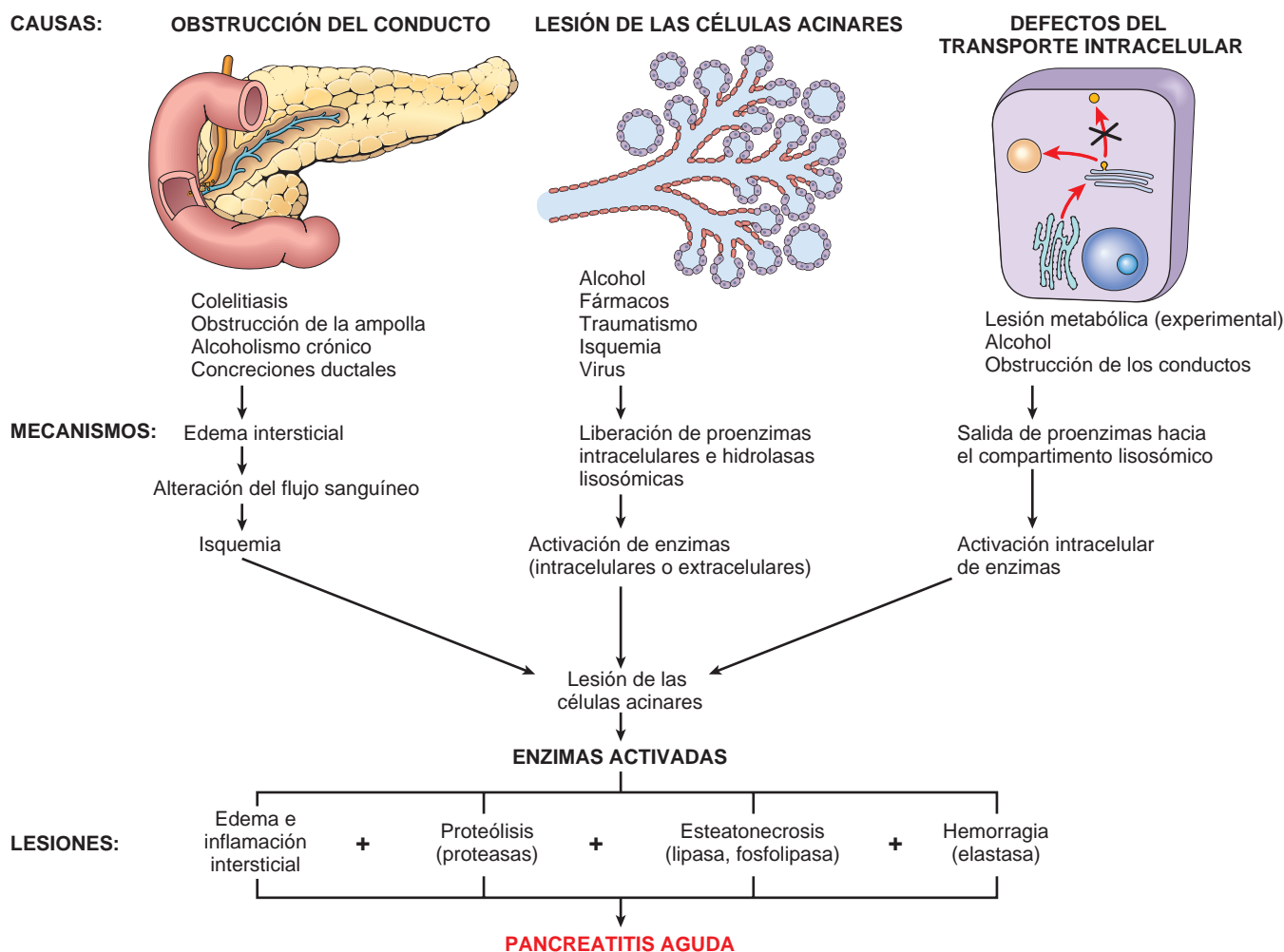


FIGURA 19-5 Tres vías propuestas sobre la patogenia de la pancreatitis aguda.

y esteatonecrosis difusa. Puede aparecer un colapso vascular periférico y shock, con necrosis tubular aguda de los riñones.^{8-10,12}

Los datos de laboratorio consisten en una sensible elevación de las concentraciones séricas de amilasa durante las primeras 24 h, seguidas en el plazo de 72 a 96 h por un incremento de las concentraciones séricas de lipasa. En el 10% de los casos aparece una glucosuria. La hipocalcemia puede deberse a la precipitación de jabones de calcio en la grasa necrótica; si persiste, es un signo de mal pronóstico. La visualización radiográfica directa de un páncreas inflamado de mayor tamaño resulta útil para el diagnóstico de la pancreatitis.

La clave en el tratamiento de la pancreatitis aguda es el «reposo» del páncreas mediante una restricción total de la ingesta oral más la administración de líquidos por vía intravenosa y la analgesia como medidas complementarias. Aunque la mayoría de las personas que sufren una pancreatitis aguda se reponen por completo, cuando el cuadro es grave, alrededor del 5% fallecen en shock durante la primera semana de la enfermedad. El síndrome de dificultad respiratoria aguda y la insuficiencia renal aguda son dos complicaciones amenazadoras.^{8-10,12} Las secuelas pueden corresponder a un *absceso pancreático* estéril y a un *pseudoquistes pancreático* (explicado más adelante). En un 40-60% de los casos con pancreatitis aguda necrosante se infectan los residuos necróticos, en general por los microorganismos gramnegativos del tubo digestivo, lo que complica más aún la evolución clínica.

PANCREATITIS CRÓNICA

La pancreatitis crónica se define como una inflamación del páncreas con destrucción irreversible del parénquima exocrino, fibrosis y, en las últimas etapas, desaparición del parénquima endocrino.^{11,30} Aunque pueda darse como una serie de crisis repetidas de pancreatitis aguda, la distinción principal entre ella y la pancreatitis crónica radica en el deterioro irreversible del funcionamiento pancreático característico de esta última. La prevalencia de la pancreatitis crónica oscila entre el 0,04 y el 5%.⁷ Existe una apreciable coincidencia entre las causas que originan una pancreatitis aguda y crónica. Con mucho, la causa más frecuente de la pancreatitis crónica es el consumo excesivo de alcohol de manera prolongada y los pacientes suelen ser hombres de mediana edad.

Otras causas menos habituales de pancreatitis crónica son las siguientes:

- **Obstrucción** duradera del conducto pancreático por pseudoquistes, cálculos, traumatismos, neoplasias o páncreas dividido. Muchas veces hay una dilatación del conducto pancreático.
- **Pancreatitis tropical**, que es una enfermedad heterogénea y mal caracterizada, que se observa en África y en Asia.³¹ Algunos casos tienen una base genética.
- **Pancreatitis hereditaria**, que está ocasionada por mutaciones de la línea germinal en *PRSS1* (gen del tripsinógeno catiónico) o *SPINK1* (gen del inhibidor de la serín-proteasa de tipo Kazal 1), y se asocia a la aparición de pancreatitis aguda y crónica.^{16,17}
- **Mutaciones en el gen CFTR**. Tal como se expuso con detalle en el capítulo 10, la fibrosis quística está producida por mutaciones hereditarias bialélicas en el gen del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*). Su presencia disminuye la secreción de bicarbonato en las células ductales del páncreas, lo que favorece los tapones de proteínas y la aparición de una pancreatitis crónica.¹⁹ Se describe en el 25-30% de los pacientes con pancreatitis idiopática, una frecuencia que es unas 5 veces superior a la que presenta la población general.

Hasta el 40% de las personas con una pancreatitis crónica no tienen ningún factor identificable de predisposición, pero al igual que sucede con la pancreatitis aguda, en la actualidad puede demostrarse que un número cada vez mayor de estos casos «idiopáticos» están generados por mutaciones hereditarias de los genes asociados a la pancreatitis.¹⁹

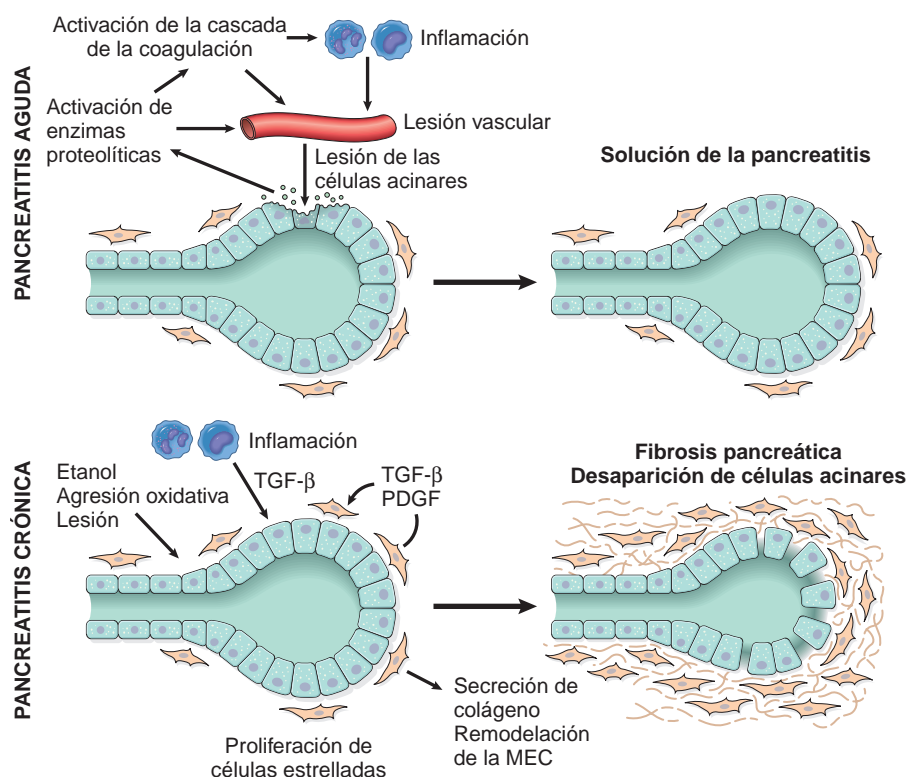
Patogenia. La patogenia de la pancreatitis crónica no se entiende del todo. Casi todas las personas que sufren episodios repetidos de pancreatitis aguda más adelante desarrollan una pancreatitis crónica. Se ha planteado que la pancreatitis aguda pone en marcha una secuencia de fibrosis perilobulillar, distorsión de los conductos y alteración de las secreciones pancreáticas. Con el tiempo, y después de múltiples episodios, esto puede desembocar en una desaparición del parénquima pancreático con fibrosis.³² Los fenómenos que se han propuesto para explicar la formación de una pancreatitis crónica son los siguientes:^{32,33}

1. **Obstrucción ductal por concreciones.** Se cree que parte de los agentes responsables de la pancreatitis crónica aumentan la concentración de las proteínas en el jugo pancreático. Su intervención crea los tapones ductales, que destacan especialmente en la pancreatitis crónica alcohólica.³⁴ Su estructura puede calcificarse y constituir cálculos compuestos de precipitados de carbonato de calcio capaces de volver a cerrar los conductos pancreáticos y contribuir a la instauración de la pancreatitis crónica.
2. **Efectos tóxicos.** Las toxinas, entre ellas el alcohol y sus metabolitos, pueden ejercer un efecto tóxico directo sobre las células acinares.
3. **Agresión oxidativa.** La agresión oxidativa suscitada por el alcohol puede generar radicales libres en las células acinares, lo que provoca la oxidación de los lípidos en las membranas y la activación de los factores de transcripción, como AP-1 y NF-κB, que a su vez inducen la expresión de quimiocinas que atraen a las células mononucleares.^{32,33} Esta agresión oxidativa favorece la fusión de los lisosomas y los gránulos de cimógeno, la necrosis de las células acinares, la inflamación y la fibrosis.

En la pancreatitis crónica se ha identificado toda una diversidad de quimiocinas, como la IL-8 y la proteína quimiotáctica de los monocitos.³⁵ Por ende, el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, propician la activación y la proliferación de los miofibroblastos periacinares (células estrelladas del páncreas), lo que determina el depósito de colágeno y en última instancia la fibrosis (fig. 19-6).³⁶⁻³⁸ Aunque las quimiocinas producidas durante la pancreatitis crónica son semejantes a las de la pancreatitis aguda, tienden a predominar las profibrogénicas.³⁹

Morfología. La pancreatitis crónica se caracteriza por una fibrosis parenquimatosa, una reducción en el número y las dimensiones de los ácinos con relativa conservación de los islotes de Langerhans y una dilatación variable de los conductos pancreáticos (fig. 19-7A). Estos cambios suelen acompañarse de un infiltrado inflamatorio prolongado alrededor de los lobulillos y los conductos. Los conductos interlobulillares e intralobulillares muchas veces están dilatados y contienen tapones proteínicos en su luz. El epitelio de los conductos puede estar atrofiado o hiperplásico, o mostrar una metaplasia escamosa y también destacan unas concreciones de los conductos (fig. 19-7B). La pérdida de los ácinos es un rasgo constante. Los islotes de Langerhans restantes quedan ente-

FIGURA 19-6 Comparación entre los mediadores de las pancreatitis aguda y crónica. En la pancreatitis aguda, la lesión acinar condiciona la liberación de enzimas proteolíticas, que dan origen a una serie de fenómenos encadenados, entre ellos activación de la cascada de la coagulación, inflamación aguda y crónica, alteración vascular y edema. En la mayor parte de los pacientes se observa una resolución completa del proceso agudo con el restablecimiento de una masa de células acinares. En la pancreatitis crónica, la repetición de los episodios que dañan las células acinares determina la producción de citocinas profibrogénicas, como el factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), lo que condiciona la proliferación de los miofibroblastos, la secreción de colágeno y la remodelación de la matriz extracelular (MEC). Esta lesión reiterada ocasiona una pérdida irreversible de la masa de las células acinares, una fibrosis y una insuficiencia pancreática.



rrados en el tejido esclerótico y pueden fusionarse y aparecer aumentados de tamaño. Con el tiempo también desaparecen. A nivel macroscópico, la glándula tiene una consistencia dura y los conductos a veces están sumamente dilatados y existen concreciones calcificadas visibles. La **pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica** (pancreatitis autoinmunitaria) es una forma diferente de pancreatitis crónica, caracterizada por un infiltrado celular inflamatorio mixto ductal-central, venulitis y una mayor cantidad de células plasmáticas productoras de IgG4.⁴⁰ Es importante identificar la pancreatitis esclerosante linfoplasmocítica, ya que su clínica puede parecerse a la del cáncer de páncreas, y también porque responde al tratamiento con corticosteroides.

Características clínicas. La pancreatitis crónica puede adoptar muchas formas diferentes. Una posibilidad es su vinculación a unos ataques repetidos de dolor abdominal de intensidad moderada, crisis repetidas de dolor suave o un dolor persistente en el abdomen y en la espalda. A veces la enfermedad es absolutamente asintomática hasta que se desarrolla una insuficiencia pancreática y una diabetes mellitus, esta última por la destrucción simultánea de los islotes de Langerhans. En otros casos, los ataques repetidos de ictericia o una dispepsia vaga pueden sugerir una enfermedad pancreática. Estos ataques se desencadenan por el consumo excesivo de alcohol o de alimentos (que acentúa las exigencias a las que está sometido el páncreas), o el empleo de opiáceos y otros fármacos que aumentan el tono del esfínter de Oddi.

El diagnóstico de la pancreatitis crónica exige un alto grado de sospecha. Durante una crisis de dolor abdominal puede haber una ligera fiebre y un incremento de ligero a moderado de la amilasa

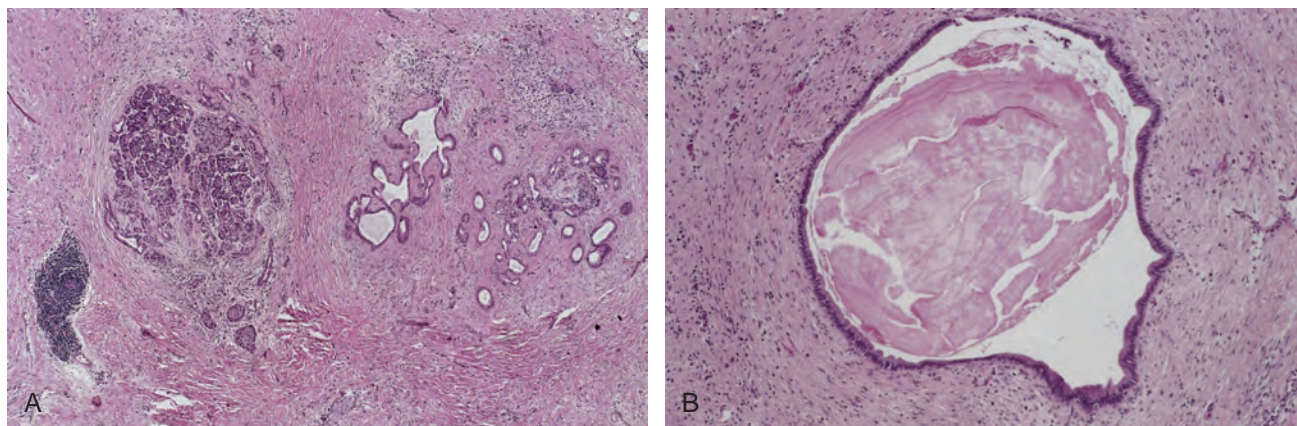


FIGURA 19-7 Pancreatitis crónica. **A.** La amplia fibrosis y la atrofia no han dejado más que unos islotes residuales (*izquierda*) y conductos (*derecha*), con unas cuantas células inflamatorias crónicas y tejido acinar. **B.** Imagen a mayor aumento que manifiesta unos conductos dilatados con concreciones ductales eosinófilas impactadas en una persona con pancreatitis crónica alcohólica.

sérica. Sin embargo, cuando la enfermedad lleva ya mucho tiempo, la destrucción de las células acinares puede eliminar estos indicios diagnósticos. La obstrucción provocada por cálculos biliares se traducirá en una ictericia o elevación de las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina. Un dato muy práctico es la visualización de calcificaciones en el interior del páncreas por tomografía computarizada y la ecografía. El adelgazamiento y el edema hipoalbuminémico debido a la malabsorción ocasionada por la insuficiencia pancreática exocrina pueden sugerir esta enfermedad.

Aunque la pancreatitis crónica no suele amenazar la vida de forma inmediata, las perspectivas a largo plazo para las personas que la sufren son malas, con una mortalidad del 50% al cabo de 20 a 25 años. Puede producirse una *insuficiencia pancreática exocrina* grave y una malabsorción crónica, así como una *diabetes mellitus*. En otros pacientes el *dolor crónico intenso* llegará a convertirse en el problema dominante. Más o menos en el 10% de los casos aparecen *seudoquistes pancreáticos* (que se describen más adelante). Aunque los pacientes con una pancreatitis hereditaria tienen un riesgo del 40% de desarrollar un cáncer de páncreas a lo largo de su vida, no está claro en qué grado las demás formas de pancreatitis crónica predisponen a su aparición.^{41,42}

Quistes no neoplásicos

En el páncreas pueden aparecer toda clase de quistes. La mayor parte son pseudoquistes no neoplásicos (que se explican más adelante), pero también los hay congénitos y neoplásicos.

QUISTES CONGÉNITOS

Se cree que los *quistes congénitos* se relacionan con un desarrollo anómalo de los conductos pancreáticos. Muchas veces coexisten quistes en los riñones, el hígado y el páncreas constituyendo la *enfermedad poliquística* (que se estudia en el capítulo 20). Los quistes congénitos suelen ser uniloculares, su pared es delgada y oscilan desde lesiones microscópicas hasta alcanzar un diámetro de 5 cm. Están revestidos por un epitelio cúbico brillante y uniforme o, si la presión intraquística es elevada, por una capa de células planas y adelgazadas; se encuentran rodeados por una cápsula fibrosa fina y están llenos de un líquido seroso transparente. Los quistes congénitos a veces son esporádicos, o forman parte de una *poliquistosis renal autosómica dominante* y de la *enfermedad de Von Hippel-Lindau*.⁴ En esta última

(v. capítulo 20) se observan neoplasias vasculares en la retina y en el cerebelo o el tronco del encéfalo, además de los quistes congénitos (y también neoplasias) en el páncreas, el hígado y el riñón.

SEUDOQUISTES

Los pseudoquistes son acumulaciones circunscritas de un material necrótico-hemorrágico cargado de enzimas pancreáticas.⁴³ Las lesiones carecen de revestimiento epitelial (de ahí su prefijo «pseudo») y corresponden aproximadamente al 75% de los quistes en el páncreas.⁴³ Los pseudoquistes suelen formarse tras un episodio de pancreatitis aguda, muchas veces en el marco de una pancreatitis alcohólica crónica. Las lesiones traumáticas del páncreas también pueden originar un pseudoquiste.

Morfología. Los pseudoquistes normalmente son solitarios y pueden estar situados dentro del parénquima del páncreas o, lo que es más habitual, afectar a la bolsa del epiplón menor o colocarse en la zona retroperitoneal entre el estómago y el colon transversal o el hígado. Incluso pueden ser subdiafrágicos⁴³ (fig. 19-8A). Los pseudoquistes se forman por la tabicación mediante tejido fibroso de zonas de necrosis grasa hemorrágica peripancreática. Como tales, suelen estar compuestos de un material central necrótico-hemorrágico cargado de enzimas pancreáticas y rodeado por unas paredes fibrosas de tejido de granulación no revestidas de epitelio (fig. 19-8B).⁴³ Su tamaño puede oscilar entre 2 y 30 cm de diámetro.

Aunque muchos pseudoquistes se resuelven espontáneamente, pueden sufrir una infección secundaria, y los más grandes comprimen o hasta perforan las estructuras adyacentes.

Neoplasias

Un amplio espectro de neoplasias exocrinas pueden originarse en el páncreas. Su consistencia es quística o maciza; algunas son benignas y otras figuran entre los cánceres con mayor índice de mortalidad.

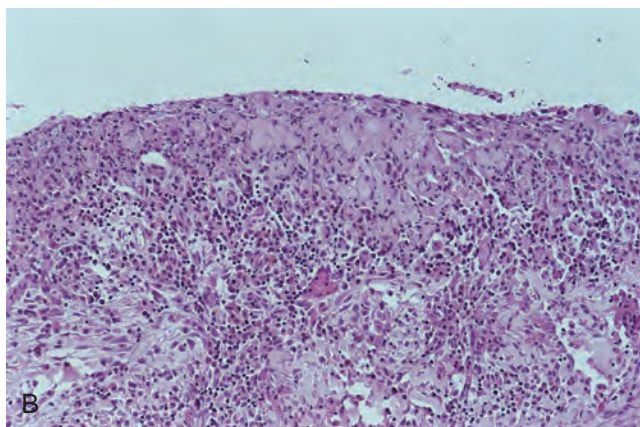
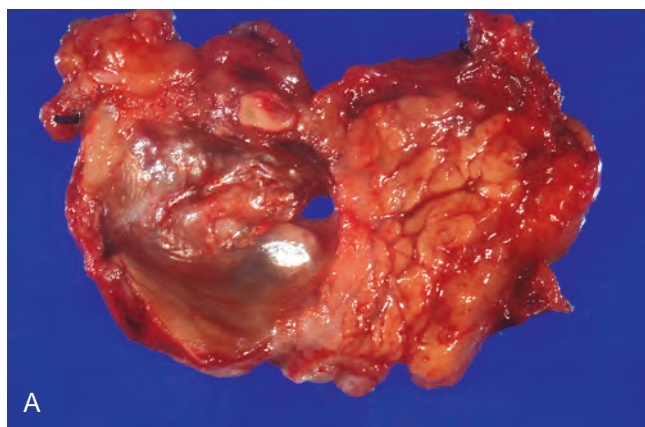


FIGURA 19-8 Pseudoquiste pancreático. **A.** Corte transversal a través de esta lesión seccionada antes por la mitad, que revela un quiste mal delimitado, con una pared necrótica de color marrón negruzco. **B.** A nivel histológico, el quiste carece de un auténtico revestimiento epitelial y en su lugar está tapizado por fibrina y tejido de granulación.

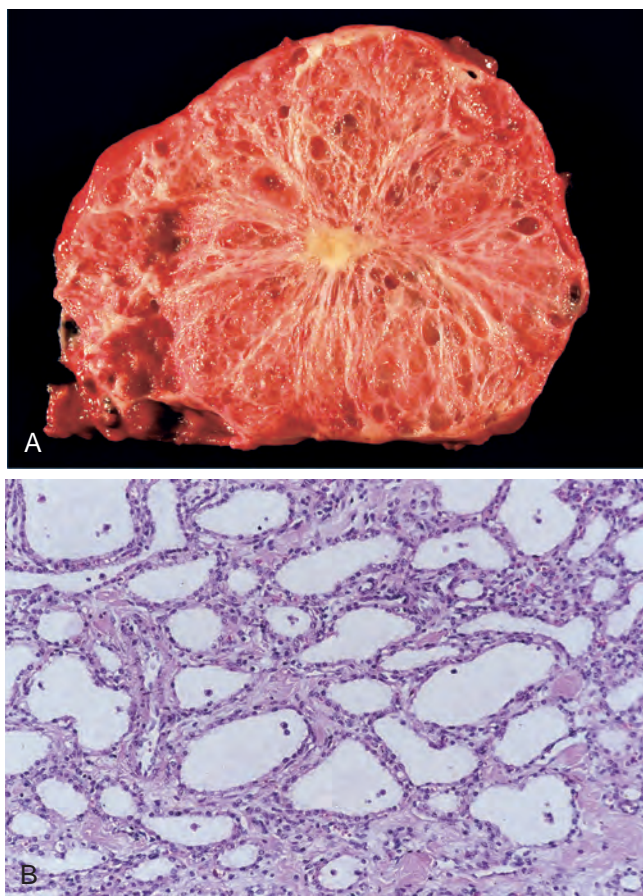


FIGURA 19-9 Cistoadenoma seroso. **A.** Corte transversal a través de un cistoadenoma seroso. No queda más que un delgado reborde de parénquima pancreático normal. Los quistes son relativamente pequeños y contienen un líquido transparente de color pajizo. **B.** Los quistes están revestidos por un epitelio cúbico sin atipias.

NEOPLASIAS QUÍSTICAS

Tan sólo el 5-15% de los quistes pancreáticos son neoplásicos (la mayoría son pseudoquistes; v. apartado anterior), y las neoplasias quísticas constituyen menos del 5% de todas las neoplasias pancreáticas. Mientras algunas son absolutamente benignas, como el cistoadenoma seroso, otras, como las neoplasias mucinosas quísticas, pueden ser benignas o malignas.

Los *cistoadenomas serosos* son neoplasias quísticas benignas compuestas de células cúbicas cargadas de glucógeno alrededor de pequeños quistes (de 1 a 3 mm), que contienen un líquido transparente y poco espeso de color pajizo (fig. 19-9).¹ Este tipo representa en torno al 25% de todas las neoplasias quísticas del páncreas. Su presencia llega al doble en las mujeres que en los hombres y su aparición habitual tiene lugar en la séptima década de la vida con unos síntomas inespecíficos como dolor abdominal. También puede comenzar por unas masas abdominales palpables. Los cistoadenomas serosos casi siempre son benignos y su resección quirúrgica resulta curativa en la inmensa mayoría de los pacientes.⁴⁴

Cerca del 95% de las *neoplasias mucinosas quísticas* afectan a mujeres y, al revés que los cistoadenomas serosos, a veces tienen relación con un carcinoma infiltrante.^{1,45,46} Las neoplasias quísticas mucinosas suelen formarse en el cuerpo o en la cola del páncreas, y se manifiestan como unas masas indoloras de lento crecimiento. Los quistes son mayores que los producidos en los cistoadenomas sero-

sos; están llenos de mucina espesa y pegajosa y revestidos por un epitelio cilíndrico productor de mucina con un denso estroma asociado, similar al ovárico (fig. 19-10).¹ La tercera parte de las neoplasias mucinosas quísticas resecadas en el quirófano albergan un adenocarcinoma infiltrante asociado. La mejor manera de distinguir la forma totalmente benigna (cistoadenoma mucinoso) de su contrapartida maligna (adenocarcinoma infiltrante surgido en relación con una neoplasia quística mucinosa) consiste en su valoración anatomopatológica tras una extirpación quirúrgica completa, normalmente mediante una pancreatectomía distal.⁴⁵

Las *neoplasias mucinosas papilares intraductales (NMPI)* son tumores intraductales productores de mucina.^{1,47,48} Al revés que las neoplasias mucinosas quísticas, las NMPI son más frecuentes en los hombres que en las mujeres y afectan a la cabeza del páncreas con mayor frecuencia que a la cola. Un 10-20% son multifocales. Dos rasgos resultan útiles para distinguirlas de las neoplasias mucinosas quísticas: las NMPI carecen del estroma «ovárico» denso observado en las otras lesiones y afectan a un conducto pancreático de mayor calibre (fig. 19-11), mientras que las neoplasias mucinosas quísticas no están conectadas con el sistema de los conductos pancreáticos. Al igual que ocurre en las neoplasias mucinosas quísticas, las NMPI benignas se distinguen de las malignas por la falta de infiltración tisular.

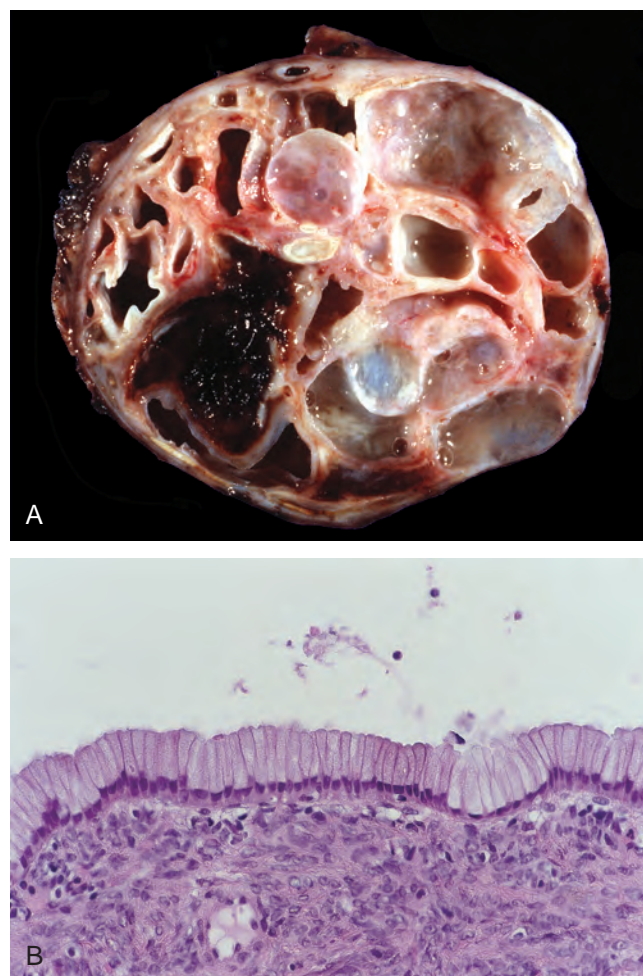


FIGURA 19-10 Cistoadenoma mucinoso pancreático. **A.** Corte transversal a través de un quiste multiloculado mucinoso en la cola del páncreas. Los quistes son grandes y están llenos de una mucina pegajosa. **B.** Los quistes están revestidos de un epitelio mucinoso cilíndrico, y se advierte un denso estroma «ovárico».

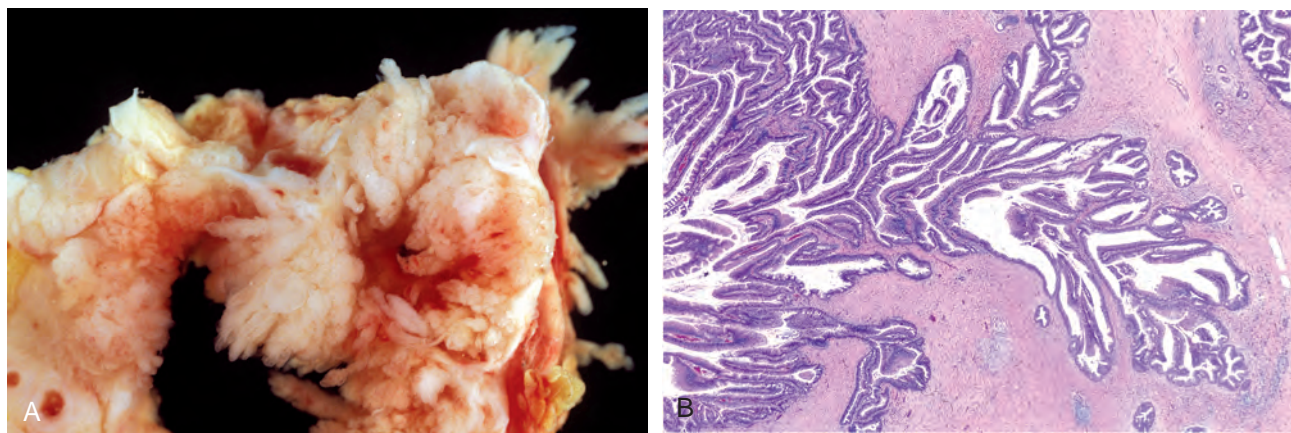


FIGURA 19-11 Neoplasia mucinosa papilar intraductal. **A.** Corte transversal a través de la cabeza del páncreas que muestra una llamativa neoplasia papilar que distiende el conducto pancreático principal. **B.** La neoplasia papilar mucinosa afectaba al conducto pancreático principal (izquierda) y se extendía hacia los conductos más pequeños y los conductillos (derecha).

La infrecuente *neoplasia sólida pseudopapilar* se observa sobre todo en mujeres jóvenes.^{1,49} Estas grandes masas bien delimitadas tienen componentes macizos y quísticos. Las zonas quísticas están llenas de residuos hemorrágicos, y en el examen histológico puede verse el crecimiento en láminas sólidas de las células neoplásicas o, según indica su nombre, como prolongaciones papilares. Estas neoplasias a menudo producen molestias abdominales dado su gran tamaño. Tiene interés señalar que la vía genética de la β -catenina/poliposis adenomatosa del colon (v. capítulo 7) parece hallarse casi universalmente alterada en estas neoplasias, muchas veces debido a la presencia de mutaciones activadoras de la β -catenina.⁴⁹ La resección quirúrgica es el tratamiento de elección. Aunque algunas neoplasias sólidas pseudopapilares son infiltrantes a nivel local, la mayoría de los pacientes se curan tras la extirpación quirúrgica completa de la neoplasia.

CARCINOMA DE PÁNCREAS

El adenocarcinoma ductal infiltrante del páncreas, conocido más habitualmente como «carcinoma de páncreas», es la cuarta causa en importancia de muerte por cáncer en EE. UU., sólo superado por los cánceres de pulmón, colon y mama.⁵⁰ Además, su tasa de mortalidad es una de las más altas entre todos los cánceres. Se calcula que en 2008 se les diagnosticó carcinoma de páncreas a unos 37.000 americanos, y que prácticamente todos fallecerán por esta enfermedad. La supervivencia al cabo de 5 años es descorazonadora, inferior al 5%.

Precusores del cáncer de páncreas

Igual que existe una progresión en el colon y el recto desde el epitelio no neoplásico hacia el adenoma y el carcinoma infiltrante (v. capítulos 7 y 17), existe otra en el páncreas desde un epitelio no neoplásico hacia las lesiones no infiltrantes bien definidas por su histología en los pequeños conductos y los conductillos y hasta el carcinoma infiltrante.⁵¹ Estas alteraciones precursoras se denominan «neoplasias intraepiteliales pancreáticas» (NIPan). La secuencia NIPan-carcinoma infiltrante está respaldada por las siguientes observaciones:

- La distribución de las NIPan en el interior del páncreas es análoga a la del cáncer invasor.
- Las NIPan muchas veces ocupan en el parénquima pancreático un lugar adyacente a los carcinomas infiltrantes.

- En casos clínicos sueltos se han comprobado personas con NIPan que más adelante contrajeron un cáncer invasor de páncreas.

Las modificaciones genéticas y epigenéticas identificadas en las NIPan son semejantes a las existentes en los cánceres infiltrantes. Las células epiteliales manifiestan un tremendo acortamiento de los telómeros. Una reducción crítica de su longitud en las NIPan puede predisponer a la acumulación de alteraciones cromosómicas progresivas en estas lesiones y a la formación de un carcinoma infiltrante.⁵²

A partir de estas observaciones se ha propuesto un modelo sobre la evolución de las NIPan (fig. 19-12).⁵¹

Carcinogenia molecular

En un solo cáncer de páncreas con frecuencia hay cambios en múltiples genes, y los patrones de las alteraciones genéticas difieren de los observados en otros tumores malignos.⁵³ En la tabla 19-2 se resumen los trastornos moleculares relacionados con la carcinogenia pancreática, que abarcan los siguientes:

KRAS. El gen *KRAS* (cromosoma 12p) es el oncogén alterado más a menudo en el cáncer de páncreas. Su activación se produce por una mutación puntual en el 80-90% de los casos. Estas mutaciones perturban la actividad intrínseca de la guanosina-trifosfatasa en la proteína K-ras, lo que da lugar a una proteína constitutivamente activa. A su vez, Ras pone en marcha varias vías intracelulares de transducción de señales que, entre otros efectos, culminan en la activación de los factores de transcripción Fos y Jun.

CDKN2A (p16). El gen *p16/CDKN2A* (cromosoma 9p) está inactivado en el 95% de los casos, lo que lo convierte en el gen oncosupresor que se encuentra en este estado con mayor frecuencia en el cáncer de páncreas.⁵⁴ La proteína p16 cumple una función decisiva en la regulación del ciclo celular y la inactivación de *p16* anula un punto de control importante sobre este proceso.

SMAD4. El gen oncosupresor *SMAD4* (cromosoma 18q) está inactivado en el 55% de los cánceres de páncreas.⁵⁵ Su funcionamiento codifica una proteína que desempeña un cometido importante en la transducción de señales por parte de la familia TGF- β de receptores presentes en la superficie celular. *SMAD4* rara vez se encuentra inactivado en otros tipos de cáncer.

p53. La inactivación del gen supresor de tumores *p53* (cromosoma 17p) se observa en el 50-70% de los cánceres de páncreas.⁵⁶

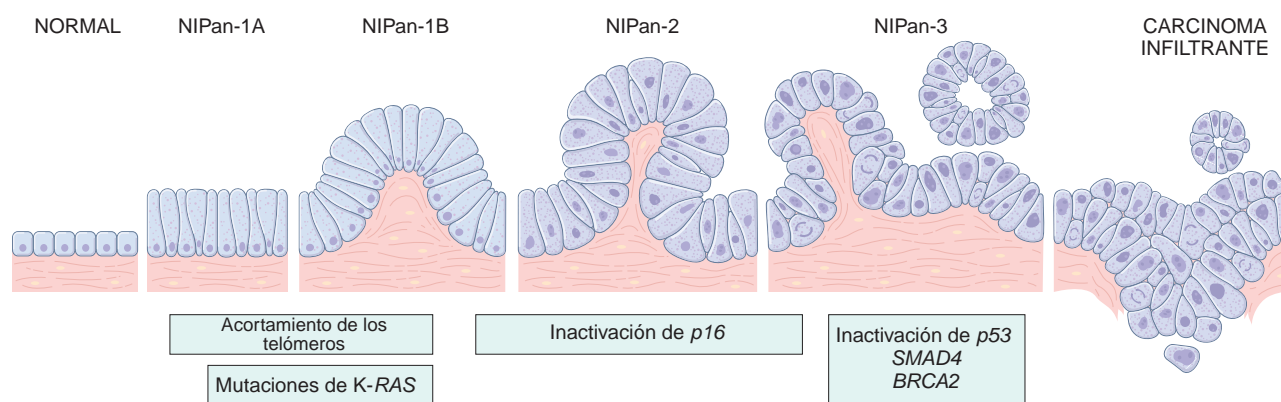


FIGURA 19-12 Modelo de evolución sobre la génesis del cáncer de páncreas. Se propone que el acortamiento de los telómeros y las mutaciones del oncogén *KRAS* suceden en las primeras etapas, que la inactivación del gen supresor de tumores *p16* tiene lugar en etapas intermedias, y la de los genes supresores de tumores *TP53*, *SMAD4* (*DPC4*) y *BRCA2* en las últimas. Es importante señalar que aunque exista una secuencia temporal general para los cambios, la acumulación de múltiples mutaciones resulta más importante que su sucesión en un orden específico. (Adaptado de Wilentz RE et al.: Loss of expression of *DPC4* in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that *DPC4* inactivation occurs late in neoplastic progression. *Cancer Res* 60:2002, 2000.)

Tal como recordará, la *p53* es una proteína nuclear de unión al ADN que actúa como un punto de control sobre el ciclo celular y como un inductor de la muerte celular (apoptosis) y del envejecimiento celular (v. capítulo 7).⁵⁷

Otros genes. En el cáncer de páncreas se ha descrito la alteración de una cantidad cada vez mayor de locus genéticos poco frecuentes, pero pese a todo importantes (v. tabla 19-2). Por ejemplo, el gen *AKT2* (cromosoma 19q) está amplificado en el 10-20% de los casos, el gen *MYB* (6q) en el 10%, el gen *GATA-6* (cromosoma 18q) en el 10% y el gen *NCOA3/AIB1* (cromosoma 20q) en el 10%.⁵⁸ Los genes supresores de tumores *BRCA2* (cromosoma 13q), *LKB1/STK11* (cromosoma 19p), *MAP2K4/MKK4* (cromosoma 17p), *TGFβ-R1* (cromosoma 9q), *TGFβ-R2* (cromosoma 3p) y *RB1* (cromosoma 13q) están inactivados en menos del 10% de los cánceres pancreáticos.

Alteraciones de la metilación. En el cáncer de páncreas también se describen varias alteraciones de la metilación. La hipermetilación del promotor de varios genes supresores de tumores está asociada al silenciamiento de su transcripción.

TABLA 19-2 Alteraciones moleculares en el adenocarcinoma pancreático infiltrante

Gen	Región cromosómica	Porcentaje de carcinomas con alteración genética
<i>KRAS</i>	12p	90
<i>p16/CDKN2A</i>	9p	95
<i>TP53</i>	17p	50-70
<i>SMAD4</i>	18q	55
<i>AKT2</i>	19q	10-20
<i>MYB</i>	6q	10
<i>NCOA3/AIB1</i>	20q	10
<i>BRCA2</i>	13q	7-10
<i>GATA-6</i>	18q	10
<i>STK11</i>	19p	5
<i>MAP2K4/MKK4</i>	17p	5
<i>TGFβ-R1</i>	9q	2
<i>TGFβ-R2</i>	3p	2
<i>RB1</i>	13q	5

Expresión génica. Aparte de las alteraciones en el ADN, los análisis globales de la expresión génica han identificado diversos genes que se hallan muy expresados en los cánceres de páncreas.^{54,59} Se trata de posibles objetivos para los nuevos tratamientos, y pueden sentar las bases de las pruebas de detección en el futuro. Por ejemplo, se ha demostrado que la vía de señalización *hedgehog* está activada en el cáncer de páncreas, y su inhibición mediante el fármaco ciclo-pamina bloquea el crecimiento de estos procesos en sistemas experimentales.⁶⁰

Epidemiología, etiología y patogenia. El cáncer de páncreas básicamente es una enfermedad de los ancianos, pues el 80% de los casos se dan entre los 60 y los 80 años.⁶¹ Resulta más frecuente en la raza negra, y también es ligeramente más habitual en las personas de ascendencia judía asquenazí.

El factor ambiental con la influencia más potente es el consumo de cigarrillos, que se cree que duplica el riesgo de padecer un cáncer de páncreas.⁵⁹ Aun cuando la magnitud de este incremento no es grande, el impacto del tabaco sobre el cáncer de páncreas es considerable debido a la gran cantidad de personas que fuman. También se ha acusado a la alimentación con una dieta abundante en grasas, aunque de forma menos constante. La pancreatitis crónica y la diabetes mellitus se han asociado a un mayor riesgo de contraer un cáncer de páncreas. Se desarrolla con mayor frecuencia en los pacientes con una pancreatitis crónica,⁴² pero no está perfectamente comprobada su intervención causal, con la excepción de la pancreatitis hereditaria. En las personas con una pancreatitis crónica, el tabaco y el alcohol pueden explicar parte de esta relación.⁴² En cada paciente por separado cuesta aclarar si la pancreatitis crónica es la causa del cáncer de páncreas o un efecto de la enfermedad, ya que un cáncer de pequeño tamaño puede obstruir el conducto pancreático y producir una pancreatitis crónica. Un argumento similar se aplica a la vinculación entre la diabetes mellitus y el cáncer de páncreas, pues la diabetes puede producirse como una consecuencia del cáncer de páncreas. Una diabetes mellitus de nueva aparición en un anciano puede constituir el primer signo de que el paciente tiene un cáncer de páncreas.⁶²

Se ha señalado una agregación familiar en el cáncer de páncreas, y ya están identificados un conjunto creciente de defectos genéticos hereditarios que acentúan el peligro de sufrir un cáncer de páncreas (tabla 19-3).⁶³ Las mutaciones de *BRCA2* explican más o menos el 10% de los casos de cáncer pancreático entre los judíos asquenazíes. Los pacientes con estas mutaciones no siempre refieren antecedentes

TABLA 19-3 Predisposición hereditaria al cáncer de páncreas			
Trastorno	Gen (localización cromosómica)	Veces que aumenta el peligro de cáncer de páncreas	Riesgo de cáncer de páncreas a los 70 años (%)
Cáncer hereditario de mama y ovario	<i>BRCA2</i> (13q12-q13)	4-10	5
Síndrome familiar de melanoma-nevo displásicos	<i>p16/CDKN2A</i> (9p21)	20-35	10-17
Antecedentes familiares contundentes (al menos 3 parientes con cáncer de páncreas)	Desconocido	14-32	8-16
Pancreatitis hereditaria	<i>PRSS1</i> (7q35) y <i>SPINK1</i>	50-80	25-40
Síndrome de Peutz-Jeghers	<i>LKB1</i> (19p13)	130	30-60

familiares de cáncer de mama o de ovario. Las mutaciones de *CDKN2A* (p16) en el cáncer de páncreas casi siempre se describen en personas pertenecientes a familias propensas al melanoma.

Se publicó una mutación en el gen *PALLD*, que codifica la proteína de la matriz extracelular paladina, en una familia con una elevada incidencia de cáncer de páncreas. En cambio, no se observó en otras familias, pero la paladina sí que está muy expresada en el estroma que rodea a los cánceres de páncreas.

Morfología. Aproximadamente el 60% de los cánceres del páncreas se originan en la cabeza de la glándula, el 15% en el cuerpo y el 5% en la cola; en el 20%, la neoplasia afecta de forma difusa todo el órgano. Los carcinomas de páncreas suelen ser masas duras, estrelladas, de color gris blanquecino y mal delimitadas (fig. 19-13A).

La inmensa mayoría de los carcinomas son adenocarcinomas ductales que repiten hasta cierto punto lo que es un epitelio ductal normal al formar glándulas y segregar mucina. Dos rasgos son característicos del cáncer de páncreas: tiene un gran carácter infiltrante (hasta los más «incipientes» infiltran ampliamente los tejidos peripancreáticos) e induce una intensa reacción no neoplásica del huésped, compuesta

por fibroblastos, linfocitos y matriz extracelular (llamada «respuesta desmoplásica»).

La mayoría de los carcinomas de la cabeza del páncreas obstruyen la porción distal del conducto colédoco a su paso por esta zona. Como consecuencia de esto, se produce una sensible dilatación del árbol biliar, más o menos en el 50% de los pacientes con este proceso y un elevado número de pacientes presentan ictericia. En abierto contraste, **los carcinomas del cuerpo y de la cola del páncreas no afectan a las vías biliares y de ahí que permanezcan asintomáticos durante cierto tiempo. Pueden alcanzar un tamaño bastante grande y muchos se encuentran muy diseminados en el momento de su diagnóstico.** Los cánceres de páncreas habitualmente crecen a lo largo de los nervios y se extienden a la zona retroperitoneal. Pueden infiltrar de forma directa el bazo, las suprarrenales, la columna vertebral, el colon transversal y el estómago. Muchas veces también afectan a los ganglios linfáticos peripancreáticos, gástricos, mesentéricos, epiploicos y portahepáticos. Asimismo, hay metástasis a distancia, sobre todo en el hígado, los pulmones y los huesos.

A escala microscópica no existen diferencias entre los carcinomas de la cabeza del páncreas y los del cuerpo y la cola. Su aspecto suele corresponder a un **adenocarcinoma mode-**

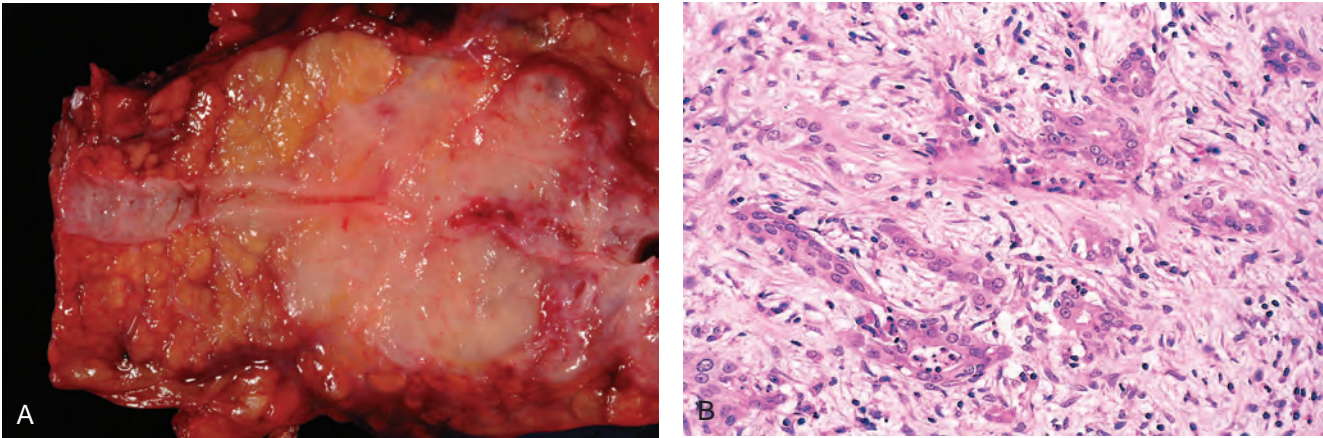


FIGURA 19-13 Carcinoma de páncreas. **A.** Corte transversal a través de la cola del páncreas, que muestra un parénquima pancreático y un conducto pancreático normales (izquierda), una masa mal delimitada en el parénquima del páncreas (centro) con estrechamiento del conducto pancreático, y una dilatación de esta estructura en sentido proximal (derecha) desde el tumor. **B.** Hay glándulas mal configuradas en el estroma densamente fibroso dentro del parénquima pancreático; también existen algunas células inflamatorias.

radamente o poco diferenciado, que constituye estructuras tubulares abortivas o agregados celulares y que muestra un patrón de crecimiento muy infiltrante (fig. 19-13B). Una fibrosis densa del estroma acompaña al cáncer infiltrante y existe una propensión hacia la invasión perineural dentro del órgano y en su exterior. También se observa con gran frecuencia una ocupación de los vasos grandes y los linfáticos. Las glándulas malignas están mal configuradas y suelen hallarse revestidas por unas células epiteliales polimorfas cúbicas o cilíndricas. Los carcinomas bien diferenciados representan la excepción.

Otras variantes menos corrientes de cáncer de páncreas son los **carcinomas adenoescamosos, el carcinoma coloide, el carcinoma hepatóide, el carcinoma medular, el carcinoma de células en anillo de sello, el carcinoma indiferenciado y los carcinomas indiferenciados con células gigantes de tipo osteoclastico**.¹ Los carcinomas adenoescamosos presentan diferenciación escamosa focal aparte de diferenciación glandular, y los indiferenciados pueden contener grandes células gigantes multinucleadas de tipo osteoclastico.

Características clínicas. Partiendo de la explicación anterior, debería resultar evidente que los *carcinomas de páncreas permanecen asintomáticos hasta que infiltran las estructuras adyacentes*. El dolor suele ser el primer dato, aunque en el momento en que aparece normalmente estos cánceres ya no tienen posibilidades de curación. La *ictericia obstructiva* está asociada a la mayor parte de los casos de carcinoma de la cabeza del páncreas, pero rara vez atrae la atención hacia el cáncer invasor con la suficiente antelación. El adelgazamiento, la anorexia y el malestar y la astenia generalizadas tienden a ser signos de enfermedad avanzada. La *tromboflebitis migratoria*, denominada *signo de Trousseau*, aparece aproximadamente en un 10% de los pacientes y se debe a la elaboración de factores de agregación plaquetaria y procoagulantes por el carcinoma o sus productos necróticos (v. capítulo 4). Como detalle desgraciado, podemos añadir que Armand Trousseau (1801-1867, médico del Hotel Dieu, en París) sospechó que tenía cáncer cuando sufrió una trombosis de aparición y desaparición espontánea (migratoria), y su autopsia reveló que padecía un cáncer de páncreas.

La evolución del carcinoma pancreático es proverbialmente breve y progresiva. A pesar de la tendencia que tienen las lesiones de la cabeza del páncreas a obstruir el sistema biliar, en conjunto menos del 20% de los cánceres pancreáticos son resecables en el momento de hacer el diagnóstico. Se lleva mucho tiempo buscando algún análisis que muestre cierta utilidad para la detección temprana de su existencia. Las concentraciones séricas de múltiples enzimas y antígenos (p. ej., el antígeno carcinoembrionario y el antígeno CA19-9) a menudo están elevadas en las personas con un cáncer de páncreas. Estos marcadores, aunque sirven para seguir la respuesta de un paciente al tratamiento, son demasiado inespecíficos y carecen de la sensibilidad necesaria para su empleo como pruebas de detección. Varias técnicas de imagen, como la ecografía endoscópica y la tomografía computarizada, han resultado de gran valor para confirmar el diagnóstico tras su sospecha, pero no aportan nada como métodos de detección.

CARCINOMA DE CÉLULAS ACINARES

Por definición, los carcinomas de células acinares manifiestan una prominente diferenciación de células acinares, incluida la formación de gránulos de cimógeno y la producción de enzimas exocrinas

como la tripsina y la lipasa.⁶⁴ El 15% de las personas con un carcinoma de células acinares sufren el síndrome de la necrosis grasa metastásica ocasionado por la liberación de lipasa hacia la circulación.

PANCREATOBLASTOMA

Los pancreatoblastomas son unas neoplasias infrecuentes que aparecen sobre todo en niños y jóvenes de 1 a 15 años.⁶⁵ Su aspecto microscópico es inequívoco, con islotes escamosos mezclados con células acinares. Se trata de unas neoplasias absolutamente malignas, aunque su supervivencia puede ser mejor que la observada en los adenocarcinomas ductales de páncreas.

BIBLIOGRAFÍA

- Hruban RH et al: Tumors of the pancreas. Atlas of tumor pathology. Fourth Series. Fascicle 6 ed. Washington, DC, American Registry of Pathology and Armed Forces Institute of Pathology, 2007.
- Oertel JE: The pancreas. Nonneoplastic alterations. Am J Surg Pathol 13:50, 1989.
- Zaret KS, Grompe M: Generation and regeneration of cells of the liver and pancreas. Science 322:1490, 2008.
- Cano DA et al: Pancreatic development and disease. Gastroenterology 132:745, 2007.
- Spicak J et al: Pancreas divisum does not modify the natural course of chronic pancreatitis. J Gastroenterol 42:135, 2007.
- Jimenez JC et al: Annular pancreas in children: a recent decade's experience. J Pediatr Surg 39:1654, 2004.
- Mitchell RM et al: Pancreatitis. Lancet 361:1447, 2003.
- Frossard JL et al: Acute pancreatitis. Lancet 371:143, 2008.
- Cappell MS: Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis and therapies. Med Clin North Am 92:889, 2008.
- Carroll JK et al: Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. Am Fam Physician 75:1513, 2007.
- Witt H et al: Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. Gastroenterology 132:1557, 2007.
- Granger J, Remick D: Acute pancreatitis: models, markers, and mediators. Shock 24 (Suppl 1):45, 2005.
- Sand J et al: Alcohol consumption in patients with acute or chronic pancreatitis. Pancreatolgy 7:147, 2007.
- Pazzi P et al: Biliary sludge: the sluggish gallbladder. Dig Liver Dis 35:S39, 2003.
- Scarpelli DG: Toxicology of the pancreas. Toxicol Appl Pharmacol 101:543, 1989.
- Whitcomb DC et al: Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 14:141, 1996.
- Grendell JH: Genetic factors in pancreatitis. Curr Gastroenterol Rep 5:105, 2003.
- Witt H et al: Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. Nat Genet 25:213, 2000.
- Noone PG et al: Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. Gastroenterology 121:1310, 2001.
- Phat VN et al: Early histological changes in acute necrotizing hemorrhagic pancreatitis. Pathol Res Pract 178:273, 1984.
- Pandolfi SJ, Raraty M: Pathobiology of alcoholic pancreatitis. Pancreatolgy 7:105, 2007.
- Norman J: The role of cytokines in the pathogenesis of acute pancreatitis. Am J Surg 175:76, 1998.
- Saluja AK, Steer MLP: Pathophysiology of pancreatitis. Role of cytokines and other mediators of inflammation. Digestion 60 (Suppl 1):27, 1999.
- Rau B et al: Differential effects of caspase-1/interleukin-1beta-converting enzyme on acinar cell necrosis and apoptosis in severe acute experimental pancreatitis. Lab Invest 81:1001, 2001.
- Shimada M et al: IL-6 secretion by human pancreatic periacinar myofibroblasts in response to inflammatory mediators. J Immunol 168:861, 2002.
- Blackstone MO: Hypothesis: vascular compromise is the central pathogenic mechanism for acute hemorrhagic pancreatitis. Perspect Biol Med 39:56, 1995.
- Steer ML: Pathogenesis of acute pancreatitis. Digestion 58 (Suppl 1):46, 1997.
- Whitcomb DC: Early trypsinogen activation in acute pancreatitis. Gastroenterology 116:770, 1999.
- Pitchumoni CS, Bordalo O: Evaluation of hypotheses on pathogenesis of alcoholic pancreatitis. Am J Gastroenterol 91:637, 1996.

30. Vonlaufen A et al: Molecular mechanisms of pancreatitis: current opinion. *J Gastroenterol Hepatol* 23:1339, 2008.
31. Witt H, Bhatia E: Genetic aspects of tropical calcific pancreatitis. *Rev Endocr Metab Disord* 9:213, 2008.
32. Kloppel G: Chronic pancreatitis, pseudotumors and tumor-like lesions. *Mod Pathol* 20:S113, 2007.
33. Pitchumoni CS: Pathogenesis of alcohol-induced chronic pancreatitis: facts, perceptions, and misperceptions. *Surg Clin North Am* 81:379, 2001.
34. Tattersall SJN et al: A fire inside: current concepts in chronic pancreatitis. *Int Med J* 38:592, 2008.
35. Saurer L et al: Differential expression of chemokines in normal pancreas and in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 118:356, 2000.
36. Whitcomb DC: Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis. *Gut* 45:317, 1999.
37. Luttenberger T et al: Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis. *Lab Invest* 80:47, 2000.
38. Van Laethem JL et al: Localization of transforming growth factor beta 1 and its latent binding protein in human chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 108:1873, 1995.
39. Detlefsen S et al: Fibrogenesis in alcoholic chronic pancreatitis: the role of tissue necrosis, macrophages, myofibroblasts and cytokines. *Mod Pathol* 19:1019, 2006.
40. Hamano H et al: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344:732, 2001.
41. Treiber M et al: Genetics of pancreatitis: a guide for clinicians. *Curr Gastroenterol Rep* 10:122, 2008.
42. Rebours V et al: Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 103:111, 2008.
43. Klöppel G: Pseudocysts and other non-neoplastic cysts of the pancreas. *Semin Diagn Pathol* 17:7, 2000.
44. Galanis C et al: Resected serous cystic neoplasms of the pancreas: a review of 158 patients with recommendations for treatment. *J Gastrointest Surg* 11:820, 2007.
45. Wilentz RE et al: Pathologic examination accurately predicts prognosis in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Surg Pathol* 23:1320, 1999.
46. Zamboni G et al: Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. *Am J Surg Pathol* 23:410, 1999.
47. Hruban RH et al: An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 28:977, 2004.
48. Chari ST et al: Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 123:1500, 2002.
49. Abraham SC et al: Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas are genetically distinct from pancreatic ductal adenocarcinomas and almost always harbor beta-catenin mutations. *Am J Pathol* 160:1361, 2002.
50. American Cancer Society: Cancer Facts & Figures. Cancer 1-68. 2008. New York: American Cancer Society.
51. Hruban RH et al: Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 25:579, 2001.
52. van Heek NT et al: Telomere shortening is nearly universal in pancreatic intraepithelial neoplasia. *Am J Pathol* 161:1541, 2002.
53. Bardeesy N, DePinho RA: Pancreatic cancer biology and genetics. *Nat Rev Cancer* 2:897, 2002.
54. Jones S et al: Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global analyses. *Science* 321:1801, 2008.
55. Caldas C et al: Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p16 (*MTS1*) gene in pancreatic adenocarcinoma. *Nat Genet* 8:27, 1994.
56. Hahn SA et al: *DPC4*, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science* 271:350, 1996.
57. Redston MS et al: *p53* mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tracts in DNA microdeletions. *Cancer Res* 54:3025, 1994.
58. Fu B et al: Frequent genomic copy number gain and overexpression of GATA-6 in pancreatic carcinoma. *Cancer Biol Ther* 7, 2008 [epub ahead of print].
59. Iacobuzio-Donahue CA et al: Highly expressed genes in pancreatic ductal adenocarcinomas: a comprehensive characterization and comparison of the transcription profiles obtained from three major technologies. *Cancer Res* 63:8614, 2003.
60. Berman DM et al: Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours. *Nature* 425:846, 2003.
61. Gold EB: Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 75:819, 1995.
62. Chari ST et al: Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. *Gastroenterology* 129:504, 2005.
63. Foulkes WD: Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 359:2143, 2008.
64. Klimstra DS et al: Acinar cell carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic study of 28 cases. *Am J Surg Pathol* 16:815, 1992.
65. Klimstra DS et al: Pancreatoblastoma. A clinicopathologic study and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 19:1371, 1995.

El riñón

CHARLES E. ALPERS

Manifestaciones clínicas de las enfermedades renales

Glomerulopatías

Características clínicas

Alteraciones histológicas

Patogenia de la lesión glomerular

Depósito de complejos inmunitarios en relación con antígenos renales intrínsecos e in situ
Glomerulonefritis con complejos inmunitarios circulantes

Anticuerpos frente a las células del glomérulo

Inmunidad celular en la glomerulonefritis

Activación de la vía alternativa del complemento

Lesión de la célula epitelial

Mediadores de la lesión glomerular

Mecanismos de progresión en las glomerulopatías

Síndrome nefrítico

Glomerulonefritis aguda proliferativa (postestreptocócica o postinfecciosa)

Glomerulonefritis rápidamente progresiva (con semilunas)

Síndrome nefrótico

Nefropatía membranosa

Enfermedad de cambios mínimos

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Glomerulonefritis membranoproliferativa

Anomalías urinarias aisladas

Nefropatía por IgA (enfermedad de Berger)

Síndrome de Alport

Lesión de la membrana basal delgada (hematuria familiar benigna)

Glomerulonefritis crónica

Lesiones glomerulares asociadas a enfermedades sistémicas

Nefritis lúpica

Púrpura de Schönlein-Henoch

Glomerulonefritis asociada a endocarditis bacteriana

Nefropatía diabética

Amiloidosis

Glomerulonefritis fibrilar y glomerulopatía inmuntactoide

Otras enfermedades sistémicas

Enfermedades tubulares e intersticiales

Lesión renal aguda (LRA) (necrosis tubular aguda, NTA)

Nefritis tubulointersticial

Pielonefritis e infección de las vías urinarias

Pielonefritis aguda

Pielonefritis crónica y nefropatía por reflujo

Nefritis tubulointersticial inducida por fármacos y toxinas

Otras enfermedades tubulointersticiales

Vasculopatías

Nefroesclerosis benigna

Hipertensión maligna y nefroesclerosis acelerada

Estenosis de la arteria renal

Microangiopatías trombóticas

Otros problemas vasculares

Nefropatía isquémica aterosclerótica

Nefropatía ateroembólica

Nefropatía de la enfermedad falciforme

Necrosis cortical difusa

Infartos renales

Malformaciones congénitas

Displasia renal multiquistica

Nefropatías quísticas

Nefropatía poliquística autosómica dominante (del adulto)

Nefropatía poliquística autosómica recesiva (de la infancia)

Enfermedades quísticas de la médula renal

*Riñón en esponja medular**Nefronoptosis y enfermedad quística medular de inicio en el adulto*

Enfermedad quística adquirida (asociada a diálisis)

Quistes simples

Obstrucción de vías urinarias (uropatía obstructiva)**Urolitiasis (cálculos renales, piedras)****Tumores renales**

Tumores benignos

*Adenoma papilar renal**Angiomiolipoma**Oncocitoma*

Tumores malignos

*Carcinoma de células renales**(adenocarcinoma renal)**Carcinomas uroteliales**de la pelvis renal*

¿Qué es un hombre, sino una máquina ingeniosa diseñada para convertir, con una «habilidad infinita, el vino tinto de Shiraz en orina»? Así hablaba el narrador de cuentos de la obra de Isak Dinesen *Seven Gothic Tales*. Más exactamente, aunque de una forma menos poética, los riñones sirven para convertir más de 1.700 l de sangre al día en 1 l de un líquido muy especializado, denominado orina. De esta forma, el riñón excreta los productos de residuo del metabolismo, regulando con precisión la concentración corporal de agua y sal, manteniendo el balance apropiado de ácido en plasma y actuando como un órgano endocrino que segrega hormonas tales como la eritropoyetina, la renina y las prostaglandinas. Los mecanismos fisiológicos que ha desarrollado el riñón para llevar a cabo todas estas funciones requieren un alto grado de complejidad estructural.

Las nefropatías son responsables de una morbilidad importante pero, por fortuna, no son causas mayores de mortalidad. Para poner el problema en cierta perspectiva, se atribuyen cada año 45.000 muertes a una nefropatía en EE. UU. frente a las 650.000 que causan las enfermedades cardíacas, las 560.000 que causan el cáncer y 145.000 por ictus.² Lo que no quiere decir que sea una morbilidad insignificante. Millones de personas se afectan cada año por nefropatías no mortales, principalmente infecciones del riñón o vías urinarias bajas, litiasis renal y obstrucción urinaria. El 20% de las mujeres padecen una infección de vías urinarias o renal en algún momento de sus vidas, y hasta el 5% de la población de EE. UU. desarrolla litiasis renal. De igual modo, los tratamientos modernos, principalmente diálisis y trasplante, mantienen vivos a muchos pacientes que, en otros tiempos, habrían fallecido por una insuficiencia renal aumentando los índices de morbilidad renal. Además, las personas con una nefropatía crónica, aunque sea leve, tienen un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular.

El estudio de las nefropatías es más fácil si se dividen en las que afectan a los cuatro componentes morfológicos básicos: glomérulos, túbulos, intersticio y vasos sanguíneos. Este procedimiento tradicional es útil, ya que las primeras manifestaciones de la enfermedad que afectan a cada uno de esos componentes tienden a ser diferentes. Además, algunos componentes parecen ser más vulnerables a algunas formas específicas de lesión renal; por ejemplo, la mayoría de las glomerulopatías son de mecanismo inmunitario,

mientras que los problemas tubulares e intersticiales se deben con frecuencia a agentes tóxicos o infecciosos. No obstante, algunos agentes afectan a la estructura más que otros. Además, la interdependencia anatómica y funcional de los componentes del riñón implica que el daño de uno de ellos conlleva casi siempre la afectación secundaria de los demás. Por ejemplo, la enfermedad que afecta principalmente a los vasos sanguíneos afectará, inevitablemente, a todas las estructuras que dependen de ese aporte de sangre. El daño de los glomérulos altera el flujo a través del sistema vascular peritubular y también libera productos potencialmente tóxicos para los túbulos. Y al contrario, la destrucción tubular puede inducir la lesión glomerular al aumentar la presión intraglomerular. Por tanto, sea cual sea el origen, existe una tendencia a que todas las formas de nefropatía crónica destruyan finalmente los cuatro componentes del riñón, culminando en una insuficiencia renal crónica y lo que se conoce como nefropatía terminal. La reserva funcional del riñón es grande y debe producirse un gran daño antes de que el deterioro funcional sea evidente. Por estos motivos es clínicamente importante detectar los signos y los síntomas precoces de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas de las enfermedades renales

El cuadro clínico de las nefropatías puede agruparse en síndromes razonablemente bien definidos. Algunos son propios de las glomerulopatías y otros están presentes en enfermedades que afectan a cualquiera de los componentes. Antes de que comentemos los síndromes, es necesario aclarar algunos términos.

La *azotemia* es una anomalía bioquímica que se refiere a un incremento de las concentraciones de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) y creatinina, y está relacionado principalmente con una reducción del filtrado glomerular (FG). La azotemia es consecuencia de muchas enfermedades renales, pero también aparece en trastornos extrarrenales. La *azotemia prerrenal* se detecta en caso de hipoperfusión renal (p. ej., en hemorragia, shock, depleción de volumen e insuficiencia cardíaca congestiva) que deteriora la función renal en ausencia de daño parenquimatoso. La *azotemia*

posrenal se detecta siempre que existe una obstrucción al flujo urinario distal al riñón. El alivio de la obstrucción consigue corregir la azotemia.

Cuando la azotemia se asocia a una serie de signos y síntomas clínicos y anomalías bioquímicas, se denomina *uremia*. La uremia se caracteriza no sólo por el fracaso de la función excretora renal, sino también por una serie de alteraciones metabólicas y endocrinas que se producen como consecuencia del daño renal. Los pacientes urémicos manifiestan a menudo la afectación secundaria del aparato digestivo (p. ej., gastroenteritis urémica), nervios periféricos (p. ej., neuropatía periférica) y corazón (p. ej., pericarditis fibrinosa urémica).

A continuación revisaremos brevemente las presentaciones clínicas de la nefropatía:

- *El síndrome nefrítico* se debe a la enfermedad glomerular y está dominado por una hematuria (presencia de eritrocitos en orina) de inicio agudo y normalmente visible macroscópicamente, proteinuria leve o moderada e hipertensión. Es la presentación clásica de la glomerulonefritis postestreptocócica.
- *La glomerulonefritis rápidamente progresiva* se caracteriza por un síndrome nefrítico con deterioro rápido (horas o días) de la FG.
- *El síndrome nefrótico*, también debido a la enfermedad glomerular, se caracteriza por una proteinuria importante (más de 3,5 g/día), hipoalbuminemia, edema intenso, hiperlipidemia y lipiduria (lípidos en orina).
- *La hematuria o proteinuria asintomáticas*, o una combinación de ambas, suelen ser una manifestación de anomalías glomerulares sutiles o leves.
- *La insuficiencia renal aguda* está dominada por oliguria o anuria (reducción o ausencia del flujo urinario) y azotemia de inicio reciente. Puede ser consecuencia de una lesión glomerular, intersticial o vascular o de una lesión tubular aguda.
- *La insuficiencia renal crónica*, caracterizada por síntomas y signos de uremia prolongados, es el resultado final de todas las enfermedades parenquimatosas renales crónicas.
- Los defectos tubulares renales están dominados por poliuria (formación excesiva de orina), nicturia y trastornos electrolíticos (p. ej., acidosis metabólica). Son consecuencia de enfermedades que afectan directamente a la estructura tubular (p. ej., enfermedad quística medular) o que causan defectos en las funciones tubulares específicas. Estas últimas pueden ser hereditarias (p. ej., diabetes nefrótica familiar, cistinuria, acidosis tubular renal) o adquiridas (p. ej., nefropatía por plomo).
- La infección de las vías urinarias se caracteriza por bacteriuria y piuria (bacterias y leucocitos en orina). La infección puede ser sintomática o asintomática y puede afectar al riñón (pielonefritis) o a la vejiga (cistitis).
- La nefrolitiasis (piedras en el riñón) se manifiesta por espasmos intensos de dolor (cólico renal) y hematuria, a menudo con formación repetida de cálculos.
- La obstrucción de las vías urinarias y los tumores renales presentan un cuadro clínico variado, dependiendo de la localización anatómica específica y de la naturaleza de la lesión.

Insuficiencia renal. La *insuficiencia renal aguda* implica un deterioro rápido y, con frecuencia, reversible de la función renal. Se comenta en el apartado «Lesión renal aguda (Necrosis tubular aguda)» porque es frecuente en este trastorno. A continuación, el co-

mentario se limita a la insuficiencia renal crónica, que es el resultado final de varias nefropatías y la causa principal de muerte por nefropatía.

Aunque existen numerosas excepciones, la evolución desde la función renal normal a la *insuficiencia renal crónica* sintomática evoluciona en términos generales a través de una serie de cuatro estadios que se confunden unos con otros.

1. En la *reserva renal disminuida*, la FG es un 50% de la normal. El BUN sérico y la creatinina son normales y los pacientes están asintomáticos. No obstante, son más sensibles a desarrollar azotemia con un daño renal añadido.
2. En la *insuficiencia renal* la FG es un 20-50% de la normal. La azotemia aparece asociada normalmente a anemia e hipertensión. La poliuria y la nicturia se presentan como consecuencia de una reducción de la capacidad de concentración. El estrés brusco (p. ej., por nefrotoxinas) puede precipitar la uremia.
3. En la *insuficiencia renal crónica* la FG es inferior al 20-25% de lo normal. Los riñones no pueden regular el volumen y la composición de solutos y se desarrolla edema, acidosis metabólica e hiperpotasemia. Puede presentarse uremia franca con complicaciones neurológicas, digestivas y cardiovasculares.
4. En la *nefropatía terminal* la FG no alcanza un 5% de la normal, es el estadio terminal de la uremia. En la clasificación clínica reciente de la nefropatía crónica, adoptada en parte para estratificar mejor a los pacientes en los estudios clínicos, sigue este esquema de daño progresivo pero divide a los pacientes en cinco clases, dependiendo de su FG.

Los detalles sobre la fisiopatología de la insuficiencia renal crónica quedan fuera del ámbito de este libro y son tratados como corresponde en distintos textos de nefrología. En la tabla 20-1 se mencionan las principales anomalías sistémicas de la insuficiencia renal crónica.

Glomerulopatías

Las glomerulopatías constituyen algunos de los principales problemas en nefrología. De hecho, la glomerulonefritis crónica es una de las causas más frecuentes de nefropatía crónica en los seres humanos. Los glomérulos se pueden lesionar por varios factores y en el transcurso de varias enfermedades sistémicas. Las enfermedades inmunitarias sistémicas, como el lupus eritematoso sistémico (LES); los problemas vasculares, como la hipertensión; las enfermedades metabólicas, como la diabetes mellitus, y algunas afecciones hereditarias, como la enfermedad de Fabry, afectan a menudo a los glomérulos. En este caso, se denominan *glomerulopatías secundarias* para diferenciarlas de los trastornos en los que el riñón es el único órgano afectado o el más predominante. Este último caso se produce en los distintos tipos de *glomerulonefritis primaria* o, como en algunos casos no existe un componente celular inflamatorio, *glomerulopatía primaria*. No obstante, tanto el cuadro clínico como los cambios histológicos glomerulares pueden ser similares en las formas primarias y secundarias.

A continuación comentaremos los distintos tipos de glomerulopatías primarias y revisaremos brevemente las formas secundarias que se tratan en otras partes de este libro. En la tabla 20-2 se resumen las formas más frecuentes de glomerulonefritis que tienen unas características morfológicas y clínicas razonablemente bien definidas.

TABLA 20-1 Principales manifestaciones sistémicas de la nefropatía crónica y la uremia**LÍQUIDO Y ELECTRÓLITOS**

Deshidratación
Edema
Hiperpotasemia
Acidosis metabólica

FOSFATO CÁLCICO Y HUESO

Hiperfosfatemia
Hipocalcemia
Hiperparatiroidismo secundario
Osteodistrofia renal

HEMATOLOGÍA

Anemia
Diátesis hemorrágica

CARDIOPULMONAR

Hipertensión
Insuficiencia cardíaca congestiva
Miocardiopatía
Edema de pulmón
Pericarditis urémica

DIGESTIVO

Náuseas y vómitos
Hemorragia
Esofagitis, gastritis, colitis

NEUROMUSCULAR

Miopatía
Neuropatía periférica
Encefalopatía

DERMATOLOGÍA

Color cetrino
Prurito
Dermatitis

TABLA 20-2 Glomerulopatías**GLOMERULOPATÍAS PRIMARIAS**

Glomerulonefritis aguda proliferativa
Postinfecciosa
Otras
Glomerulonefritis rápidamente progresiva (con semilunas)
Glomerulopatía membranosa
Enfermedad de cambios mínimos
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
Glomerulonefritis membranoproliferativa
Nefropatía IgA
Glomerulonefritis crónica

ENFERMEDADES SISTÉMICAS CON AFECTACIÓN GLOMERULAR

Lupus eritematoso sistémico
Diabetes mellitus
Amiloidosis
Síndrome de Goodpasture
Poliarteritis/poliangeítis microscópica
Granulomatosis de Wegener
Púrpura de Schönlein-Henoch
Endocarditis bacteriana

TRASTORNOS HEREDITARIOS

Síndrome de Alport
Enfermedad de la membrana basal delgada
Enfermedad de Fabry

pecíficos del ovillo glomerular, por lo que comentaremos las principales estructuras anatómicas que son objeto de alteraciones en la enfermedad. Los glomérulos están formados por una red de capilares anastomosados revestidos por un endotelio fenestrado y que se rodea de dos capas de epitelio (fig. 20-1). El epitelio visceral se incorpora a la pared capilar y se convierte en una parte intrínseca de la misma separada de las células endoteliales por la membrana basal. El epitelio parietal, situado en la cápsula de Bowman, recubre el espacio urinario, la cavidad en la que se recoge primero el plasma filtrado.

La pared del capilar glomerular es la membrana de filtración y está formada por las siguientes estructuras^{3,4} (fig. 20-2):

- Una capa fina de *células endoteliales* fenestradas, cuyas fenestraciones miden cada una entre 70 y 100 nm de diámetro.
- Una *membrana basal glomerular* (MBG) con una capa central gruesa electrodensa, la *lámina densa*, y otras capas periféricas más finas y electrotransparentes, la *lámina rara interna* y *lámina rara externa*. La MBG contiene colágeno (principalmente de tipo IV), laminina, proteoglicanos polianiónicos (principalmente heparán sulfato), fibronectina, entactina y otras glucoproteínas. El colágeno de tipo IV forma una supraestructura en red a la que se unen otras glucoproteínas. El bloque de construcción (monómero) de

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El cuadro clínico de la enfermedad glomerular se agrupa en cinco síndromes glomerulares mayores, que se resumen en la tabla 20-3. Tanto las glomerulopatías primarias como las enfermedades sistémicas que afectan a los glomérulos pueden dar lugar a esos síndromes. Como las glomerulopatías se asocian a menudo a enfermedades sistémicas, principalmente *diabetes mellitus*, *LES*, *vasculitis* y *amiloidosis*, es esencial tener en cuenta estas enfermedades sistémicas en cualquier paciente con manifestaciones de enfermedad glomerular.

Muchas de las manifestaciones clínicas de la enfermedad glomerular son consecuencia de alteraciones de los componentes es-

TABLA 20-3 Síndromes glomerulares

Síndrome	Manifestaciones
Síndrome nefrítico	Hematuria, azotemia, proteinuria variable, oliguria, edema e hipertensión
Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Nefritis aguda, proteinuria e insuficiencia renal aguda
Síndrome nefrótico	Proteinuria >3,5 g/día, hipoalbuminemia, hiperlipidemia, lipiduria
Insuficiencia renal crónica	Azotemia → uremia que evoluciona durante meses o años
Anomalías urinarias aisladas	Hematuria glomerular o proteinuria subnefrótica

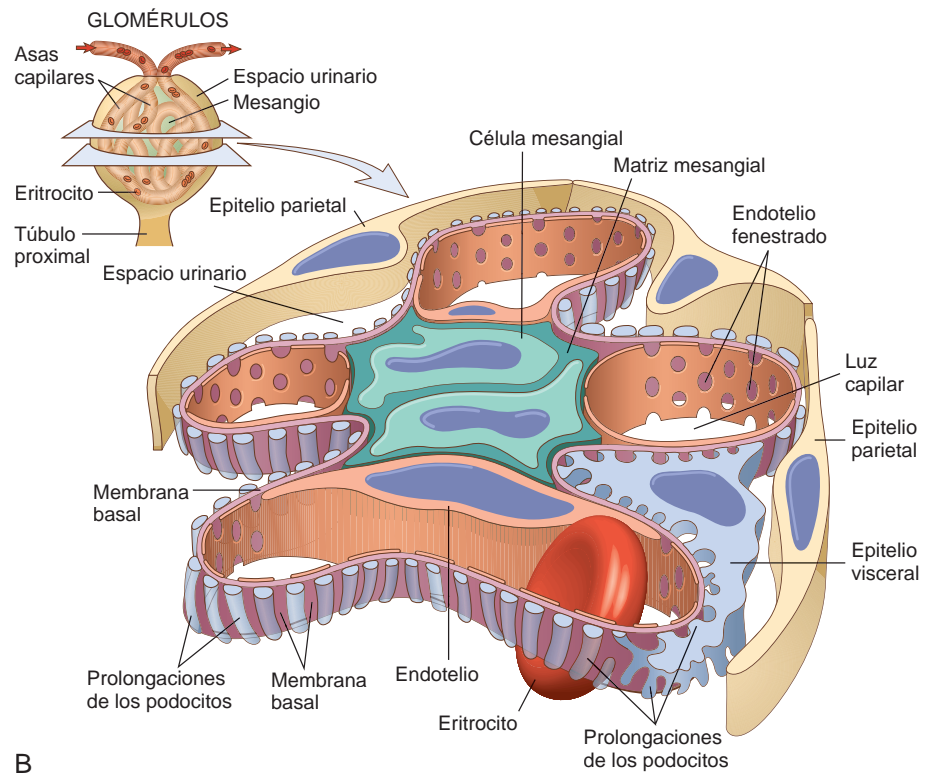
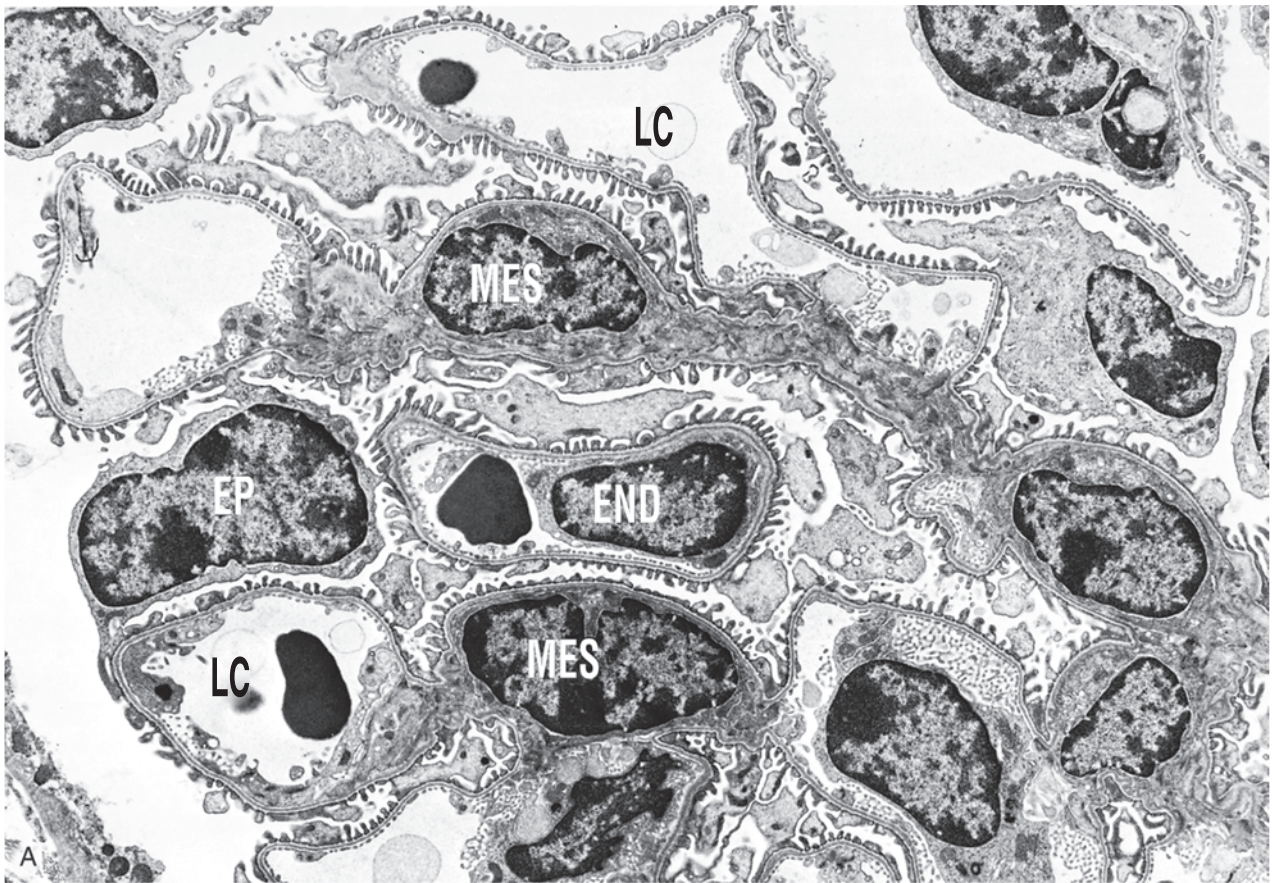


FIGURA 20-1 **A.** Microfotografía electrónica a bajo aumento de los glomérulos renales. END, endotelio; EP, células epiteliales viscerales con podocitos; LC, luz capilar; MES, mesangio. **B.** Representación esquemática de un lóbulo glomerular. (**A**, por cortesía de la Dra. Vicki Kelley, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)



FIGURA 20-2 Filtro glomerular formado por, de abajo arriba, endotelio fenestrado, membrana basal y prolongaciones de los podocitos de las células epiteliales. Obsérvense las hendiduras de filtración (*flechas*) y el diafragma situado entre las prolongaciones. Obsérvese también que la membrana basal consiste en una lámina densa central, rodeada por dos capas más laxas, la lámina rara interna y la lámina rara externa. (Por cortesía del Dr. Helmut Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

esta red es una molécula de triple hélice formada por tres cadenas α que pertenecen a uno o más de seis tipos de cadenas α posibles (α_1 , α_2 , α_3 , α_4 , α_5 o COL4A1 a COL4A6), siendo las más frecuentes α_1 , α_2 , α_3 .^{3,5} Cada molécula contiene un dominio 7S en el extremo N terminal, un dominio de triple hélice en la zona central y un dominio globular no colágeno (NC1) en el extremo C terminal. El dominio NC1 es importante para la formación de la hélice y para el ensamblaje de los monómeros de colágeno en la supraestructura de la membrana basal. Las glucoproteínas (laminina, entactina) y los proteoglucanos (heparán sulfato, perlecana) se unen a la supraestructura de colágeno. Esos determinantes bioquímicos son críticos para entender las glomerulopatías. Por ejemplo, como veremos más adelante, los antígenos del dominio NC1 son las dianas de los anticuerpos en la nefritis anti-MBG. Los defectos genéticos de las cadenas α son la base de algunas

formas de nefritis hereditaria y el contenido de proteoglucanos de la MBG contribuye a sus características de permeabilidad.

- Las *células epiteliales viscerales* (podocitos) son células estructuralmente complejas que poseen prolongaciones embebidas y adheridas a la lámina rara externa de la membrana basal. Los *podocitos* (pedicelos) están separados por unas *hendiduras de filtración* de 20-30 nm de ancho, que se salvan mediante un fino diafragma (v. fig. 20-2).
- Todo el ovillo glomerular se apoya en las *células mesangiales* que se encuentran entre los capilares. La *matriz mesangial*, similar a la membrana basal, forma una red a través de la cual se centran las células mesangiales (v. fig. 20-1). Esas células, de origen mesenquimatoso, son contráctiles, fagocíticas y capaces de proliferar, apoyándose en la matriz y en el colágeno y segregan varios mediadores biológicamente activos. Biológicamente, son más parecidos a las células del músculo liso vascular y a los eritrocitos. Como veremos más adelante, participan de forma importante en muchas glomerulonefritis en los seres humanos.

Las principales características de la filtración glomerular normal son una permeabilidad extraordinariamente alta al agua y los pequeños solutos, debido a la naturaleza intensamente fenestrada del endotelio y la impermeabilidad a las proteínas, como las moléculas del tamaño de la albúmina (~3,6 nm de radio, 70 kilodalton [kD] de peso molecular) o mayores. Esta última propiedad de la *barrera de la filtración glomerular* permite discriminar entre las distintas moléculas proteicas, dependiendo de su tamaño (cuanto mayores sean, menor es la permeabilidad) y su carga (cuanto más catiónicas, más permeable). Esta función de barrera dependiente del tamaño y de la carga se explica por la estructura compleja de la pared capilar, los poros de colágeno y la carga de la estructura de la MBG, así como de las muchas estructuras aniónicas presentes en la pared, incluidos los proteoglucanos ácidos de la MBG y las sialoglucoproteínas que recubren las células epiteliales y endoteliales (también llamadas glucocalix). La restricción dependiente de la carga es importante para que la exclusión de la albúmina del filtrado sea prácticamente completa, ya que la albúmina es una molécula aniónica con un pH de 4,5. La célula epitelial visceral, también conocida como podocito, es importante para el mantenimiento de la función de barrera glomerular. Su diafragma en hendidura ofrece una barrera de difusión distal selectiva por tamaños para la filtración de proteínas y es el tipo de células principalmente responsable de la síntesis de los componentes de la MBG. Las proteínas situadas en el diafragma en hendidura controlan la permeabilidad glomerular. En la figura 20-3 se representan tres de las proteínas más importantes de ese diafragma. La nefrina es una proteína transmembrana que tiene una gran porción extracelular compuesta por dominios similares a las inmunoglobulinas (Ig). Las moléculas de nefrina se extienden unas hacia otras desde los podocitos vecinos, formando dímeros a través del diafragma en hendiduras. Dentro del citoplasma de los podocitos la nefrina forma conexiones moleculares con la podocina, una proteína asociada con el CD2 y, en último término, con el citoesqueleto de actina. El número de proteínas del diafragma en hendidura identificadas continúa creciendo con rapidez y se han publicado algunas descripciones más exhaustivas de su localización e interacciones.^{6,7} La importancia de esas proteínas en el mantenimiento de la permeabilidad glomerular se demuestra porque las mutaciones en los genes que las codifican dan lugar a un síndrome nefrótico (que se comenta más adelante). Este hecho ha renovado la importancia

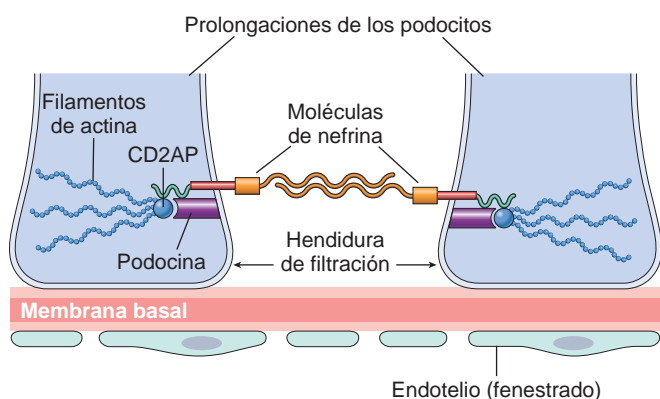


FIGURA 20-3 Esquema simplificado de algunas de las proteínas mejor conocidas del diafragma en hendidura glomerular. CD2AP, proteína asociada al CD2.

que se concede a los diafragmas en hendidura en la función de barrera glomerular y su contribución a la pérdida de proteínas en las distintas patologías.⁸

ALTERACIONES HISTOLÓGICAS

Hay varios tipos de glomerulopatías que se caracterizan por una o más reacciones tisulares básicas.

Hiper celularidad. Algunas *enfermedades inflamatorias* de los glomérulos se caracterizan por el aumento del número de células de los ovillos glomerulares. Esta hiper celularidad se caracteriza por una o más combinaciones de las siguientes características:

- **Proliferación celular** de células mesangiales o endoteliales.
- **Infiltrado leucocitario** de neutrófilos, monocitos, y, en algunas enfermedades, linfocitos.
- **Formación de semilunas.** Se trata de acumulaciones de células constituidas por células epiteliales parietales proliferativas y leucocitos infiltrantes. La proliferación de células epiteliales que caracteriza a la formación de semilunas se produce después de una lesión inmunitaria o inflamatoria (v. más adelante). Hace tiempo que se cree que la fibrina que se pierde hacia el espacio urinario, a menudo tras la rotura de las membranas basales, es la molécula que provoca la formación de las semilunas. En apoyo de esta teoría se puede demostrar la presencia de fibrina con métodos inmunohistoquímicos en los ovillos glomerulares y los espacios urinarios de glomérulos que contienen semilunas. Los ratones con deficiencia de fibrinógeno están protegidos hasta cierto punto de la formación de semilunas y los que tienen deficiencia de moléculas importantes para la fibrinólisis (p. ej., los activadores del plasminógeno) muestran una mayor formación de semilunas en los modelos de glomerulonefritis con semilunas mediados por anticuerpos anti-GBM.⁹ Otras moléculas que se han visto implicadas en la formación de las semilunas y el reclutamiento de los leucocitos en las semilunas son procoagulantes, como el factor tisular, y citocinas, como la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF) y el interferón γ .

Engrosamiento de la membrana basal. Con el microscopio óptico, este cambio aparece como un engrosamiento de las paredes capilares, que se ve mejor en los cortes teñidos con ácido peryódico de Schiff (PAS). Con el microscopio electrónico, este engrosamiento puede adoptar una de estas dos formas:

- Depósito de material amorfo electrodens, más a menudo complejos inmunitarios, en la vertiente endotelial o epitelial de la membrana basal o dentro de la propia MBG. La fibrina, el amiloide, las crioglobulinas y las proteínas fibrilares anormales también se pueden depositar en la MBG.
- El engrosamiento de la membrana basal debido al aumento de la síntesis de sus componentes proteicos, como sucede en la glomeruloesclerosis diabética.

Hialinosis y esclerosis. El término *hialinosis*, aplicado a los glomérulos, indica la acumulación de un material de aspecto homogéneo y eosinófilo con el microscopio óptico. Con el microscopio electrónico, la hialina es extracelular y amorfa. Está compuesta por proteínas plasmáticas que han pasado desde la circulación hacia las estructuras glomerulares. Cuando es extenso, este cambio contribuye a la obliteración de la luz capilar del ovillo glomerular. La hialinosis suele ser consecuencia de una lesión de la pared endotelial

o capilar y es el resultado final de varias formas de daño glomerular. Es una característica frecuente de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria.

La *esclerosis* se caracteriza por acumulaciones de la matriz de colágeno extracelular, que se pueden limitar a las áreas mesangiales, como sucede a menudo en la glomeruloesclerosis diabética, afectar a las asas capilares o a ambas estructuras. El proceso esclerosante también puede dar lugar a la obliteración de algunas o todas las luces capilares en los glomérulos afectados, lo que, a su vez, puede dar lugar a la formación de adherencias fibrosas entre las porciones escleróticas de los glomérulos y el epitelio parietal y las cápsulas de Bowman cercanos.

Como muchas de las glomerulopatías primarias son de causa desconocida, a menudo se clasifican por su histología, como puede verse en la tabla 20-2. Los cambios histológicos pueden subdividirse a su vez, según su distribución, en *difusos*, que afectan a todos los glomérulos; *globales*, que afectan a la totalidad del glomérulo; *focales*, que afectan sólo a una proporción de los glomérulos; o *segmentarios*, que afectan a una parte de cada glomérulo. Además, puede afectar al *asa capilar* o *mesangial* y por eso se localizarían predominantemente en las regiones capilares o mesangiales. Es frecuente añadir esos términos a la clasificación histológica.

PATOGENIA DE LA LESIÓN GLOMERULAR

Aunque no sabemos muchas cosas sobre los agentes etiológicos y los sucesos desencadenantes, está claro que existen mecanismos inmunitarios asociados a la mayoría de las formas de glomerulopatía primaria y a muchos de los trastornos glomerulares secundarios^{10,11} (tabla 20-4). Las glomerulonefritis pueden inducirse experimentalmente con facilidad mediante reacciones antígeno-anticuerpo. Asimismo, se encuentran depósitos glomerulares de inmunoglobulinas, a menudo con componentes del complemento, en la mayoría de los sujetos con glomerulonefritis. Las reacciones inmunitarias celulares también pueden participar, normalmente junto a reacciones mediadas por anticuerpos. Comenzaremos este comentario con una revisión de la lesión provocada por anticuerpos.

TABLA 20-4 Mecanismos inmunitarios de la lesión glomerular

LESIÓN MEDIADA POR ANTICUERPOS

DEPÓSITO DE COMPLEJOS INMUNITARIOS *IN SITU*

Antígenos tisulares intrínsecos fijos
 Dominio NC1 del antígeno del colágeno tipo IV (nefritis anti-MBG)
 Antígeno de Heymann (glomerulopatía membranosa)
 Antígenos mesangiales
 Otros
 Antígenos implantados
 Exógenos (agentes infecciosos, fármacos)
 Endógenos (ADN, proteínas nucleares, inmunoglobulinas, complejos inmunitarios, IgA)

DEPÓSITO CIRCULANTE DE COMPLEJOS INMUNITARIOS

Antígeno endógenos (p. ej., ADN o antígenos tumorales)
 Antígenos exógenos (p. ej., productos infecciosos)

ANTICUERPOS CITOTÓXICOS

LESIÓN INMUNITARIA DE MECANISMO CELULAR

ACTIVACIÓN DE VÍA ALTERNATIVA DEL COMPLEMENTO

MBG, membrana basal glomerular.

Se han establecido dos formas de lesiones asociadas a anticuerpos: 1) la lesión mediada por *anticuerpos que reaccionan in situ dentro de los glomérulos, ya sea uniéndose a antígenos glomerulares insolubles fijos (intrínsecos) o a moléculas implantadas dentro de los glomérulos*, y 2) la lesión que aparece como consecuencia del *depósito de complejos antígeno-anticuerpo circulantes* en los glomérulos. Además, existen evidencias experimentales de que los *anticuerpos citotóxicos* dirigidos frente a los componentes de la célula glomerular pueden causar la lesión glomerular. Esas vías no son mutuamente excluyentes y todas ellas pueden contribuir a la lesión en el hombre.

Depósito de complejos inmunitarios relacionado con antígenos renales intrínsecos e *in situ*

En esas formas de lesión, los anticuerpos reaccionan directamente con el antígeno tisular intrínseco o con antígenos «plantados» en los glomérulos desde la circulación. Los modelos experimentales mejor conocidos para la lesión glomerular mediada por anticuerpos anti-glomerulares, de los cuales hay homólogos en la enfermedad humana, son la glomerulonefritis inducida por anticuerpos antimembrana basal glomerular (anti-GBM) y la nefritis de Heymann.

Nefritis de Heymann

El modelo de Heymann de glomerulonefritis de rata se induce inmunizando a los animales con un antígeno contenido en un preparado del borde en cepillo del epitelio tubular proximal (fig. 20-4C). La rata desarrolla anticuerpos frente a este antígeno y aparece una nefropatía membranosa que se parece a la nefropatía membranosa humana (que se comenta más adelante; v. también fig. 20-13). En el microscopio electrónico, la glomerulopatía se caracteriza por la presencia de numerosos depósitos definidos electrodensos (formados principalmente por reactantes inmunitarios) siguiendo la *vertiente subepitelial* de la membrana basal. El patrón de depósito inmunitario en el microscopio de inmunofluorescencia es *granular* más que lineal. Ahora sabemos que este tipo de enfermedad es consecuencia principalmente de la reacción del anticuerpo con un complejo de antígenos localizado en la superficie basal de las células epiteliales viscerales y que ocasiona una reacción cruzada con el antígeno del borde en cepillo utilizado en los experimentos originales. Lo que se conoce como antígeno de Heymann en las ratas es una proteína grande de 330 kD denominada *megalina*, que tiene homología con el receptor de las lipoproteínas de baja densidad (v. capítulo 5). Aún no se ha identificado el antígeno correspondiente en la nefropatía membranosa humana.¹² Después de la unión de los anticuerpos a la membrana de la célula epitelial glomerular se produce la activación del complemento y después la liberación de los agregados inmunitarios desde la superficie celular para formar los depósitos subepiteliales característicos (v. fig. 20-4C).

En el hombre, la enfermedad inducida por anticuerpos anti-MBG y la nefropatía membranosa son enfermedades autoinmunitarias, causadas por anticuerpos frente a los componentes tisulares endógenos. No está claro qué induce la formación de estos autoanticuerpos, pero puede estar implicado cualquiera de los distintos mecanismos responsables de la autoinmunidad, que se comentan en el capítulo 6. Se pueden inducir varias formas de glomerulonefritis autoinmunitaria con fármacos (p. ej., cloruro de mercurio), productos de agentes infecciosos (endotoxinas) y la reacción injerto contra huésped (v. capítulo 6). En estos modelos se produce una alteración de la regulación inmunitaria asociada a la activación de linfocitos B y a la inducción de una serie de autoanticuerpos que reaccionan frente a los antígenos renales.

Anticuerpos frente a antígenos implantados

Los anticuerpos pueden reaccionar *in situ* con antígenos que normalmente no estarían presentes en el glomérulo, pero que se han «implantado» allí. Cada vez son más los datos experimentales que apoyan un mecanismo de este tipo como responsable de la glomerulonefritis. Estos antígenos se pueden localizar en el riñón, interaccionando con varios componentes intrínsecos del glomérulo. Los antígenos implantados son moléculas catiónicas que se unen a los componentes aniónicos de los glomérulos, ADN, nucleosomas y otras proteínas nucleares, que tienen afinidad por los componentes de la MBG, productos bacterianos, grandes agregados de proteínas (p. ej., agregados de inmunoglobulinas, que se depositan en el mesangio por su tamaño, y los propios complejos inmunes, ya que aún tienen lugares reactivos para continuar las interacciones con el anticuerpo libre, el antígeno libre o el complemento. No faltan otros antígenos que se puedan implantar, incluidos los víricos, bacterianos y parasitarios, y los fármacos. Los anticuerpos que se unen a la mayoría de esos antígenos implantados inducen un patrón discreto de depósito de Ig que se detecta como una tinción granular en el microscopio de inmunofluorescencia, similar al patrón que se encuentra en la nefritis por complejos inmunitarios circulantes.

Glomerulonefritis inducida por anticuerpos anti-MBG

En este tipo de lesión, los anticuerpos se dirigen frente a los antígenos fijos intrínsecos que son componentes normales de la MBG propia. Tiene su homólogo experimental en lo que se conoce como nefritis de Masugi o nefrotóxica, producida en las ratas por la inyección de anticuerpos antirriñón de rata preparados en conejos mediante la inmunización con tejido de riñón. Los anticuerpos inyectados se unen en toda la longitud de la MBG, dando lugar a un patrón lineal difuso con la tinción para anticuerpos mediante técnicas de inmunofluorescencia (fig. 20-4B y E). Este patrón contrasta con el patrón granular en cúmulos de tinción inmunofluorescente que se ve en otros modelos *in situ*, como el modelo de Heymann de glomerulopatía membranosa o después del depósito de complejos inmunitarios circulantes.

En el modelo Masugi, el anticuerpo anti-MBG inyectado es una Ig de conejo, que es extraña para el huésped y, por tanto, actúa como un antígeno provocando la creación de un anticuerpo anti-Ig en la rata. Los anticuerpos de la rata reaccionan entonces con la Ig de ratón depositada en la membrana basal, aumentando aún más la lesión glomerular. A menudo, los anticuerpos anti-MBG ocasionan una reacción cruzada con otras membranas basales, especialmente las de los alvéolos pulmonares, con lo que se producen lesiones simultáneas en pulmón y riñón (*síndrome de Goodpasture*). El antígeno de la MBG que es responsable de la glomerulonefritis inducida por anticuerpos anti-MBG clásica y el *síndrome de Goodpasture* es un componente del dominio no colágeno (NC1) de la cadena α_3 del colágeno tipo IV que es esencial para el mantenimiento de la supraestructura de la MBG.⁵ La glomerulonefritis inducida por anticuerpos anti-MBG es responsable de menos del 5% de los casos de glomerulonefritis humana. Está firmemente establecida como causa de la lesión en el síndrome de Goodpasture, que se comenta más adelante. La mayoría de los casos de glomerulonefritis inducida por anticuerpos anti-MBG se caracterizan por un daño glomerular importante con semilunas y por el síndrome clínico de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Glomerulonefritis con complejos inmunitarios circulantes

En este tipo de nefritis, la lesión glomerular se debe al atrapamiento de complejos antígeno-anticuerpo circulantes dentro de los glomérulos.

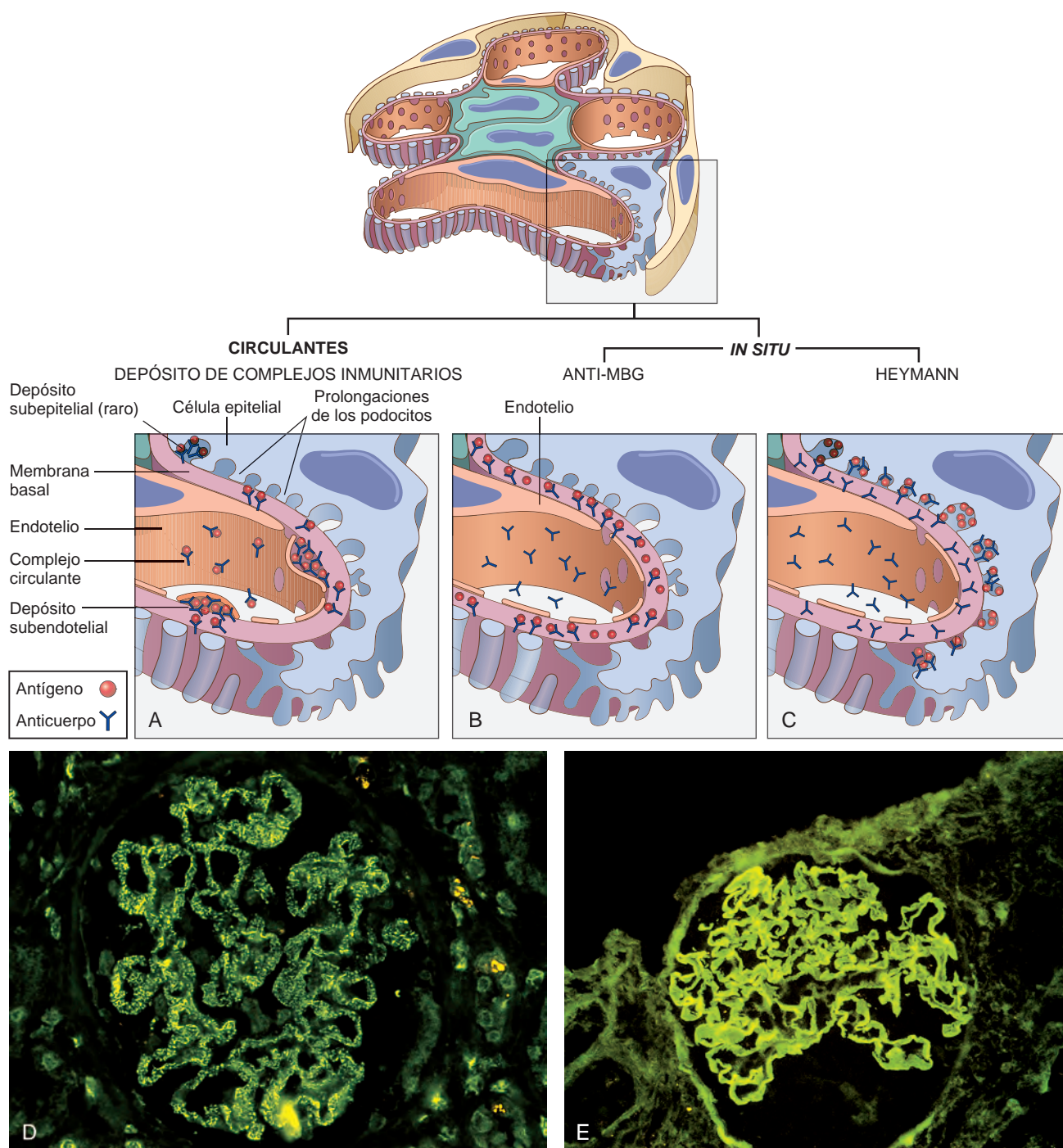


FIGURA 20-4 La lesión glomerular mediada por anticuerpos puede ser consecuencia del depósito de complejos inmunitarios circulantes (**A**) o, con mayor frecuencia, de la formación de complejos *in situ*, por ejemplo, por la enfermedad anti-MBG (**B**) o en la nefritis de Heymann (**C**). **D** y **E**. Dos patrones de depósito de complejos inmunitarios, tal como se ven en el microscopio de inmunofluorescencia: granular, característico de la nefritis por complejos inmunitarios circulantes e *in situ* (**D**) y lineal, característico de la enfermedad anti-MBG clásica (**E**).

Los anticuerpos no tienen una especificidad inmunitaria por los componentes glomerulares y los complejos se localizan dentro de los glomerulos por sus propiedades fisicoquímicas y por los factores hemodinámicos propios de los glomerulos (fig. 20-4A).

La patogenia de las enfermedades por complejos inmunitarios se comentó en el capítulo 6. A continuación revisaremos brevemente las características más sobresalientes que se relacionan con la lesión glomerular.

Los antígenos que desencadenan la formación de complejos inmunitarios circulantes pueden tener un origen endógeno, como en la glomerulonefritis asociada al LES, o pueden ser exógenos, como es probable en la glomerulonefritis que se produce después de determinadas infecciones. Los antígenos microbianos implicados son productos bacterianos (estreptococos), el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, los antígenos del virus de la hepatitis C y los antígenos de *Treponema pallidum*, *Plasmodium falciparum* y varios

virus. Algunos antígenos tumorales también causan nefritis mediada por complejos inmunitarios. En muchos casos se desconoce el antígeno causante.

Sea cual sea el antígeno, se forman complejos antígeno-anticuerpo en la circulación que quedarán atrapados en los glomérulos, donde producen la lesión. Desde hace tiempo se pensaba que esta lesión está mediada y amplificada por la unión del complemento, pero en estudios recientes de ratones con genes inactivados también se señala la importancia de la participación de los receptores Fc en los leucocitos y quizás de las células renales intrínsecas como mediadores del proceso lesivo.¹³ Las lesiones glomerulares normalmente muestran infiltrado leucocitario y proliferación de células mesangiales y endoteliales. El microscopio electrónico revela los complejos inmunitarios como depósitos electrodensos que se localizan en el mesangio, entre las células endoteliales y la MBG (depósitos subendoteliales) o entre la superficie externa de la MBG y los podocitos (depósitos subepiteliales). Los depósitos se pueden localizar en más de un lugar en un caso dado. Con el microscopio de inmunofluorescencia, los complejos inmunitarios se ven como depósitos granulares a lo largo de la membrana basal, en el mesangio o en ambas localizaciones (fig. 20-4D). Una vez depositados en el riñón, los complejos inmunitarios pueden degradarse finalmente, en su mayoría por los neutrófilos y monocitos/macrófagos infiltrantes, células mesangiales y proteasas endógenas, y la reacción inflamatoria podría remitir entonces. Esta evolución se produce cuando la exposición al antígeno causante es de corta duración y limitada, como sucede en la mayoría de los casos de glomerulonefritis postestreptocócica. No obstante, los ciclos de formación, depósito y lesión por depósitos inmunitarios se repite si se produce una lluvia continua de antígenos, como puede verse en el LES o la hepatitis vírica, provocando un tipo más crónico de glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa.

Varios factores condicionan la localización glomerular de los antígenos, anticuerpos o complejos de ambos. Es evidente que la carga y el tamaño molecular de esos reactantes es importante. Los inmunógenos altamente catiónicos tienden a atravesar la MBG y los complejos resultantes se encontrarán finalmente en una localización subepitelial. Las macromoléculas altamente aniónicas quedan excluidas fuera de la MBG, atrapadas en el espacio subendotelial o sin actividad nefritógena. Las moléculas de carga neutra y los complejos inmunitarios que contienen esas moléculas tienden a acumularse en el mesangio. Los grandes complejos circulantes no son normalmente nefritógenos, porque ya han sido eliminados por el sistema mononuclear fagocito y no entran en la MBG en cantidades suficientes. El patrón de localización también se afecta por los cambios de la hemodinámica glomerular, la función mesangial y la integridad de la barrera selectiva de la carga en los glomérulos. Esas influencias pueden verse en el patrón variable del depósito de reactante inmunitario en las distintas formas de glomerulonefritis, como se ve en la fig. 20-5. A su vez, los distintos patrones de localización de los complejos inmunitarios son un determinante clave de la respuesta frente a la lesión y de las características histológicas que se desarrollan luego.

Anticuerpos frente a células del glomérulo

Además de causar depósitos inmunitarios, los anticuerpos frente a los antígenos de las células glomerulares pueden reaccionar con los componentes celulares y provocar la lesión mediante mecanismos citotóxicos o de otro tipo. Por ejemplo, los anticuerpos frente a antígenos de la célula mesangial pueden causar mesangiólisis

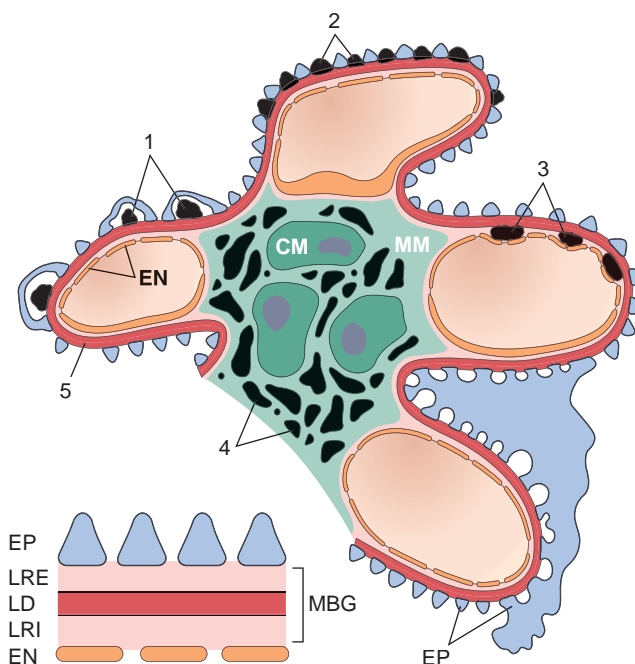
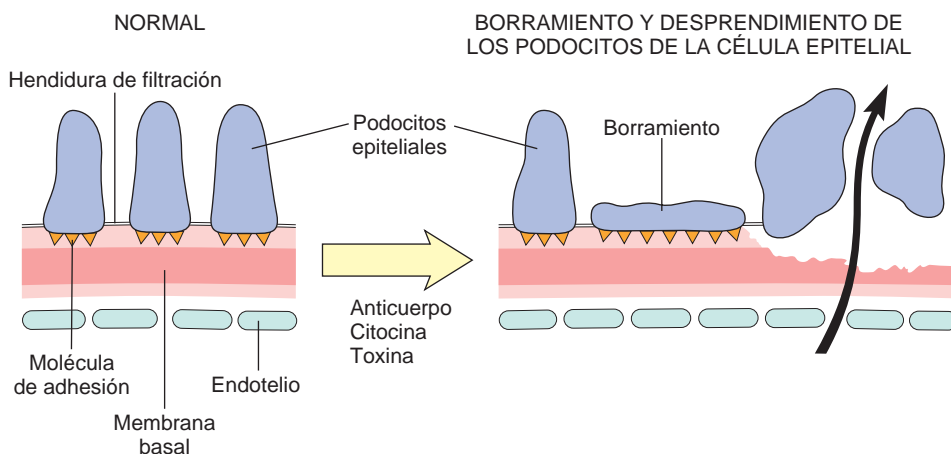


FIGURA 20-5 Localización de complejos inmunitarios en el glomérulo: 1, jorobas subepiteliales, como en la glomerulonefritis aguda; 2, depósitos epimembranosos, como en la nefropatía membranosa y glomerulonefritis de Heymann; 3, depósitos subendoteliales, como en la nefritis lúpica y en la glomerulonefritis membranoproliferativa; 4, depósitos mesangiales, como en la nefropatía IgA; (5) membrana basal. CM, célula mesangial; EN, endotelio; EP, epitelio; LD, lámina densa; LRE, lámina rara externa; LRI, lámina rara interna; MM, matriz mesangial. (Modificado de Couser WG: Mediation of immune glomerular injury. J Am Soc Nephrol 1:13, 1990.)

seguida por proliferación de la célula mesangial; los anticuerpos frente a los antígenos de la célula endotelial causan lesión endotelial y trombosis intravascular, y los anticuerpos frente a determinados componentes de la célula epitelial visceral causan proteinuria en animales de experimentación. Este mecanismo puede participar en algunos trastornos inmunitarios en el hombre, que cursan sin depósitos inmunitarios demostrables.

En resumen, la mayoría de los casos de glomerulonefritis en los humanos son consecuencia de depósitos de complejos inmunitarios definidos, que se ven mediante la tinción granular inmunofluorescente siguiendo las membranas basales o en el mesangio. No obstante, podría ser difícil determinar si el depósito se ha producido *in situ*, por complejos circulantes o por ambos mecanismos, ya que, como se comentó más arriba, el atrapamiento de los complejos inmunitarios circulantes puede iniciar la formación de más complejos *in situ*. Algunos agentes etiológicos aislados, como los virus de la hepatitis B y C, pueden causar un patrón membranoso de glomerulonefritis, lo que indica un depósito *in situ*, o un patrón membranoproliferativo, más indicativo de complejos circulantes. En ese caso, es mejor considerar que el depósito de antígenos-anticuerpos en los glomérulos es una vía principal de lesión glomerular y que las reacciones inmunitarias *in situ*, los complejos circulantes atrapados, las interacciones entre esos dos sucesos y los determinantes locales hemodinámicos y estructurales de los glomérulos contribuyen a las distintas alteraciones morfológicas y funcionales de la glomerulonefritis.

FIGURA 20-6 Lesión de la célula epitelial. La secuencia propuesta es consecuencia de los anticuerpos específicos frente a antígenos de la célula epitelial, toxinas, citocinas u otros factores que causan la lesión. De esta forma se produce el borramiento de las prolongaciones y el desprendimiento ocasional de las células epiteliales con pérdida de proteínas a través de la MBG defectuosa y de las hendiduras de filtración.



Inmunidad celular en la glomerulonefritis

Aunque los mecanismos mediados por anticuerpos pueden iniciar muchas formas de glomerulonefritis, existe una cantidad considerable de datos que indican que los linfocitos T sensibilizados causan algunas formas de lesión glomerular y están implicados en la progresión de muchas glomerulonefritis.¹⁴ El significado de su función en la inmunidad celular incluye la presencia de macrófagos y linfocitos T activados y de sus productos en los glomérulos en algunas formas de glomerulonefritis humana y experimental.¹⁵ Las evidencias *in vitro* e *in vivo* sobre la activación de linfocitos tras su exposición a antígenos en la glomerulonefritis humana y experimental, abolición de la lesión glomerular por la depleción de linfocitos y exitosos intentos de inducir la lesión glomerular mediante la transferencia de los linfocitos T desde animales con nefritis a receptores normales. Las evidencias son más convincentes en algunos tipos de glomerulonefritis con semilunas experimental, en la cual los anticuerpos frente a la MBG pueden desencadenar la lesión glomerular, pero los linfocitos T activados pueden propagar la inflamación.¹⁵

Activación de la vía alternativa del complemento

La activación de la vía alternativa del complemento se produce en la entidad clínico-patológica denominada enfermedad con depósitos densos, que también se conoce como *glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP tipo II)*. También se produce en algunas formas de glomerulonefritis proliferativa. Este mecanismo se comenta más adelante.

Lesión de la célula epitelial

Se puede inducir por anticuerpos frente a los antígenos de la célula epitelial visceral; por toxinas como en el modelo experimental de proteinuria inducida por el aminonucleósido puromicina; posiblemente por algunas citocinas, o por algunos factores aún mal conocidos, como es el caso de la enfermedad de cambios mínimos en el hombre y la glomeruloesclerosis focal segmentaria, que se comentan más adelante. Este tipo de lesión se refleja morfológicamente por los cambios en las células epiteliales viscerales, que incluyen el borramiento de los podocitos, la vacuolización, retracción y desprendimiento de las células de la MBG y funcionalmente por la proteinuria. Se ha propuesto que el desprendimiento de las células epiteliales viscerales se debe a la pérdida de interacciones con la membrana basal y contribuye a la pérdida de proteínas (fig. 20-6).

Mediadores de la lesión glomerular

Una vez que los reactantes inmunitarios o los linfocitos T sensibilizados se han depositado en los glomérulos, ¿cómo se produce el daño glomerular posterior? Los mediadores, tanto celulares como moleculares, son los sospechosos habituales implicados en la inflamación aguda y crónica que se describe en el capítulo 2 y sólo comentaremos algunos (fig. 20-7).

Células

- *Los neutrófilos y los monocitos* infiltran los glomérulos en ciertos tipos de glomerulonefritis, principalmente como consecuencia de la activación del complemento, lo que provoca la aparición de sustancias quimiotácticas (principalmente, C5a), pero también mediante la adherencia y la activación mediadas por el Fc. Los neutrófilos liberan proteasas que pueden causar la degradación de la MBG, los radicales libres dañan las células y los metabolitos del ácido araquidónico contribuyen a la reducción de la FG.
- *Macrófagos, linfocitos T y células asesinas naturales*, que infiltran los glomérulos en reacciones mediadas por anticuerpos y células, cuando se activan liberan una cantidad ingente de moléculas biológicamente activas.
- *Plaquetas*, que se agregan en los glomérulos durante la lesión de mecanismo inmunitario. Los eicosanoides y los factores de crecimiento que liberan contribuyen a las manifestaciones de la glomerulonefritis. Los fármacos antiagregantes tienen efectos favorables en la glomerulonefritis humana y experimental.
- *Las células residentes en el glomérulo*, en particular las células mesangiales, se pueden estimular para producir varios mediadores inflamatorios, incluidas las especies reactivas de oxígeno (ERO), citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, eicosanoides, óxido nítrico y endotelina. En ausencia de infiltrado leucocitario, inician las respuestas inflamatorias en los glomérulos.

Mediadores solubles

Prácticamente todos los mediadores químicos inflamatorios conocidos se han visto implicados en la lesión glomerular.

- *Los componentes quimiotácticos del complemento* inducen la entrada de leucocitos (lesión dependiente del complemento-neutrófilos) y provoca la formación de C5b-C9, el complejo de

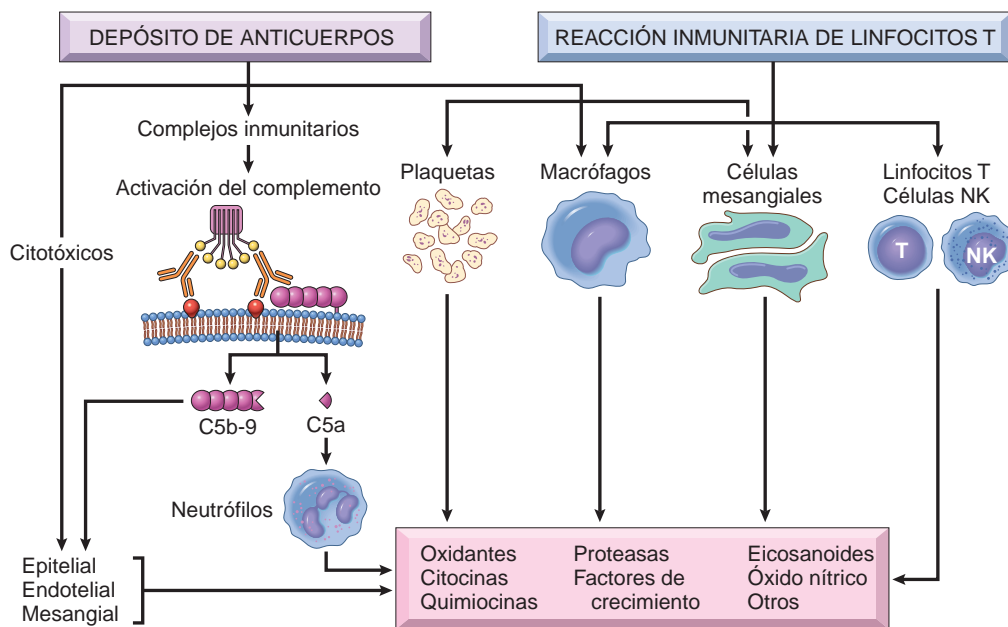


FIGURA 20-7 Mediadores de la lesión inmunitaria glomerular, incluidas las células y los mediadores solubles (v. texto).

ataque a la membrana. El componente C5b-C9 causa la lisis celular pero, además, estimula a las células mesangiales para producir oxidantes, proteasas y otros mediadores. En consecuencia, el componente C5b-C9 puede causar proteinuria incluso en ausencia de neutrófilos, como se ha propuesto en la glomerulopatía membranosa.

- Los **eicosanoides**, el **óxido nítrico**, la **angiotensina** y la **endotelina** están implicados en los cambios hemodinámicos.
- Las **citocinas**, en particular IL-1 y TNF, son producidas por los leucocitos infiltrantes y las células residentes del glomérulo e inducen la adhesión de los leucocitos, entre otros efectos.
- Las **quimiocinas**, como la proteína 1 quimiotaxina de los monocitos y el CCL5, favorecen la entrada de monocitos y linfocitos. Los **factores de crecimiento**, como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), están implicados en la proliferación de la célula mesangial.¹⁶ El TGF- β , el factor de crecimiento del tejido conjuntivo y el factor de crecimiento de los fibroblastos, parecen ser esenciales para el depósito y hialinización de la MEC, lo que da lugar a la glomerulosclerosis cuando la lesión es crónica.¹⁷ El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) parece mantener la integridad endotelial y ayuda a regular la permeabilidad capilar.
- El **sistema de la coagulación** también es un mediador del daño glomerular. Es frecuente encontrar fibrina en los glomérulos en la glomerulonefritis y se degrada en el espacio de Bowman, actuando como un estímulo para la proliferación de la célula epitelial parietal (formación de las semilunas). El depósito de fibrina está mediado principalmente por la estimulación de la actividad procoagulante de los macrófagos. El inhibidor 1 del activador del plasminógeno está relacionado con el aumento de la trombosis y la fibrosis al inhibir la degradación de la fibrina y las proteínas de la matriz.

MECANISMOS DE PROGRESIÓN EN LAS GLOMERULOPATÍAS

Por tanto, hasta este momento hemos comentado los mecanismos inmunitarios y los mediadores que *inician* la lesión glomerular. El resultado de esta lesión depende de varios factores, como la

intensidad inicial del daño renal, la naturaleza y persistencia de los antígenos y el estado inmunitario, la edad y la predisposición genética del huésped.

Hace tiempo que sabemos que una vez que cualquier nefropatía, glomerular o de otro tipo, destruye las nefronas funcionantes y reduce la FG hasta un 30-50% de lo normal, la progresión a la insuficiencia renal terminal evoluciona a una velocidad relativamente constante, independiente del estímulo original o de la actividad de la enfermedad subyacente. Los factores secundarios que condicionan la progresión son de gran interés clínico, ya que pueden ser dianas del tratamiento para retrasar o prevenir la evolución inexorable a la diálisis o el trasplante.

Las dos principales características histológicas de este daño renal progresivo son la **glomerulosclerosis focal segmentaria** y la **fibrosis tubulointersticial**, que comentaremos por separado.¹⁸⁻²⁰

Glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS). Los pacientes que presentan este cambio secundario desarrollan proteinuria, aunque la enfermedad primaria no fuera glomerular. La glomerulosclerosis parece iniciarse por el **cambio adaptativo** que se produce en los glomérulos relativamente no afectados de los riñones enfermos.^{19,21} Este mecanismo se ha sospechado a raíz de los experimentos efectuados en ratas sometidas a la ablación de la masa renal mediante una nefrectomía subtotal. La **hipertrofia compensadora** de los glomérulos restantes sirve para mantener la función renal en esos animales, pero pronto se desarrollan proteinuria y glomerulosclerosis segmentaria, provocando finalmente la esclerosis glomerular total y la uremia. La hipertrofia glomerular se asocia a **cambios hemodinámicos**, incluidos el aumento del flujo sanguíneo glomerular, la presión de filtración y transcapilar (hipertensión glomerular), y a menudo hipertensión sistémica. La secuencia de acontecimientos (fig. 20-8) que parece conducir a la esclerosis en este entorno entraña la lesión de las células endoteliales y epiteliales, el aumento de la permeabilidad glomerular frente a las proteínas y la acumulación de proteínas en la matriz mesangial. A continuación se observa una proliferación de células mesangiales, infiltrado macrófago, aumento de la acumulación de la matriz extracelular (MEC) y esclerosis de los glomérulos, inicialmente segmentaria, y finalmente global. Este proceso da lugar a nuevas reducciones de la masa de las nefronas,

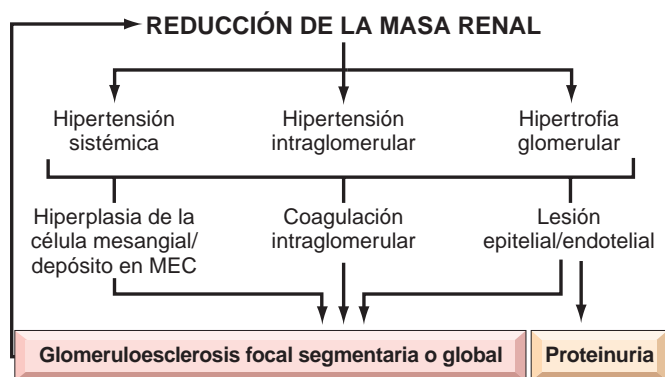


FIGURA 20-8 Glomeruloesclerosis focal y segmentaria asociada a la pérdida de masa renal. Los cambios adaptativos en los glomérulos (hipertrofia e hipertensión en el capilar glomerular), así como la hipertensión sistémica, causan la lesión epitelial y endotelial y la proteinuria resultante. La respuesta mesangial, que afecta a la proliferación de la célula mesangial y producción de la MEC junto a la coagulación intraglomerular, causa la glomeruloesclerosis. Este proceso da lugar a una mayor pérdida de las nefronas funcionantes y a un círculo vicioso de glomeruloesclerosis progresiva.

con activación continuada de esos cambios compensadores y un círculo vicioso en el que continúa la glomeruloesclerosis. La mayoría de los mediadores de la inflamación crónica y la fibrosis, en particular el TGF- β , participan en la inducción de la esclerosis. En la actualidad, las intervenciones que interrumpen con éxito esos mecanismos de glomeruloesclerosis progresiva se refieren al empleo de inhibidores del sistema renina-angiotensina, que no sólo reduce la hipertensión intraglomerular, sino que también realiza efectos directos sobre cada uno de los mecanismos identificados anteriormente.²¹ Es importante que esos fármacos mejoran la progresión de la esclerosis en estudios efectuados tanto con animales como en personas.²⁰

La incapacidad de las células epiteliales viscerales maduras (podocitos) para proliferar después de sufrir la lesión es un factor que contribuye a la lesión progresiva de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Como consecuencia, puede disminuir el número de podocitos glomerulares después de una lesión grave, lo que da lugar a la pérdida de algunas de esas células y esto puede determinar un proceso de estiramiento anormal de los podocitos residuales para mantener la barrera de filtración apropiada, o la incapacidad de los mismos de cubrir algunas porciones de la MBG, que podría quedar desnuda de las prolongaciones de los podocitos suprayacentes. Esas alteraciones conducen a una filtración anómala de las proteínas y a la pérdida del soporte estructural de las paredes capilares glomerular. Esta última alteración condiciona a su vez una dilatación segmentaria del asa por las presiones intracapilares que ahora no se encuentran completamente opuestas, con la consiguiente formación de una inserción fibrosa en la cápsula de Bowman por el segmento capilar que hace protrusión y la esclerosis de este segmento.²²

Fibrosis tubulointersticial. La lesión tubulointersticial, que se manifiesta por el daño tubular y la inflamación intersticial, es un componente de muchas glomerulonefritis agudas y crónicas. La fibrosis tubulointersticial contribuye a la progresión de las glomerulopatías tanto inmunitarias como no inmunitarias, por ejemplo, en la nefropatía diabética. *En realidad, a menudo existe una correlación mucho mayor entre la reducción de la función renal y la extensión del daño tubulointersticial que con la intensidad de la lesión glomerular.*¹⁸ Son muchos los factores que pueden ocasionar este tipo de lesión tubulointersticial, como la isquemia de los segmentos del túbulo

distales desde los glomérulos escleróticos, la inflamación aguda y crónica del intersticio adyacente y el daño o pérdida del aporte sanguíneo capilar peritubular. Las líneas de trabajo actuales también señalan hacia los efectos de la *proteinuria* en la estructura y la función de la célula tubular.²³ A partir de los estudios efectuados *in vitro* y con animales, se cree que la proteinuria causa una *lesión directa* y la *activación de las células tubulares*. A su vez, las células tubulares expresan las moléculas de adhesión y elaboran las citocinas proinflamatorias, quimiocinas y factores de crecimiento que contribuyen a la fibrosis intersticial. Las proteínas filtradas que producen esos efectos tubulares son las citocinas, los productos del complemento, el hierro ligado a la transferrina, las inmunoglobulinas, las estructuras lipídicas y proteínas plasmáticas modificadas mediante oxidación.

Una vez comentados los factores sobre el inicio y la progresión de la lesión glomerular, a continuación comentaremos cada una de las glomerulopatías. En la tabla 20-5 se resumen las principales características clínicas y anatomopatológicas de las formas más importantes de las glomerulopatías primarias.

SÍNDROME NEFRÍTICO

Las glomerulopatías que se presentan con un síndrome nefrítico a menudo se caracterizan por la *inflamación de los glomérulos*. El paciente nefrítico se presenta normalmente con hematuria, cilindros hemáticos en orina, azotemia, oliguria e hipertensión leve o moderada. La proteinuria y el edema son frecuentes, pero no son tan intensas como las que aparecen en el síndrome nefrítico, que se comenta más adelante. El síndrome nefrítico agudo se puede presentar en enfermedades multisistémicas, como el LES y la poliangeítis microscópica. No obstante, la alteración más característica es la glomerulonefritis aguda proliferativa y es un componente importante de la glomerulonefritis con semilunas, que se describe más adelante.

Glomerulonefritis aguda proliferativa (postestreptocócica o postinfecciosa)

Como su nombre indica, este grupo de enfermedades se caracteriza histológicamente por la proliferación difusa de las células del glomérulo, asociada a la entrada de leucocitos. Esas lesiones se deben típicamente a complejos inmunitarios. El antígeno desencadenante puede ser exógeno o endógeno. El patrón prototípico de la enfermedad inducida por antígenos exógenos es la glomerulonefritis postinfecciosa, mientras que la nefritis del LES, que se describe en el capítulo 6, es un ejemplo de la enfermedad inducida por antígenos endógenos. Las infecciones más frecuentes son estreptocócicas, pero el trastorno también se ha asociado a otras infecciones.

Glomerulonefritis postestreptocócica

La frecuencia de esta enfermedad glomerular está disminuyendo en EE. UU., pero continúa siendo un trastorno bastante frecuente en todo el mundo.²⁴ Se presenta entre 1 y 4 semanas después de una infección estreptocócica de la faringe o la piel (impétigo). Las infecciones cutáneas a menudo se asocian a hacinamiento e higiene deficiente. La glomerulonefritis postestreptocócica es más frecuente en niños de 6 a 10 años de edad, pero también puede afectar a adultos de cualquier edad.

Etiología y patogenia. Sólo algunas cepas de estreptococos β -hemolíticos del grupo A son nefritógenas y en más del 90% de los casos

TABLA 20-5 Resumen de las principales glomerulonefritis primarias

Enfermedad	Presentación clínica más frecuente	Patogenia	Patología glomerular		
			Microscopio óptico	Microscopio de fluorescencia	Microscopio electrónico
Glomerulonefritis postinfecciosa	Síndrome nefrítico	Mediada por complejos inmunitarios; antígeno circulante o implantado	Proliferación endocapilar difusa; infiltrado leucocitario	IgG y C3 granular en la MBG y mesangio	Jorobas subepiteliales
Síndrome de Goodpasture	Glomerulonefritis rápidamente progresiva	Antígeno COL4-A3 anti-MBG	Proliferación extracapilar con semilunas; necrosis	IgG lineal y C3; fibrina en semilunas	Sin depósitos; alteraciones de la MBG; fibrina
Glomerulonefritis crónica	Insuficiencia renal crónica	Variable	Glomérulos hialinos	Granular o negativa	
Glomerulopatía membranosa	Síndrome nefrítico	Complejos inmunitarios <i>in situ</i> ; antígenos desconocidos en su mayoría	Engrosamiento difuso de la pared capilar	IgG y C3 granular; difuso	Depósitos subepiteliales
Enfermedad de cambios mínimos	Síndrome nefrítico	Desconocida; pérdida de polianiones glomerulares; lesión de podocitos	Normal; lípidos en túbulos	Negativo	Pérdida de podocitos; no hay depósitos
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria	Síndrome nefrítico; proteinuria no nefrótica	Desconocida Nefropatía por ablación Factor plasmático (?); lesión de los podocitos	Esclerosis focal y segmentaria y hialinosis	Focal; IgM + C3	Pérdida de prolongaciones; denudación epitelial
Glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) tipo I	Síndrome nefrítico o nefrítico	Complejos inmunes		IgG + C3; C1q + C4	Depósitos subendoteliales
Enfermedad por depósitos densos (GNMP) tipo II	Hematuria Insuficiencia renal crónica	Autoanticuerpos; vía alternativa del complemento	Proliferación mesangial y endocapilar; engrosamiento de la MBG; desdoblamiento	C3 ± IgG; no hay C1q o C4	Depósitos densos
Nefropatía IgA	Hematuria o proteinuria de repetición	Desconocido	Glomerulonefritis focal mesangial proliferativa; ensanchamiento mesangial	IgA ± IgG, IgM y C3 en el mesangio	Depósitos densos mesangiales y paramesangiales

MBG, membrana basal glomerular.

se consigue identificar los tipos 12, 4 y 1, que se reconocen mediante el tipado de la proteína M de la pared celular.

La glomerulonefritis postestreptocócica es una enfermedad de mecanismo inmunitario. El período de latencia entre la infección y el inicio de la nefritis es compatible con el tiempo necesario para la producción de anticuerpos y la formación de complejos inmunitarios. En la inmensa mayoría de los pacientes se detectan títulos elevados de anticuerpos frente a uno o más antígenos estreptocócicos. Las concentraciones de complemento sérico son bajas, lo que es compatible con la activación del sistema de complemento y con el consumo de los componentes del mismo. Existen depósitos inmunitarios granulares en los glomérulos, lo que apoya el mecanismo mediado por complejos inmunitarios. El componente antigénico estreptocócico responsable de la reacción inmunitaria ha eludido la identificación durante años. Existen varios *antígeno catiónicos*, incluido un receptor de la plasmina estreptocócica asociado a nefritis (NAPIr), exclusivo de las cepas nefritógenas de estreptococos, que se pueden encontrar en los glomérulos afectados. Otras evidencias indican que la exotoxina piógena estreptocócica B (SpeB) y su

precursor cimógeno (zSpeB), otra proteína que actúa como receptor de plasmina, son los principales determinantes antigénicos en la mayoría de los casos de glomerulonefritis postestreptocócica.²⁵ Se desconoce si estas proteínas representan antígenos plantados en la MBG o forma parte de complejos inmunitarios circulantes, o ambos. Asimismo, se ha postulado la implicación como antígenos de las proteínas de la MBG alteradas por las enzimas estreptocócicas.

Morfología. El cuadro diagnóstico clásico es el de unos **glomérulos hiper celulares aumentados de tamaño** (fig. 20-9). La hiper celularidad se debe a: 1) la infiltración por leucocitos, tanto neutrófilos como monocitos; 2) la proliferación de las células endoteliales y mesangiales, y 3), en los casos graves, la formación de semilunas. La proliferación y el infiltrado leucocitario son difusos, es decir, afectan a todos los lóbulos de todos los glomérulos. También se produce la tumefacción de las células endoteliales y la combinación

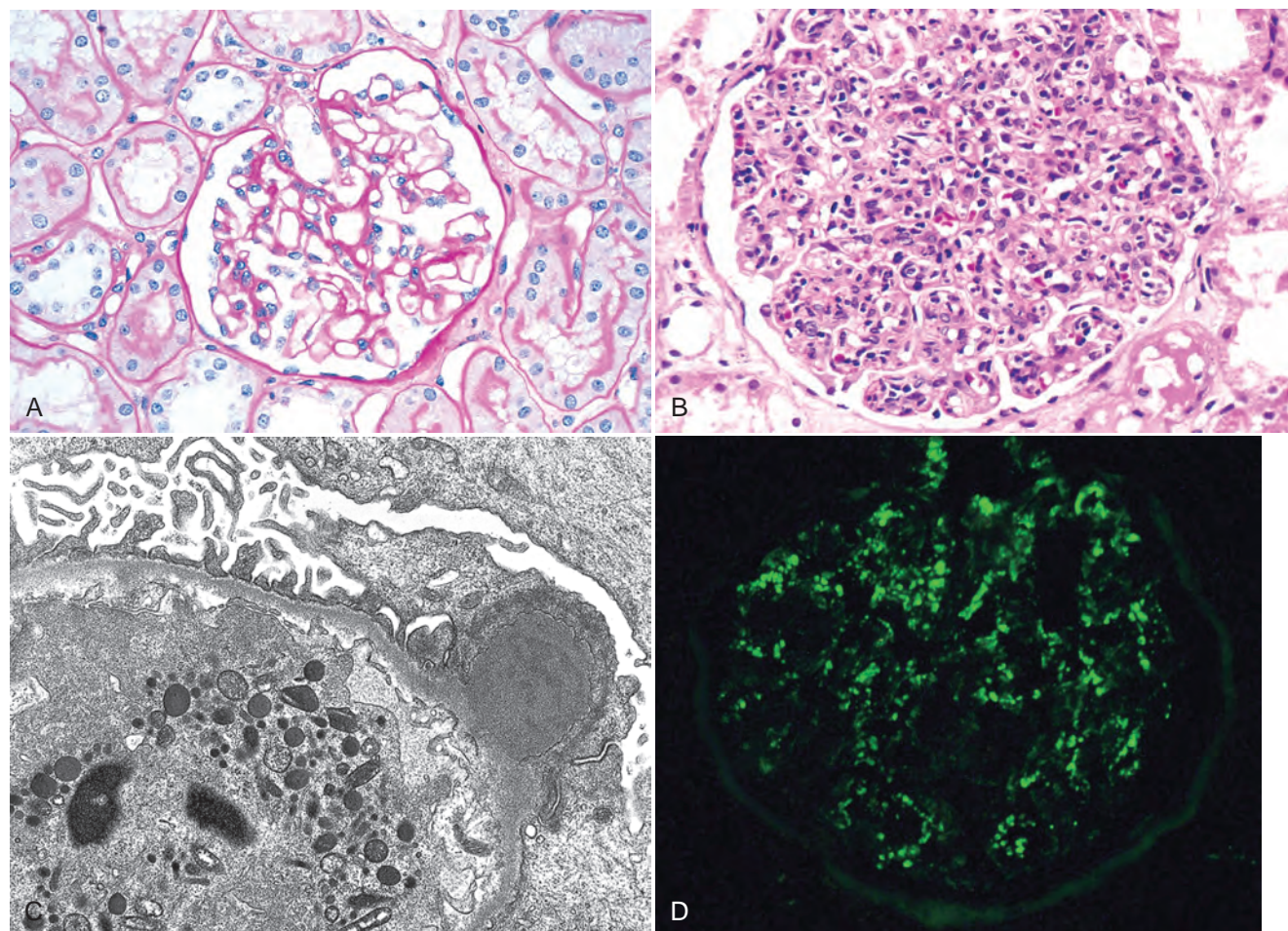


FIGURA 20-9 Glomerulonefritis proliferativa aguda. **A.** Glomérulos normales. **B.** La hiper celularidad glomerular se debe a los leucocitos intracapilares y proliferación de células intrínsecas del glomérulo. **C.** «Joroba» subepitelial electrodensa típica y un neutrófilo en la luz. **D.** La tinción inmunofluorescente demuestra depósitos definidos, groseramente granulares de la proteína C3 del complemento, que corresponde a las «jorobas» que se muestran en la parte C. (**A-C**, por cortesía del Dr. H. Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA. **D**, por cortesía de D. J. Kowaleska, University of Washington, Seattle, WA.)

de la proliferación, inflamación e infiltrado leucocito oblitera la luz capilar. Puede haber edema e inflamación en el intersticio y los túbulos contienen a menudo cilindros hemáticos.

Con el **microscopio de inmunofluorescencia** se observan depósitos granulares de IgG, IgM y C3 en el mesangio y a lo largo de la MBG (v. fig. 20-9D). Aunque se reconocen de forma casi universal depósitos de complejos inmunitarios, a menudo son focales y están dispersos. **Característicos en el estudio con el microscopio electrónico** son los depósitos definidos, amorfos y electrodensos en la vertiente epitelial de la membrana, a menudo con aspecto de «jorobas» (v. fig. 20-9C), que presumiblemente representan los complejos antígeno-anticuerpo en la superficie de la célula epitelial. También es frecuente encontrar depósitos subendoteliales e intramembranosos y puede haber depósitos mesangiales.

Evolución clínica. En el caso clásico, un niño pequeño desarrolla bruscamente malestar, fiebre, náuseas, oliguria y hematuria (orina

con hollín o de color coca-cola), 1 o 2 semanas después de recuperarse de un catarro. Los pacientes tienen cilindros hemáticos en orina, proteinuria leve (normalmente, menor de 1 g/día), edema periorbitario e hipertensión leve y moderada. En adultos, es más probable que el inicio sea atípico, con aparición brusca de hipertensión o edema y elevación frecuente de BUN. Durante las epidemias causadas por infecciones estreptocócicas nefritógenas, las glomerulonefritis pueden ser asintomáticas y se detectan solamente en el despistaje de una hematuria microscópica. En la analítica se pueden encontrar elevaciones de los títulos de anticuerpos antiestreptocócicos y descenso de la concentración sérica de C3 y otros componentes de la cascada del complemento.

Más del 95% de los niños afectados se recuperará totalmente con el tratamiento conservador, con el objetivo de mantener el balance de sodio y agua. Una minoría de los niños (quizás, menos del 1%) no mejoran, presentan una oliguria más intensa y una forma rápidamente progresiva de glomerulonefritis (que se describe más adelante). De los demás pacientes algunos presentan una lenta progresión a glomerulonefritis crónica con o sin reaparición de un cuadro nefrítico activo. La proteinuria prolongada y persistente con una FG gravemente alterada marca un pronóstico desfavorable.

En los adultos la enfermedad no es tan benigna. Aunque el pronóstico global es bueno en las epidemias, sólo el 60% de los casos *esporádicos* se recuperan con prontitud. En el resto, las lesiones glomerulares no se resuelven con rapidez, como se demuestra por la persistencia de la proteinuria, hematuria e hipertensión. En algunos de esos pacientes las lesiones llegan a desaparecer totalmente, pero otros desarrollan una glomerulonefritis crónica. Algunos casos desarrollarán un síndrome de glomerulonefritis rápidamente progresiva.

Glomerulonefritis aguda no estreptocócica (glomerulonefritis postinfecciosa)

Hay una forma similar de glomerulonefritis que se presenta esporádicamente en relación con otras infecciones, bacterianas (p. ej., endocarditis estafilocócica, neumonía neumocócica y meningococemia), víricas (p. ej., hepatitis B, hepatitis C, parotiditis, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], varicela y mononucleosis infecciosa) y parasitarias (malaria, toxoplasmosis). En estos casos se aprecian los depósitos granulares inmunofluorescentes y las jobas subepiteliales característicos de la nefritis por complejos inmunitarios.

GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVA (CON SEMILUNAS)

La glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP) es un síndrome asociado a una lesión glomerular importante y no denota una etiología específica de la glomerulonefritis. Clínicamente se caracteriza por la pérdida rápida y progresiva de la función renal asociada a oliguria intensa y signos de síndrome nefrítico. Sin tratamiento, la muerte por insuficiencia renal se presenta en semanas o meses. *El cuadro histológico más frecuente es la presencia de semilunas en la mayoría de los glomérulos* (en la glomerulonefritis con semilunas) que, como se comenta más arriba, se producen por la proliferación de las células epiteliales parietales que recubren la cápsula de Bowman y por el infiltrado de monocitos y macrófagos.

Clasificación y patogenia. La GNRP se puede deber a varias enfermedades diferentes, algunas de ellas restringidas al riñón y a otros órganos y sistemas. Aunque no existe un mecanismo único que pueda explicar todos los casos, hay pocas dudas de que, en la mayoría de los casos, la lesión glomerular se produce por un mecanismo inmunitario. En una clasificación práctica, se puede dividir la GNRP en tres grupos según el estudio inmunológico (tabla 20-6). En cada grupo, la enfermedad se asocia a un trastorno conocido o puede ser idiopática.

El primer grupo de GNRP es la *enfermedad inducida por anticuerpos anti-MBG*, que se caracteriza por depósitos lineales de IgG y, en muchos casos, C3 en la MBG que se ven con inmunofluorescencia.²⁶ En algunos de esos pacientes, los anticuerpos anti-MBG muestran una reacción cruzada con las membranas basales de los alvéolos pulmonares para producir el cuadro clínico de hemorragia pulmonar asociada a insuficiencia renal (*síndrome de Goodpasture*). La plasmaféresis para eliminar los anticuerpos circulantes forma parte del tratamiento, que también incluye la supresión de la respuesta inmunitaria subyacente.

El antígeno de Goodpasture es un péptido contenido en la porción no colágena de la cadena α del colágeno tipo IV.⁵ En la mayoría de los casos se desconoce el factor desencadenante de esos anticuerpos. La exposición a virus o disolventes hidrocarburos (en pinturas y colorantes) se ha relacionado con algunos casos, al igual que

TABLA 20-6 Glomerulonefritis rápidamente progresiva

TIPO I (ANTICUERPOS ANTI-MBG)

Limitada al riñón
Síndrome de Goodpasture

TIPO II (COMPLEJOS INMUNITARIOS)

Idiopática
Glomerulonefritis postinfecciosa
Nefritis lúpica
Púrpura de Schönlein-Henoch (nefropatía IgA)
Otras

TIPO III (PAUCIINMUNITARIA)

Asociada a ANCA
Idiopática
Granulomatosis de Wegener
Poliangeítis microscópica

ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; MBG, membrana basal glomerular.

algunos fármacos y cánceres. La prevalencia de algunos subtipos y haplotipos del HLA (p. ej., HLA-DRB1) es alta en los pacientes afectados, un dato compatible con la predisposición genética a la autoinmunidad.²⁷

El segundo tipo de GNRP es el resultado del *depósito de complejos inmunitarios*. Puede ser una complicación de cualquiera de las nefritis por complejos inmunitarios, como la glomerulonefritis postinfecciosa, la nefritis lúpica, la nefropatía por IgA y la púrpura de Schönlein-Henoch. En todos esos casos, la inmunofluorescencia pone de manifiesto el patrón granular característico de la tinción de los complejos inmunitarios. En este tipo de GNRP es frecuente demostrar la proliferación celular dentro del ovillo glomerular, además de la formación de semilunas. En general, la plasmaféresis no es de utilidad y es necesario tratar la enfermedad subyacente.

El tercer tipo de GNRP, también denominado tipo *pauciinmunitario*, se define por la ausencia de anticuerpos anti-MBG o complejos inmunitarios en la inmunofluorescencia y el microscopio electrónico. La mayoría de los pacientes que presentan este tipo de GNRP tiene *anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos* (ANCA) circulantes que producen patrones de tinción citoplasmáticos (c) o perinucleares (p) y, como ya hemos visto (v. capítulo 11), participan en algunas vasculitis. En consecuencia, en algunos casos este tipo de GNRP es un componente de una vasculitis sistémica, como la granulomatosis de Wegener o la poliangeítis microscópica. No obstante, en muchos casos la glomerulonefritis con semilunas pauciinmunitaria es un signo aislado y, por tanto, se considera *idiopática*. Más del 90% de estos casos idiopáticos tiene c-ANCA o p-ANCA en suero.²⁶ La presencia de ANCA circulante en la glomerulonefritis con semilunas idiopática y en los casos de glomerulonefritis con semilunas que forman parte de una vasculitis sistémica y las características anatomopatológicas similares en ambos casos llevan a pensar que ambos trastornos están patogenéticamente relacionados. De acuerdo con esta idea, todos los casos de glomerulonefritis con semilunas del tipo pauciinmunitario son manifestaciones de una vasculitis o poliangeítis de pequeños vasos que se limita a los capilares glomerulares y quizás a los capilares peritubulares en caso de glomerulonefritis idiopática con semilunas. Por ello la distinción clínica entre la vasculitis sistémica con afectación renal pauciinmunitaria y la forma idiopática en la glomerulonefritis con semilunas ha perdido interés, ya que ambas entidades se contemplan como parte del mismo espectro de la enfermedad vasculítica. La determinación de los ANCA

ha sido de gran valor como marcador muy sensible de la glomerulonefritis con semilunas del tipo pauciinmunitario, pero no se ha podido demostrar claramente su participación como causa directa de la misma. Más recientemente, se han detectado importantes evidencias de su potencial patogénico en estudios con ratones, en los que se demostró que la transferencia de anticuerpos frente a la mieloperoxidasa (el antígeno diana de la mayoría de los p-ANCA) induce una forma de GNRP.²⁸

En resumen, los tres tipos de GNRP se pueden asociar a una enfermedad renal o extrarrenal bien definida, pero en muchos casos (~50%), el trastorno es idiopático. De los pacientes que tienen este síndrome, una quinta parte tienen glomerulonefritis mediada por anticuerpos anti-MBG sin afectación pulmonar, otra cuarta parte tiene glomerulonefritis con semilunas mediada por complejos inmunitarios y el resto tiene el tipo pauciinmunitario. *El denominador común en todos los tipos de GNRP es la lesión glomerular intensa.*

Morfología. Los riñones están aumentados de tamaño y pálidos, a menudo con hemorragias petequiales en las superficies corticales. Dependiendo de la causa, los glomerúlos pueden mostrar necrosis focal, proliferación endotelial difusa o focal y proliferación mesangial. No obstante, el cuadro histológico está dominado por unas **semilunas** claramente diferenciadas (fig. 20-10). Las semilunas se forman por proliferación de las células parietales y la migración de los monocitos y macrófagos hacia el espacio urinario. Puede haber neutrófilos y linfocitos. Las semilunas llegarán finalmente a obliterar el espacio de Bowman y comprimir el ovillo glomerular. **Las hebras de fibrina son con frecuencia prominentes entre las capas celulares de las semilunas**; de hecho, como se comenta más arriba, la fuga del fibrinógeno hacia el espacio de Bowman y su conversión a fibrina son un factor contribuyente importante para la formación de las semilunas. Con el microscopio de inmunofluorescencia, los casos mediados por complejos inmunitarios muestran los depósitos granulares; en los casos de síndrome de Goodpasture se ve una fluorescencia lineal en la MBG para Ig y complemento y el depósito de los reactantes inmunitarios es escaso o ausente en los casos pauciinmunitarios. Con microscopio electrónico

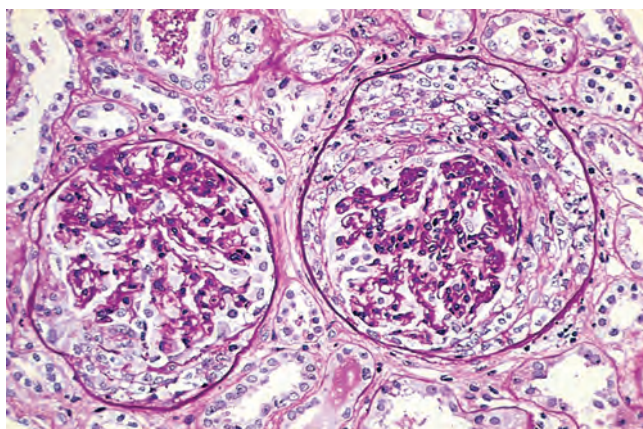


FIGURA 20-10 Glomerulonefritis con semilunas (tinción de PAS). Obsérvense los ovillos glomerulares colapsados y la masa con forma de semiluna de las células epiteliales parietales proliferantes y los leucocitos en el interior de la cápsula de Bowman. (Por cortesía del Dr. M.A. Venkatachalam, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX.)

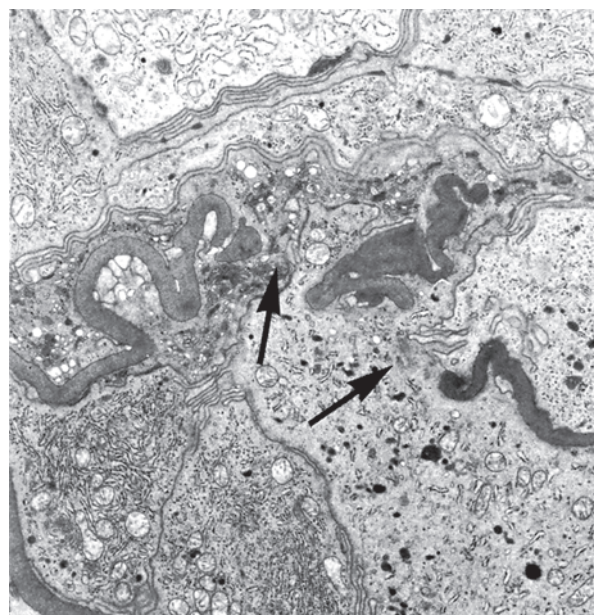


FIGURA 20-11 Glomerulonefritis con semilunas. Microfotografía electrónica que muestra el arrugamiento característico de la MBG con roturas focales (flechas).

pueden verse los depósitos en los casos debidos al depósito de complejos inmunitarios (tipo II). Con independencia del tipo, el microscopio electrónico muestra las **roturas evidentes en la MBG**, la lesión más grave que permite que los leucocitos, las proteínas y los mediadores inflamatorios alcancen el espacio urinario, donde activan la formación de las semilunas (fig. 20-11). Con el tiempo, la mayoría de las semilunas sufre esclerosis, pero el tratamiento intensivo precoz permite recuperar la estructura glomerular normal.

Evolución clínica. Las manifestaciones renales de todas las formas de la glomerulonefritis con semilunas consisten en hematuria con cilindros hemáticos en orina, proteinuria moderada que en ocasiones puede alcanzar valores nefróticos e hipertensión y edema variables. En el síndrome de Goodpasture, la evolución puede estar dominada por la hemoptisis recurrente o incluso una hemorragia pulmonar potencialmente mortal. El análisis sérico de los anticuerpos anti-MBG, anticuerpos antinucleares y ANCA es útil para establecer el diagnóstico de los subtipos específicos. Aunque las formas más leves de la lesión glomerular pueden remitir, la afectación renal es normalmente progresiva en cuestión de semanas y culmina en una oliguria intensa. La recuperación de la función renal puede producirse tras una plasmáferesis intensiva (intercambio de plasma) combinada con corticosteroides y agentes citotóxicos en el síndrome de Goodpasture. Este tratamiento puede revertir tanto la hemorragia pulmonar como la insuficiencia renal. Otras formas de GNRP también responden bien a los corticosteroides y a los fármacos citotóxicos, aunque algunos pacientes requerirán finalmente la diálisis crónica o el trasplante a pesar del tratamiento, en particular si la enfermedad se descubre en su estadio avanzado.

SÍNDROME NEFRÓTICO

Algunas glomerulopatías producen prácticamente siempre un síndrome nefrótico. Además, detrás de este síndrome podemos

encontrar muchas otras formas de glomerulopatías primarias y secundarias que se comentan en este capítulo. Antes de pasar a comentar las principales enfermedades asociadas al síndrome nefrótico, revisaremos brevemente las causas y la fisiopatología de este complejo clínico.

Fisiopatología. Las manifestaciones del síndrome nefrótico son las siguientes:

1. *Proteinuria masiva*, con pérdidas diarias de 3,5 g o más proteínas (menor en niños)
2. *Hipoalbuminemia*, con concentraciones plasmáticas de albúmina inferiores a 3 g/dl
3. *Edema generalizado*
4. *Hiperlipidemia y lipiduria*

Los distintos componentes del síndrome nefrótico guardan una relación lógica entre sí. El episodio inicial es la alteración de las paredes capilares glomerulares, lo que *aumenta la permeabilidad a las proteínas plasmáticas*. La pared capilar glomerular, con su endotelio, la MBG y las células epiteliales viscerales, actúan como barrera para el tamaño y la carga a través de la cual pasa el filtrado del plasma. El aumento de la permeabilidad como consecuencia de alteraciones estructurales o fisicoquímicas permite a las proteínas escapar del plasma hacia el espacio urinario. Como resultado, *aparece una proteinuria masiva*.

La intensa proteinuria agota las concentraciones séricas de albúmina con una velocidad mayor que la capacidad de síntesis compensadora del hígado, dando lugar a *hipoalbuminemia* y a la inversión del cociente albúmina-globulinas. El aumento del catabolismo renal de la albúmina filtrada también contribuye a la *hipoalbuminemia*. El edema generalizado es, a su vez, consecuencia de la disminución de la presión coloidosmótica de la sangre, con la consecuente acumulación de líquido en los tejidos intersticiales. También se produce *retención de sodio y agua*, que agrava el edema (v. capítulo 4). Esta última alteración parece deberse a varios factores, como la secreción compensadora de aldosterona mediada por la secreción de renina potenciada por la hipovolemia, la estimulación del sistema simpático y la reducción de la secreción de los factores natriuréticos, como los péptidos auriculares. El edema es típicamente blando y deja fóvea, y es más marcado en las regiones periorbitarias y partes declives del cuerpo. Puede ser masivo, con derrame pleural y ascitis.

La mayor proporción de la pérdida de proteínas en orina corresponde a la albúmina, pero también se excretan globulinas en algunas enfermedades. La relación entre las proteínas de bajo y alto peso molecular en orina en los distintos tipos de síndrome nefrótico se debe a la *selectividad* de la proteinuria. Una *proteinuria muy selectiva* consiste principalmente en proteínas de bajo peso molecular (albúmina, 70 kD; transferrina, 76 kD), mientras que la *proteinuria poco selectiva* contiene globulinas de mayor peso molecular, además de la albúmina.

La génesis de la *hiperlipidemia* es compleja. La mayoría de los pacientes con síndrome nefrótico tienen concentraciones sanguíneas elevadas de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de muy baja densidad, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteína Lp(a) y apoproteínas, con reducción de las lipoproteínas de alta densidad en algunos pacientes. Esos defectos parecen deberse en parte al *aumento de la síntesis de lipoproteínas en el hígado, transporte anormal de partículas lipídicas circulantes y descenso del catabolismo*. La *lipiduria* se presenta después de la hiperlipidemia porque las lipoproteínas también se pierden a través de la pared capilar glomerular. Los lípidos aparecen en la orina en forma de grasa libre o como *cuerpos grasos ovales*, que representan las lipoproteínas reabsorbidas por las células epiteliales tubulares y que después se dispersan junto a las células degeneradas.

Los pacientes nefróticos son particularmente vulnerables a la *infección*, especialmente estafilocócica y neumocócica, probablemente en relación con la pérdida de inmunoglobulinas en orina. Las *complicaciones trombóticas y tromboembólicas* también son frecuentes en el síndrome nefrótico, en parte por la pérdida de anticoagulantes endógenos (p. ej., antitrombina III) y antiplasminas en orina. La *trombosis de la vena renal*, que antes se consideraba una causa del síndrome nefrótico, es más bien una *consecuencia* de este estado hipercoagulable, en particular en pacientes con nefropatía membranosa (v. más adelante).

Causas. Las frecuencias relativas de varias causas del síndrome nefrótico varían dependiendo de la edad y de la ubicación geográfica. En los niños menores de 17 años en Norteamérica, por ejemplo, el síndrome nefrótico casi siempre se debe a una lesión primaria del riñón. Por el contrario, entre los adultos a menudo puede asociarse a una enfermedad sistémica. En la tabla 20-7 se representa un resumen obtenido a partir de varios estudios sobre la causa del síndrome nefrótico y, por tanto, sólo es una aproximación. Las *causas sistémicas* más frecuentes del síndrome nefrótico son la diabetes, la amiloidosis y el LES. Las *lesiones glomerulares primarias* más importantes son la *enfermedad con cambios mínimos*, la *glomerulopatía membranosa* y la *glomeruloesclerosis focal y segmentaria*. La primera es más frecuente en niños en Norteamérica, la segunda es más frecuente en adultos de mayor edad y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria se presenta en todas las edades.²⁹ Esas tres lesiones se comentan por separado en las secciones siguientes. Otras causas primarias, las distintas glomerulonefritis proliferativas incluida la GNMP, se presentan con frecuencia como un síndrome mixto con características nefróticas y nefríticas.

Nefropatía membranosa

*La nefropatía membranosa es una causa frecuente de síndrome nefrótico en adultos. Se caracteriza por el engrosamiento difuso de la pared capilar glomerular debido a la acumulación de depósitos electrodensos de Ig siguiendo la vertiente subepitelial de la membrana basal.*³⁰

La glomerulopatía membranosa que se presenta asociada a otras enfermedades sistémicas y a varios agentes etiológicos identificables se considera una glomerulopatía membranosa secundaria. Las asociaciones más notables son las siguientes:

- **Fármacos** (penicilamina, captopril, oro, fármacos antiinflamatorios no esteroideos [AINE]): el 1-7% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con penicilamina u oro (fármacos que ahora no son muy utilizados en esta indicación) desarrollan una glomerulopatía membranosa. Los AINE, como veremos más adelante, también causan enfermedad de cambios mínimos.
- **Tumores malignos subyacentes**, en particular carcinomas de pulmón y colon y melanoma. De acuerdo con algunos investigadores, se presentan hasta en el 5-10% de los adultos con una glomerulopatía membranosa.³¹
- **LES**. Aproximadamente el 10-15% de las glomerulonefritis del LES son del tipo membranoso.
- **Infecciones** (hepatitis B crónica, hepatitis C, sífilis, esquistosomiasis, malaria).
- **Otros trastornos autoinmunitarios**, como la tiroiditis, pueden detectarse en una glomerulopatía membranosa secundaria.

En aproximadamente el 85% de los pacientes no se puede detectar ningún trastorno asociado y se consideran idiopáticos.

TABLA 20-7 Causas del síndrome nefrótico

Causas	Prevalencia (%) [*]	
	Niños	Adultos
ENFERMEDAD GLOMERULAR PRIMARIA		
Glomerulopatía membranosa	5	30
Enfermedad de cambios mínimos	65	10
Glomerulosclerosis focal y segmentaria	10	35
Glomerulonefritis membranoproliferativa [†]	10	10
Otras glomerulonefritis proliferativas (focal, «mesangial pura», nefropatía IgA) [†]	10	15
ENFERMEDADES SISTÉMICAS		
Diabetes mellitus		
Amiloidosis		
Lupus eritematoso sistémico		
Fármacos (fármacos antiinflamatorios no esteroideos, penicilamina, «heroína ilegal»)		
Infecciones (malaria, sífilis, hepatitis B y C, HIV)		
Enfermedad maligna (carcinoma, linfoma)		
Otros (alergia a la picadura de abejas, nefritis hereditaria)		

^{*} Prevalencia aproximada de la enfermedad primaria = 95% de los síndromes nefróticos en niños, 60% en adultos. Prevalencia aproximada de la enfermedad sistémica = 5% en niños, 40% en adultos.

[†] Las glomerulonefritis membranoproliferativas y otras glomerulonefritis proliferativas pueden tener síndromes mixtos nefróticos/nefríticos.

Patogenia. La glomerulopatía membranosa es una forma de enfermedad crónica mediada por complejos inmunitarios. En la glomerulopatía membranosa secundaria los antígenos desencadenantes a veces se pueden identificar en los complejos inmunitarios. Por ejemplo, la glomerulopatía membranosa del LES se asocia al depósito de complejos autoantígeno-anticuerpo. Los antígenos identificados en los depósitos de algunos pacientes son los antígenos exógenos (p. ej., hepatitis B o *Treponema*), antígenos endógenos no renales (p. ej., tiroglobulina) y antígenos endógenos renales (p. ej., la proteína de membrana endopeptidasa neutra reconocida por la transferencia placentaria de anticuerpos maternos en caso de nefropatía membranosa neonatal y, posiblemente, el receptor de la fosfolipasa A₂ en casos en adultos).¹²

Las lesiones son notablemente semejantes a las de la nefritis experimental de Heymann que, como recordarán, se induce por anticuerpos frente a un complejo antigénico *megalina*. Aún no sabemos si existe un antígeno similar en la mayoría de los casos de glomerulopatía membranosa idiopática en el hombre. La susceptibilidad a la nefritis de Heymann en ratas y la glomerulopatía membranosa en el hombre está relacionada con el locus del complejo mayor de histocompatibilidad, que puede influir en la capacidad de producir anticuerpos frente al antígeno nefritógeno. Por tanto, la glomerulopatía membranosa idiopática, como la nefritis de Heymann, se considera una *enfermedad autoinmunitaria relacionada con los genes de susceptibilidad y se debe principalmente a anticuerpos frente a un autoantígeno renal*.

¿Cómo se producen las fugas por la pared capilar glomerular en la glomerulopatía membranosa? Los neutrófilos, monocitos o plaquetas son escasos en los glomérulos. La presencia prácticamente uniforme de complemento y los estudios experimentales indican la acción directa del componente C5b-C9, la vía que conduce a la formación del complejo de unión a la membrana. Se ha propuesto que ese complejo C5b-C9 activa las células epiteliales glomerulares

y mesangiales, induciendo la liberación de proteasas y oxidantes que causarían la lesión de la pared capilar y el aumento de la pérdida de proteínas.³²

Morfología. Con el microscopio óptico, los glomérulos tienen un aspecto normal en los primeros estadios de la enfermedad o muestran un engrosamiento **uniforme difuso de la pared capilar glomerular** (fig. 20-12A). Con el microscopio electrónico se comprueba que el engrosamiento se debe a depósitos densos irregulares de complejos inmunitarios entre la membrana basal y las células epiteliales supraadyacentes, estas últimas con afectación de los podocitos (fig. 20-12B y D). El material de la membrana basal se localiza entre esos depósitos, con el aspecto de espículas irregulares que hacen protrusión desde la MBG. Esas espículas se ven mejor con las tinciones de plata, que tiñen la membrana basal pero no los depósitos, negros. Con el tiempo, esas espículas se engruesan para producir protrusiones a modo de cúpulas y, finalmente, se cierran sobre los depósitos inmunitarios, enterrándolos dentro de una membrana irregular y muy engrosada. Con el microscopio de inmunofluorescencia se demuestra que los depósitos granulares contienen tanto inmunoglobulinas como complemento (fig. 20-12C). A medida que avanza la enfermedad se puede producir esclerosis. A lo largo del tiempo, los glomérulos pueden esclerosearse por completo. Las células epiteliales de los túbulos proximales contienen gotículas por la reabsorción de proteínas y puede verse una considerable inflamación intersticial con células mononucleadas.

Características clínicas. En un sujeto previamente sano, el síndrome nefrótico en este trastorno tiene un inicio insidioso o, en el 15% de los pacientes, con proteinuria no nefrótica. La hematuria y la hipertensión leve se presentan en el 15-35% de los casos. Es necesario descartar siempre las causas secundarias descritas anteriormente, ya que el tratamiento de la afección subyacente (neoplasia maligna, infección o LES) o la retirada del fármaco agresor pueden revertir la lesión.

La evolución de la enfermedad es variable, pero generalmente indolente. Al contrario de lo que sucede en la enfermedad de cambios mínimos, que se describe más adelante, la proteinuria no es selectiva y no responde bien a los corticoesteroides. La progresión se asocia a un aumento de la esclerosis de los glomérulos y el incremento de la creatinina sérica refleja la insuficiencia renal y el desarrollo de hipertensión. Aunque la proteinuria persiste en más del 60% de los pacientes, sólo el 10% fallecen o progresan a insuficiencia renal antes de 10 años y no más del 40% desarrollarán finalmente una insuficiencia renal. La esclerosis concurrente de los glomérulos en la biopsia renal en el momento del diagnóstico es un factor predictivo del mal pronóstico. Las remisiones espontáneas y la evolución relativamente benigna son más frecuentes en mujeres y en sujetos con proteinuria en el rango no nefrótico. Dada la evolución variable de la enfermedad, ha sido difícil evaluar la eficacia global de los corticoesteroides o de otro tratamiento inmunosupresor en el control o progresión de la proteinuria.

Enfermedad de cambios mínimos

Este trastorno relativamente benigno es la *causa más frecuente de síndrome nefrótico en niños*, pero es menos frecuente en los adultos (v. tabla 20-7). Se caracteriza por el borramiento difuso de las

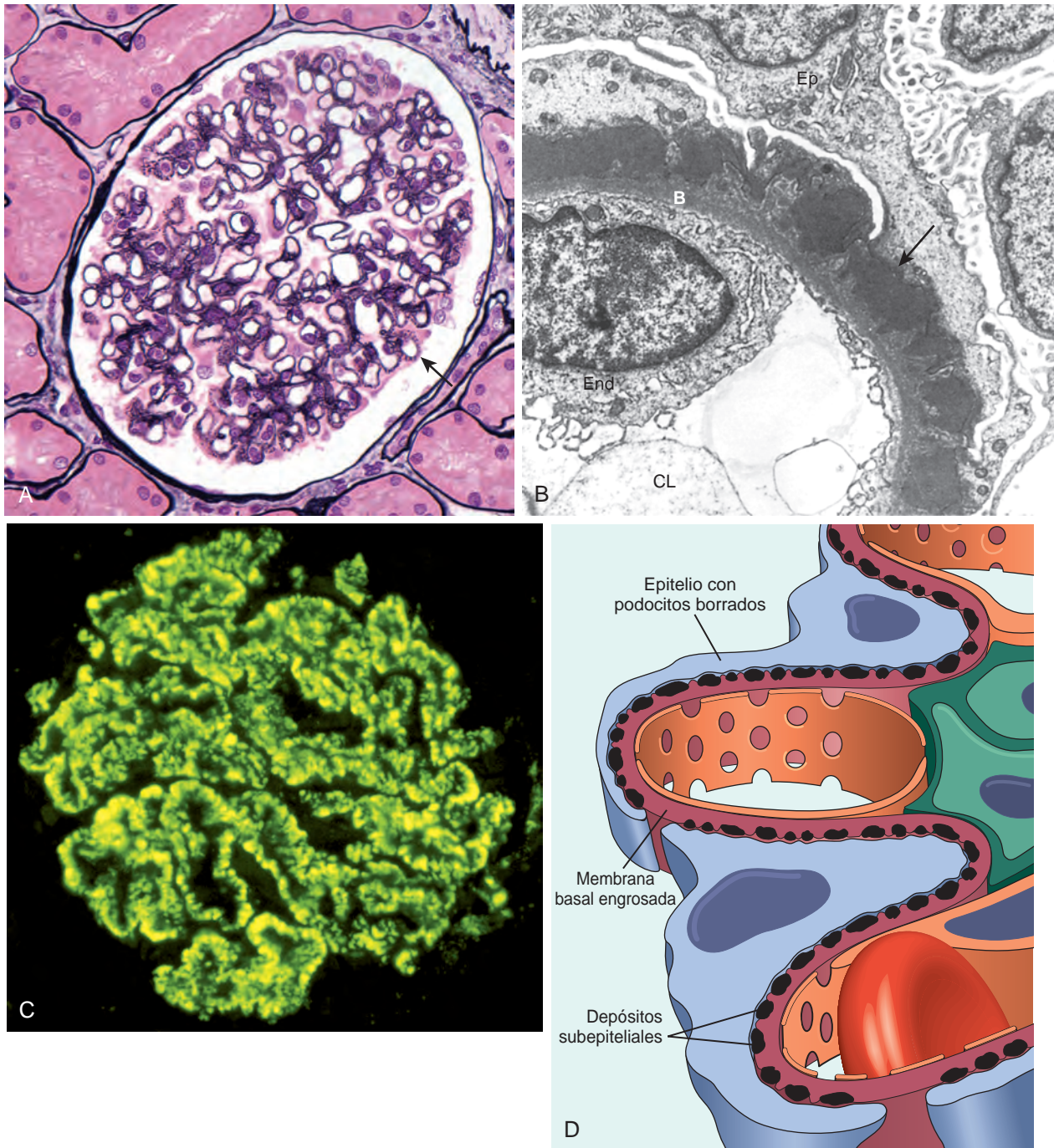


FIGURA 20-12 Nefropatía membranosa. **A.** Tinción con metenamina de plata. Obsérvese el importante engrosamiento difuso de las paredes capilares sin incremento del número de células. Existen «espículas» prominentes de la matriz que se tiñen con plata (*flecha*) proyectándose desde la lámina densa de la membrana basal hacia el espacio urinario, que separan y rodean los complejos inmunes depositados que no muestran afinidad por la tinción de plata. **B.** Microfotografía electrónica que muestra depósitos electrodensos (*flecha*) a lo largo de la vertiente epitelial de la membrana basal (B). Obsérvese el borramiento de los podocitos que recubren los depósitos. End, endotelio; Ep, epitelio; LC, luz capilar. **C.** Depósitos inmunofluorescentes granulares característicos de IgG en la MBG. **D.** Representación esquemática de la nefropatía membranosa. (**A**, por cortesía del Dr. Charles Lassman, UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA.)

*prolongaciones de las células epiteliales viscerales (podocitos) en los glomérulos, que tienen un aspecto prácticamente normal en el microscopio óptico. La incidencia máxima se sitúa entre los 2 y los 6 años de edad. La enfermedad a veces se presenta después de una infección respiratoria o de una vacunación profiláctica. Su característica más llamativa es su respuesta normalmente espectacular al tratamiento con corticoesteroides.*³³

Etiología y patogenia. Aunque la ausencia de depósitos inmunitarios en los glomérulos excluye los mecanismos clásicos por complejos inmunitarios, varias características de la enfermedad señalan una base inmunitaria,³⁴ como son: 1) la asociación clínica a infecciones respiratorias y vacunas profilácticas; 2) la respuesta a los corticoesteroides u otros tratamientos inmunosupresores; 3) la asociación a otros trastornos atópicos (como eccema o rinitis); 4) la mayor prevalencia de determinados haplotipos HLA en los pacientes con enfermedad de cambios mínimos asociada a atopia (lo que indicaría una predisposición genética); 5) el aumento de la incidencia de enfermedad con cambios mínimos en pacientes con linfoma de Hodgkin, en los cuales es de sobra conocido el defecto de la inmunidad celular T, y 6) las publicaciones sobre factores inductores de la proteinuria en el plasma o los sobrenadantes de linfocitos de pacientes con enfermedad de cambios mínimos.

La principal hipótesis vigente en estos momentos es que la enfermedad con cambios mínimos implica una cierta disfunción inmunitaria que, finalmente, daría lugar a la elaboración de una citocina que dañaría las células epiteliales viscerales y causaría proteinuria. Los cambios ultraestructurales sugieren una *lesión visceral primaria de la célula epitelial*, y en estudios con modelos animales se ha propuesto la pérdida de polianiones glomerulares. Por tanto, los defectos en la carga de la barrera pueden contribuir también a la proteinuria. La vía real por la cual las proteínas atraviesan la porción de células epiteliales de la pared capilar sigue siendo un enigma. Las posibilidades son el paso transcelular a través de las células epiteliales, el paso a través de los espacios residuales entre los podocitos que persisten, que están dañados, o a través de los espacios anormales que se desarrollan bajo la porción de las prolongaciones de los podocitos, que hacen protrusión directamente en la membrana basal, o perdiéndose a través de huecos en los cuales las células epiteliales se han desprendido de la membrana basal.

Otra forma de comprender los mecanismos por los que la lesión de la célula epitelial ocasiona la proteinuria en la enfermedad con cambios mínimos, la glomerulosclerosis focal segmentaria y otras entidades relacionadas deriva del descubrimiento de mutaciones en varias proteínas de los podocitos, como la *nefrina* y la *podocina*, que se comentan en la sección sobre glomerulosclerosis focal más adelante. Esas proteínas estructurales están localizadas hacia el diafragma en hendidura y el síndrome nefrótico que aparece como consecuencia de mutaciones en esas proteínas pone de manifiesto que los defectos estructurales del podocito son suficientes para causar una proteinuria importante en ausencia de un defecto inmunitario. La mutación del gen de la nefrina causa una forma hereditaria del síndrome nefrótico congénito (tipo finlandés) con morfología de glomerulonefritis de cambios mínimos.⁸

Morfología. Los glomérulos son normales en el microscopio óptico (fig. 20-13). Con el microscopio electrónico, la MBG parece normal y no se aprecian depósitos de material electrodensito. **La principal lesión se encuentra en las células epiteliales viscerales, que muestran un borramiento uniforme y difuso de**

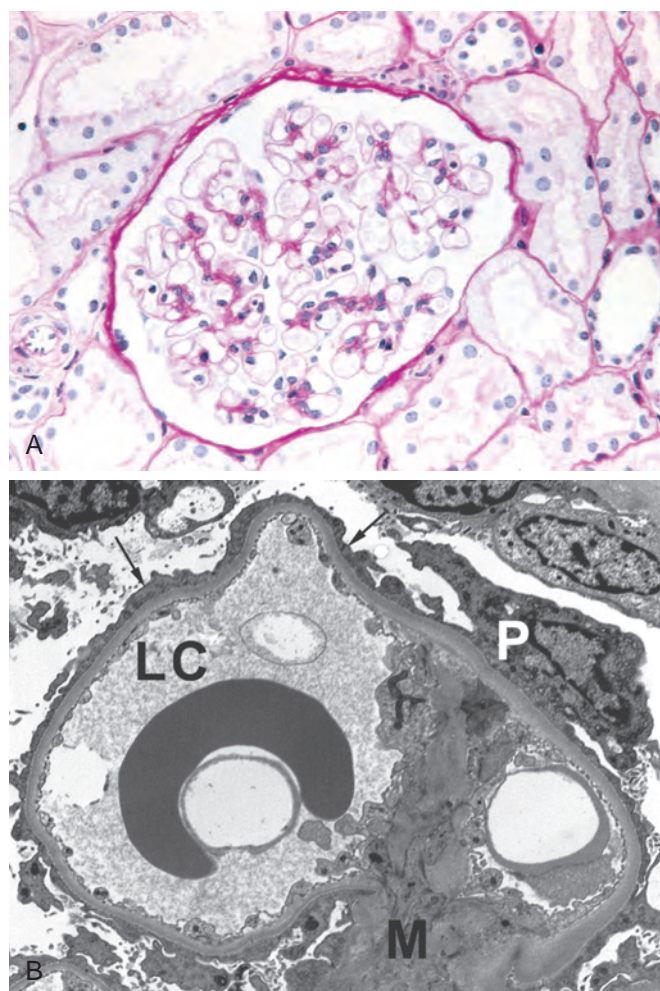


FIGURA 20-13 Enfermedad de cambios mínimos. **A.** Glomérulos teñidos con PAS. Obsérvense las membranas basales normales y la ausencia de proliferación. **B.** Las características ultraestructurales de la enfermedad de cambios mínimos consisten en borramiento de podocitos (*flechas*) y ausencia de depósitos. LC, luz capilar; M, mesangio; P, cuerpo celular del podocito.

los podocitos, que son reemplazados por un ribete de citoplasma que, a menudo, muestra vacuolización, inflamación e hiperplasia de las vellosidades (v. fig. 20-13). Este cambio, que a menudo se denomina incorrectamente «fusión» de los podocitos, en realidad representa la simplificación de la estructura de la célula epitelial con aplanamiento, retracción y tumefacción de los podocitos. El borramiento de las prolongaciones también se presenta en otros estados proteinúricos (p. ej., en la glomerulopatía membranosa o la nefropatía diabética) y el diagnóstico de la enfermedad de cambios mínimos se puede establecer únicamente cuando el borramiento se asocia a glomérulos normales en el microscopio óptico. Los cambios del epitelio visceral son completamente reversibles después del tratamiento con corticoesteroides y se asocian a una desaparición de la proteinuria. Las células de los túbulos proximales están cargadas a menudo con lípidos y proteínas, reflejando la reabsorción tubular de las lipoproteínas que atraviesan los glomérulos enfermos (de donde deriva el nombre histórico de *nefrosis lipóidea* para esta enfermedad). En la inmunofluorescencia no se aprecian depósitos de Ig o complemento.

Características clínicas. A pesar de la proteinuria masiva, la función renal sigue siendo buena y no es frecuente encontrar hipertensión o hematuria. La proteinuria es normalmente muy selectiva, siendo la mayor parte de las proteínas, albúmina. La mayoría de los niños (>90%) con enfermedad de cambios mínimos responden con rapidez al tratamiento con corticosteroides. No obstante, la proteinuria puede reaparecer y algunos pacientes se vuelven dependientes o resistentes a los corticosteroides. No obstante, el pronóstico a largo plazo de los pacientes es excelente e incluso la enfermedad dependiente de corticosteroides se resuelve cuando los niños llegan a la pubertad. Aunque los adultos responden más lentamente, su pronóstico a largo plazo también es excelente.

Como ya hemos comentado, la enfermedad de cambios mínimos en adultos se puede asociar al linfoma de Hodgkin y, con menor frecuencia, a otros linfomas y leucemias. Además, la enfermedad de cambios mínimos secundaria puede presentarse después del tratamiento con AINE, normalmente en relación con una nefritis intersticial aguda, que se describe más adelante en este capítulo.

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Como su nombre indica, *esta lesión se caracteriza por la esclerosis de algunos glomérulos, aunque no de todos (por tanto, es focal), y en los glomérulos afectados sólo se afecta una porción del ovillo capilar (por tanto, es segmentaria)*. La glomeruloesclerosis focal y segmentaria se manifiesta clínicamente por un síndrome nefrótico o proteinuria intensa.

Clasificación y tipos. La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) se presenta en las siguientes situaciones:³⁵

- Como enfermedad primaria (glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática)
- En asociación con otras enfermedades conocidas como la infección por el VIH (nefropatía asociada al VIH), adicción a la heroína (nefropatía por heroína), enfermedad de células falciformes y obesidad masiva
- Como un proceso secundario que reflejaría la cicatrización de lesiones necrosantes previamente activas, en casos de glomerulonefritis focal (p. ej., nefropatía por IgA)
- Como componente de la respuesta adaptativa a la pérdida del tejido renal (ablación renal, descrita anteriormente) en los estadios avanzados de otras enfermedades renales como la nefropatía por reflujo, la nefropatía hipertensiva o en la agenesia renal unilateral
- En las formas hereditarias infrecuentes del síndrome nefrótico en las que la enfermedad, en algunas familias, se debe a mutaciones en los genes que codifican las proteínas localizadas hacia el diafragma en hendidura, por ejemplo, la podocina, la α -actina 4 y el TRPC6 (canal 6 del potencial receptor transitorio de calcio).

La *glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática* es responsable de hasta el 10-35% de los casos de síndrome nefrótico en niños y adultos, respectivamente, en muchas series. La incidencia de la GEFS (en sus formas tanto primarias como secundarias) ha aumentado y ahora es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en adultos en los EE. UU.,²⁹ en particular en hispanos y afroamericanos. Los signos clínicos son diferentes de los que se presentan en la enfermedad de cambios mínimos en los siguientes aspectos: 1) la mayor incidencia de hematuria, descenso del FG e hipertensión; 2) la proteinuria es principalmente no selectiva; 3) la respuesta al tratamiento con corticosteroides es insuficiente, y 4) progresa a nefropatía crónica, desarrollándose una nefropatía terminal al menos en el 50% de los casos antes de 10 años.

Patogenia. Aún se está planteando si la GEFS idiopática representa una enfermedad distinta o si se trata, simplemente, de una fase en la evolución de un subgrupo de pacientes con enfermedad de cambios mínimos. La degeneración característica y la alteración focal de las células epiteliales viscerales parecen representar una acentuación de los cambios difusos que afectan a la célula epitelial, típicos de la enfermedad de cambios mínimos. *Este daño epitelial es el rasgo característico de la GEFS.* Son muchos los mecanismos diferentes que pueden causar este daño epitelial, como las citocinas circulantes y los defectos genéticamente determinados que afectan a los componentes del diafragma en los complejos de hendiduras. La hialinosis y la esclerosis derivan del atrapamiento de las proteínas plasmáticas en focos extremadamente hiperpermeables y potencian el depósito en la MEC. La reparación de la proteinuria, a veces en las 24 h siguientes al trasplante, con la ulterior progresión a lesiones manifestadas de GEFS, indica que hay un factor circulante, quizás una citocina, que puede ser la causa del daño epitelial en algunos pacientes. En el suero de estos pacientes se ha aislado un factor de aproximadamente 50 kD que no es una Ig y que causa la proteinuria, pero no se ha podido identificar con mayor precisión.³⁶

Morfología. Con el microscopio óptico, las lesiones focales y segmentarias afectan sólo a una minoría de los glomérulos y pueden pasar desapercibidas si la muestra de biopsia contiene un número insuficiente de glomérulos (fig. 20-14A). Inicialmente, las lesiones tienden a afectar a los glomérulos yuxtamedulares, si bien posteriormente se hacen más generalizadas. En los segmentos escleróticos se aprecia el colapso de las asas capilares, aumento de la matriz y depósito segmentario de proteínas plasmáticas siguiendo la pared capilar (hialinosis), que puede llegar a ser tan pronunciada que ocluye la luz de los capilares. Son frecuentes las gotículas de lípidos y las células espumosas (fig. 20-14B). Los glomérulos que no muestran lesiones segmentarias parecen normales en el microscopio óptico, pero muestran un aumento de la matriz mesangial. Con microscopio electrónico, las áreas tanto escleróticas como no escleróticas muestran un borramiento difuso de los podocitos y también puede verse el desprendimiento focal de las células epiteliales y denudación de la MBG subyacente. Con el microscopio de inmunofluorescencia puede detectarse IgM y C3 en las áreas escleróticas o en el mesangio. Además de la esclerosis focal, puede haber una hialinosis pronunciada con engrosamiento de las arteriolas aferentes. Con la progresión de la enfermedad, aumenta el número de glomérulos afectados y la esclerosis se extiende dentro de cada uno de ellos. Con el tiempo se llega a la esclerosis total (es decir, global) de los glomérulos, con una atrofia tubular y fibrosis intersticial muy marcadas.

Una variante morfológica de la GEFS, denominada **glomerulopatía colapsante**, se caracteriza por la retracción o colapso de todo el ovillo glomerular, con o sin nuevas lesiones de GEFS del tipo descrito anteriormente (fig. 20-15). Una característica es la proliferación e hipertrofia de las células epiteliales viscerales glomerulares. Esta lesión puede ser idiopática, pero es la lesión más característica de la nefropatía relacionada con el VIH. En ambos casos, se aprecia una lesión tubular prominente con formación de microquistes. Tiene un pronóstico particularmente malo.^{37,38}

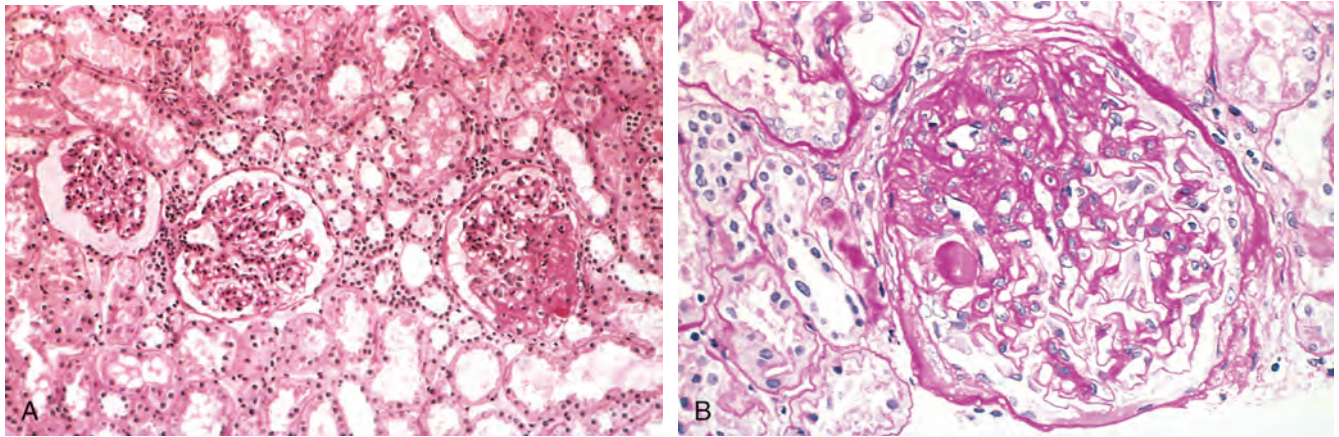


FIGURA 20-14 Glomerulosclerosis focal y segmentaria, tinción con PAS. **A.** Imagen a bajo aumento que muestra la esclerosis segmentaria en uno de los tres glomerulos (a las 3 h). **B.** Imagen a mayor aumento que muestra la insudación hialina y los lípidos (pequeñas vacuolas) en la zona esclerótica.

El descubrimiento de una base genética en algunos casos de GEFS y otras causas del síndrome nefrótico ha mejorado nuestros conocimientos acerca de la patogenia de la proteinuria en el síndrome nefrótico y ha proporcionado nuevos métodos para el diagnóstico y pronóstico de los pacientes afectados. El primer gen relevante que se identificó, *NPHS1*, se localiza en el cromosoma 19q13 y codifica la proteína *nefrina*.⁸ La nefrina es un componente clave del diafragma en hendidura (v. fig. 20-3), la estructura en cremallera entre las prolongaciones de los podocitos que podrían controlar la permeabilidad glomerular. Se han identificado varias mutaciones del gen *NPHS1* que dan lugar al *síndrome nefrótico congénito* de tipo finlandés, que produce una glomerulopatía de tipo cambios mínimos con el borramiento extenso de las prolongaciones. El diagnóstico prenatal del síndrome nefrótico congénito es posible mediante el análisis del gen *NPHS1*.

Un patrón diferenciado de la GEFS autosómica recesiva es consecuencia de mutaciones en el gen *NPHS2*, que se localiza en el cromosoma 1q25-q31 y codifica la proteína *podocina*. La podocina también se ha localizado en el diafragma en hendidura y las mutaciones en el gen *NPHS2* dan lugar a un síndrome nefrótico resistente a corticoesteroides de inicio en la infancia. Los niños afectados muestran las características patológicas de una GEFS. Las mutaciones de la podocina explican hasta el 30% de los casos de síndrome nefrótico resistente a corticoesteroides en los niños.^{8,39} Un tercer grupo de mutaciones afectan a la codificación genética de la proteína α -actinina 4 de unión a la actina de los podocitos y son responsables de algunos casos de GEFS autosómica dominante que pueden tener un inicio insidioso, pero con una tasa alta de progresión a insuficiencia renal.³⁹

Un cuarto tipo de mutación se encontró en algunos familiares con GEFS de inicio en el adulto en el gen que codifica el TRPC6. Esta proteína se expresa en muchos territorios, incluidos los podocitos, y esas mutaciones patógenas perturban la función de estos últimos aumentando al flujo de calcio en esas células.

Estas proteínas comparten su localización en el diafragma en hendidura y en las estructuras del citoesqueleto de los podocitos adyacentes. Sus funciones e interacciones específicas no se comprenden con detalle, pero está claro que es necesaria la integridad de cada componente para mantener la barrera normal de la filtración glomerular. Se han identificado otros componentes del aparato podocito/diafragma en hendidura, como las proteínas asociadas a CD2 (CD2AP), que también pueden contribuir a la proteinuria,

como se ha propuesto en los estudios de ratones con genes inactivados (pero demostrados sólo raramente en el hombre).⁶ Aunque la identificación de esos defectos genéticos ha aclarado la patogenia de algunos casos de lo que se conoce como síndrome nefrótico idiopático, hay muchos otros factores que contribuyen a los defectos de la permeabilidad. Entre ellos se incluyen interacciones células-células y células-matriz, en particular las mediadas por las $\alpha_3\beta_1$ integrinas, distroglicanos y lamininas. Los defectos de estas interacciones también pueden causar la pérdida de la adherencia de los podocitos a la MBG.

La *GEFS por ablación renal*, una forma secundaria de GEFS, se presenta como complicación de las enfermedades glomerulares y no glomerulares que causan la reducción del tejido renal funcional,

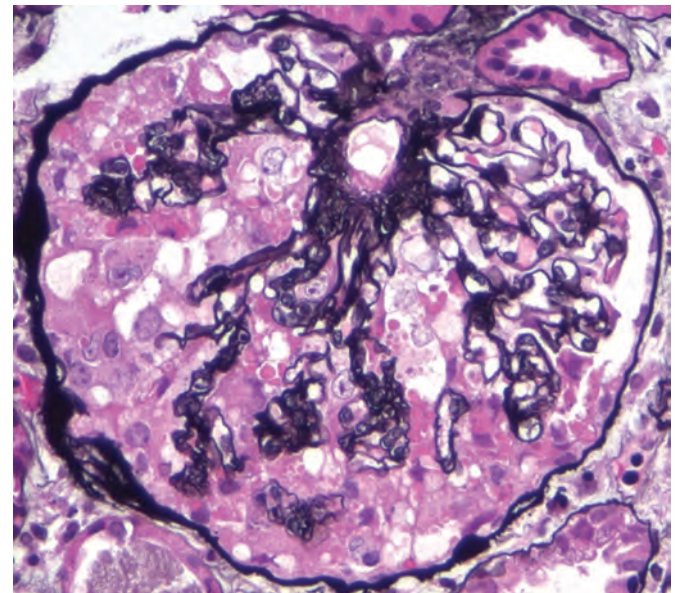


FIGURA 20-15 Glomerulopatía colapsante. Son visibles la retracción del ovillo glomerular, el estrechamiento de las luces capilares, la proliferación y tumefacción de las células epiteliales viscerales y la acumulación prominente de gotículas intracelulares de las proteínas absorbidas en las células epiteliales viscerales. El aspecto es idéntico cuando la etiología es idiopática o cuando se asocia a infección por el VIH. Tinción con metenamina de plata. (Por cortesía de la Dra. Jolanta Kowalewska, University of Washington, Seattle, WA.)

en particular la nefropatía por reflujo y la agenesia unilateral. Esas patologías pueden provocar una glomeruloesclerosis e insuficiencia renal progresivas. La patogenia de la GEFS en esta situación se ha descrito anteriormente en este mismo capítulo.

Evolución clínica. No hay una gran tendencia a la remisión espontánea en la GEFS idiopática y las respuestas al tratamiento con corticosteroides son variables. En general, los niños tienen un mejor pronóstico que los adultos. La progresión de la insuficiencia renal se produce a velocidades variables. El 20% de los casos siguen una evolución inusualmente rápida, con proteinuria masiva intratable que culmina en insuficiencia renal antes de 2 años. Se observan recaídas en el 25-50% de los pacientes que reciben aloinjertos.

Nefropatía asociada al VIH

La infección por VIH puede dar lugar directa o indirectamente a varias complicaciones renales, incluida la insuficiencia renal aguda o la nefritis intersticial aguda inducidas por fármacos o infección, microangiopatías trombóticas, glomerulonefritis postinfecciosa y, con mayor frecuencia, una forma grave de la variante colapsante de la GEFS.⁴⁰ Esta última se presenta en el 5-10% de los sujetos infectados por VIH en algunas series, con mayor frecuencia en sujetos de raza negra que en los de raza blanca. En casos raros, el síndrome nefrótico puede preceder al desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Las características morfológicas son las siguientes:

- Una frecuencia elevada de la variante colapsante de la GEFS (fig. 20-16)
- Una dilatación quística focal muy importante de los segmentos tubulares, que están llenos de un material proteináceo con inflamación y fibrosis
- La presencia de un gran número de inclusiones tubuloreticulares en las células endoteliales, detectadas en el microscopio electrónico. Estas inclusiones, también presentes en el LES, son modificaciones del retículo endoplásmico inducidas por el interferón- α circulante. No aparecen en la GEFS idiopática y, por tanto, pueden tener un valor diagnóstico en una muestra de biopsia.

La patogenia de la GEFS y la lesión tubular relacionadas con el VIH probablemente está relacionada con la infección de las células glomerulares y tubulares por el VIH, que ha sido detectado en algunos casos mediante métodos de la reacción en cadena de la polimerasa muy sensibles. En los estudios con modelos con animales se sugiere que la lesión glomerular es, más específicamente, el resultado de la expresión en los podocitos de los productos génicos *vpr* y *nef* del VIH. La alteración de la liberación sistémica o local de las citocinas también puede modificar y favorecer esta lesión renal en particular.

Glomerulonefritis membranoproliferativa

La GNMP se caracteriza histológicamente por alteraciones de la membrana basal glomerular, proliferación de células del glomérulo e infiltrado leucocitario. Como la proliferación se localiza predominantemente en el mesangio, aunque también puede afectar a las asas capilares, es frecuente utilizar el sinónimo *glomerulonefritis mesangiocapilar*. La GNMP es responsable del 10-20% de los casos de síndrome nefrótico en niños y adultos jóvenes. Algunos pacientes se presentan únicamente con hematuria o proteinuria en el rango no nefrótico, pero muchos otros tienen un cuadro combinado nefrótico-nefrítico. Como muchas otras glomerulonefritis, la GNMP puede asociarse a otras enfermedades sistémicas y agentes

etiológicos conocidos (GNMP secundaria) o puede ser idiopática (GNMP primaria).⁴¹

La GNMP primaria se divide en dos tipos principales, dependiendo de los signos ultraestructurales, de inmunofluorescencia y anatomopatológicos: GNMP tipo I y tipo II (*enfermedad con depósitos densos*).

Patogenia. En la mayoría de los casos de GNMP tipo I hay indicios de complejos inmunitarios en los glomérulos y activación de las vías clásica y alternativa del complemento.⁴² Se desconocen los antígenos implicados en la GNMP idiopática. En muchos casos se cree que son proteínas derivadas de agentes infecciosos, como los virus de la hepatitis C y B, que presumiblemente se comportan como antígenos «plantados» después de su primera unión o se quedan atrapados dentro de las estructuras glomerulares o formando parte de complejos inmunitarios preformados depositados desde la circulación.

La mayoría de los pacientes con enfermedad con depósitos densos (GNMP tipo II) presentan anomalías que sugieren la activación de la vía alternativa del complemento.⁴³ Estos pacientes muestran una reducción sistemática del C3 sérico, pero las concentraciones de C1 y C4, que corresponden a los componentes del complemento activados en las primeras fases por los complejos inmunitarios, son normales. También tienen concentraciones séricas más bajas del factor B y la properdina, componentes de la vía alternativa del complemento. En los glomérulos se depositan el factor C3 y la properdina, pero no la IgG. Recuérdese que, en la vía alternativa del complemento, el C3 se escinde directamente para formar C3b (v. fig. 20-16; v. también capítulo 2, fig. 2-14). La reacción depende de la interacción inicial del C3 con sustancias como los polisacáridos bacterianos, las endotoxinas y los agregados de IgA en presencia de factores B y D. De esta forma, se genera el factor C3bBb, la convertasa C3 de la vía alternativa. Esta convertasa C3 es lábil y se degrada por los factores I y H, pero se puede estabilizar mediante properdina. Más del 70% de los pacientes con enfermedad con depósitos densos tiene un anticuerpo circulante denominado *factor nefrítico C3* (C3NeF), que es un autoanticuerpo que se une a la convertasa C3 de la vía alternativa (v. fig. 20-16). La unión del anticuerpo estabiliza la convertasa, protegiéndola de la degradación enzimática y, por tanto, favoreciendo la activación persistente del factor C3 y la hipocomplementemia. También disminuye la síntesis de C3 en el hígado, lo que a su vez contribuye a la intensa hipocomplementemia. Se desconoce el mecanismo preciso por el cual el factor C3NeF está relacionado con la

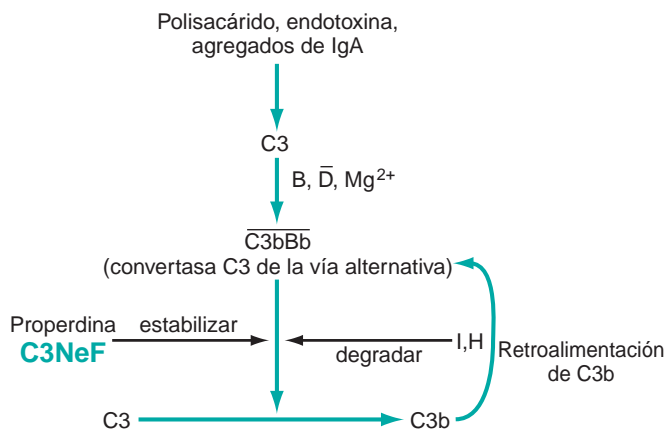


FIGURA 20-16 Vía alternativa del complemento en la GNMP. Obsérvese que el C3NeF, un anticuerpo presente en el suero de sujetos con glomerulonefritis membranoproliferativa, actúa en el mismo paso que la properdina, sirviendo para estabilizar la convertasa C3 de la vía alternativa, con lo que se mejora la activación y consumo del C3 y se provoca hipocomplementemia.

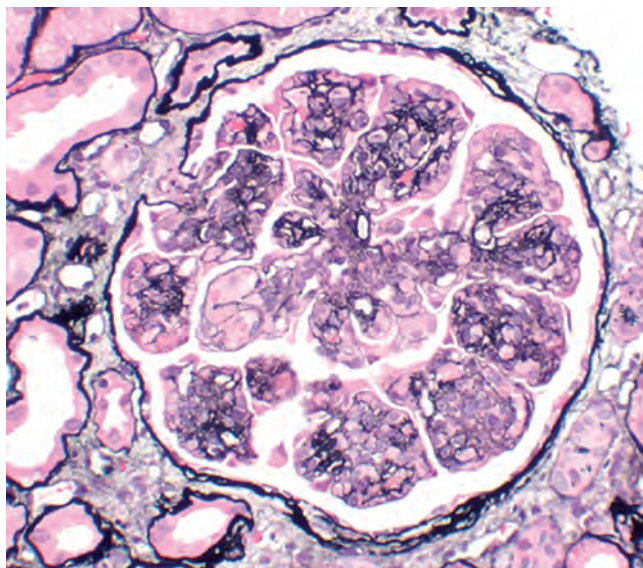


FIGURA 20-17 Glomerulonefritis membranoproliferativa; se muestra la proliferación de la célula mesangial, el aumento de la matriz mesangial (se tiñe de negro con la tinción de plata), engrosamiento de la membrana basal con división segmentaria, acentuación de la arquitectura lobular, tumefacción de las células que recubren los capilares periféricos y entrada de leucocitos (proliferación endocapilar).

lesión glomerular y la naturaleza de los depósitos densos. La actividad del factor C3NeF también se encuentra en algunos pacientes que tienen una enfermedad genéticamente determinada, la *lipodistrofia parcial*, algunos de los cuales desarrollan la enfermedad con depósitos densos (GNMP tipo II).

Morfología. Con el microscopio óptico, ambos tipos de GNMP son similares. Los glomérulos son grandes e hiper celulares. La hiper celularidad se produce tanto por la proliferación de las células en el mesangio como en lo que se conoce como proliferación endocapilar, que afecta al endotelio capilar y a los leucocitos infiltrantes. Se reconocen semilunas en muchos casos. Los glomérulos tienen un aspecto «lobulado» acentuado debido a la proliferación de las células mesangiales y al aumento de la matriz mesangial (fig. 20-17). La MBG está engrosada, a menudo de forma segmentaria y de una forma más evidente en las asas capilares periféricas. La pared capilar glomerular muestra el aspecto de «doble contorno» o en «vía de tren», especialmente evidente con las tinciones de plata o PAS. Esta morfología se debe a la «duplicación» de la membrana basal (que también se denomina *desdoblamiento*), normalmente como consecuencia de la síntesis de una nueva membrana basal en respuesta a los depósitos subendoteliales de los complejos inmunitarios. Dentro de las membranas basales desdobladas se detecta la inclusión o interposición de elementos celulares, que pueden ser de origen mesangial, endotelial o leucocitario. Esta interposición también da lugar a la aparición de membranas basales «desdobladas» (fig. 20-18A).

Las GNMP de tipos I y II muestran características ultraestructurales y de inmunofluorescencia diferentes (v. fig. 20-18).

La **GNMP tipo I** (la inmensa mayoría de los casos) se caracteriza por la presencia de **depósitos electrodensos**

subendoteliales delimitados. También puede haber depósitos mesangiales y, en ocasiones, subepiteliales (v. fig. 20-18A). Mediante inmunofluorescencia, el factor C3 se deposita en un patrón granular y es frecuente encontrar también IgG y los primeros componentes del complemento (C1q y C4), lo que indicaría la patogenia por complejos inmunitarios.

En la **enfermedad con depósitos densos (GNMP tipo II)** (fig. 20-18B), una entidad relativamente rara, la lámina densa de la MBG se transforma en una estructura irregular, a modo de cinta, extremadamente electrodensa debido al **depósito de material denso** de composición desconocida en la MBG propia. El factor C3 se encuentra en focos irregulares granulares o lineales en las membranas basales a cada lado, pero no dentro de los depósitos densos. Asimismo se reconoce factor C3 también en el mesangio en forma de agregados circulares característicos (anillos mesangiales). La IgG está normalmente ausente, al igual que los componentes iniciales del complemento (C1q y C4).

Características clínicas. La mayoría de los pacientes se presentan en la adolescencia o al inicio de la edad adulta con un síndrome nefrótico y un componente nefrítico que se manifiesta por hematuria o, más insidiosamente, como proteinuria leve. Se producen pocas remisiones espontáneas en ambos tipos y la enfermedad sigue una evolución lentamente progresiva, pero inexorable. En algunos pacientes se desarrollan numerosas semilunas y un cuadro clínico de GNRP. El 50% desarrollan una insuficiencia renal crónica antes de 10 años. No se ha demostrado que el tratamiento con corticosteroides, inmunosupresores y antiagregantes sea eficaz. La incidencia de recaídas es alta en los receptores de trasplantes, en particular en la enfermedad con depósitos densos. Los depósitos densos pueden reaparecer en el 90% de estos pacientes, si bien la insuficiencia renal en el aloinjerto es mucho menos frecuente.

GNMP secundarias

Las GNMP secundarias (invariablemente, de tipo I) son más frecuentes en adultos y surgen en las siguientes circunstancias:⁴¹

- Trastornos crónicos por complejos inmunitarios, como el LES, la infección por la hepatitis B, la infección por hepatitis C, normalmente con crioglobulinemia, endocarditis, derivaciones ventriculoauriculares infectadas, abscesos viscerales crónicos, infección por VIH y esquistosomiasis.
- Deficiencia de α_1 -antitripsina.
- Enfermedades malignas (leucemia linfática crónica y linfoma).
- Deficiencias hereditarias de las proteínas reguladoras del complemento.

Seguimos sin conocer los mecanismos que subyacen en el proceso de depósito de los complejos inmunitarios en las tres últimas categorías.

ANOMALÍAS URINARIAS AISLADAS

Nefropatía por IgA (enfermedad de Berger)

Esta forma de glomerulonefritis se caracteriza por la presencia de depósitos prominentes de IgA en las regiones mesangiales, detectadas

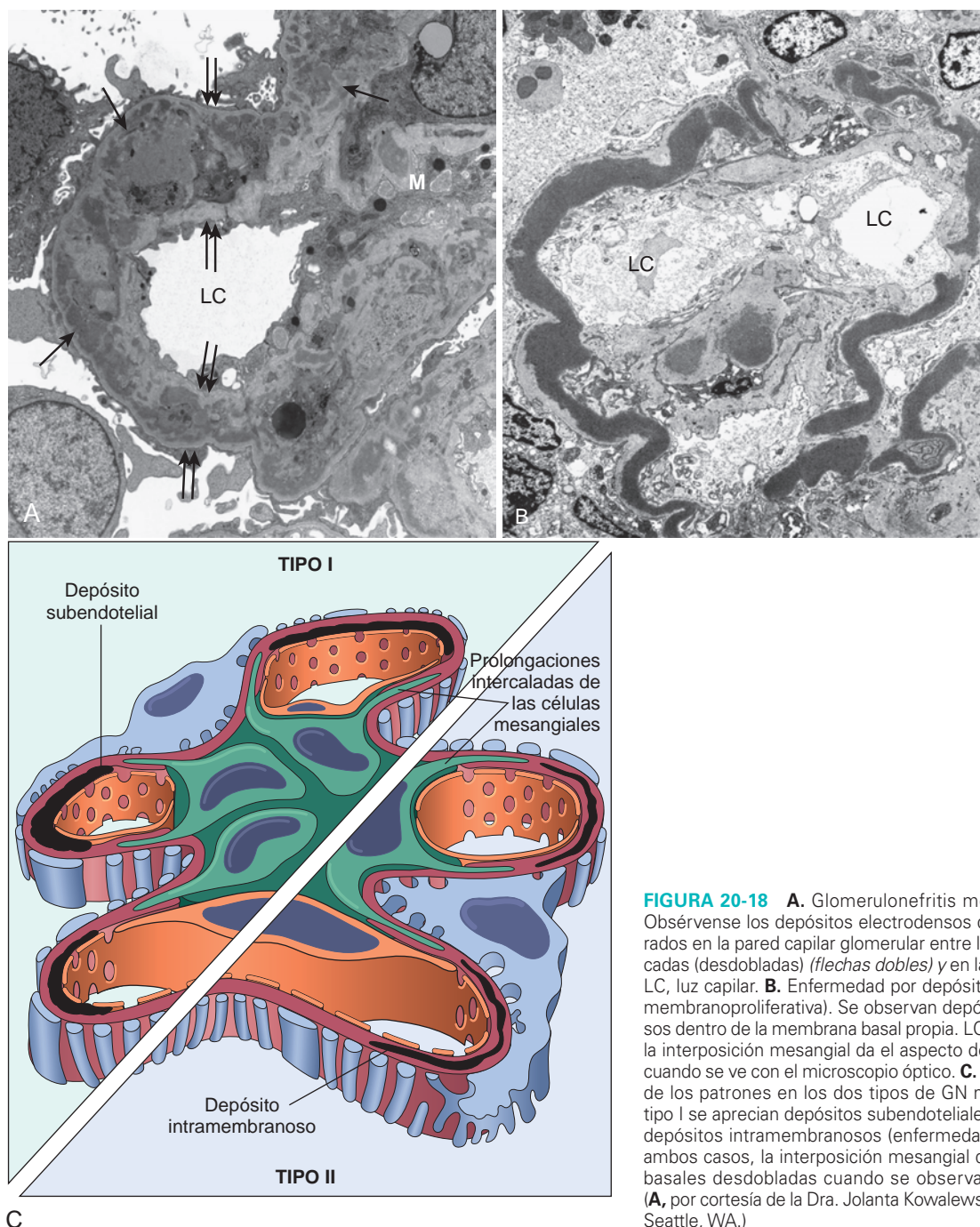


FIGURA 20-18 A. Glomerulonefritis membranoproliferativa, tipo I. Obsérvense los depósitos electrodensos delimitados (*flechas*) incorporados en la pared capilar glomerular entre las membranas basales duplicadas (desdobladas) (*flechas dobles*) y en las regiones mesangiales (M); LC, luz capilar. B. Enfermedad por depósitos densos (glomerulonefritis membranoproliferativa). Se observan depósitos homogéneos muy densos dentro de la membrana basal propia. LC, luz capilar. En ambos casos, la interposición mesangial da el aspecto de una membrana desdoblada cuando se ve con el microscopio óptico. C. Representación esquemática de los patrones en los dos tipos de GN membranoproliferativa. En el tipo I se aprecian depósitos subendoteliales, el tipo II se caracteriza por depósitos intramembranosos (enfermedad por depósitos densos). En ambos casos, la interposición mesangial da el aspecto de membranas basales desdobladas cuando se observa con el microscopio óptico. (A, por cortesía de la Dra. Jolanta Kowalewska, University of Washington, Seattle, WA.)

por el microscopio de inmunofluorescencia. La enfermedad se sospecha por el estudio con el microscopio óptico, pero el diagnóstico se establece únicamente con técnicas inmunocitoquímicas (fig. 20-19). La nefropatía por IgA es una causa frecuente de hematuria de repetición macro o microscópica y es, probablemente, el tipo de glomerulonefritis más frecuente en todo el mundo.⁴⁴ Normalmente hay proteinuria leve y en ocasiones se puede desarrollar un síndrome nefrótico. Más raramente, los pacientes se presentan con una GNRP con formación de semilunas.

Aunque la nefropatía por IgA es típicamente una nefropatía aislada, pueden verse depósitos similares de IgA en una enfermedad sistémica de la infancia, la *púrpura de Schönlein-Henoch*, que se

comenta más adelante y que presenta muchas características que se superponen con la nefropatía IgA.

Además, la *nefropatía IgA secundaria* presenta pacientes con enfermedades hepáticas y renales, como se comenta más adelante.

Patogenia. La IgA, la principal Ig de las secreciones mucosas, se encuentra en el plasma en concentraciones bajas, principalmente en su forma monomérica, y sus formas poliméricas se catabolizan en el hígado. En pacientes con nefropatía por IgA, la IgA polimérica plasmática está aumentada y en algunos pacientes se detectan complejos inmunitarios circulantes que contienen IgA. No obstante, está claro que el aumento de la producción de IgA no puede causar por sí solo esta enfermedad. Aunque hay dos subclases de moléculas de

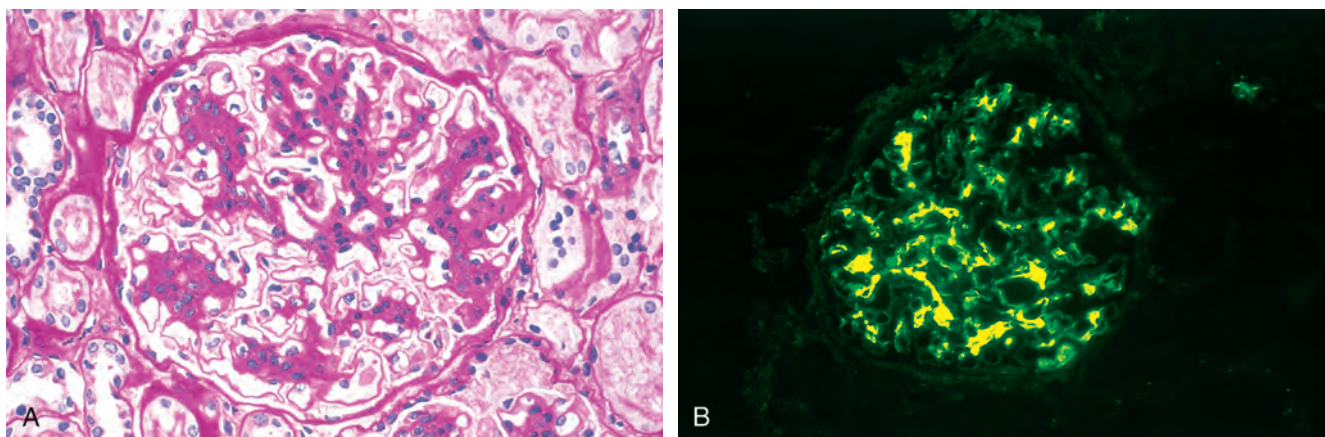


FIGURA 20-19 Nefropatía IgA. **A.** Imagen con microscopio óptico que muestra la proliferación mesangial y el incremento de la matriz. **B.** Depósito característico de IgA, principalmente en las regiones mesangiales, detectado mediante inmunofluorescencia.

IgA en el hombre (IgA1 e IgA2), sólo las formas IgA1 dan lugar a los depósitos nefritógenos de la nefropatía IgA. El depósito mesangial prominente de IgA indica el atrapamiento de los complejos inmunitarios de IgA en el mesangio, mientras que la presencia de C3 combinada con la ausencia de C1q y C4 en los glomerulos indica la activación de la vía alternativa del complemento. Se sospecha una influencia genética por la aparición de esta afección en familias y en hermanos con HLA idéntico, y por el aumento de la frecuencia de algunos genotipos de HLA y complemento en algunas poblaciones.

En conjunto, esas claves indican una anomalía genética o adquirida de la regulación inmunitaria que provoca el aumento de la síntesis de IgA en respuesta a la exposición respiratoria o digestiva a los agentes ambientales (p. ej., virus, bacterias o proteínas de alimentos). La IgA1 y los complejos inmunitarios que contienen IgA1 quedan entonces atrapados en el mesangio, donde activan la vía alternativa del complemento e inician la lesión glomerular. Como apoyo de esta hipótesis, la nefropatía por IgA se produce por el aumento de la polaquiuria en sujetos con *enteropatía por gluten* (enfermedad celíaca), en quienes los defectos de la mucosa intestinal están bien definidos o con *enfermedad hepática*, en la que existe una eliminación hepatobiliar deficiente de los complejos de IgA (*nefropatía por IgA secundaria*).

Se desconoce la naturaleza de los antígenos desencadenantes y se han mencionado varios agentes infecciosos y productos alimentarios. La IgA depositada parece ser policlonal y pudiera haber varios antígenos implicados en el transcurso de la enfermedad. También es posible que se produzcan alteraciones cualitativas de la propia molécula de IgA1, específicamente un defecto de la galactosilación normal que la convierte en inmunógena y provoca la aparición de autoanticuerpos frente a la IgA1 que forman complejos inmunitarios que se depositan en el mesangio.⁴⁵

Morfología. En el estudio histológico, las lesiones varían considerablemente. Los glomerulos pueden ser normales o pueden mostrar ensanchamiento mesangial y proliferación endocapilar (glomerulonefritis mesangioproliferativa), proliferación segmentaria confinada a algunos glomerulos (glomerulonefritis proliferativa focal) o, más raramente, glomerulonefritis con semilunas franca. La presencia de leucocitos en los capilares glomerulares es una característica

variable. El ensanchamiento mesangial puede ser resultado de la proliferación celular, acumulación de matriz, depósitos inmunitarios o combinaciones de esas anomalías. La curación de la lesión proliferativa focal conduce a una esclerosis focal y segmentaria secundaria. El cuadro de inmunofluorescencia característico es de **depósito mesangial de IgA** (v. fig. 20-19B), a menudo con C3 y properdina y cantidades menores de IgG o IgM. Normalmente, los componentes iniciales del complemento están ausentes. Con el microscopio electrónico se confirma la presencia de depósitos electrodensos en el mesangio.

Características clínicas. La enfermedad afecta a personas de cualquier edad, pero los niños mayores y los adultos jóvenes son los más afectados. Muchos casos se presentan con hematuria macroscópica después de una infección de vías respiratorias o, con menor frecuencia, digestiva o de vías urinarias. El 30-40% de los casos sólo presentan hematuria microscópica, con o sin proteinuria y el 5-10% desarrollan un síndrome nefrítico agudo típico. La hematuria dura varios días y después remite, pero sólo para reaparecer cada pocos meses. La evolución posterior es muy variable. En muchos casos, la función renal se mantiene durante décadas. Se produce la progresión lenta a insuficiencia renal crónica en el 15-40% de los casos en un período de 20 años. El inicio en una edad más avanzada y la presencia de proteinuria intensa o hipertensión y la extensión de la glomerulosclerosis en la biopsia son las claves para detectar el aumento de riesgo de progresión. Es frecuente la reaparición de los depósitos de IgA en los riñones trasplantados. En el 15% de los casos con depósitos repetidos de IgA se observa la enfermedad clínica resultante, que con mayor frecuencia sigue una evolución lentamente progresiva como la nefropatía IgA primaria.

Síndrome de Alport

El término *nefritis hereditaria* se refiere a un grupo de nefropatías familiares heterogéneas asociadas principalmente a una lesión glomerular. Dos de ellas merecen un comentario: el *síndrome de Alport*, porque se conocen con detalle sus lesiones y defectos genéticos,⁴⁶ y la *lesión de la membrana basal delgada*, la causa más frecuente de *hematuria familiar benigna*.⁴⁷

El *síndrome de Alport*, cuando se desarrolla en su plenitud, se manifiesta con hematuria con progresión a una insuficiencia renal

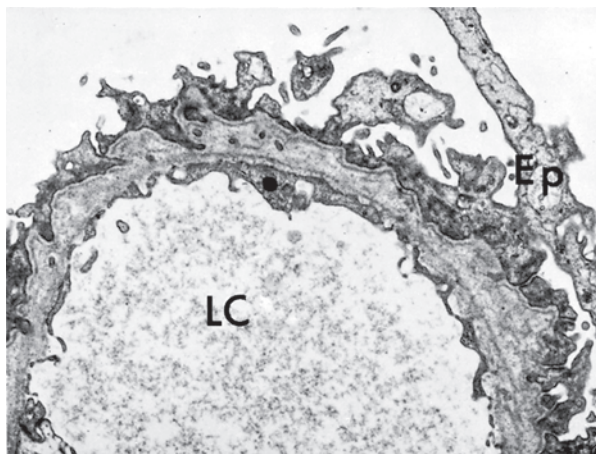


FIGURA 20-20 Nefritis hereditaria (síndrome de Alport). Microfotografía electrónica de los glomérulos con engrosamiento irregular de la membrana basal, laminación de la lámina densa y focos de rarefacción. Estos cambios pueden estar presentes en otras enfermedades, pero son más pronunciados y más dispersos en la nefritis hereditaria. Ep, epitelio; LC, luz capilar.

*crónica, acompañada por sordera de conducción y varios trastornos oculares, cataratas posteriores y distrofia corneal.*⁴⁸ La enfermedad se hereda como rasgo ligado al X en el 85% de los casos. En esta forma ligada al X, los varones expresan el síndrome completo y las mujeres son portadoras y la enfermedad en ellas se limita a la presencia de hematuria. También existen familias con herencia autosómica recesiva y autosómica dominante, en cuyo caso ambos sexos son igualmente susceptibles a presentar el síndrome florido.

Patogenia. Las manifestaciones de la enfermedad se deben a cadenas anormales α_3 (COL4A3), α_4 (COL4A4) o α_5 (COL4A5) del colágeno de tipo IV. Estas anomalías se deben a la mutación de COL4A5 en la forma clásica ligada al X y de COL4A3 o COL4A4 en las formas autosómicas. En todos los casos, el resultado es un ensamblaje defectuoso del colágeno tipo IV, que es crucial para el funcionamiento de la MBG, el cristalino del ojo y la cóclea. Como la MBG está constituida por redes de moléculas triméricas de colágeno compuestas por cadenas α_3 , α_4 y α_5 , las mutaciones de COL4A5 también dan lugar a un ensamblaje defectuoso de la red de colágeno.⁴⁶ Las cadenas α incluyen el antígeno de Goodpasture y los glomérulos de los pacientes con síndrome de Alport que carecen de la cadena α_3 no reaccionan con los anticuerpos anti-MBG procedentes de pacientes con síndrome de Goodpasture.

Morfología. En el estudio histológico, los glomérulos siempre están afectados. La lesión inicial es detectable sólo en el microscopio electrónico y consiste en un adelgazamiento difuso de la MBG. Las células espumosas intersticiales llenas de grasas neutras y mucopolisacáridos son un signo inespecífico consecuencia de la proteinuria que, por razones que se desconocen, llegan a ser inusualmente prominentes en este trastorno. A medida que la enfermedad progresa, se desarrolla una glomeruloesclerosis focal segmentaria y global y otros cambios de lesión renal progresiva, incluidas esclerosis vascular, atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Los signos característicos en el microscopio electrónico o la enfermedad plenamente desarrollada se ven en la mayoría de los casos de nefritis hereditaria. La MBG muestra focos

irregulares de engrosamiento que se alternan con atenuación (adelgazamiento), escisión y laminación pronunciada de la lámina densa, dando lugar a un aspecto claramente distintivo en red de mimbre (fig. 20-20). Se pueden ver alteraciones similares en las membranas basales tubulares.

La inmunohistoquímica puede ser útil en casos de lesiones ausentes o límites en la membrana basal, porque los anticuerpos frente a las cadenas α_3 , α_4 y α_5 del colágeno no tiñen las membranas basales glomerulares y tubulares en la forma clásica ligada al X. También se observa la ausencia de tinción de las cadenas α_5 en las muestras de biopsia cutánea en esos pacientes.

Características clínicas. El signo de presentación más frecuente es la hematuria macro o microscópica, acompañada con frecuencia por cilindros hemáticos. La proteinuria puede desarrollarse más tarde y, raramente, aparece un síndrome nefrótico. Los síntomas debutan entre los 5 y 20 años de edad y el inicio de la insuficiencia renal franca tiene lugar entre los 20 y los 50 años en los varones. Los defectos auditivos pueden ser sutiles y requieren un estudio muy detenido.

Lesión de la membrana basal delgada (hematuria familiar benigna)

Se trata de una entidad hereditaria bastante frecuente que se manifiesta *clínicamente por hematuria familiar asintomática* que normalmente se descubre en un análisis de orina rutinario, y *morfológicamente por el adelgazamiento difuso de la MBG* hasta entre 150 y 250 nm (comparado con los 300-400 nm en los adultos normales). Aunque también puede aparecer una proteinuria leve o moderada, la función renal es normal y el pronóstico es excelente.

El trastorno debe diferenciarse de la nefropatía IgA, otra causa frecuente de hematuria, y el síndrome de Alport ligado al X. Al contrario de lo que sucede en el síndrome de Alport, faltan la pérdida de la audición, las anomalías oculares y los antecedentes familiares de insuficiencia renal.

La anomalía en la lesión de la membrana basal delgada también ha llevado a la detección de mutaciones en genes que codifican las cadenas α_3 o α_4 del colágeno de tipo IV.^{46,47} La mayoría de los pacientes son heterocigotos para el gen defectuoso y, por tanto, pueden ser portadores. El trastorno en los homocigotos se parece a un síndrome de Alport autosómico recesivo. Los sujetos homocigotos o heterocigotos compuestos pueden progresar a insuficiencia renal. Por tanto, estas enfermedades ilustran el continuo de cambios que se producen como consecuencia de mutaciones en los genes del colágeno de tipo IV.

GLOMERULONEFRITIS CRÓNICA

La glomerulonefritis crónica alude a una mezcla de enfermedades glomerulares terminales ocasionadas por varios tipos específicos de glomerulonefritis (fig. 20-21). La mayoría de esas enfermedades se ha descrito antes en este capítulo. La glomerulonefritis postestreptocócica es un antecedente raro de la glomerulonefritis crónica, excepto en los adultos. Si sobreviven al episodio agudo, los pacientes con glomerulonefritis con semilunas normalmente evolucionan a una glomerulonefritis crónica. La nefropatía membranosa, la GNMP, la nefropatía IgA y la GEFS pueden evolucionar a insuficiencia renal crónica. *No obstante, en cualquier serie de sujetos con glomerulonefritis*

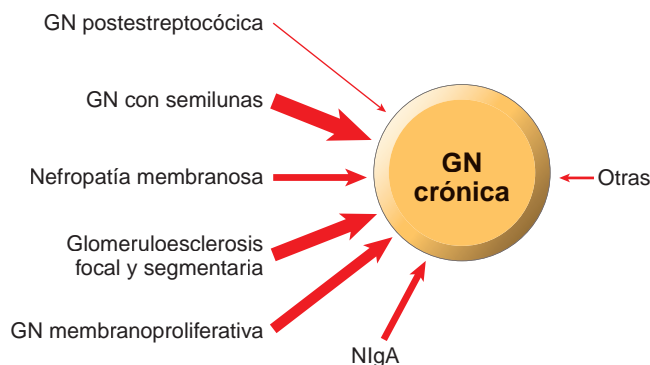


FIGURA 20-21 Glomerulopatías primarias que provocan glomerulonefritis crónica (GN). El grosor de las flechas refleja la proporción aproximada de pacientes en cada grupo que progresa a GN crónica: postestreptocócica (1-2%), rápidamente progresiva (con semilunas) (90%), membranosa (30-50%), glomerulosclerosis focal y segmentaria (50-80%), GN membranoproliferativa (50%), nefropatía IgA (NfGA, 30-50%).

crónica surge misteriosamente un porcentaje variable de casos que no tienen ningún antecedente de cualquiera de las formas conocidas de glomerulonefritis aguda. Estos casos deben representar el resultado final de formas relativamente asintomáticas de glomerulonefritis, conocidas o aún por conocer, que progresan a uremia. Evidentemente, la proporción de estos casos no explicados depende de la disponibilidad de biopsias renales obtenidas al comienzo de la enfermedad.

Morfología. Los riñones muestran una reducción asimétrica del tamaño y superficies corticales con granulado difuso. En el corte, **la corteza está adelgazada** y se observa un incremento de la grasa peripélvica. La histología glomerular depende del estadio de la enfermedad. En los casos iniciales, los glomerulos aún pueden mostrar indicios de enfermedad primaria (p. ej., nefropatía membranosa o GNMP), pero finalmente se produce la **obliteración de los glomerulos**, que los transforma en masas eosinófilas acelulares que representan una combinación de proteínas plasmáticas, aumento de la matriz mesangial, material similar a la membrana basal y colágeno (fig. 20-22). Al ser la hipertensión un acompañante casi obligado de la glomerulonefritis crónica, la **esclerosis arterial y arteriolar puede ser evidente. También puede verse una atrofia importante de los túbulos asociados**, fibrosis intersticial irregular e infiltrado leucocitario mononuclear del intersticio.

Modificaciones en la diálisis. Los riñones de pacientes con enfermedad terminal con diálisis a largo plazo muestran varios cambios que no están relacionados con la enfermedad principal, como son el **engrosamiento de la íntima arterial** causado por la acumulación de células de tipo músculo liso y un estroma laxo rico en proteoglicanos; calcificación focal, normalmente dentro de los segmentos tubulares residuales; **depósito extenso de cristales de oxalato cálcico** en los túbulos y el intersticio; **enfermedad quística adquirida**; que se comenta más adelante, y un mayor número de adenomas y adenocarcinomas renales.

Complicaciones por la uremia. Los sujetos que fallecen por glomerulonefritis crónica también muestran cambios patológicos fuera del riñón que están relacionados con el estado

urémico y que también se describen en otras formas de insuficiencia renal crónica. A menudo clínicamente importantes, esos cambios consisten en **pericarditis urémica**, gastroenteritis urémica, **hiperparatiroidismo secundario** con nefrocalcinosis y osteodistrofia renal, **hipertrofia ventricular izquierda** debida a hipertensión y cambios pulmonares con daño alveolar difuso, a menudo adscritos a la uremia (neumonitis urémica).

Evolución clínica. En la mayoría de los casos, la glomerulonefritis crónica se desarrolla insidiosamente y evoluciona de forma lenta a insuficiencia renal o muerte por uremia durante un período de años, o posiblemente décadas (v. comentario sobre insuficiencia renal crónica). No es infrecuente que los pacientes se presenten con molestias inespecíficas, como pérdida de apetito, anemia, vómitos o debilidad. En algunos casos, la nefropatía se sospecha al descubrir una proteinuria, hipertensión o azotemia en una exploración rutinaria. En otros, el trastorno renal subyacente se descubre al estudiar un edema. *La mayoría de los pacientes tiene hipertensión y a veces el cuadro clínico dominante es cerebral o cardiovascular.* En todo caso, la enfermedad es implacablemente progresiva, si bien con velocidades variables. En los pacientes nefróticos, la pérdida de proteínas disminuye cuando los glomerulos van obliterándose y, en consecuencia, disminuye la FG, también se reduce la pérdida de proteínas en orina. Si los pacientes con glomerulonefritis crónica no reciben diálisis o si no reciben un trasplante renal, sucumbirán a su enfermedad.

LESIONES GLOMERULARES ASOCIADAS A ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Son muchas las enfermedades sistémicas de mecanismo inmunitario, metabólico o hereditario que se asocian a una lesión glomerular. En algunos casos (p. ej., LES y diabetes mellitus), la afectación glomerular es una manifestación clínica mayor. La mayoría de esas enfermedades se comentan en otros lugares de esta obra. A continuación, recordaremos brevemente algunas de ellas, y comentaremos solamente las que no se abordan en otras secciones.

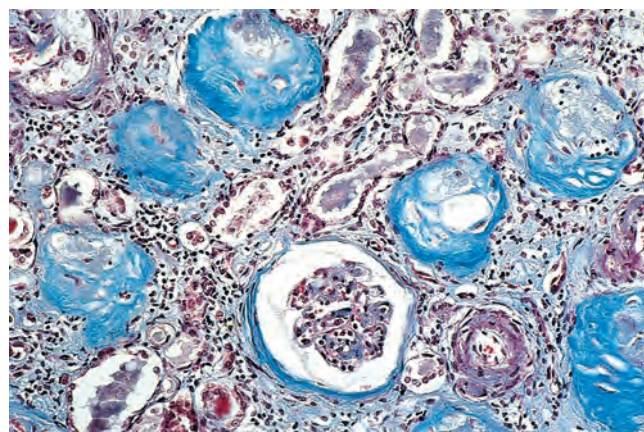


FIGURA 20-22 Glomerulonefritis crónica. La tinción con tricrómico de Masson muestra la sustitución completa de prácticamente todos los glomerulos por colágeno, que se tiñe de azul. (Por cortesía del Dr. M.A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX.)

Nefritis lúpica

Ya describimos y mostramos los distintos tipos de nefritis lúpica en el capítulo 6. Como ya hemos comentado, el LES da lugar a un grupo heterogéneo de lesiones y presentaciones clínicas. El cuadro clínico puede consistir en una hematuria repetida macro o microscópica, síndrome nefrítico, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica e hipertensión.

Púrpura de Schönlein-Henoch

Este síndrome cursa con *lesiones cutáneas purpúricas que afectan típicamente a las superficies extensoras de brazos y piernas y a las nalgas, con manifestaciones abdominales como dolor, vómitos y hemorragia intestinal, artralgia no migratoria y anomalías renales*. Las manifestaciones renales se presentan en un tercio de los pacientes y consisten en hematuria macro o microscópica, síndrome nefrítico y síndrome nefrótico o combinaciones de ellos. Un pequeño número de casos, principalmente adultos, desarrollan una forma rápidamente progresiva de glomerulonefritis con muchas semilunas. No es necesaria la presencia de todos los componentes del síndrome y algunos casos pueden presentar púrpura, dolor abdominal o anomalías urinarias como característica dominante. La enfermedad es más frecuente en niños de 3-8 años de edad, pero también se presenta en adultos, en los cuales las manifestaciones renales son más graves. Existe una base importante de atopia en un tercio de los casos y el cuadro suele debutar después de una infección de vías respiratorias altas. La IgA se deposita en el mesangio glomerular siguiendo una distribución similar a la de la nefropatía IgA, lo que ha llevado a plantear el concepto de que *la nefropatía IgA y la púrpura de Schönlein-Henoch son manifestaciones de la misma enfermedad*.⁴⁹

Morfología. En el estudio histológico, las lesiones renales varían desde una proliferación mesangial focal leve a la proliferación mesangial o endocapilar difusa y hasta la glomerulonefritis con semilunas. Con independencia de las lesiones histológicas, la característica prominente con el microscopio de fluorescencia es el **depósito de IgA, a veces con IgG y C3, en la región mesangial**. Las lesiones cutáneas consisten en hemorragias subepidérmicas y vasculitis necrosante, que afecta a los pequeños vasos de la dermis. En estos vasos también existen depósitos de IgA. La vasculitis también se presenta en otros órganos, como en el tubo digestivo, pero es rara en el riñón.

La evolución de la enfermedad es variable, pero las recaídas de la hematuria pueden persistir durante muchos años tras su inicio. La mayoría de los niños tienen un pronóstico excelente. Los pacientes con las lesiones más difusas, semilunas o síndrome nefrótico tienen un pronóstico algo peor.

Glomerulonefritis asociada a endocarditis bacteriana

Las lesiones glomerulares que se presentan en el curso de una endocarditis bacteriana representan un tipo de nefritis por complejos inmunitarios iniciada por complejos de antígeno bacteriano y anticuerpo. La hematuria y la proteinuria en grados variables definen

clínicamente esta entidad, pero no es infrecuente encontrar una presentación nefrítica e incluso en casos raros puede verse una GNR. Cuando aparecen, las lesiones histológicas reflejan ese cuadro clínico. Las formas más leves presentan una glomerulonefritis necrosante más focal y segmentaria, mientras que las más graves muestran una glomerulonefritis proliferativa difusa y las formas rápidamente progresivas muestran un gran número de semilunas. La inmunofluorescencia y el microscopio electrónico muestran la presencia de depósitos inmunitarios glomerulares.

Nefropatía diabética

La diabetes mellitus es una causa importante de morbilidad y mortalidad renal y la nefropatía diabética es una de las causas principales de insuficiencia renal crónica en EE. UU. (v. capítulo 24). La nefropatía avanzada o terminal se presenta hasta en el 40% de los diabéticos tanto insulino dependientes de tipo 1 como en los de tipo 2. Con mucho, las lesiones más frecuentes afectan a los glomérulos y se asocian clínicamente a tres síndromes glomerulares: proteinuria no nefrótica, síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica.⁵⁰ No obstante, la diabetes también afecta a las arteriolas (causando la *esclerosis hialina arteriolar*), aumenta la susceptibilidad al desarrollo de pielonefritis y, en particular, a la *necrosis papilar*, y causa varias lesiones tubulares. El término *nefropatía diabética* se aplica a un conglomerado de lesiones que, a menudo, se presentan simultáneamente en el riñón diabético.

Los cambios morfológicos de los glomérulos consisten en engrosamiento de la membrana basal capilar, esclerosis mesangial difusa y glomeruloesclerosis nodular. Las manifestaciones morfológicas de la nefropatía diabética son idénticas en la diabetes de tipos 1 y 2 y se describen más adelante como una única entidad.^{51,52}

Patogenia. La patogenia de la glomeruloesclerosis diabética está íntimamente relacionada con la de la microangiopatía diabética generalizada, que se comenta en el capítulo 24. Sus principales aspectos son los siguientes:⁵³

- La mayor parte de las evidencias indican que la glomeruloesclerosis diabética *se debe a un defecto metabólico*, es decir, la deficiencia de insulina, la hiperglucemia resultante o algunos otros aspectos de la intolerancia a la glucosa. Esos defectos metabólicos son responsables de las alteraciones bioquímicas en la MBG, incluidos el aumento de colágeno de tipo IV y fibronectina y el descenso del proteoglicano heparán sulfato y el aumento de producción de los radicales libres, que pueden agravar las lesiones del filtro glomerular.
- *Glucosilación no enzimática* de las proteínas, un proceso conocido en los diabéticos y que da lugar a la aparición de productos finales de glucosilación avanzada, que también podría contribuir a la glomerulopatía.⁵⁴ Los mecanismos por los cuales los productos finales de glucosilación avanzada podrían causar sus efectos se comentan en el capítulo 24.
- Según una de las posibles hipótesis, participan los *cambios hemodinámicos* que se producen al comenzar y progresar la glomeruloesclerosis diabética. Es de sobra conocido que los estadios iniciales de la nefropatía diabética se caracterizan por el aumento de la FG, aumento de la presión capilar glomerular, *hipertrofia glomerular* y aumento de la superficie de filtración glomerular.^{51,55} Las alteraciones hemodinámicas y la hipertrofia glomerular también se producen en la diabetes experimental inducida por estreptozotocina en ratas, en la que se asocian a proteinuria y pueden revertir o inhibirse mediante el control de la diabetes y la inhibición de la

angiotensina. Se ha propuesto que las alteraciones morfológicas ulteriores que se comentan anteriormente dependen, en cierta medida, de la hipertrofia glomerular y de los cambios hemodinámicos, de una forma semejante a las respuestas adaptativas a la ablación de la masa renal, que se han comentado antes.

En resumen, dos procesos parecen participar en el desarrollo final de las lesiones glomerulares diabéticas: un defecto metabólico, probablemente vinculado a los productos finales de glucosilación avanzada, que sería responsable del engrosamiento de la MBG y del aumento de la matriz mesangial que aparece en la mayoría de los pacientes, y unos efectos hemodinámicos asociados a la hipertrofia glomerular que también contribuyen al desarrollo de la glomeruloesclerosis. Asimismo ambos procesos contribuyen a la pérdida de los podocitos, que pueden sufrir apoptosis en respuesta a las anomalías metabólicas y a la exposición a las especies reactivas de oxígeno, o se desprenden de las membranas basales como consecuencia de esos cambios metabólicos o del estiramiento inducido por las perturbaciones hemodinámicas.⁵⁶ Las alteraciones morfológicas y el cuadro clínico de la nefropatía diabética se describen en el capítulo 24.

Amiloidosis

Las distintas formas de la amiloidosis y su patogenia se comentan en el capítulo 6. La mayoría de los tipos de amiloidosis diseminada se asocian a depósitos de amiloide dentro de los glomérulos. La forma más frecuente de amiloide renal es la ligada a cadenas ligeras (AL) o la de tipo AA. Los depósitos fibrilares típicos positivos con la tinción de rojo Congo se aprecian en el mesangio y las paredes capilares, y raramente se localizan en el espacio subepitelial. Finalmente, obliterarán por completo los glomérulos. Los depósitos de amiloide también aparecen en las paredes de los vasos sanguíneos y en el intersticio renal. Los pacientes con amiloide glomerular se presentan con síndrome nefrótico y, más tarde, como consecuencia de la destrucción de los glomérulos, fallecen por uremia. Típicamente, el tamaño del riñón suele ser normal o aumentado.

Glomerulonefritis fibrilar y glomerulopatía inmunitactoide

La *glomerulonefritis fibrilar* es una variante morfológica de la glomerulonefritis asociada a depósitos fibrilares característicos en el mesangio y paredes capilares glomerulares que se parecen superficialmente a las fibrillas de amiloide, pero que difieren ultraestructuralmente y no se tiñen con rojo Congo.⁶⁰ Las fibrillas suelen medir 18-24 nm de diámetro y, por tanto, son mayores que las fibrillas de 10-12 nm características del amiloide. Las lesiones glomerulares normalmente muestran patrones membranoproliferativos o mesangioproliferativos en el microscopio óptico, y en el microscopio de inmunofluorescencia se aprecia el depósito selectivo de IgG policlonal, a menudo de la subclase IgG4, del factor C3 del complemento y de las cadenas ligeras Igκ e Igλ. Clínicamente, los pacientes desarrollan síndrome nefrótico, hematuria e insuficiencia renal progresiva. La enfermedad reaparece en los riñones trasplantados.

En la *glomerulopatía inmunitactoide*, una entidad mucho más rara, los depósitos muestran una estructura microtubular y miden 30-50 nm de ancho. Los pacientes tienen a menudo paraproteínas circulantes o depósito de Ig monoclonales en los glomérulos.⁵⁷

Se desconoce la patogenia de ambas entidades.

Otras enfermedades sistémicas

El *síndrome de Goodpasture* (v. capítulo 15), la *poliangeitis microscópica* y la *granulomatosis de Wegener* (v. capítulo 11) se asocian habitualmente a lesiones glomerulares, como se describe al hablar de esas enfermedades. Baste decir que las lesiones glomerulares de estos tres procesos pueden ser histológicamente similares y que se caracterizan principalmente por focos de necrosis glomerular y formación de semilunas. En las formas iniciales o leves de afectación se aprecia una glomerulonefritis focal y segmentaria, a veces necrosante, y la mayoría de esos pacientes tendrá hematuria con una leve reducción de la FG. En los casos más graves asociados a GNRP se aprecia una mayor extensión de la necrosis, de los depósitos de fibrina y de la formación de semilunas epitelial (celulares), que se puede organizar y formar semilunas fibrocelulares y fibrosas si la lesión glomerular evoluciona hacia una cicatrización segmentaria o global (esclerosis).

La *crioglobulinemia mixta esencial* es otro trastorno sistémico en el que los depósitos de crioglobulinas compuestos principalmente por complejos IgG-IgM inducen vasculitis cutánea, sinovitis y una glomerulonefritis proliferativa, normalmente una GNMP. La mayoría de los casos de crioglobulinemia mixta esencial se han asociado a la infección por el virus de la hepatitis C. Se asocia en particular a una glomerulonefritis, normalmente una GNMP de tipo I.

Las *discrasias de células plasmáticas* también inducen lesiones glomerulares. El *mieloma múltiple* y otras discrasias que producen inmunoglobulinas monoclonales circulantes se asocian a: 1) amiloidosis, en la cual las fibras están formadas habitualmente por cadenas ligeras monoclonales λ; 2) depósito de inmunoglobulinas monoclonales o cadenas ligeras en la MBG, y 3) lesiones glomerulares nodulares distintivas como consecuencia del depósito de cadenas ligeras *no fibrilares*. Este cuadro se conoce como *enfermedad por depósito de cadenas ligeras o Ig monoclonal*, que a veces se presenta en ausencia de un mieloma claro y se caracteriza por el depósito de cadenas ligeras Igκ e Igλ en los glomérulos, en los que se demuestran los nódulos mesangiales PAS positivos, la acentuación lobular y la hiper celularidad mesangial leve. Esas lesiones deben diferenciarse de la glomeruloesclerosis nodular diabética y de otras glomerulopatías que pueden causar una expansión mesangial nodular, como se describe en la GNMP. Esos pacientes se presentan con proteinuria o síndrome nefrótico, hipertensión y azotemia progresiva. Otras manifestaciones renales del mieloma múltiple se comentan más adelante.

Enfermedades tubulares e intersticiales

La mayoría de las formas de lesión tubular afectan también al intersticio. Por lo tanto, las enfermedades que afectan a ambos componentes se comentan de manera conjunta. Bajo este encabezamiento consideraremos dos grupos mayores de afectación: la lesión tubular isquémica o tóxica, que ocasiona una *lesión renal aguda* (AKI) e insuficiencia renal aguda, y las reacciones inflamatorias de los túbulos e intersticio (*nefritis tubulointersticial*).

LESIÓN RENAL AGUDA (LRA) (NECROSIS TUBULAR AGUDA, NTA)

El término LRA, que cada vez es más utilizado con respecto a los otros términos usados como sinónimo, *nerosis tubular aguda* (NTA) y *lesión tubular aguda*, se refiere a una entidad clínico-patológica que se

caracteriza clínicamente por la disminución aguda de la función renal y a menudo, pero no invariablemente, por evidencias morfológicas de lesión tubular. Es la causa más frecuente de insuficiencia renal aguda,^{58,59} que se traduce en una rápida reducción de la función renal y el flujo de orina, con un descenso en 24 h a menos de 400 ml al día. Se puede deber a varios trastornos, como son:

- **Isquemia, debida a la reducción o interrupción del flujo sanguíneo**, ejemplos de los cuales son la afectación difusa de los vasos sanguíneos intrarrenales como en la poliangeítis microscópica, la hipertensión maligna, las microangiopatías y los procesos sistémicos asociados a trombosis (p. ej., el síndrome hemolítico urémico [SHU], la púrpura trombocitopénica trombótica [PTT] y la coagulación intravascular diseminada [CID]) o a la reducción del volumen sanguíneo circulante eficaz
- **Lesión tóxica directa de los túbulos** (p. ej., por fármacos, contrastes radiológicos, mioglobina, hemoglobina, radiación)
- **Nefritis tubulointersticial aguda**, que se presenta principalmente como una reacción de hipersensibilidad a fármacos
- **Obstrucción urinaria** por tumores, hipertrofia prostática o coágulos de sangre (lo que se conoce como insuficiencia renal aguda posrenal)

La LRA es responsable del 50% de los casos de insuficiencia renal aguda en pacientes hospitalizados. Otras causas de insuficiencia renal aguda se comentan en otros apartados de este capítulo.

La LRA es una lesión renal reversible que se asocia a varias situaciones clínicas. En su mayoría, varían desde un traumatismo grave a la pancreatitis aguda y tienen en común un período de flujo sanguíneo inadecuado hacia los órganos periféricos, acompañado normalmente por hipotensión importante y shock. Este patrón de LRA se denomina **LRA isquémica**. El segundo patrón, denominado

LRA nefrotóxica, se puede deber a muchos fármacos, como gentamicina y otros antibióticos, medios de contraste radiológico y tóxicos, incluidos los metales pesados (p. ej., mercurio) y disolventes orgánicos (p. ej., el tetracoloruro de carbono). También se aprecian combinaciones de LRA isquémica y nefrotóxica, por ejemplo, en el caso de transfusiones sanguíneas incompatibles y otras crisis hemolíticas que causan **hemoglobinuria** y lesiones musculoesqueléticas que causan **mioglobinuria**. Estas lesiones determinan la aparición de cilindros intratubulares de hemoglobina o mioglobina característicos, respectivamente. El contenido de hierro tóxico de esas moléculas de globina también contribuye a la LRA. Además de su frecuencia, la posible reversibilidad de la LRA aumenta su importancia clínica. El tratamiento apropiado significa la diferencia entre la recuperación completa y la muerte.

Patogenia. Los episodios críticos de LRA tanto isquémica como nefrotóxica parecen deberse a la lesión tubular y a trastornos persistentes y graves del flujo sanguíneo⁶⁰ (fig. 20-23).

- **Lesión de la célula tubular:** las células epiteliales tubulares son particularmente sensibles a la isquemia y también son vulnerables a las toxinas. Hay varios factores que predisponen a la lesión tóxica en los túbulos, incluida una inmensa superficie cargada para la reabsorción tubular, los sistemas de transporte activos para iones y ácidos orgánicos, una tasa metabólica elevada y el aumento de las necesidades de oxígeno para realizar esos transportes, y funciones de reabsorción y capacidad para lograr una concentración eficaz.

La isquemia causa numerosas alteraciones estructurales y funcionales en las células epiteliales, como se comenta en el capítulo 1. Los cambios estructurales consisten en una lesión reversible (como la tumefacción celular, pérdida del borde en cepillo y polaridad, formación de bullas y desprendimiento

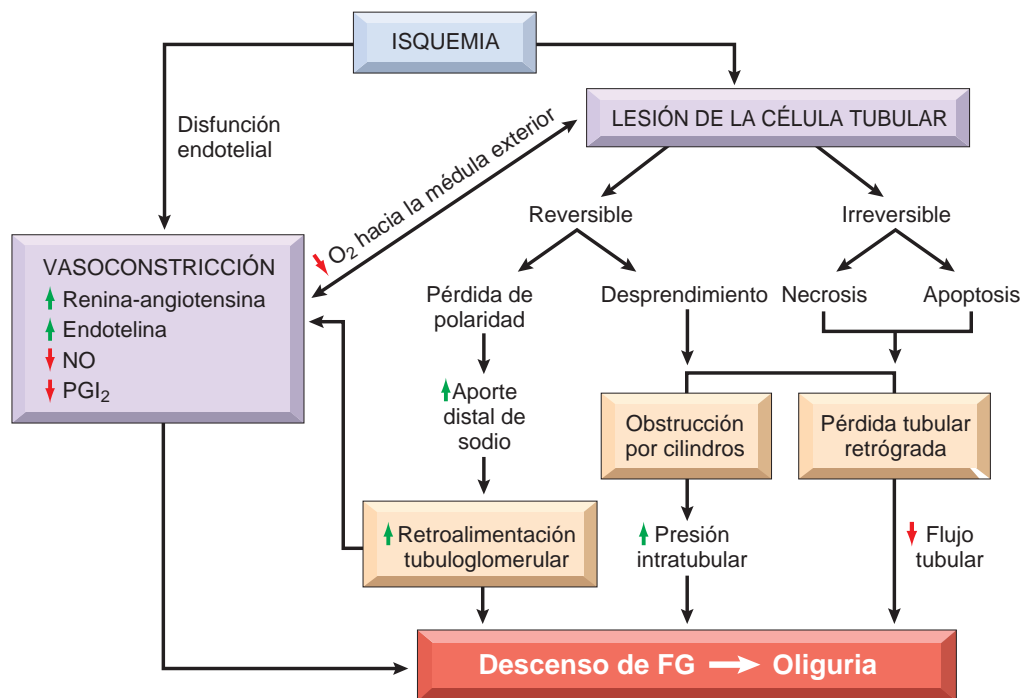


FIGURA 20-23 Secuencia propuesta de la lesión renal aguda. FG, red de filtración glomerular; NO, óxido nítrico; PGI₂, prostaglandina I₂ (prostaciclina). (Modificado de Brady HR et al.: *Acute renal failure*. In Brenner BM [ed]: *Brenner and Rector's The Kidney*, 5th ed, Vol II. Philadelphia, WB Saunders, 1996, p 1210).

celular) y otras asociadas a la lesión letal (necrosis y apoptosis). Bioquímicamente, se aprecia la depleción de ATP, acumulación de calcio intracelular, activación de proteasas (p. ej., calpaína), que causa la alteración del citoesqueleto, activación de fosfolipasas, que dañan las membranas, generación de especies reactivas de oxígeno y activación de caspasas, que inducen la muerte celular apoptótica. Un resultado precoz reversible de la isquemia es la *pérdida de la polaridad celular* debida a la redistribución de las proteínas de membrana (p. ej., la enzima Na^+ , K^+ -ATPasa) desde la superficie basolateral a la superficie luminal de las células tubulares, lo que altera el transporte iónico anormal a través de las células y *aumenta la liberación de sodio hacia los túbulos distales*. Este último paso provoca la vasoconstricción mediante la *retroalimentación tubuloglomerular*, como se comenta más adelante. Además, las células tubulares isquémicas expresan citocinas (como la proteína 1 quimiotaxina de los monocitos) y moléculas de adhesión (como la molécula 1 de adhesión intercelular), reclutando a los leucocitos que parecen participar en la lesión subsecuente. A su vez, las células lesionadas se desprenden de las membranas basales y causan la *obstrucción luminal*, aumentando la presión intratubular y disminuyen la FG. Además, el líquido de los túbulos dañados se pierde hacia el intersticio, produciendo edema intersticial y aumentando la presión intersticial y el daño del túbulo. Todos esos efectos, como se demuestra en la figura 20-23, contribuyen al descenso de la FG.

- **Trastornos del flujo sanguíneo:** la lesión renal también se caracteriza por *alteraciones hemodinámicas* que reducen la FG. Entre ellas, la principal es la *vasoconstricción intrarrenal*, que reduce el flujo sanguíneo glomerular y el aporte de oxígeno hacia los túbulos funcionalmente importantes en la médula externa (rama ascendente gruesa y segmento recto del túbulo proximal). Se ha implicado la participación de varias vías vasoconstrictoras, como el sistema renina-angiotensina, estimuladas por el aumento del aporte distal de sodio (mediante la *retroalimentación tubuloglomerular*) y por la *lesión endotelial subletal*, lo que aumenta la liberación de la *endotelina* vasoconstrictora y disminuye la producción de los vasodilatadores *óxido nítrico* y *prostaciclina* (*prostaglandina I₂*). También existen algunas evidencias del efecto directo de la isquemia o las toxinas en los glomérulos, lo que reduce el coeficiente de ultrafiltración glomerular, posiblemente debido a la contracción mesangial.

El carácter parcheado de la necrosis tubular y el mantenimiento de la integridad de la membrana basal en muchos segmentos permiten reparar con facilidad los focos necróticos y recuperar la función si se elimina la causa precipitante. Esta reparación depende de la capacidad de las células epiteliales que han sufrido una lesión reversible de proliferar y diferenciarse. La reepitelialización está mediada por varios factores de crecimiento y citocinas producidas localmente por las propias células tubulares (estimulación autocrina) o por células inflamatorias situadas en las cercanías de los focos necróticos (estimulación paracrina).⁶¹ De ellas, el factor de crecimiento epidérmico TGF- α , el factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1 y el factor de crecimiento de los hepatocitos son particularmente importantes para la reparación tubular renal. De hecho, los factores de crecimiento se están explorando como posibles agentes terapéuticos que mejoran la reepitelialización en la LRA, si bien los estudios clínicos efectuados hasta la fecha han sido desalentadores.⁶¹

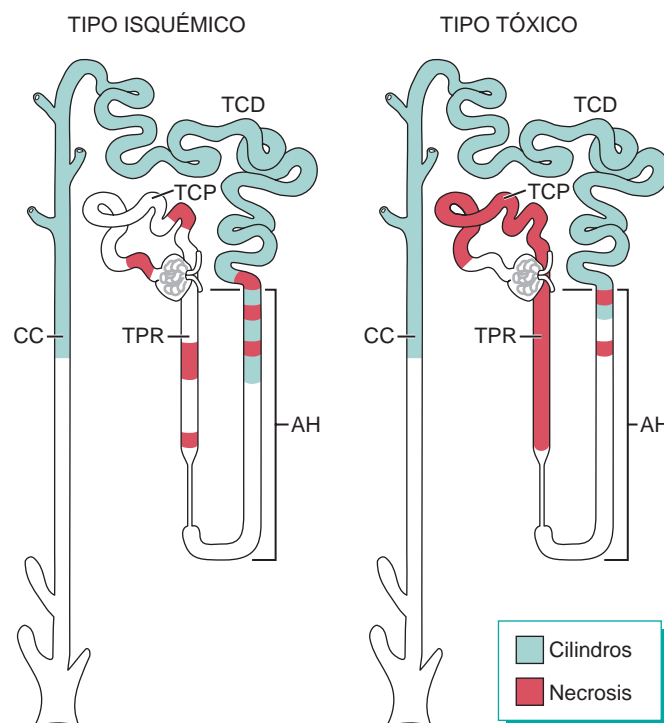


FIGURA 20-24 Patrones de daño tubular en la lesión renal aguda isquémica y tóxica. En el tipo isquémico, la necrosis tubular es parcheada, se afectan longitudes relativamente cortas de los túbulos y los segmentos rectos de los túbulos proximales (TPR) y ramas ascendentes del asa de Henle (AH) son los más vulnerables. En la lesión renal aguda tóxica se aprecia una necrosis extensa en los segmentos del túbulo contorneado proximal (TCP) con muchas toxinas (p. ej., mercurio), pero también hay necrosis del túbulo distal, en particular en el AH ascendente. En ambos tipos, las luces de los túbulos contorneados distales (TCD) y conductos colectores (CC) contienen cilindros.

Morfología. La LRA isquémica se caracteriza por necrosis epitelial tubular focal en varios puntos a lo largo de la nefrona, con grandes zonas intactas entre ellas, a menudo acompañada por la rotura de las membranas basales (tubulorrexis) y oclusión de las luces tubulares con cilindros⁶² (figs. 20-24 y 20-25). La porción recta del túbulo proximal y la rama ascendente gruesa de la médula renal son especialmente vulnerables, pero las lesiones focales también pueden aparecer en el túbulo distal, a menudo junto con cilindros. Paradójicamente, el síndrome clínico de la LRA se asocia a grados menores de lesión tubular, que incluye la atenuación o pérdida de los bordes en cepillo del túbulo proximal, la simplificación de la estructura celular, la inflamación celular y la vacuolización, y el desprendimiento de células tubulares no necróticas hacia la luz tubular (v. fig. 20-25). La intensidad de los signos morfológicos no siempre se correlaciona con la intensidad de las manifestaciones clínicas.

Es frecuente encontrar cilindros hialinos eosinófilos, así como cilindros granulares pigmentados, en particular en los túbulos distales y los conductos colectores. Esos cilindros contienen principalmente la proteína de Tamm-Horsfall (una glucoproteína urinaria segregada normalmente por las células de la rama gruesa ascendente y los túbulos distales) junto

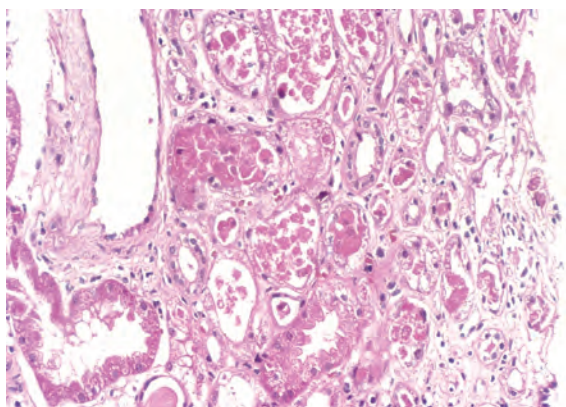


FIGURA 20-25 Lesión renal aguda. Parte de las células epiteliales tubulares se ven necróticas y muchas se han desprendido (de sus membranas basales) y depositado en las luces tubulares, mientras que otras están tumefactas, vacuoladas y en regeneración. (Por cortesía de la Dra. Agnes Fogo, Vanderbilt University, Nashville, TN.)

a otras proteínas plasmáticas. Otros signos de LRA isquémica son el edema intersticial y las acumulaciones de leucocitos dentro de los vasos rectos dilatados. También hay evidencias de regeneración epitelial: es frecuente encontrar células epiteliales aplanadas con núcleos hiperclomáticos y figuras mitóticas. A lo largo del tiempo, esta regeneración repuebla los túbulos de manera que no se aprecian indicios residuales de daños.

La LRA tóxica se manifiesta por una lesión tubular aguda, más evidente en los túbulos contorneados proximales. En el estudio histológico, la necrosis tubular puede ser totalmente inespecífica, pero también es muy evidente en caso de envenenamiento con algunos fármacos. Por ejemplo, en el caso del cloruro mercurico, las células que han sufrido graves daños pueden contener grandes inclusiones acidófilas. Más tarde, esas células se vuelven totalmente necróticas y se descaman hacia la luz y pueden calcificarse. Por el contrario, el envenenamiento con tetracloruro de carbono se caracteriza por la acumulación de lípidos neutros en las células lesionadas; de nuevo, después de este cambio graso se produce necrosis. El etilenglicol produce balonización y degeneración hidrópica o vacuolar de los túbulos contorneados proximales. En estos casos de envenenamiento, es frecuente encontrar cristales de oxalato cálcico en la luz tubular.

Evolución clínica. La evolución clínica de una LRA es muy variable, pero el caso clásico puede dividirse en los estadios de *inicio*, *mantenimiento* y *recuperación*. La *fase de inicio*, que dura unas 36 h, está dominada por el episodio médico, quirúrgico u obstétrico desencadenante en la forma isquémica de la LRA. El único signo de la afectación renal es un ligero descenso de la diuresis con aumento del BUN. En este momento, la oliguria sólo podría explicarse por el descenso transitorio del flujo sanguíneo y de la FG.

La *fase de mantenimiento* se caracteriza por el descenso mantenido de la diuresis a entre 40 y 400 ml/día (oliguria), sobrecarga de sal y agua, aumento de BUN, hipopotasemia, acidosis metabólica y otras manifestaciones de la uremia. El tratamiento de mantenimiento

del paciente durante esta crisis de oliguria consiste en la vigilancia estricta del balance hidroelectrolítico, incluso con diálisis.

La *fase de recuperación* se manifiesta por el incremento paulatino de la diuresis, que puede alcanzar los 3 l/día. Los túbulos aún están dañados, por lo que se pierden por la fuga de la orina grandes cantidades de agua, sodio y potasio. La *hipopotasemia se convierte en un problema clínico*, en lugar de la *hiperpotasemia*. Existe un incremento peculiar de la vulnerabilidad a la infección en este estadio. Finalmente se restaura la función renal y mejora la capacidad de concentración. Al mismo tiempo, los valores de BUN y creatinina comienzan a normalizarse. El deterioro funcional tubular persiste durante meses pero la mayoría de los pacientes que llegan a esta fase se recuperarán por completo al final.

El pronóstico de la LRA depende de la situación clínica. Cabe esperar la recuperación en la LRA nefrotóxica, cuando la toxina no haya causado un daño grave en otros órganos como el hígado o el corazón. Con el tratamiento sintomático actual se recuperan el 95% de los casos que no sucumben a la causa precipitante. Por el contrario, la tasa de mortalidad puede superar el 50% en caso de un shock relacionado con sepsis, quemaduras extensas u otras causas de fracaso multiorgánico.

Hasta el 50% de los pacientes con LRA no tienen oliguria y, por el contrario, a menudo presentan aumento de la diuresis, por lo que se llama *LRA no oligúrica*, particularmente frecuente con nefrotoxinas, y suele seguir un curso clínico más benigno.

NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL

Este grupo de nefropatías se caracteriza por alteraciones histológicas y funcionales que afectan predominantemente a los túbulos y al intersticio. Previamente hemos comprobado que la lesión tubulointersticial crónica se puede presentar en enfermedades que afectan principalmente a los glomérulos (v. fig. 20-22) y que tal lesión puede ser una causa importante de progresión en esas enfermedades.¹⁸ La *nefritis tubulointersticial secundaria* también aparece en varios trastornos vasculares, quísticos (nefropatía poliquística) y metabólicos (diabetes), en los cuales también puede contribuir al daño progresivo. A continuación comentaremos los trastornos en los cuales la lesión tubulointersticial parece ser el episodio primario. *Esos trastornos tienen causas diferentes y mecanismos patogénicos distintos* (tabla 20-8). También pueden aparecer anomalías glomerulares y vasculares, pero son leves o sólo se presentan en estadios avanzados de esas enfermedades.

La nefritis tubulointersticial puede ser aguda o crónica. La nefritis tubulointersticial tiene un inicio clínico rápido y se caracteriza histológicamente por edema intersticial, a menudo acompañado por infiltrado leucocitario en el intersticio y los túbulos y por una necrosis tubular focal. En la *nefritis intersticial crónica* se produce un infiltrado predominantemente leucocitario mononuclear, fibrosis intersticial prominente y atrofia tubular diseminada. Las características morfológicas que son útiles para distinguir la nefritis tubulointersticial aguda de la crónica son el edema y, cuando aparecen, los eosinófilos y neutrófilos en la forma aguda, mientras que la fibrosis y la atrofia tubular caracterizan la forma crónica.

Esas afecciones se distinguen clínicamente de las glomerulopatías por la ausencia, en estadios precoces, de características propias de la lesión glomerular, como el síndrome nefrítico o nefrótico, y por la presencia de defectos en la función tubular. Estos últimos pueden ser sutiles e incluyen el deterioro de la capacidad de concentrar orina, como se demuestra clínicamente por poliuria o nicturia, pérdida de sal, disminución de la capacidad de excretar ácidos (acidosis

TABLA 20-8 Causas de nefritis tubulointersticial

INFECCIONES

Pielonefritis aguda bacteriana
 Pielonefritis crónica (incluida la nefropatía por reflujo)
 Otras infecciones (p. ej., virus o parásitos)

TOXINAS

Fármacos
 Nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad
 Analgésicos
 Metales pesados
 Plomo, cadmio

ENFERMEDADES METABÓLICAS

Nefropatía por uratos
 Nefrocalcinosis (nefropatía hipercalcémica)
 Nefropatía aguda por fosfatos
 Nefropatía hipopotasémica
 Nefropatía por oxalato

FACTORES FÍSICOS

Obstrucción crónica de vías urinarias

NEOPLASIAS

Mieloma múltiple (nefropatía por cilindros de cadenas ligeras)

REACCIONES INMUNITARIAS

Rechazo del trasplante
 Síndrome de Sjögren
 Sarcoidosis

VASCULOPATÍAS

MISCELÁNEAS

Nefropatía de los Balcanes
 Complejo nefronoptosis: enfermedad quística medular
 Nefritis intersticial «idiopática»

metabólica) y defectos aislados de la reabsorción o secreción tubulares. No obstante, las formas avanzadas pueden ser difíciles de distinguir en la clínica de otras causas de insuficiencia renal.

Algunas de las enfermedades específicas que se mencionan en la tabla 20-8 se comentan en otros capítulos de este libro. En esta sección nos centraremos principalmente en la pielonefritis y en las enfermedades intersticiales inducidas por fármacos.

Pielonefritis e infección de las vías urinarias

La pielonefritis es un trastorno renal que afecta a los túbulos, el intersticio y la pelvis renal y es una de las enfermedades más frecuentes en el riñón. Se presenta en dos formas. La *pielonefritis aguda* se debe a una infección bacteriana y es la lesión renal asociada a la infección de vías urinarias. La *pielonefritis crónica* es un trastorno más complejo. La infección bacteriana tiene una función dominante, pero hay otros factores (reflujo vesicoureteral u obstrucción) implicados en su patogenia. La pielonefritis es una complicación grave de las *infecciones de vías urinarias* que afectan a la vejiga (cistitis) o a los riñones y sistemas colectores (pielonefritis), o a ambos. La infección bacteriana de vías urinarias bajas puede ser completamente asintomática (bacteriuria asintomática) y permanece localizada en la vejiga sin desarrollarse una infección renal. No obstante, la infección de vías urinarias bajas siempre se puede diseminar hacia el riñón.

Etiología y patogenia. Los agentes etiológicos dominantes, responsables de más del 85% de los casos de infección de vías urinarias, son los bacilos gramnegativos, que son habitantes normales del tubo digestivo.⁶³ El germen más frecuente con diferencia es *Escherichia coli*, seguido por *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterobacter*. Asimismo, *Streptococcus faecalis*, también de origen entérico, estafilococos y prácticamente cualquier otro agente bacteriano y micótico pueden causar infección de vías urinarias bajas y renal. En las personas inmunocomprometidas, en particular con órganos trasplantados, los virus como *poliomavirus*, citomegalovirus y adenovirus también pueden causar infección renal.

En la mayoría de los pacientes con infección de vías urinarias, los microorganismos infectantes derivan de la propia flora fecal del paciente. Por tanto, se trata de una forma de infección endógena. Hay dos vías por las cuales las bacterias pueden llegar a los riñones: 1) a través del torrente sanguíneo (infección hematógena), y 2) desde las vías urinarias bajas (infección ascendente) (fig. 20-26). La vía hematógena es la menos frecuente de las dos y es consecuencia de la siembra hacia los riñones de bacterias desde focos a distancia en el curso de una septicemia o endocarditis infecciosa. La infección hematógena es más probable en presencia de obstrucción ureteral, en pacientes debilitados, en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor y en microorganismos no entéricos, como estafilococos y determinados hongos y virus.

La *infección ascendente* es la causa más frecuente de pielonefritis clínica. La vejiga humana normal y la orina que contiene son estériles. Por tanto, deben producirse varios acontecimientos para que se produzca la infección renal:

- El primer paso de la infección ascendente parece ser la *colonización de la uretra distal y del introito* (en las mujeres) por bacterias coliformes. Esta colonización depende de la capacidad de la bacteria de adherirse a las células epiteliales de la mucosa uretral. Esta adherencia bacteriana, que se comenta en el capítulo 8, implica la participación de moléculas adhesivas (adhesinas) en las fimbrias P (pili) de las bacterias, que interactúan con los receptores en la superficie de las células uroteliales. Existen unas adhesinas específicas (p. ej., las codificadas por el gen [pap] de los *pili* asociados a la pielonefritis⁶⁴) asociadas a la infección. Además, algunos tipos de fimbrias favorecen el tropismo renal, la persistencia de la infección o el aumento de la respuesta inflamatoria.⁶⁴
- Desde la uretra a la vejiga, los microorganismos consiguen entrar durante un sondaje uretral u otra instrumentación. En particular, el sondaje a largo plazo comporta un riesgo de infección. En ausencia de instrumentación, las *infecciones urinarias son mucho más frecuentes en las mujeres*, de lo cual se ha responsabilizado a su uretra más corta y a la ausencia de las propiedades antibacterianas como las encontradas en el líquido prostático, a los cambios hormonales que afectan a la adherencia de la bacteria a la mucosa y al traumatismo que sufre la uretra durante las relaciones sexuales, o a una combinación de todos esos factores.
- *Obstrucción de vías urinarias y estasis de orina.* De manera normal, los microorganismos introducidos en la vejiga se eliminan mediante el lavado continuado a través de la micción y mecanismos antibacterianos. No obstante, la obstrucción en el tracto de salida o una disfunción vesical dan lugar al vaciamiento incompleto y aumento del volumen residual de orina. En presencia de estasis, las bacterias introducidas en la vejiga pueden multiplicarse libremente sin ser lavadas o destruidas. Por tanto, la

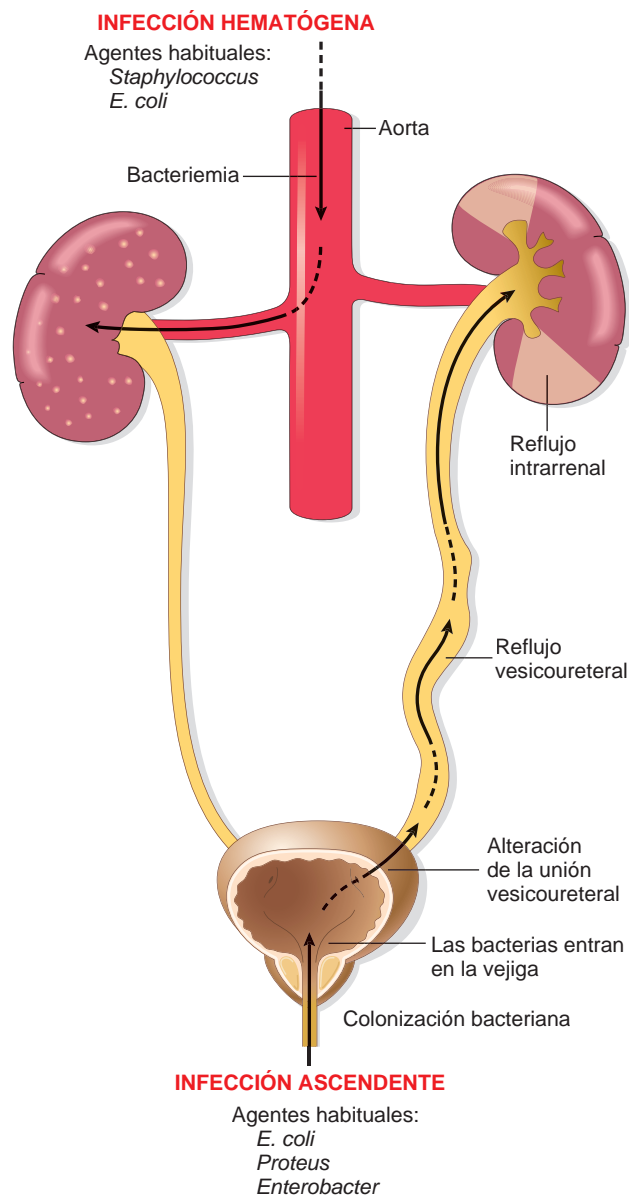


FIGURA 20-26 Representación esquemática de las vías de infección renal. La infección hematogena es consecuencia de la diseminación bacteriémica. Más frecuente es la infección ascendente, que es consecuencia de una combinación de infección en la vejiga urinaria, reflujo vesicoureteral y reflujo intrarrenal.

infección de vías urinarias es particularmente frecuente en pacientes con obstrucción de las vías urinarias bajas, como puede suceder con la hipertrofia prostática benigna, tumores o cálculos o con disfunción de la vejiga neurógena causada por diabetes o lesión de la médula espinal.

- **Reflujo vesicoureteral.** Si bien la obstrucción es un factor predisponente importante en la infección ascendente, es la *incompetencia de la válvula vesicoureteral* la que permite a las bacterias ascender por el uréter hacia la pelvis renal. La inserción ureteral normal en la vejiga constituye una válvula unidireccional competente que impide el flujo retrógrado de la orina, especialmente durante la micción, cuando aumenta la presión intravesical. El orificio vesicoureteral incompetente permite el reflujo de la orina desde la vejiga hacia los uréteres (*reflujo vesicoureteral*) (fig. 20-27).

En la mayoría de los casos el reflujo se debe a la ausencia congénita o acortamiento de la porción intravesical del uréter, de forma que el uréter no se comprime durante la micción. Además, la propia infección vesical, probablemente como resultado de la acción de los productos bacterianos o inflamatorios en la contractilidad ureteral, causa o acentúa el reflujo vesicoureteral, en particular en niños. El reflujo vesicoureteral no es infrecuente. Se calcula que afecta al 1-2% de niños por lo demás sanos.⁶⁵ El *reflujo vesicoureteral adquirido* en los adultos puede ser consecuencia de la atonía persistente de la vejiga por una lesión de la médula espinal. El efecto del reflujo vesicoureteral es similar al de una obstrucción porque queda orina residual en las vías urinarias después de la micción, lo que favorece el crecimiento bacteriano.

- **Reflujo intrarrenal.** El reflujo vesicoureteral también supone un mecanismo sencillo por el cual la orina infectada de la vejiga puede impulsarse ascendiendo hasta la pelvis renal y la zona profunda del parénquima renal a través de los conductos abiertos en las puntas de las papilas (reflujo intrarrenal). El reflujo intrarrenal es más frecuente en los polos superior e inferior del riñón, donde las papilas tienden a mostrar unas puntas aplanadas o cóncavas en lugar de la punta convexa presente en las zonas medias del riñón (y que representan la mayoría de los libros de texto). El reflujo puede demostrarse radiológicamente mediante la cistouretrografía miccional, en el que la vejiga se llena con un medio de contraste radioopaco y se obtienen imágenes durante la micción. El reflujo vesicoureteral puede demostrarse en el 30% de los lactantes y niños con infección de las vías urinarias (v. fig. 20-27).

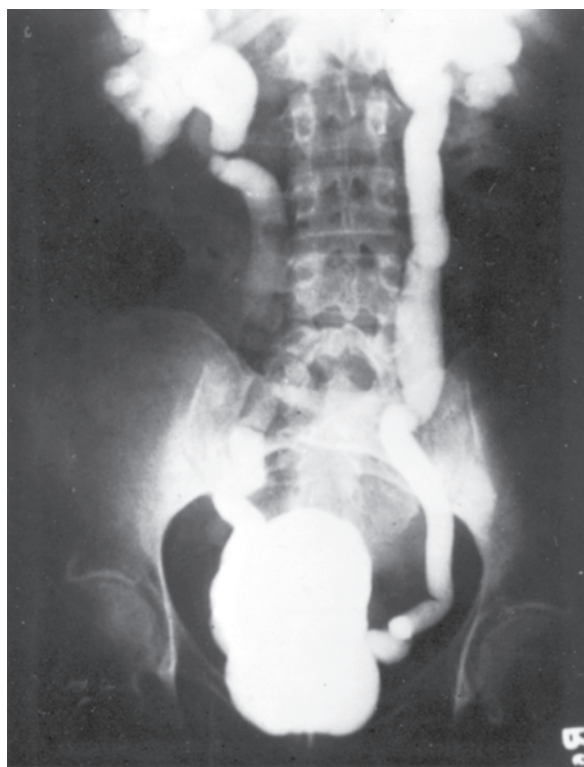


FIGURA 20-27 Reflujo vesicoureteral demostrado en una cistouretrografía miccional. El colorante inyectado en la vejiga refluye hacia los uréteres dilatados, relleno de la pelvis y los cálices.



FIGURA 20-28 Pielonefritis aguda. La superficie cortical muestra zonas blancas grisáceas de inflamación y formación de abscesos.

En ausencia de reflujo vesicoureteral, la infección se mantiene localizada en la vejiga. Por tanto, la mayoría de los sujetos con colonización bacteriana repetida o persistente de las vías urinarias padecen cistitis y uretritis (*infección de vías urinarias bajas*) en lugar de pielonefritis.

Pielonefritis aguda

La pielonefritis aguda es una inflamación supurativa aguda del riñón causada por una infección bacteriana, y a veces vírica (p. ej., poliovirus), hematógena e inducida por la diseminación septicémica o ascendente y asociada a reflujo vesicoureteral.⁶⁶

Morfología. Las características que definen la pielonefritis aguda son la **inflamación supurativa intersticial parcheada**, **los agregados intratubulares de neutrófilos** y la **necrosis tubular**. La supuración se produce como abscesos focales delimitados que afectan a uno o ambos riñones, que se pueden extender hasta zonas grandes de supuración en forma de cuña (fig. 20-28). La distribución de esas lesiones es impredecible y desordenada, pero en la pielonefritis asociada a reflujo el daño se produce principalmente en los polos superior e inferior.

En los primeros estadios, el infiltrado neutrofílico se limita al tejido pero la reacción afecta pronto a los túbulos y se produce un absceso característico, con destrucción de los túbulos incluidos (fig. 20-29). La luz tubular representa una vía rápida para la extensión de la infección, por lo que se observan grandes masas de neutrófilos intraluminales que se extienden siguiendo la nefrona afectada hacia los conductos colectores. Típicamente, los glomérulos parecen ser relativamente resistentes a la infección pero, finalmente, zonas extensas de necrosis intensa destruyen los glomérulos y la pielonefritis micótica (p. ej., *Candida*) afecta a los glomérulos.

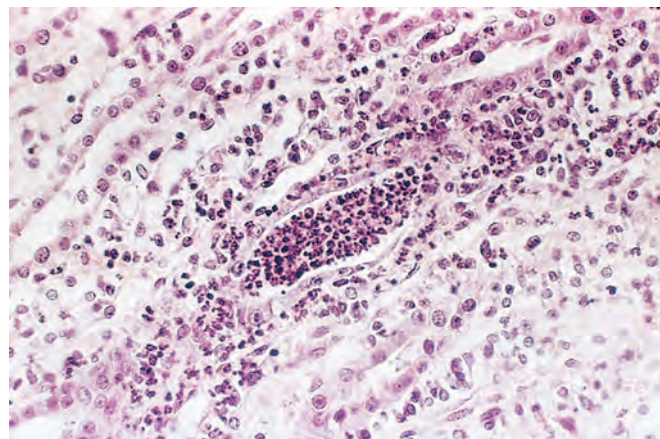


FIGURA 20-29 Pielonefritis aguda caracterizada por un exudado neutrofílico agudo dentro de los túbulos e inflamación intersticial.

Las complicaciones de la pielonefritis aguda aparecen en circunstancias especiales.

- La **necrosis papilar** se describe principalmente en diabéticos y en sujetos con obstrucción de vías urinarias. La necrosis papilar es normalmente bilateral, pero puede ser unilateral. Se pueden afectar una o todas las pirámides del riñón afectado. Al corte, las puntas o los dos tercios distales de las pirámides muestran áreas de necrosis blanca grisácea o amarilla (fig. 20-30). En el microscopio, el tejido necrótico muestra necrosis coagulativa característica con conservación de los esbozos de los túbulos. La respuesta leucocitaria se limita a los límites entre el tejido conservado y destruido.
- La **pionefrosis** se ve cuando la obstrucción es total o casi completa, en particular cuando es alta en las vías urinarias. El exudado supurativo no puede drenarse y, por tanto, la pelvis renal, los cálices y el uréter se llenan de pus.
- El **absceso perinéfrico** es una extensión de una inflamación supurada a través de la cápsula renal en el tejido perinéfrico.

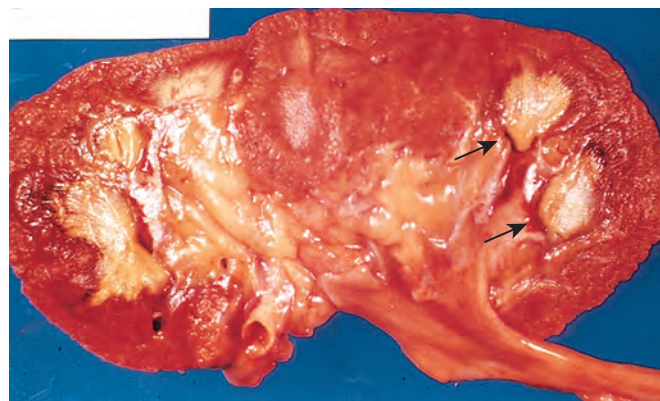


FIGURA 20-30 Necrosis papilar. Áreas de necrosis gris claro que afectan a las papilas (flechas).

Después de la fase aguda de la pielonefritis, la lesión cicatriza y el infiltrado neutrofílico es reemplazado por otro compuesto predominantemente por macrófagos, células plasmáticas y (más adelante) linfocitos. Los focos inflamatorios se reemplazan finalmente con cicatrices irregulares que se pueden ver en la superficie cortical como depresiones fibrosas. En el estudio con el microscopio estas cicatrices se caracterizan por atrofia tubular, fibrosis intersticial e infiltrado linfocitario en un patrón característico en sierra dentada parcheado, con parénquima conservado interpuesto. **La cicatriz de la pielonefritis casi siempre se asocia a inflamación, fibrosis y deformación del cáliz y la pelvis subyacentes**, lo que refleja la función de la infección ascendente y el reflujo vesicoureteral en la patogenia de la enfermedad.

Características clínicas. La pielonefritis aguda se asocia a problemas predisponentes, algunos de los cuales ya hemos comentado. Entre ellos se encuentran los siguientes:

- *Obstrucción de vías urinarias*, congénita o adquirida.
- *Instrumentación* de las vías urinarias, principalmente un sondaje.
- *Reflujo vesicoureteral*.
- *Embarazo*. Entre el 4 y el 6% de las mujeres gestantes desarrolla bacteriuria en algún momento durante el embarazo, y el 20-40% de ellas finalmente tendrá una infección urinaria sintomática si no recibe tratamiento.
- *Sexo y edad*. Después del primer año de vida (cuando las anomalías congénitas en los varones se hacen evidentes) y hasta los 40 años de edad, las infecciones son mucho más frecuentes en las mujeres. Al aumentar la edad, la incidencia aumenta en los varones como consecuencia de la hipertrofia prostática y la instrumentación.
- *Lesiones renales preexistentes*, que causan cicatrización intrarrenal y obstrucción.
- *Diabetes mellitus*, en la cual el aumento de la susceptibilidad a la infección, la disfunción de la vejiga neurógena y la mayor frecuencia de instrumentaciones son factores predisponentes.
- *Inmunosupresión e inmunodeficiencia*.

Cuando la pielonefritis aguda es clínicamente evidente, el inicio suele ser súbito, con dolor en el ángulo costovertebral y evidencias sistémicas de infección, como fiebre y malestar. Normalmente, hay signos de irritación vesical y uretral, como disuria, polaquiuria y tenesmo. La orina contiene muchos leucocitos (piuria) procedentes del infiltrado inflamatorio, pero la piuria no permite diferenciar entre infección de vías urinarias altas y bajas. El hallazgo de *cilindros leucocitarios*, normalmente ricos en neutrófilos (cilindros de pus), indica la afectación renal porque los cilindros se forman sólo en los túbulos. El diagnóstico de infección se establece mediante el cultivo cuantitativo de la orina.

La pielonefritis aguda no complicada sigue un curso benigno y los síntomas desaparecen pocos días después de comenzar el tratamiento antibiótico apropiado. No obstante, las bacterias pueden persistir en la orina o puede reaparecer la infección por nuevos tipos serológicos de *E. coli* u otros microorganismos. Esta bacteriuria desaparece o puede persistir, a veces durante años. La pielonefritis aguda puede ser más grave en presencia de una obstrucción urinaria

no aliviada, diabetes mellitus o inmunodeficiencia, con episodios recurrentes o septicémicos. La superposición de una *necrosis papilar* provoca insuficiencia renal aguda.

Un patógeno vírico emergente que causa pielonefritis en los aloinjertos de riñón es el *poliomavirus*. La infección latente con poliomavirus está muy extendida en la población general, pero la inmunosupresión del receptor del aloinjerto provoca la reactivación de la infección latente y el desarrollo de una nefropatía con el fracaso consecuente del aloinjerto hasta en el 1-5% de los receptores de un trasplante renal.⁶⁷ Esta forma de pielonefritis, que ahora se denomina *nefropatía por poliomavirus*, se caracteriza por la infección vírica del núcleo de la célula epitelial tubular, que provoca el aumento de tamaño del núcleo y la aparición de inclusiones intranucleares visibles con el microscopio óptico (efecto vírico citopático). Las inclusiones están formadas por viriones organizados en forma de un entramado organizado de tipo cristalino cuando se ve en el microscopio electrónico (fig. 20-31). Invariablemente se observa una respuesta inflamatoria intersticial. El tratamiento consiste en reducir la dosis de inmunosupresores.

Pielonefritis crónica y nefropatía por reflujo

La pielonefritis crónica es un trastorno en el que la *inflamación tubulointersticial crónica y la cicatrización renal se asocian a la afectación patológica de los cálices y la pelvis* (fig. 20-32). El daño pelvicalicial es importante, ya que prácticamente todas las enfermedades mencionadas en la tabla 20-8 producen alteraciones tubulointersticiales crónicas, pero con la excepción de la pielonefritis crónica y la nefropatía por analgésicos, ninguna afecta a los cálices. La pielonefritis crónica es una causa importante de nefropatía terminal. En una época fue responsable de hasta el 10-20% de los pacientes en las unidades de trasplante renal o diálisis, hasta que se pudieron reconocer mejor los trastornos predisponentes, como el reflujo. Este cuadro sigue siendo una causa importante de destrucción renal en niños con malformaciones importantes de vías urinarias bajas.

La pielonefritis crónica se divide en dos formas: crónica con reflujo y crónica obstructiva.

Nefropatía por reflujo. Esta es, con diferencia, la forma más frecuente de cicatrización por pielonefritis crónica. La afectación renal de la nefropatía por reflujo se produce en la primera infancia como consecuencia de la superposición de una infección urinaria en un reflujo vesicoureteral congénito y reflujo intrarrenal. El reflujo puede ser unilateral o bilateral, de forma que el daño renal resultante puede causar cicatrización y atrofia de un riñón o afectar a ambos, provocando una insuficiencia renal crónica. El reflujo vesicoureteral puede causar lesiones renales en ausencia de infección (reflujo estéril), pero sólo cuando la obstrucción es grave.

Pielonefritis crónica obstructiva. Ya se ha comentado que la obstrucción predispone al riñón a desarrollar infecciones. Las infecciones repetidas superpuestas a lesiones obstructivas difusas o localizadas ocasionan brotes repetidos de inflamación y cicatrización en el riñón, con un cuadro de pielonefritis crónica. En esta situación, los efectos de la obstrucción contribuyen a la atrofia parenquimatosa. De hecho, a veces es difícil distinguir los efectos de la infección bacteriana de los meramente obstructivos. La enfermedad puede ser bilateral, como en el caso de válvulas uretrales posteriores, provocando insuficiencia renal a menos que la anomalía se corrija o sea unilateral, como sucede en presencia de cálculos y de anomalías obstructivas unilaterales del uréter.

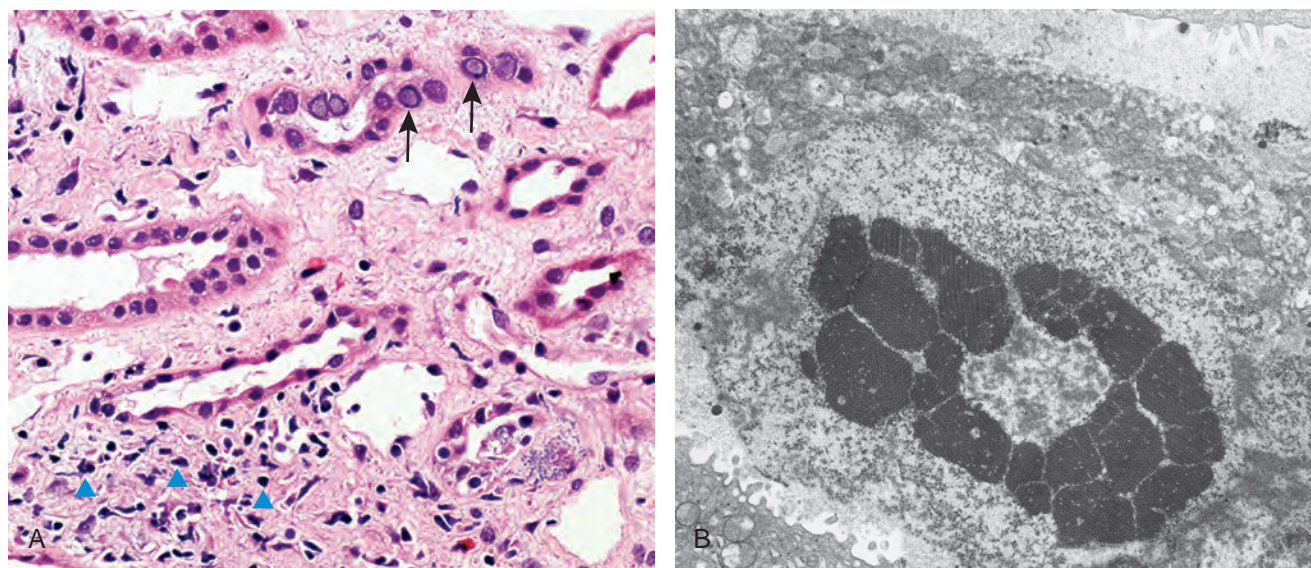


FIGURA 20-31 Nefropatía por poliomavirus. **A.** El riñón muestra un aumento de tamaño de las células epiteliales tubulares con inclusiones nucleares (flechas) e inflamación intersticial (puntas de flecha). **B.** Las inclusiones víricas intranucleares se ven con el microscopio electrónico. (Por cortesía de la Dr. Jean Olson, Department of Pathology, University of California San Francisco, San Francisco, CA.)

Morfología. Los cambios característicos de la pielonefritis crónica se pueden ver en el estudio macroscópico (fig. 20-33; v. fig. 20-32). Los riñones muestran cicatrices irregulares. Si la afectación es bilateral, será asimétrica, lo que contrasta con la glomerulonefritis crónica, en la que ambos riñones presentan una cicatrización difusa y simétrica. Las principales características de la pielonefritis crónica son las cicatrices corticomedulares groseras y definidas, que recubren los cálices dilatados, cortados o deformados con aplastamiento de las papilas (v. fig. 20-33). Las cicatrices varían, de una a varias, y pueden afectar a uno o ambos riñones. La mayoría se encuentra en los polos superior e inferior, lo que concuerda con la frecuencia del reflujo en esas localizaciones.

Los cambios microscópicos afectan predominantemente a los túbulos y al intersticio. Los túbulos muestran atrofia en algunas áreas e hipertrofia o dilatación en otras. Los túbulos dilatados con epitelio aplanado pueden estar llenos de cilindros coloides (tiroidización). Hay grados variables de inflamación intersticial crónica y fibrosis en la corteza y la médula. En presencia de infección activa pueden verse neutrófilos en el intersticio y cilindros de pus en los túbulos. Los vasos arciformes e interlobulillares muestran una esclerosis obliterante de la íntima en las zonas cicatriciales, y en presencia de hipertensión puede verse una arterioesclerosis hialina en todo el riñón. Es frecuente ver fibrosis rodeando el epitelio calicial, así como un importante infiltrado inflamatorio crónico. Los glomérulos pueden aparecer normales, excepto en la fibrosis periglomerular, o muestran varios cambios como obliteración fibrosa isquémica y cambios secundarios relacionados con la hipertensión. Los sujetos con pielonefritis crónica y nefropatía por reflujo que desarrollan proteinuria en estadios avanzados muestran una glomerulosclerosis focal y segmentaria secundaria, que se describe más adelante.

La **pielonefritis xantogranulomatosa** es una forma infrecuente y relativamente rara de pielonefritis crónica que se caracteriza por la acumulación de macrófagos espumosos entremezclados con células plasmáticas, linfocitos, leucocitos polimorfonucleares y células gigantes ocasionales. Asociada a las infecciones por *Proteus* y la obstrucción, las lesiones producen a veces nódulos grandes de color amarillento o naranja que macroscópicamente se pueden confundir con un carcinoma de células renales.

Características clínicas. La pielonefritis obstructiva crónica puede ser de inicio insidioso o se presenta con un cuadro clínico de pielonefritis aguda recurrente, como dolor de espalda, fiebre, piuria frecuente y bacteriuria. La pielonefritis crónica asociada a reflujo puede tener un inicio silente. Estos pacientes acuden solicitando asistencia médica en fases relativamente tardías de la evolución de su enfermedad por el inicio gradual de insuficiencia renal e hipertensión o porque se descubre la piuria o bacteriuria en un análisis rutinario. La nefropatía por reflujo se descubre cuando se estudia una hipertensión en niños. La pérdida de la función tubular, en particular de la capacidad de concentración, provoca poliuria y nicturia. Los estudios radiológicos muestran una contracción asimétrica de los riñones con características cicatrices gruesas, embotamiento y deformidad del sistema calicial. Puede haber una bacteriuria sintomática, pero a menudo está ausente en los estadios avanzados.

Aunque la proteinuria es habitualmente leve, algunos sujetos con cicatrices por pielonefritis desarrollan una *glomerulosclerosis focal y segmentaria secundaria* con proteinuria significativa, incluso en el rango nefrótico, varios años después de que se haya producido la cicatrización y, a menudo, en ausencia de infección continuada o reflujo vesicoureteral persistente. La aparición de proteinuria y glomerulosclerosis focal y segmentaria es un signo de mal pronóstico y los pacientes con estos signos pueden evolucionar a insuficiencia renal crónica o terminal. Como ya hemos comentado, la

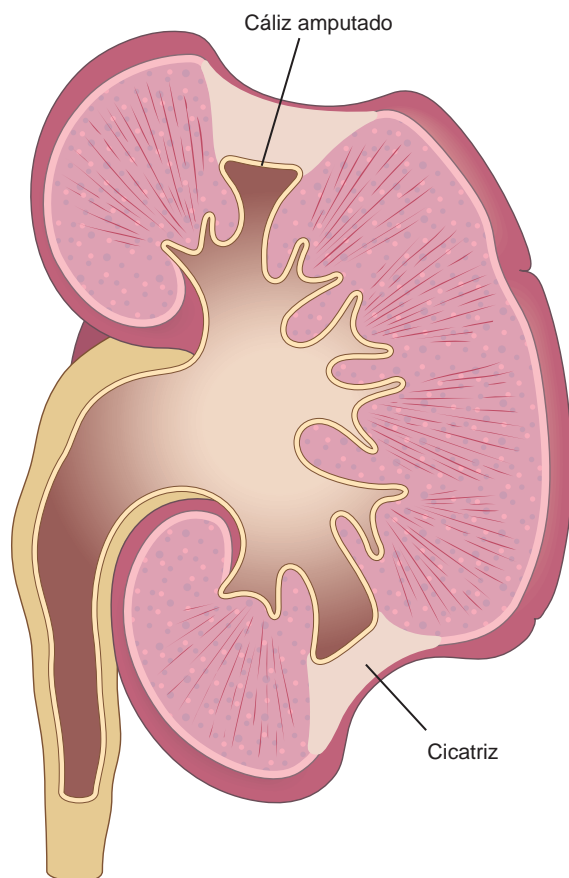


FIGURA 20-32 Cicatrices gruesas típicas de la pielonefritis crónica asociada al reflujo vesicoureteral. Las cicatrices se localizan en las zonas polares y se acompañan de la amputación de los cálices subyacentes.

glomeruloesclerosis se puede atribuir a las alteraciones glomerulares adaptativas secundarias a la pérdida de la masa renal causada por la cicatrización pielonefrítica (nefropatía por ablación renal).

Nefritis tubulointersticial inducida por fármacos y toxinas

Las toxinas y fármacos pueden producir lesión renal al menos de tres formas: 1) pueden desencadenar una reacción intersticial inmunitaria, por ejemplo en la nefritis aguda por hipersensibilidad inducida por fármacos como la meticilina; 2) pueden causar una insuficiencia renal aguda, ya descrita anteriormente, y 3) pueden causar una lesión sutil, pero acumulativa, de los túbulos que tarda varios años en manifestarse y que culmina en una insuficiencia renal crónica.⁶⁸ Este último tipo de daño es especialmente traicionero, porque puede ser clínicamente irreconocible hasta que se ha producido un daño renal significativo. Este es el caso de la nefropatía por abuso de analgésicos, que normalmente se detecta solamente después del inicio de la insuficiencia renal crónica.

Nefritis aguda intersticial medicamentosa

Se trata de una reacción adversa de sobra conocida ante un número de fármacos cada vez mayor. Descrita por primera vez después de la administración de sulfonamidas, la nefritis tubulointersticial aguda es más frecuente con las penicilinas sintéticas (metecilina o ampicilina), oros antibióticos (rifampicina), diuréticos (tiacidas),

AINE y otros fármacos (alopurinol o cimetidina). La enfermedad comienza 15 días (intervalo: 2-40) después de la exposición al fármaco y se caracteriza por *fiebre*, *eosinofilia* (que puede ser transitoria), *exantema* en el 25% de los casos y *anomalías renales*. Estas últimas adoptan la forma de hematuria, proteinuria leve y leucocituria (a menudo con eosinófilos). En el 50% de los casos se observan concentraciones crecientes de creatinina sérica o insuficiencia renal aguda con oliguria, en particular en los pacientes mayores.

Patogenia. Muchas de las características de la enfermedad sugieren un mecanismo inmunitario. La respuesta inmunitaria es idiosincrática y no está relacionada con la dosis. Las evidencias clínicas de hipersensibilidad se refieren al período de latencia, a la eosinofilia y al exantema, al hecho de que el inicio de la nefropatía no dependa de la dosis y a la reaparición de la hipersensibilidad después de la reexposición al mismo fármaco o tras una reacción cruzada con otro fármaco. En algunos casos, las concentraciones séricas de IgE están aumentadas y en las lesiones se detectan células plasmáticas cargadas de IgE y basófilos, lo que indica que la patogenia puede implicar una *reacción de hipersensibilidad tardía mediada por IgE (tipo I)* (v. capítulo 6). En otros casos, el infiltrado mononuclear o granulomatoso, junto a los resultados positivos de las pruebas cutáneas frente a los haptenos

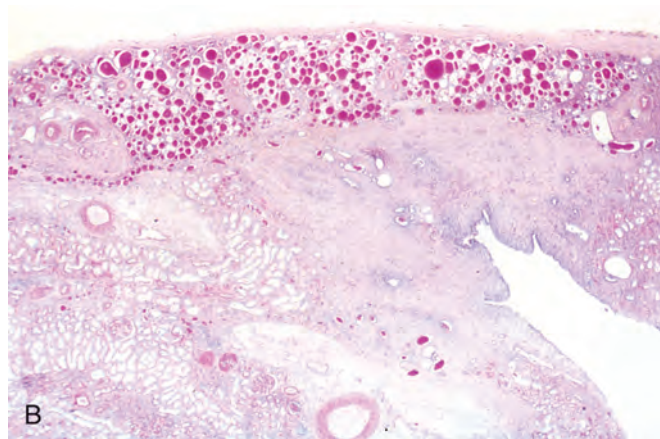
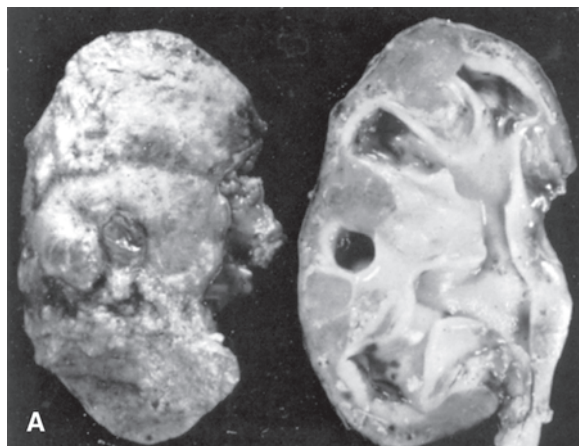


FIGURA 20-33 **A.** Pielonefritis crónica. La superficie (izquierda) muestra cicatrices irregulares. En el corte (derecha) se muestran la dilatación característica y la amputación de los cálices. El uréter está dilatado y engrosado, un signo compatible con el reflujo vesicoureteral crónico. **B.** Imagen con baja ampliación que muestra la cicatriz corticomedular con un cáliz subyacente deformado y dilatado. Obsérvese la tiroidización de los túbulos en la corteza.

medicamentosos, indica una reacción de hipersensibilidad diferida mediada por linfocitos T (tipo IV).

La secuencia más probable de sucesos es que los fármacos actúan como haptenos que se unen covalentemente a alguno de los componentes citoplasmáticos o extracelulares de las células tubulares, y se convierten en inmunógenos. La lesión resultante se debe entonces a las IgE o a las reacciones inmunitarias celulares frente a las células tubulares o sus membranas basales.

Morfología. En el estudio histológico, las anomalías se encuentran en el intersticio, que muestra edema variable pero con frecuencia pronunciado, e infiltrados de células mononucleadas, principalmente linfocitos y macrófagos. Pueden aparecer eosinófilos y neutrófilos (fig. 20-34), a menudo en cúmulos numerosos, y a veces se encuentran pequeñas cantidades de células plasmáticas y basófilos. En el caso de algunos fármacos (p. ej., metilicina o tiacidas) pueden verse granulomas intersticiales no necrosantes que contienen células gigantes. La «tubulitis», el infiltrado de los túbulos por linfocitos, es frecuente. Hay grados variables de necrosis y regeneración tubular. Los glomérulos son normales, excepto en algunos casos causados por AINE, en los que la enfermedad con cambios mínimos y el síndrome nefrótico se desarrollan conjuntamente (v. el comentario sobre AINE, más adelante en este capítulo).

Características clínicas. Es importante reconocer la insuficiencia renal medicamentosa porque la retirada del fármaco agresor consigue la recuperación, aunque puede tardar varios meses y en ocasiones el daño es irreversible en los sujetos mayores. También es importante recordar que, si bien los fármacos son una causa identificable de nefritis intersticial aguda, en muchos pacientes afectados (aproximadamente 30-40%) no se puede identificar el fármaco o mecanismo agresor.

Nefropatía por analgésicos

Es una forma de nefropatía crónica causada por la ingestión excesiva de mezclas de analgésicos y se caracteriza morfológicamente por nefritis tubulointersticial crónica y necrosis papilar.⁶⁹

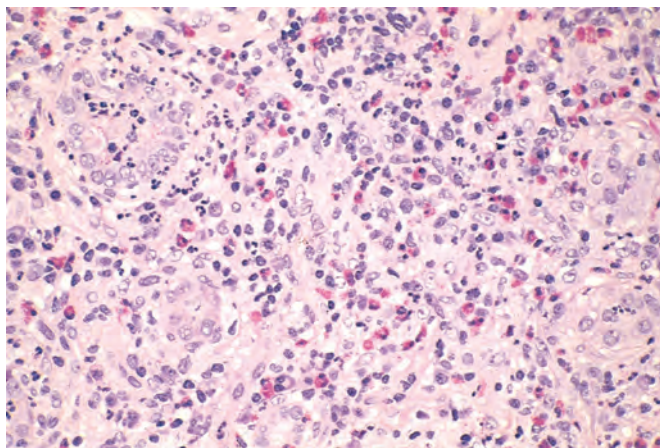


FIGURA 20-34 Nefritis intersticial medicamentosa, con infiltrado prominente por eosinófilos y mononucleares. (Por cortesía del Dr. H. Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

La incidencia de nefropatía analgésica refleja el consumo de analgésicos en las distintas poblaciones en todo el mundo. En algunas partes de Australia fue una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal crónica hasta que las medidas de salud pública lograron reducir su incidencia. En EE. UU. su incidencia es relativamente baja, pero varía en los distintos Estados, siendo mayor en el sureste. En conjunto, fue responsable del 9, 3 y 1% de los casos que recibieron diálisis en Australia, Europa y EE. UU., respectivamente, antes de que la reciente oleada de nefropatía terminal atribuible a la diabetes redujera esos porcentajes relativos. El daño renal se atribuyó en un primer momento a la fenacetina, pero las mezclas de analgésicos que se consumen contienen, además, ácido acetilsalicílico, cafeína, paracetamol (un metabolito de la fenacetina) y codeína. Los pacientes que desarrollan esta enfermedad ingieren grandes cantidades de mezclas de al menos dos analgésicos antipiréticos. La mayoría consume mezclas que contienen fenacetina y es infrecuente encontrar casos atribuidos a la ingestión de ácido acetilsalicílico, fenacetina o paracetamol solos. En la mayoría de los países, la restricción de la venta sin receta de fenacetina o mezclas de analgésicos ha reducido la incidencia del trastorno, pero sin llegar a erradicarlo, presumiblemente porque aún se comercializan mezclas que no contienen fenacetina.

Patogenia. Es fácil inducir experimentalmente la necrosis papilar mediante una mezcla de ácido acetilsalicílico y fenacetina, normalmente combinados con la depleción de agua. Ahora sabemos ñeque en la secuencia de sucesos que conducen al daño renal, *la necrosis papilar se produce en primer lugar y después se produce la nefritis tubulointersticial cortical como consecuencia de la alteración del flujo de la orina*. El metabolito de la fenacetina paracetamol, que puede agotar el glutatión celular, lesiona las células mediante la generación sucesiva de *metabolitos oxidativos*. El ácido acetilsalicílico induce su efecto potenciador al inhibir los efectos vasodilatadores de las prostaglandinas, predisponiendo a las papilas a la isquemia. Por tanto, el daño papilar puede deberse a la combinación de efectos tóxicos directos de los metabolitos de la fenacetina y la lesión isquémica en las células tubulares y en los vasos.

Morfología. En cuanto a su aspecto macroscópico, los riñones son normales o tienen un tamaño ligeramente reducido y la corteza muestra áreas de depresión que representan la atrofia cortical que recubre las papilas necróticas. Las papilas muestran varios estadios de necrosis, calcificación, fragmentación y desprendimiento de células muertas. Este aspecto macroscópico contrasta con la necrosis papilar que se ve en los diabéticos, en la cual todas las papilas se encuentran en el mismo estadio de la lesión. En el estudio microscópico, los cambios papilares adoptan varias formas. En los casos iniciales se aprecia una necrosis parcheada, pero en la forma avanzada toda la papila está necrótica, quedando a menudo en su posición pero como una masa desestructurada que contiene «fantasmas» de túbulos y focos de calcificación distrófica (fig. 20-35). Los segmentos de todas las porciones de la papila pueden desprenderse entonces y se excretan por la orina.

Los cambios corticales consisten en la pérdida y atrofia de los túbulos y fibrosis intersticial e inflamación. Esos cambios se deben principalmente a la atrofia obstructiva causada por el daño tubular de las papilas. Las columnas corticales de Bertin se respetan de forma típica por la atrofia.

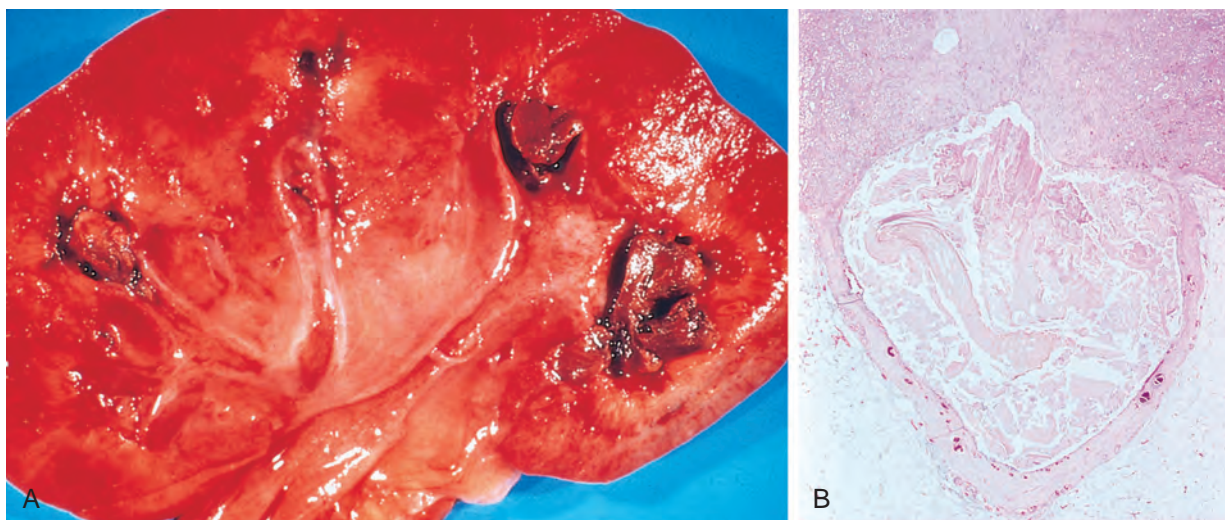


FIGURA 20-35 Nefropatía por analgésicos. **A.** Papila necrótica marronácea, transformada en una masa informe necrótica, que rellena la pelvis. **B.** Imagen microscópica. Obsérvese la fibrosis en la médula. (Por cortesía del Dr. F.J. Gloor, Institut für Pathologie, Kantonsspital, St. Gallen, Switzerland.)

Características clínicas. La nefropatía por analgésicos es más frecuente en mujeres que en varones y es particularmente prevalente en sujetos con cefaleas y dolores musculares recurrentes, en pacientes psiconeuróticos y en trabajadores de fábricas. El signo renal temprano es la incapacidad para concentrar la orina (hipostenuria), como cabría esperar de una lesión papilar. La acidosis tubular renal distal adquirida contribuye al desarrollo de cálculos en el riñón. La cefalea, la anemia, los síntomas digestivos y la hipertensión son asociaciones frecuentes de la nefropatía por analgésicos. La infección de vías urinarias complica el 50% de los casos. En ocasiones se excretan todas las puntas de las papilas necróticas y provocan una hematuria macroscópica o un cólico renal debido a la obstrucción del uréter por los fragmentos necróticos. La resonancia magnética y la tomografía computarizada son útiles para detectar la necrosis papilar y las calcificaciones. El deterioro progresivo de la función renal conduce a insuficiencia renal crónica, pero la función renal se puede estabilizar o mejorar realmente si se retira el fármaco.

Por desgracia, un pequeño porcentaje de pacientes con nefropatía por analgésicos desarrolla *carcinoma papilar de células transicionales de la pelvis renal*. Se desconoce si el efecto cancerígeno se debe a un metabolito de la fenacetina o a algún otro componente de los compuestos analgésicos.

La necrosis papilar no es específica de la nefropatía por analgésicos y también se ve en la diabetes mellitus, como ya hemos comentado, y en la obstrucción de vías urinarias, en la drepanocitosis o el rasgo falciforme (que se describen más adelante) y focalmente en la tuberculosis renal. En la tabla 20-9 se mencionan algunas de las características de la necrosis papilar en esas afecciones.

Nefropatía asociada a AINE

Los AINE, uno de los fármacos más utilizados en la actualidad, generan varias formas de lesión renal. Aunque estas complicaciones son infrecuentes, hay que tenerlas en mente porque los AINE se administran con frecuencia a pacientes que tienen otras causas posibles de nefropatía. Muchos AINE son inhibidores no selectivos

de la ciclooxigenasa y sus efectos adversos renales están relacionados con su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas dependiente de la ciclooxigenasa. Los inhibidores selectivos de la COX-2, a la vez que respetan el tubo digestivo, afectan a los riñones porque la COX-2 se expresa en los riñones en el ser humano.⁷⁰ Los síndromes renales relacionados con los AINE son:

- **Insuficiencia renal aguda** de mecanismo hemodinámico, debida a una reducción de la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras. Es particularmente probable en el marco de otras enfermedades renales o de afecciones que causen una depleción de volumen.
- **Nefritis intersticial aguda por hipersensibilidad**, que da lugar a insuficiencia renal aguda, como ya hemos comentado.
- **Nefritis intersticial aguda y enfermedad con cambios mínimos.** Esta curiosa asociación de dos problemas renales distintos –uno que conduce a insuficiencia renal y otro a síndrome nefrótico– indica una reacción de hipersensibilidad que afecta al intersticio y posiblemente a los glomérulos, pero también es coherente con la lesión de los podocitos mediada por las citocinas liberadas en el marco del proceso inflamatorio.
- **La nefropatía membranosa** con síndrome nefrótico es una asociación recientemente descrita, también de patogenia incierta.

Nefropatía aristolóquica

Recientemente se ha identificado un síndrome de nefritis tubulointersticial crónica causada por el ácido aristolóquico, un suplemento que se encuentra en algunas hierbas medicinales. Los fármacos forman aductos covalentes con el ADN y causan un cuadro definido de insuficiencia renal y fibrosis intersticial asociadas a una escasez relativa de leucocitos infiltrantes. Al igual que sucede en la nefropatía por analgésicos, se observa una mayor incidencia de carcinoma en riñón y vías urinarias. La ingestión del ácido aristolóquico también se ha identificado como causa de la nefropatía de los Balcanes, una nefritis tubulointersticial crónica frecuente en esa parte del mundo.⁷¹

TABLA 20-9 Causas de necrosis papilar

	Diabetes mellitus	Nefropatía por analgésicos	Enfermedad falciforme	Obstrucción
Relación hombres-mujeres	1:3	1:5	1:1	9:1
Evolución en el tiempo	10 años	7 años de abuso	Variable	Variable
Infección	80%	25%	±	90%
Calcificaciones	Raras	Frecuentes	Raras	Frecuentes
Número de papilas afectadas	Varias, todas en el mismo estadio	Casi todas, en diferentes estadios de necrosis	Pocas	Variable

Datos tomados de Seshan S et al. (eds): Classification and Atlas of Tubulointerstitial and Vascular Diseases. Baltimore, Williams & Wilkins, 1999.

Otras enfermedades tubulointersticiales

Nefropatía por uratos

Se pueden presentar tres tipos de nefropatía en personas con problemas hiperuricémicos:

- La *nefropatía aguda por ácido úrico* se debe a la precipitación de los cristales de ácido úrico en los túbulos renales, principalmente en los túbulos colectores, lo que provoca la obstrucción de las nefronas y el desarrollo de insuficiencia renal aguda. Este tipo es particularmente probable en sujetos con leucemias y linfomas que reciben quimioterapia. Los fármacos aumentan la muerte de las células tumorales y se produce ácido úrico liberado por la degradación de los ácidos nucleicos. La precipitación del ácido úrico se favorece por el pH ácido en los conductos colectores.
- La *nefropatía crónica por uratos* o nefropatía gotosa se presenta en pacientes con formas más prolongadas de hiperuricemia. Las lesiones se atribuyen al depósito de los cristales de urato monosódico en el medio ácido de los túbulos distales y los conductos colectores, así como en el intersticio. *Esos depósitos tienen un aspecto histológico diferenciado y forman espículas aciculares birrefringentes de forma variable en las luces tubulares o en el intersticio* (fig. 20-36). Los uratos provocan la aparición de *tofus* constituidos por células gigantes de cuerpo extraño, otras células mononucleadas y una reacción fibrótica (v. capítulo 26). La obstrucción tubular por los uratos causa la atrofia y cicatrización corticales. El engrosamiento arterial y arteriolar renal es frecuente, como consecuencia de la frecuencia relativamente alta de hipertensión en pacientes con gota. Clínicamente, la nefropatía por uratos es una enfermedad sutil asociada a defectos tubulares que pueden evolucionar lentamente. Los sujetos con gota que realmente desarrollan una nefropatía crónica pueden tener historia de aumento de la exposición a plomo, a veces por la ingestión de whisky destilado ilegalmente contaminado con ese metal.
- El tercer síndrome renal de la hiperuricemia es la *nefrolitiasis*; se aprecian piedras de ácido úrico en el 22% de los sujetos con gota y en el 42% de los que tienen hiperuricemia secundaria (v. más adelante el comentario sobre piedras en el riñón).

Hipercalcemia y nefrocalcinosis

Los trastornos asociados a una hipercalcemia, como hiperparatiroidismo, mieloma múltiple, intoxicación por vitamina D, cáncer metastásico o ingesta excesiva de calcio (síndrome de leche y alcalinos), inducen la formación de cálculos y depósitos de calcio en el riñón (nefrocalcinosis). En determinadas circunstancias, los grados

extensos de calcinosis provocan una enfermedad tubulointersticial crónica e insuficiencia renal. El daño inicial provocado por la hipercalcemia afecta a las células epiteliales tubulares en forma de distorsión mitocondrial y otros signos de lesión celular. Posteriormente aparecen depósitos de calcio dentro de las mitocondrias, el citoplasma y la membrana basal. Los restos celulares calcificados pueden obstruir la luz tubular y causar atrofia obstructiva de las nefronas con fibrosis intersticial e inflamación secundarias. Este trastorno puede culminar en una atrofia de todas las áreas corticales drenadas por los túbulos calcificados, lo que explicaría las zonas alternantes de parénquima normal y cicatricial que se ven en estos riñones.

El defecto funcional más precoz es la incapacidad para concentrar la orina. También pueden verse otros defectos tubulares, como la acidosis tubular y la nefritis con pérdida de sales. Al aumentar el daño se desarrolla una insuficiencia renal lentamente progresiva que, en casos aislados se debe a nefrocalcinosis, pero muchos de estos pacientes también tienen cálculos de calcio y pielonefritis secundaria.

Nefropatía aguda por fosfatos

En pacientes que consumen dosis altas de soluciones orales de fosfatos como preparación para la colonoscopia se ven acumulaciones

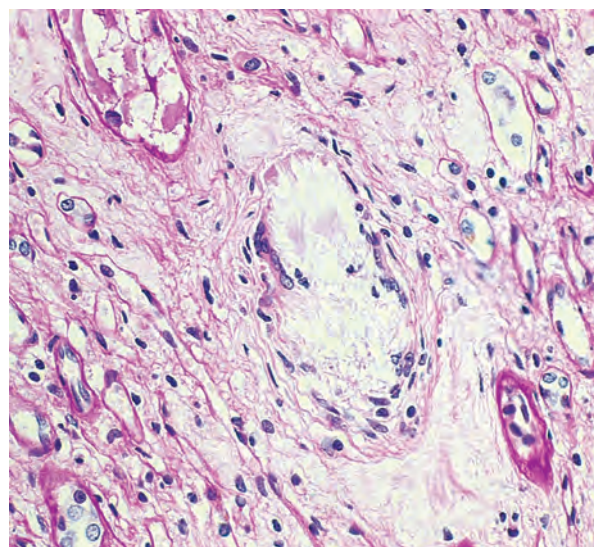


FIGURA 20-36 Cristales de urato en la médula renal. Obsérvense las células gigantes y la fibrosis que rodean a los cristales.

TABLA 20-10 Nefropatías relacionadas con neoplasias no renales

Invasión tumoral directa del parénquima renal
Uréteres (obstrucción)
Arteria (hipertensión renovascular)
Hipercalcemia
Hiperuricemia
Amiloidosis (AL, tipo cadenas ligeras)
Excreción de proteínas anormales (mieloma múltiple)
Glomerulopatías
Nefropatía membranosa, secundaria (carcinomas)
Enfermedad con cambios mínimos (enfermedad de Hodgkin)
Glomerulonefritis membranoproliferativa (leucemias y linfomas)
Enfermedad por depósito de inmunoglobulina monoclonal o cadenas ligeras (mieloma múltiple)
Efectos de la radioterapia, quimioterapia o una infección secundaria

extensas de cristales de fosfato cálcico en los túbulos.⁷² Estos pacientes no son hipercalcémicos, pero el exceso de la carga de fosfatos, quizás complicado por la deshidratación, provoca una importante precipitación de fosfato cálcico que se presenta típicamente con una insuficiencia renal varias semanas después de la exposición. Los pacientes recuperan sólo parcialmente su función renal.

Nefropatía por cilindros de cadenas ligeras («riñón del mieloma»)

Los tumores malignos no renales, en particular los de origen hematopoyético, afectan a los riñones de varias formas (tabla 20-10). Las implicaciones más frecuentes son tubulointersticiales, causadas por las complicaciones del propio tumor (hipercalcemia, hiperuricemia, obstrucción de uréteres) o por el tratamiento (radioterapia, hiperuricemia, quimioterapia, infecciones en pacientes inmunodeprimidos). A medida que aumenta la tasa de supervivencia de las personas con neoplasias malignas, también lo hacen sus complicaciones renales. En esta ocasión nos limitaremos a comentar las lesiones tubulointersticiales del *mieloma múltiple* que a veces dominan el cuadro clínico de las personas afectadas por esta enfermedad.

La insuficiencia renal manifiesta se presenta en la mitad de los casos de mieloma múltiple y trastornos linfoplasmocitarios relacionados. Hay varios factores que contribuyen al daño renal:

- **Proteinuria de Bence Jones y nefropatía por cilindros.** La causa principal de la disfunción renal se debe a la proteinuria de Bence Jones (cadenas ligeras). La insuficiencia renal se correlaciona con la presencia e intensidad de la proteinuria y es infrecuente en su ausencia. Dos mecanismos podrían explicar la toxicidad renal de las proteínas de Bence Jones. En primer lugar, algunas cadenas ligeras son directamente tóxicas para las células epiteliales, aparentemente por sus propiedades fisicoquímicas intrínsecas. En segundo lugar, las proteínas de Bence Jones se combinan con una glucoproteína urinaria (proteína de Tamm-Horsfall) en condiciones ácidas para formar cilindros tubulares grandes histológicamente diferenciados que obstruyen la luz tubular e inducen

una reacción inflamatoria característica a su alrededor (nefropatía por cilindros de cadenas ligeras).

- **Amiloidosis**, de tipo AL formada por las cadenas ligeras libres (normalmente, de tipo λ), que se presentan en el 6-24% de los sujetos con mieloma.
- **Enfermedad por depósito de cadenas ligeras.** En algunos casos, las cadenas ligeras (normalmente de tipo κ) se depositan en las MBG y el mesangio en formas no fibrilares, causando una glomerulopatía (que se describe antes) o en las membranas basales tubulares, lo que causa una nefritis tubulointersticial.
- **La hipercalcemia e hiperuricemia** son frecuentes en estos pacientes.

Morfología. Los cambios tubulointersticiales de la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras son bastante característicos. Los cilindros tubulares de Bence Jones aparecen como masas amorfas rosas o azules, a veces laminadas concéntricamente y a menudo fracturadas, que llenan y distienden las luces tubulares. Algunos de los cilindros están rodeados por células gigantes multinucleadas que derivan de los fagocitos mononucleares (fig. 20-37). El tejido intersticial adyacente muestra normalmente una respuesta inflamatoria inespecífica y fibrosis. En ocasiones, los cilindros erosionan su recorrido desde los túbulos en el intersticio, donde provocan una reacción inflamatoria granulomatosa. También puede haber amiloidosis, enfermedad por depósito de cadenas ligeras, nefrocalcinosis e infección.

Características clínicas. Clínicamente, las manifestaciones renales son de varios tipos. En la forma más frecuente, la *insuficiencia renal crónica* se desarrolla insidiosamente y evoluciona lentamente durante un período de varios meses o años. Otra forma es más brusca y se manifiesta con *insuficiencia renal aguda* con oliguria. Los factores precipitantes de esos pacientes incluyen deshidratación, hipercalcemia, infección aguda y tratamiento con antibióticos nefrotóxicos. La *proteinuria de Bence Jones* se presenta en el 70% de los casos de mieloma múltiple; la presencia de una proteinuria significativa de cadenas no ligeras (p. ej., albuminuria) sugiere una amiloidosis AL o una enfermedad por depósito de cadenas ligeras.

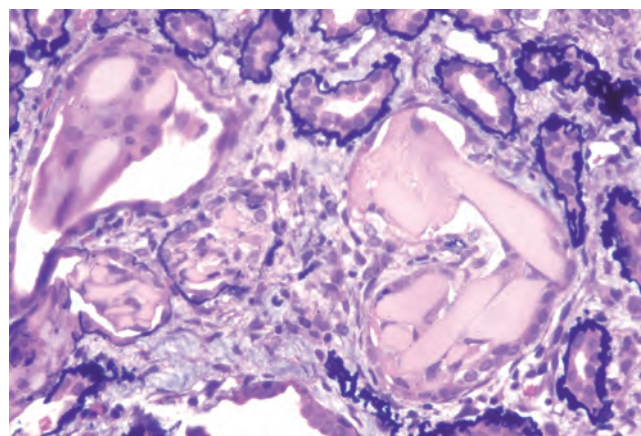


FIGURA 20-37 Nefropatía por cilindros de cadenas ligeras. Obsérvense los cilindros angulados y tubulares, rodeados por macrófagos, incluso células multinucleadas.

Vasculopatías

Casi todas las nefropatías afectan a los vasos sanguíneos renales de forma secundaria. Las vasculopatías sistémicas, al igual que varias formas de vasculitis, también afectan a los vasos renales y sus efectos en el riñón son clínicamente importantes. La hipertensión, como comentamos en el capítulo 11, está estrechamente relacionada con el riñón, porque la nefropatía puede ser tanto la causa como la consecuencia del incremento de la presión arterial.⁷³ En este capítulo comentaremos la nefroesclerosis benigna y maligna y la estenosis de la arteria renal, las lesiones asociadas a la hipertensión y diversas lesiones que afectan principalmente a los vasos más pequeños del riñón.

NEFROESCLEROSIS BENIGNA

La *nefroesclerosis benigna* es el término utilizado para la patología renal asociada a la esclerosis de las arteriolas renales y pequeñas arterias. El efecto resultante es la isquemia focal del parénquima alimentado por los vasos con paredes engrosadas y la estenosis consecuente de su luz. Los efectos parenquimatosos consisten en glomeruloesclerosis y lesión tubulointersticial crónica, produciendo una reducción en la masa renal funcional. En la autopsia, la nefroesclerosis se asocia a una mayor edad, es más frecuente en sujetos de raza negra que en los de raza blanca y puede verse en ausencia de hipertensión.^{74,75} No obstante, la hipertensión y la diabetes mellitus aumentan la incidencia y gravedad de las lesiones.

Patogenia. Hay dos procesos que participan en las lesiones arteriales:

- El engrosamiento de la media e íntima, en respuesta a los cambios hemodinámicos, el envejecimiento, defectos genéticos o sus combinaciones
- El depósito hialino de las arteriolas, causado en parte por la extravasación de las proteínas plasmáticas a través del endotelio lesionado y en parte por el aumento del depósito de la matriz de la membrana basal

Morfología. Los riñones son normales o de tamaño moderadamente reducido, con un peso medio entre 110 y 130 g. Las superficies corticales muestran una granularidad fina y homogénea que se parece al cuero áspero (fig. 20-38). La pérdida de masa se debe principalmente a la cicatrización y pérdida de volumen corticales.

En el estudio histológico se aprecia el estrechamiento de la luz de arteriolas y pequeñas arterias causado por el engrosamiento y la hialinización de las paredes (**arterioloesclerosis hialina**) (fig. 20-39). Coincidiendo con las granulaciones superficiales finas podemos ver las cicatrices subcapsulares microscópicas con glomérulos escleróticos y pérdida tubular, alternando con un parénquima mejor conservado. Además, las arterias interlobulillares y arciformes muestran una lesión característica que consiste en hipertrofia de la media, duplicación de la lámina elástica y aumento de tejido miofibroblástico en la íntima, que se combinan para estrechar aún más la luz. Este cambio, que se denomina hiperplasia fibroelástica, acompaña a menudo a la arterioloesclerosis hialina y aumenta con la edad y la presencia de hipertensión.

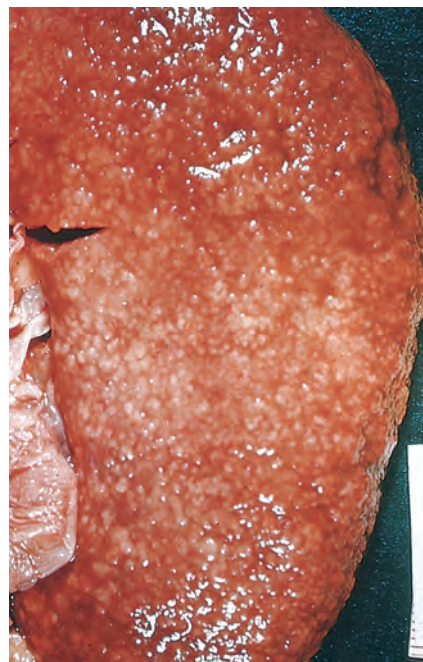


FIGURA 20-38 Imagen ampliada del aspecto macroscópico de la superficie cortical en la nefroesclerosis benigna, mostrando la granularidad fina similar y correosa de la superficie.

De acuerdo con el estrechamiento vascular, se observa una atrofia isquémica parcheada, que consiste en: 1) focos de atrofia tubular y fibrosis intersticial, y 2) diversas alteraciones glomerulares. Entre estas últimas se produce el colapso de la MBG, depósito de colágeno dentro del espacio de Bowman, fibrosis periglomerular y esclerosis total de los glomérulos. Cuando los cambios isquémicos son pronunciados y afectan a zonas extensas del parénquima pueden aparecer cicatrices regionales y alteraciones histológicas como las que se ven en la lesión por ablación renal, comentada anteriormente.

Características clínicas. Es infrecuente que la nefroesclerosis benigna no complicada cause insuficiencia renal o uremia. Normalmente, se aprecian reducciones moderadas del flujo sanguíneo renal, pero el FG es normal o sólo se reduce de forma ligera. En ocasiones, se observa una proteinuria leve, pero hay tres grupos de pacientes hipertensos con nefroesclerosis benigna que tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia renal: las personas de ascendencia africana; sujetos con elevaciones más importantes de la presión arterial, y personas con una segunda enfermedad subyacente, especialmente, diabetes. En esos grupos, la insuficiencia renal puede sobrevenir después de una hipertensión benigna prolongada pero una insuficiencia renal más rápida es consecuencia del desarrollo de una hipertensión maligna o de una fase acelerada de la hipertensión, que se comentan a continuación.

HIPERTENSIÓN MALIGNA Y NEFROESCLEROSIS ACELERADA

La *nefroesclerosis maligna* es la forma de nefropatía asociada a la hipertensión maligna o a la fase acelerada de la hipertensión.⁷⁶ Este patrón de hipertensión tan llamativo puede aparecer en sujetos previamente normotensos, pero a menudo se superpone a una

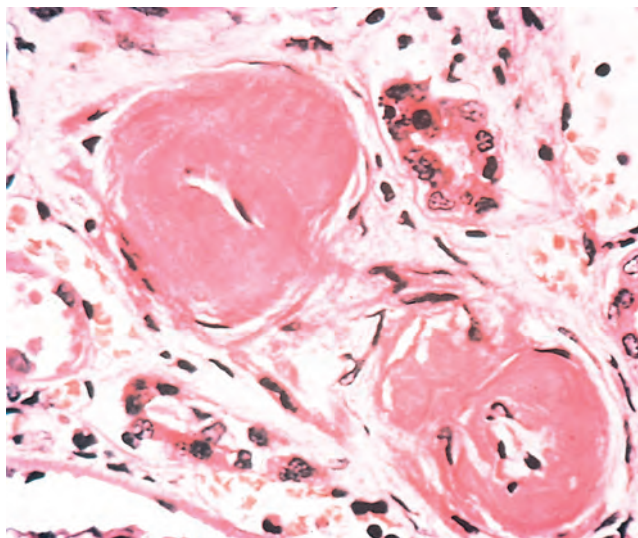


FIGURA 20-39 Arterioesclerosis hialina. Imagen a gran aumento de dos arteriolas con depósito hialino, importante engrosamiento de las paredes y luz estenosada. (Por cortesía del Dr. M.A. Venkatachalam, Department of Pathology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, TX.)

hipertensión esencial benigna preexistente, a formas secundarias de hipertensión o a una nefropatía crónica subyacente, en particular glomerulonefritis o nefropatía por reflujo (v. capítulo 11). También es una causa frecuente de muerte por uremia en sujetos con esclerodermia. La hipertensión maligna es relativamente infrecuente, apareciendo en el 1-5% de todas las personas que sufren hipertensión. En su forma pura, normalmente afecta a sujetos más jóvenes y es más frecuente en varones y sujetos de raza negra.

Patogenia. Se desconocen los motivos de este peor comportamiento de los sujetos hipertensos, pero se ha propuesto la siguiente secuencia de sucesos. El daño inicial parece ser alguna forma de daño vascular en los riñones, que podría ser consecuencia de una hipertensión benigna de larga evolución con la posible lesión de las paredes arteriolas o con una lesión inicial que podría surgir *de novo* desde una arteritis, una coagulopatía o algún trastorno que cause la exacerbación aguda de la hipertensión. En cualquier caso, el resultado es el aumento de la permeabilidad de los pequeños

vasos ante el fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas, la lesión endotelial, la muerte focal de las células de la pared vascular y el depósito de plaquetas. Todo ello provoca la aparición de *necrosis fibrinoide* en las arteriolas y pequeñas arterias, la inflamación de la íntima vascular y la trombosis intravascular. Los factores mitógenos derivados de las plaquetas (p. ej., el PDGF), del plasma y de otras células causan la hiperplasia del músculo liso de los vasos, causando la arterioesclerosis hiperplásica típica de la hipertensión maligna, con la reducción consiguiente del calibre luminal. Los riñones desarrollan una isquemia intensa. Con la afectación intensa de las arteriolas aferentes renales el sistema renina-angiotensina recibe un estímulo potente. De hecho, los *pacientes con hipertensión maligna tienen una elevación muy importante de la renina plasmática*. De esta forma se establece un ciclo autoperpetuante en el que la angiotensina II causa la vasoconstricción intrarrenal y la isquemia renal consiguiente perpetúa la secreción de renina. Otros agentes vasoconstrictores (p. ej., la endotelina) y la pérdida de vasodiladores (óxido nítrico) también contribuyen a la vasoconstricción. Las concentraciones de aldosterona están también elevadas e, indudablemente, la retención de sal contribuye a la elevación de la presión arterial. Las consecuencias de la elevación tan importante de la presión arterial en los vasos sanguíneos de todo el cuerpo se conocen como *arterioesclerosis maligna* y la consecuencia renal es la nefroesclerosis maligna.

Morfología. En el estudio macroscópico, el tamaño del riñón depende de la duración e intensidad de la enfermedad hipertensiva. Pueden aparecer pequeñas hemorragias petequiales puntiformes en la superficie cortical por la rotura de arteriolas o capilares glomerulares, dando al riñón un aspecto peculiar en «picaduras de pulga».

Dos alteraciones histológicas caracterizan a los vasos sanguíneos en la hipertensión maligna (fig. 20-40):

- **Necrosis fibrinoide de las arteriolas.** Aparece como un cambio granular eosinofílico en la pared del vaso sanguíneo, que se tiñe positivamente para fibrina y con técnicas histoquímicas o inmunofluorescentes. Este cambio representa un episodio agudo y se puede acompañar por un

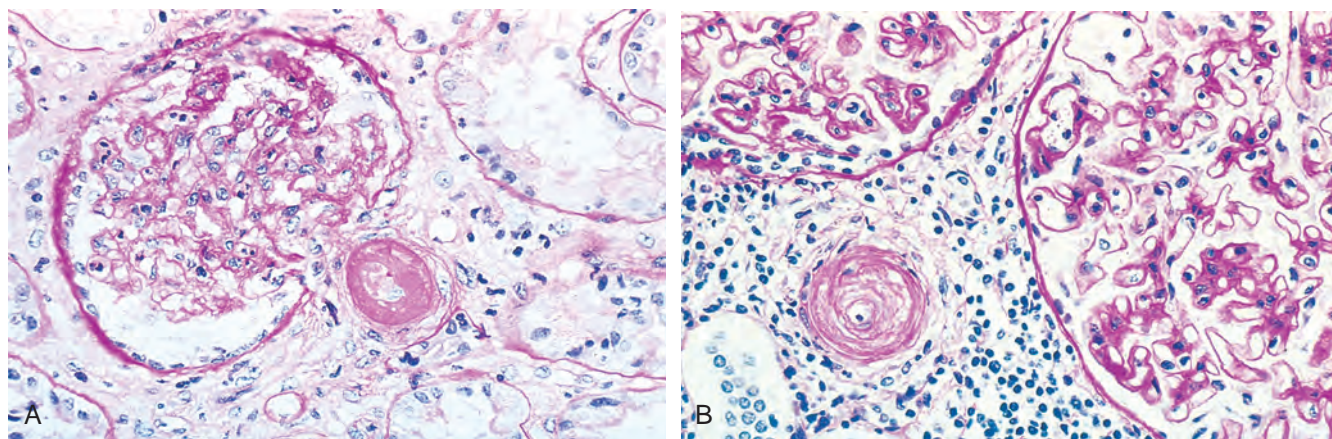


FIGURA 20-40 Hipertensión maligna. **A.** Necrosis fibrinoide de la arteriola aferente (tinción PAS). **B.** Arteriolitis hiperplásica (lesión en capas de cebolla). (Por cortesía del Dr. H. Rennke, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

infiltrado inflamatorio limitado dentro de la pared, aunque no se ve una inflamación prominente. A veces, los glomérulos se vuelven necróticos y aparecen infiltrados por neutrófilos y los capilares glomerulares pueden trombosarse.

- En las arterias y las arteriolas interlobulillares, existe un engrosamiento de la íntima causado por la proliferación de las células del músculo liso alargadas y dispuestas concéntricamente, junto a las capas finas concéntricas de colágeno y a la acumulación del material de tinción clara que parece representar acumulaciones de proteoglucanos y proteínas plasmáticas. Esta alteración se ha denominado **en capas de cebolla** por su aspecto concéntrico. La lesión, que también se denomina arteriolitis hiperplásica, se correlaciona bien con la insuficiencia renal de la hipertensión maligna. Puede haber una trombosis intraluminal superpuesta. Las lesiones arteriolas y arteriales condicionan un estrechamiento considerable de todas las luces vasculares, atrofia isquémica y, en ocasiones, infarto distal a los vasos anormales.

Características clínicas. El síndrome florido de la hipertensión maligna se caracteriza por una presión sistólica mayor de 200 mmHg y una presión diastólica mayor de 120 mmHg, papiledema, hemorragias retinianas, encefalopatía, anomalías cardiovasculares e insuficiencia renal. Más a menudo, los primeros síntomas están relacionados con el aumento de la presión intracraneal e incluyen cefalea, náuseas, vómitos y deterioro visual, en particular escotomas o manchas delante de los ojos. A veces se producen «crisis hipertensivas», caracterizadas por episodios de pérdida de conciencia o incluso convulsiones. Cuando se empieza a elevar la presión arterial, se producen proteinuria y hematuria microscópicas o a veces macroscópicas, pero sin alteraciones significativas de la función renal. No obstante, pronto se desarrolla una insuficiencia renal. El síndrome es una verdadera urgencia médica que requiere la institución de un tratamiento antihipertensivo intensivo y rápido para prevenir el desarrollo de las lesiones renales irreversibles. Antes de la introducción de los fármacos antihipertensivos actuales, la hipertensión maligna se asociaba a una tasa de mortalidad del 50% en los primeros 3 meses de aparición, cifra que ascendía hasta el 90% en el plazo de un año. Sin embargo, en estos momentos el 75% de los pacientes sobreviven 5 años y el 50% sobreviven y recuperan por completo la función renal presente antes de la crisis.

ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL

La estenosis unilateral de la arteria renal es una causa relativamente infrecuente de hipertensión, responsable del 2-5% de los casos, pero es importante porque representa una forma de hipertensión potencialmente curable con tratamiento quirúrgico. Además, en los estudios experimentales y en el hombre sobre la estenosis de la arteria renal se han obtenido datos importantes sobre los mecanismos renales de la hipertensión.

Patogenia. En los experimentos clásicos de Goldblatt et al.⁷⁸ se demostraba que la constricción de una arteria renal en perros da lugar a hipertensión y que la magnitud del efecto es proporcional en general a la intensidad de la constricción. En experimentos posteriores en ratas se confirmaron estos resultados y, con el tiempo, se demostró que el efecto hipertensivo se debe, al menos inicialmente, a la estimulación de la secreción de renina por las células del aparato juxtaglomerular y la consecuente producción del vasoconstrictor

angiotensina II. Una gran proporción de sujetos con hipertensión renovascular tiene concentraciones elevadas de renina en plasma o en la vena renal y casi todos los casos muestran una reducción de la presión arterial cuando reciben fármacos que bloquean la actividad de angiotensina II. Además, la hipersecreción renal unilateral de renina se puede normalizar después de la revascularización renal, normalmente con el descenso consiguiente de la presión arterial. No obstante, otros factores contribuyen al mantenimiento de la hipertensión renovascular después de que se inicia el sistema renina-angiotensina, incluida la *retención de sodio* y, posiblemente, la endotelina y la pérdida del óxido nítrico.

Morfología. La causa más frecuente de estenosis de la arteria renal (70% de los casos) es la oclusión por una placa aterosclerótica del origen de la arteria renal. Esta lesión se produce con mayor frecuencia en varones y su incidencia aumenta con la edad y en presencia de diabetes mellitus. La placa tiene una estructura concéntrica y es frecuente la presencia de un trombo superpuesto.

El segundo tipo de lesión que provoca la estenosis se llama **displasia fibromuscular** de la arteria renal. Se trata de un grupo heterogéneo de lesiones que se caracterizan por un engrosamiento fibroso o fibromuscular y que pueden afectar a la íntima, la media o la adventicia de la arteria. A su vez, estas lesiones se clasifican según la hiperplasia se localice en la íntima, la media o la adventicia y el tipo más frecuente con diferencia es el segundo (fig. 20-41). Las estenosis, en su conjunto, son más frecuentes en mujeres y tienden a aparecer en grupos de menor edad (es decir, entre los 20 y 30 años). Las lesiones pueden consistir en una única constricción bien definida o en una serie de estrechamientos, normalmente en la porción media o distal de la arteria renal. También pueden afectarse las ramas segmentarias y pueden ser unilaterales.

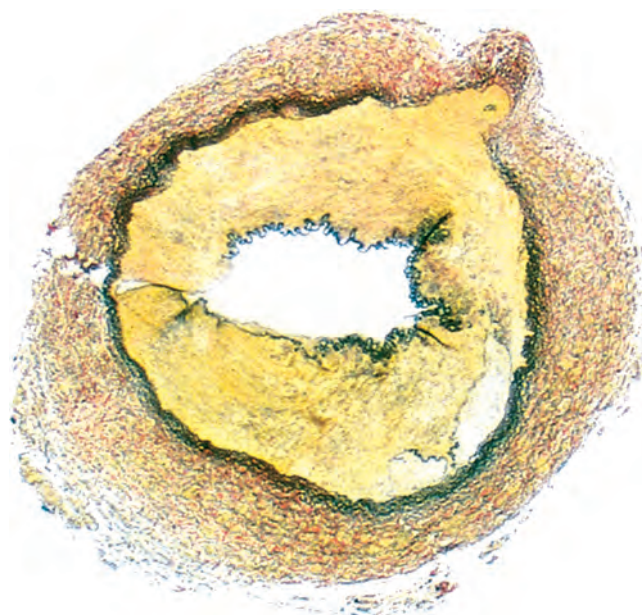


FIGURA 20-41 Displasia fibromuscular de la arteria renal, lesión en la media (tinción para tejido elástico). La media muestra un importante engrosamiento fibroso y la luz está estenosada. (Por cortesía del Dr. Seymour Rosen, Beth Israel Hospital, Boston, MA.)

El riñón isquémico tiene normalmente un menor tamaño y muestra signos de atrofia isquémica difusa con glomérulos superpoblados, túbulos atróficos, fibrosis intersticial e infiltrados inflamatorios focales. Las arteriolas del riñón isquémico están protegidas de los efectos de la presión arterial elevada, por lo que sólo muestran una arterioesclerosis leve. Por el contrario, el riñón contralateral no isquémico puede mostrar una arterioesclerosis más grave, dependiendo de la intensidad de la hipertensión.

Características clínicas. Algunas características distintivas indican la presencia de estenosis de la arteria renal y, en general, esos pacientes se parecen a los que tienen hipertensión esencial. En ocasiones puede oírse un soplo en la auscultación de los riñones afectados. El incremento de la renina plasmática o renal, la respuesta a un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, las cicatrices renales y la pielografía intravenosa facilitan el diagnóstico, pero la arteriografía es necesaria para localizar la lesión estenótica. La tasa de curación después de la cirugía es del 70-80% en los casos bien seleccionados.

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

Tal como se describe en el capítulo 14, *este grupo de trastornos se caracterizan clínicamente por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y (en muchos casos) insuficiencia renal, y morfológicamente por lesiones trombóticas en capilares y arteriolas en varios lechos tisulares, incluidos los del riñón* (fig. 20-42).^{79,80} Los esquistocitos (eritrocitos fragmentados) en los frotis de sangre periférica aportan un dato importante para el diagnóstico. A diferencia de la CID, esos trastornos se asocian en general a tiempos de coagulación normal y a unos valores de los productos de degradación de la fibrina normales o sólo ligeramente elevados.

La clasificación de esos trastornos se ha complicado por el hecho de que las dos formas principales, el síndrome hemolítico-urémico (SHU) y la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT), muestran una superposición considerable de su cuadro clínico.^{80,81} No obstante, ahora es evidente que la categoría de SHU/PTT comprende varias entidades con causas, historia natural y abordajes terapéuticos diferentes. Por tanto, clasificaremos esos trastornos conforme a nuestros conocimientos actuales sobre sus causas o asociaciones, de la siguiente forma:

1. **SHU típico** (sinónimos: *epidémico, clásico, con diarrea*), asociado con mayor frecuencia al consumo de alimentos contaminados por bacterias productoras de toxinas de tipo Shiga
2. **SHU atípico** (sinónimos: *no epidémico, sin diarrea*), asociado a:
 - a. Mutaciones hereditarias de las proteínas reguladoras del complemento
 - b. Diversas causas adquiridas de lesión endotelial, como son: anticuerpos antifosfolípidicos, complicaciones del embarazo y anticonceptivos orales, nefropatías vasculares como la esclerodermia y la hipertensión, fármacos quimioterápicos e **inmunosupresores y radiación**
3. **PTT**, que a menudo se asocia a deficiencias congénitas o adquiridas de ADAMTS13, una metaloproteasa plasmática que regula la función del factor Von Willebrand (FvW)

Patogenia. Dentro de las microangiopatías trombóticas dominan dos factores patogénicos desencadenantes: *lesión endotelial y activación y agregación de las plaquetas*. Como comentaremos, la lesión

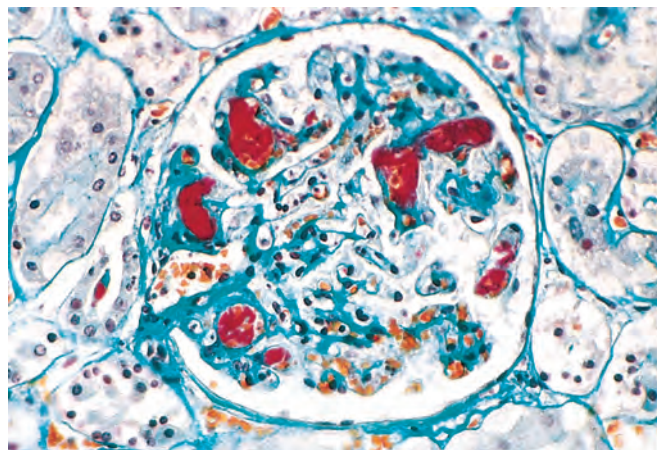


FIGURA 20-42 Tinción para fibrina que muestra trombos de plaquetas-fibrina (rojo) en los capilares glomerulares, característicos de los trastornos trombóticos microangiopáticos.

endotelial parece ser la causa principal del SHU, mientras que la activación plaquetaria puede ser el acontecimiento causante de la PTT.

Lesión endotelial. En el SHU típico (epidémico, clásico, con diarrea), el desencadenante de la lesión y activación endotelial es una toxina tipo Shiga, mientras que en las formas hereditarias del SHU atípico la causa de la lesión endotelial parece ser la activación excesiva e inapropiada del complemento. Otros muchos trastornos patológicos y exposiciones pueden precipitar un cuadro similar al SHU, presumiblemente también lesionando el endotelio. La lesión endotelial en el SHU parece causar la activación plaquetaria y la trombosis en los lechos microvasculares. Según algunos indicios, el descenso de la producción endotelial de prostaglandina I_2 y de NO (ambos inhibidores de la agregación plaquetaria) contribuye a la trombosis. La reducción de esos dos factores y el aumento de la producción de endotelina derivada del endotelio también favorecen la vasoconstricción, exacerbando la hipoperfusión tisular. Finalmente, las moléculas de adhesión expresadas en el endotelio lesionado dan lugar al reclutamiento de los leucocitos, que también contribuye a la trombosis, como se describe en el capítulo 4.

Agregación plaquetaria. Al contrario que en el SHU, en la PTT el episodio desencadenante parece ser la agregación plaquetaria inducida por multímeros muy grandes de FvW que se acumulan por la deficiencia de ADAMTS13, una proteasa plasmática que escinde los multímeros de FvW en otros de tamaños más pequeños. La deficiencia de ADAMTS13 se debe a autoanticuerpos que inhiben su función, aunque con menor frecuencia se describe una forma remitente recidivante crónica de PTT que se asocia a deficiencias hereditarias de ADAMTS13. Los multímeros muy grandes de FvW pueden unirse a las glucoproteínas de la superficie de las plaquetas y éstas se activan espontáneamente, lo que sería una explicación fisiopatológica de los microtrombos que se observan en los lechos vasculares.^{80,82}

Sea cual sea el factor desencadenante, la disfunción tisular de todas las formas de SHU/PTT parece ser consecuencia de la formación de microtrombos, *obstrucción vascular* e isquemia tisular. En primer lugar, describiremos los distintos subtipos de SHU/PTT y después volveremos a las características morfológicas que son comunes a todos ellos.

Síndrome hemolítico-urémico típico (epidémico, clásico, con diarrea). Es la forma mejor conocida de SHU. La mayoría de los

casos se presentan después de una infección intestinal por cepas de *E. coli* (la más frecuente es la O157:H7) que producen toxinas tipo Shiga,⁸³ así llamada porque se parece a las que elabora *Shigella dysenteriae* (v. capítulo 17). Los estudios epidémicos han descrito varios orígenes, principalmente el consumo de carne picada contaminada (como en las hamburguesas), pero también en el agua potable, la leche cruda y la transmisión de persona a persona. No obstante, la mayoría de los casos de SHU típico causados por *E. coli* son esporádicos. Con menor frecuencia, las infecciones por otros agentes, como *Shigella dysenteriae*, pueden dar lugar a un cuadro clínico similar.

El SHU típico se puede producir en adultos, en particular en ancianos, pero afecta preferentemente a niños en los cuales es una de las causas principales de insuficiencia renal aguda. Después de un pródromo de tipo gripal o de síntomas diarreicos se presentan manifestaciones hemorrágicas de inicio súbito (especialmente hematemesis y melenas), oliguria y hematuria intensas, asociadas a una anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y (en algunos pacientes) cambios neurológicos prominentes. Se detecta hipertensión en la mitad de los casos.

La toxina de tipo Shiga lesiona las células endoteliales, aumentando la expresión de las moléculas de adhesión a los leucocitos y la endotelina y disminuyendo la producción de óxido nítrico; en presencia de citocinas, como el TNF, también induce la apoptosis endotelial. Esas alteraciones provocan la activación plaquetaria y causan vasoconstricción, dando lugar a la microangiopatía característica. También existen indicios de que las toxinas tipo Shiga se unen a las plaquetas y las activan directamente.

El tratamiento correcto mediante diálisis de la insuficiencia renal en el SHU típico, consigue que la mayoría de los pacientes recuperen su función renal normal en cuestión de semanas. Sin embargo, y debido al daño renal subyacente, la evolución a largo plazo (15-25 años) es más reservada. En un estudio, sólo 10 de 25 pacientes con SHU epidémico previo tenían una función renal normal y 7 tenían una nefropatía crónica.

Síndrome hemolítico-urémico atípico (no epidémico, sin diarrea). El SHU atípico se presenta principalmente en adultos en varias circunstancias. Más de la mitad de los casos afectados tienen una deficiencia hereditaria de las proteínas reguladoras del complemento, principalmente del factor H, que normalmente degradan la convertasa C3 de la vía alternativa y protege a las células de los daños producidos por la activación incontrolada del complemento (v. capítulo 2).⁸² Un número menor de pacientes tiene mutaciones en otras dos proteínas que regulan el complemento, el factor I del complemento y el factor CD46 (proteína del cofactor de membrana). Los pacientes con mutaciones genéticas de las proteínas reguladoras del complemento desarrollan el SHU a cualquier edad. Apenas la mitad de los sujetos afectados sigue una evolución marcada por múltiples recidivas y por la progresión a la nefropatía terminal. Como las deficiencias de los factores reguladores del complemento persisten durante toda la vida, es un misterio por qué se retrasa el inicio del SHU. Se sospecha de la existencia de otros cofactores desconocidos que desencadenen el desarrollo del SHU.

Existen otros trastornos o exposiciones asociados a las formas atípicas del SHU, como son:

1. El *síndrome antifosfolípido*, primario o secundario al LES (anticogulante lúpico). El síndrome se describe con más detalle en el capítulo 4. En esta situación, la microangiopatía tiende a seguir una evolución crónica.
2. Complicaciones del embarazo o posparto. La denominada *insuficiencia renal posparto* es una forma de SHU que se presenta

normalmente después de un embarazo sin incidentes, entre 1 día y varios meses después del parto. La afección tiene un grave pronóstico, si bien los casos más leves pueden recuperarse.

3. *Vasculopatías que afectan al riñón*, como la esclerosis sistémica y la hipertensión maligna.
4. Fármacos quimioterápicos e inmunosupresores, como mitomicina, ciclosporina, cisplatino y gemcitabina.
5. Irradiación del riñón.

Los pacientes con un SHU atípico no evolucionan tan bien como los que tienen un SHU típico, en gran parte porque las afecciones subyacentes pueden ser crónicas y difíciles de tratar.⁸⁰ Como en el SHU típico, algunos pacientes tienen síntomas neurológicos. La enfermedad en esos pacientes se puede distinguir de la PTT por la presencia de concentraciones normales de ADAMTS13 en plasma (v. más adelante).

Púrpura trombocitopénica trombótica. La PTT se manifiesta por estas cinco características: fiebre, síntomas neurológicos, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal.⁸⁰ Como ya se ha comentado, normalmente se debe a anticuerpos (autoinmunitaria o inducida por fármacos) o defectos genéticos que provocan alteraciones funcionales de ADAMTS13.⁸² La causa más frecuente de la actividad deficiente de ADAMTS13 es la presencia de autoanticuerpos inhibidores; la mayoría de los sujetos que tienen estos anticuerpos son mujeres. Con independencia de la causa, la mayoría de los pacientes se presentan en la edad adulta antes de los 40 años.

En la PTT, la afectación del sistema nervioso central es la característica dominante, mientras que la afectación renal se presenta sólo en el 50% de los casos. Los signos clínicos dependen de la distribución de los microtrombos, que se encuentran en las arteriolas de todo el cuerpo. Sin tratamiento, la enfermedad era mortal en su época, pero en los casos que tienen autoanticuerpos las transfusiones de intercambio y el tratamiento inmunosupresor han reducido la mortalidad a menos del 50%. Como en el SHU asociado a las deficiencias hereditarias de proteínas reguladoras del complemento, se desconoce por qué los sujetos con una deficiencia genética de ADAMTS13, presente durante toda su vida, se presentan en la edad adulta. Estos pacientes tienden a seguir una evolución remitente y recidivante.

Morfología. Los signos morfológicos de las distintas formas de SHU/PTT muestran una superposición considerable y, por tanto, varían más por su cronicidad que por su causa. En la enfermedad aguda activa del riñón se puede ver necrosis cortical parcheada o difusa (que se describe más adelante) y ptequias subcapsulares. En el estudio microscópico, los capilares glomerulares están ocluidos por trombos compuestos de agregados de plaquetas y, en menor grado, por fibrina. Las paredes capilares están engrosadas debido a la inflamación endotelial y a los depósitos subendoteliales de restos celulares y fibrina. La alteración de la matriz mesangial y las lesiones de las células mesangiales provocan una mesangiólisis. Las arterias y arteriolas interlobulillares a menudo muestran necrosis fibrinoide de la pared y trombos oclusivos. La enfermedad crónica sólo afecta a pacientes con SHU atípico o PTT y tiene características que derivan de la lesión mantenida y de los intentos de curación. La corteza renal revela grados variables de cicatrización. Con el microscopio óptico, los glomérulos son levemente hiperplásicos y tienen un engrosamiento importante de las paredes capilares asociadas al desdoblamiento o reduplicación

de la membrana basal (lo que se conoce como doble contorno o vía de tren). Las paredes de las arterias y arteriolas a menudo muestran un mayor número de capas de células y tejido conjuntivo (imagen «en capas de cebolla») que estrechan la luz del vaso. Esos cambios provocan una hipoperfusión persistente con atrofia isquémica del parénquima, que se manifiesta clínicamente como insuficiencia renal e hipertensión.

OTROS PROBLEMAS VASCULARES

Nefropatía isquémica aterosclerótica

Hemos visto que la estenosis aterosclerótica unilateral de la arteria renal puede provocar hipertensión. La *nefropatía arterial bilateral*, que se diagnostica definitivamente con una arteriografía, ahora parece ser una causa bastante frecuente de isquemia crónica con insuficiencia renal en sujetos mayores, a veces en ausencia de hipertensión.⁸⁴⁻⁸⁵ La importancia de reconocer este problema radica en que la revascularización quirúrgica es favorable para revertir un nuevo deterioro de la función renal.

Nefropatía ateroembólica

La embolización de fragmentos de placas ateromatosas desde la aorta o la arteria renal hacia los vasos renales intraparenquimatosos se produce en los ancianos con una aterosclerosis importante, especialmente después de una cirugía sobre la aorta abdominal, una aortografía o una canulación intraaórtica. Esos émbolos se reconocen en la luz y las paredes de las arterias arciformes e interlobulillares por su contenido de cristales de colesterol, que aparecen a modo de hendiduras con forma romboidea (fig. 20-43). Las consecuencias clínicas de la ateroembolia varían según el número de émbolos y el estado preexistente de la función renal. Con frecuencia carecen de significado funcional, pero puede desarrollarse una insuficiencia renal aguda en ancianos cuando la función renal ya está comprometida, principalmente después de la cirugía abdominal de aneurismas ateroscleróticos.

Nefropatía de la enfermedad falciforme

La enfermedad (homocigótica) o el rasgo (heterocigótica) falciforme provocan varias alteraciones de la morfología y la función renal,

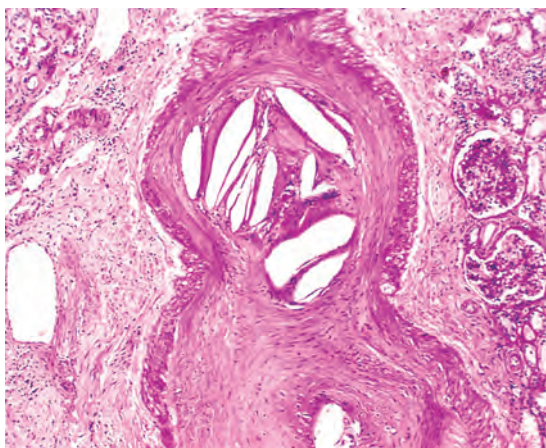


FIGURA 20-43 Ateroembolia con las hendiduras típicas de colesterol en una arteria interlobulillar.



FIGURA 20-44 Necrosis cortical difusa. Las áreas pálidas de necrosis isquémicas están confinadas en la corteza y las columnas de Bertin.

algunas de las cuales se traducen en anomalías clínicamente significativas. Las distintas manifestaciones reciben el nombre conjunto de *nefropatía falciforme*.

Las anomalías clínicas y funcionales más frecuentes son la *hematuria* y la *disminución de la capacidad de concentración* (hipostenuria), atribuidas principalmente a la aceleración de la formación de células falciformes en el medio hipóxico hipertónico de la médula renal. La hiperosmolaridad deshidrata los eritrocitos y aumenta la concentración intracelular de la HbS, lo que explicaría por qué incluso los sujetos con rasgo falciforme están afectados. La *necrosis papilar* parcheada se puede ver tanto en los homocigotos como en los heterocigotos, a veces asociada a cicatrices corticales. La *proteinuria* también es frecuente en la enfermedad falciforme y se presenta en el 30% de los pacientes. Normalmente es leve o moderada, pero en ocasiones se desarrolla un síndrome nefrótico claro asociado a lesiones glomerulares esclerosantes.

Necrosis cortical difusa

Se trata de una afección infrecuente que aparece con mayor frecuencia después de una urgencia obstétrica, como el desprendimiento de placenta (separación prematura de la placenta), shock séptico o cirugía extensa. Cuando es bilateral y simétrica, resulta mortal si no se realiza tratamiento de soporte. La destrucción cortical muestra características de necrosis isquémica. En la mayoría de los casos se ven microtrombos glomerulares y arteriolares, que contribuyen claramente a la necrosis y al daño renal. Las características morfológicas se superponen considerablemente a una microangiopatía trombótica y coagulación intravascular diseminada, pero se desconoce la secuencia patogénica de los acontecimientos que desembocan en esta lesión.

Morfología. Las alteraciones macroscópicas de la necrosis isquémica masiva están claramente limitadas a la corteza (fig. 20-44). El aspecto histológico es el de un infarto isquémico agudo. Las lesiones pueden ser parcheadas, con áreas de necrosis coagulativa y una corteza aparentemente mejor conservada. La trombosis intravascular e intraglomerular puede ser prominente, pero normalmente es focal, en ocasiones con necrosis aguda de pequeñas arteriolas y capilares. Se producen hemorragias en los glomérulos, junto a la formación de tapones de fibrina en los capilares glomerulares.

La necrosis cortical aguda masiva es un cuadro grave, ya que causa una anuria súbita que culmina de forma brusca en el fallecimiento por uremia. Los casos de afectación unilateral o parcheada son compatibles con la supervivencia.

Infartos renales

Los riñones son los lugares favoritos para el desarrollo de infartos. A esta predisposición contribuye el importante flujo sanguíneo que se dirige hacia los riñones (una cuarta parte del gasto cardíaco), pero probablemente más importante es la naturaleza «terminal» del aporte sanguíneo arterial y la circulación colateral extremadamente limitada procedente de localizaciones extrarrenales (esencialmente, pequeños vasos sanguíneos que penetran desde la cápsula renal). Aunque la trombosis de la aterosclerosis avanzada y la vasculitis aguda de la poliarteritis nudosa pueden ocluir las arterias, la mayoría de los infartos se deben a embolias. Una de las fuentes principales de estos émbolos son los trombos murales de la aurícula y el ventrículo izquierdos, como resultado de un infarto de miocardio. La endocarditis con vegetaciones, los aneurismas aórticos y la aterosclerosis aórtica son fuentes menos frecuentes de émbolos.

Morfología. Debido a la estructura terminal del aporte arterial, la mayoría de los infartos renales se corresponden con la variedad anémica «blanca». Pueden ser lesiones solitarias o ser múltiples y bilaterales. En 24 h los infartos se ven como áreas claramente delimitadas, de un color pálido blanco o amarillo, y pueden contener pequeños focos irregulares de cambios de coloración hemorrágicos. Normalmente se encuentran rodeados por una zona de hiperemia intensa.

Al corte, esos infartos tienen forma de cuña con la base contra la superficie cortical y el vértice hacia la médula. Pueden tener un borde estrecho de tejido subcortical que se ha conservado gracias a la circulación colateral capsular. Con el tiempo, esas áreas de necrosis isquémica aguda sufren una cicatrización fibrosa progresiva que da lugar a la aparición de cicatrices deprimidas, pálidas, de color blanco grisáceo, que adoptan una forma de V en el corte. Los cambios histológicos del infarto renal son los de una necrosis isquémica coagulativa, que se describe en el capítulo 1.

Muchos infartos renales son clínicamente silentes. A veces se nota dolor a la palpación localizado en el ángulo costovertebral, asociado a la aparición de eritrocitos en la orina. Los infartos de gran tamaño que afectan a un riñón probablemente se asocian a la estenosis de la arteria renal o de una de sus ramas principales, lo que, a su vez, puede causar hipertensión.

Malformaciones congénitas

El 10% de todas las personas nacen con malformaciones del aparato urinario que podrían llegar a ser significativas. Las displasias e hipoplasias renales son causa del 20% de las insuficiencias renales crónicas en niños.

La nefropatía congénita puede ser hereditaria, pero más a menudo es el resultado del desarrollo de un defecto adquirido que surge durante la gestación. Como se comentó en el capítulo 10, los defectos genéticos implicados en su desarrollo, como los genes relacionados con el tumor de Wilms, causan anomalías urogenitales. Como norma,

las anomalías del desarrollo afectan a los componentes estructurales del riñón y vías urinarias, causando síndromes que, en inglés, se denominan CAKUT (anomalías congénitas del riñón y vías urinarias). No obstante, las anomalías genéticas también causan defectos enzimáticos o metabólicos del transporte tubular, como cistinuria y acidosis tubular renal. En este caso nos limitaremos a comentar las anomalías estructurales que afectan principalmente al riñón. Todas ellas son infrecuentes, excepto el riñón en herradura. Las malformaciones de las vías urinarias bajas se comentan en el capítulo 21.

Agenesia renal. La agenesia bilateral, que es incompatible con la vida, se encuentra normalmente en fetos muertos. Se asocia a muchos otros trastornos congénitos (p. ej., defectos de las extremidades o pulmones hipoplásicos) y provoca la muerte precoz. La agenesia unilateral es una anomalía infrecuente que es compatible con la vida normal si no existen otras alteraciones. El riñón opuesto está normalmente aumentado de tamaño como consecuencia de la hipertrofia compensadora. Algunos pacientes desarrollan finalmente esclerosis glomerular progresiva en el otro riñón como consecuencia de cambios adaptativos en las nefronas hipertrofiadas, que se comenta antes en este capítulo, y con el tiempo evoluciona a una nefropatía crónica.

Hipoplasia. La hipoplasia renal se refiere al fracaso del desarrollo de los riñones hasta su tamaño normal. Esta anomalía puede ser bilateral, dando lugar a una insuficiencia renal en la primera infancia, pero es más frecuente como defecto unilateral. La hipoplasia renal verdadera es muy rara. La mayoría de los casos descritos representan la cicatrización adquirida debida a enfermedades vasculares, infecciosas o parenquimatosas de otro tipo, más que un fracaso del desarrollo. La distinción entre los riñones atróficos congénitos y adquiridos puede ser imposible, pero un *riñón verdaderamente hipoplásico no muestra cicatrices y tiene un menor número de lóbulos renales y pirámides*, normalmente seis o menos. En una forma de riñón hipoplásico, la *oligomeganefronia*, el riñón es pequeño, con menos nefronas muy hipertrofiadas.

Riñones ectópicos. El desarrollo del metanefros definitivo puede tener lugar en focos ectópicos, normalmente en niveles anormalmente bajos. Esos riñones se apoyan inmediatamente por encima del borde de la pelvis o incluso a veces dentro de ella. Su tamaño es normal o algo pequeño, pero no presentan más alteraciones reseñables. Debido a su posición anormal, el acodamiento o tortuosidades de los uréteres causan una cierta obstrucción al flujo urinario, lo que predispone a sufrir infecciones bacterianas.

Riñones en herradura. La fusión de los polos superior o inferior de los riñones produce una estructura en forma de herradura continua atravesando la línea media por delante de los grandes vasos. Esta anomalía anatómica es frecuente y se detecta en 1 de cada 500-1.000 autopsias. El 90% de estos riñones se fusionan en el polo inferior y el 10% lo hace en el polo superior.

DISPLASIA RENAL MULTIQÚSTICA

Este trastorno esporádico se debe a una anomalía de la diferenciación metanéfrica *que se caracteriza histológicamente por la persistencia en el riñón de estructuras anormales (cartílagos, mesénquima indiferenciado y túbulo colectores inmaduros) y por una organización lobulillar anormal*. La mayoría de los casos se asocian a obstrucción ureteropélvica, agenesia ureteral o atresia y otras anomalías de vías urinarias bajas.

La displasia puede ser unilateral o bilateral y casi siempre es quística. El riñón está normalmente aumentado de tamaño, muy irregular y multiquístico (fig. 20-45A). Los quistes tienen tamaños variables, desde estructuras microscópicas hasta varios centímetros de diámetro. En el estudio histológico están revestidos por epitelio aplanado. Aunque existen nefronas normales, muchos tienen túbulo colectores

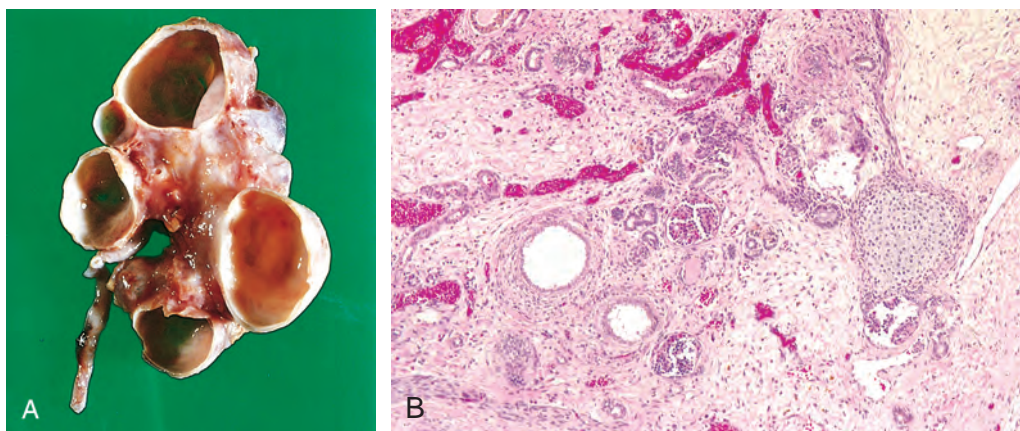


FIGURA 20-45 Displasia renal multiquistica. **A.** Aspecto macroscópico. **B.** Corte histológico que muestra la arquitectura desorganizada, túbulos dilatados con manguitos de estroma primitivo y un islote de cartilago (tinción con H-E). (**A**, por cortesía del Dr. D. Schofield, Children's Hospital, Los Angeles, CA; **B**, por cortesía de la Dra. Laura Finn, Children's Hospital, Seattle, WA.)

inmaduros. El cuadro histológico característico corresponde a *islotes de mesenquima indiferenciado, a menudo con cartilago y túbulos colectores inmaduros* (fig. 20-45B).

Cuando es unilateral, la displasia se descubre por la aparición de una masa en el flanco que es motivo de exploración quirúrgica y nefrectomía. La función del otro riñón es normal y el pronóstico es excelente después de la extirpación quirúrgica del riñón afectado. En la displasia renal multiquistica bilateral se acaba desarrollando una insuficiencia renal.

Nefropatías quísticas

Las nefropatías quísticas son heterogéneas y comprenden trastornos hereditarios, del desarrollo y adquiridos. Como grupo, son importantes por varios motivos: 1) son razonablemente frecuentes, y a menudo plantean problemas diagnósticos importantes para los médicos, radiólogos y anatomopatólogos; 2) algunas de sus formas, como la nefropatía poliquística, son causas mayores de nefropatía crónica, y 3) se pueden confundir con tumores malignos. Una clasificación útil de los quistes renales es la siguiente:⁸⁶

1. Displasia renal multiquistica
2. Nefropatía poliquística
 - a. Enfermedad poliquística autosómica dominante (del adulto)
 - b. Enfermedad poliquística autosómica recesiva (de la infancia)
3. Enfermedad quística medular
 - a. Riñón esponjoso medular
 - b. Nefronoptosis
4. Enfermedad quística adquirida (asociada a diálisis)
5. Quistes renales localizados (simples)
6. Quistes renales en los síndromes de malformación hereditaria (p. ej., esclerosis tuberosa)
7. Enfermedad glomeruloquistica
8. Quistes renales extraparenquimatosos (quistes pielocaliciales, quistes linfagíticos hiliares)

Sólo comentaremos las más importantes de las enfermedades quísticas. En la tabla 20-11 se resumen las características de las principales enfermedades quísticas renales.







NEFROPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE (DEL ADULTO)

*La nefropatía poliquística autosómica dominante (del adulto) (NPAD) es un trastorno hereditario que se caracteriza por múltiples quistes expansivos de ambos riñones que, finalmente, destruirán el parénquima renal y causarán insuficiencia renal.*⁸⁷ Es frecuente, afecta a 1 de cada 400-1.000 nacidos vivos y es responsable del 5-10% de los casos de insuficiencia renal crónica que requieren trasplante o diálisis. El patrón de herencia es autosómico dominante, con alta penetrancia. A pesar de la herencia autosómica dominante, como se describe más adelante, la manifestación de la enfermedad requiere la mutación de ambos alelos de ambos genes PKD. La enfermedad es universalmente bilateral. Los casos unilaterales descritos representan una displasia multiquistica. Los quistes afectan inicialmente sólo a porciones de las nefronas, por lo que la función renal se conserva hasta la cuarta o quinta décadas de la vida. La NPAD es un trastorno genéticamente heterogéneo. En estudios de familiares se demuestra que la enfermedad se debe a mutaciones en los genes situados en el cromosoma 16p13.³ (*PKD1*) y 4q21 (*PICD2*) y en los casos raros familiares no relacionados se indica la presencia de al menos otro gen más asociado con esta enfermedad. Las mutaciones del gen *PKD1* justifican el 85% de los casos (la mayor parte del resto está relacionado con el gen *PKD2*) y se asocian a una enfermedad más grave, una nefropatía terminal o muerte con una media de 53 años comparado con 69 años en las mutaciones *PKD2*.⁸⁸ En cuanto a las mutaciones *PKD1*, la probabilidad de desarrollar insuficiencia renal es inferior al 5% a los 40 años de edad, y puede llegar a superar el 35% a los 50 años, el 70% a los 60 años y el 95% a los 70 años de edad. Los datos correspondientes a la mutación *PKD2* son menos del 5% a los 50 años de edad, en torno al 15% a los 60 años y el 45% a los 70 años de edad.^{87,90} Aunque el principal proceso patológico tiene lugar en los riñones, la nefropatía poliquística del adulto es una enfermedad sistémica en la que los quistes y otras anomalías también surgen en otros órganos (como se comenta más adelante).

Genética y patogenia. Se ha descrito una amplia variedad de mutaciones diferentes de los genes *PKD1* y *PKD2* y esta heterogeneidad alélica ha complicado el diagnóstico genético de este trastorno.

- El gen *PKD1* codifica una proteína integral de membrana de gran tamaño (460 kD) denominada *policistina 1*, que tiene una

TABLA 20-11 Resumen de las enfermedades renales quísticas

	Herencia	Características anatomopatológicas	Características clínicas y complicaciones	Evolución más frecuente	Representación esquemática
Nefropatía poliquística del adulto	Autosómica dominante	Riñones multiquísticos grandes, quistes hepáticos, aneurismas saculares	Hematuria, dolor en el flanco, infección de vías urinarias, litiasis renal, hipertensión	Insuficiencia renal crónica, a partir de los 40-60 años	
Nefropatía poliquística de la infancia	Autosómica recesiva	Riñones quísticos aumentados de tamaño en el nacimiento	Fibrosis hepática	Variable, muerte en la lactancia o infancia	
Riñón esponjoso medular	Ninguna	Quistes medulares en la urografía excretora	Hematuria, infección de vías urinarias, litiasis renal recurrente	Benigna	
Nefronoptosis juvenil familiar	Autosómica recesiva	Quistes corticomedulares, disminución del volumen de los riñones	Pérdida de sal, poliuria, retraso del crecimiento, anemia	Insuficiencia renal progresiva de comienzo en la infancia	
Enfermedad quística medular de inicio en el adulto	Autosómica dominante	Quistes corticomedulares, disminución del volumen de los riñones	Pérdida de sal, poliuria	Insuficiencia renal crónica de comienzo en la edad adulta	
Quistes simples	Ninguna	Quistes simples o múltiples en riñones de tamaño normal	Hematuria microscópica	Benigna	
Enfermedad renal quística adquirida	Ninguna	Degeneración quística en una nefropatía terminal	Hemorragia, eritrocitosis, neoplasia	Dependencia de la diálisis	

gran región extracelular, múltiples dominios transmembrana y una cola citoplasmática corta.⁹⁰ Se ha localizado en las células epiteliales tubulares, en particular las que revisten la nefrona distal. En estos momentos se desconoce su función precisa, pero contiene dominios que afectan normalmente a las interacciones entre células y entre células y matriz.

- El producto del gen *PKD2* *policistina 2* es una proteína integral de membrana.⁹⁰ Se ha localizado en todos los segmentos de los túbulos renales y también se expresa en muchos tejidos extrarrenales. La *policistina 2* funciona como un canal de cationes permeable al Ca^{2+} y uno de los defectos básicos de la NPAD es la alteración de la regulación de las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} .

Se desconoce la patogenia de la enfermedad poliquística, pero se cree que la base el complejo cilios-centrosoma de las células epiteliales tubulares tiene un papel esencial (fig. 20-46).⁹¹⁻⁹³ Cada célula epitelial del riñón contiene un único cilio primario no móvil, un orgánulo piloso de 2-3 μm de longitud que se proyecta hacia la luz tubular desde la superficie apical de las células tubulares. El cilio está compuesto por microtúbulos y se origina en un cuerpo basal derivado del centriolo, al que se une. Los cilios forman parte de un sistema de orgánulos y estructuras celulares que detectan las señales mecánicas. Se cree que los cilios apicales funcionan en el túbulo renal como mecanosensores que vigilan los cambios del flujo de líquido y el estrés de movimiento, mientras que los complejos de unión intercelular controlan las fuerzas entre las células y las adherencias focales detectan la unión con las matrices extracelulares. En respuesta a señales externas, esos sensores regulan el flujo iónico (los cilios

pueden inducir el flujo de Ca^{2+} en los cultivos de células epiteliales renales) y la conducta celular, incluida la polaridad y proliferación celular. La hipótesis de que los defectos de la detección mecánica, la entrada de Ca^{2+} y la transducción de la señal son los mecanismos que subyacen en la formación de los quistes se apoya en varias observaciones.

- Tanto la *policistina 1* como la *policistina 2* están localizadas en el cilio primario.^{91,93} Otros genes que han mutado en las enfermedades quísticas (como los genes *NPHP* que se describen más adelante) codifican proteínas que también se localizan en los cilios o cuerpos basales.
- Con los genes inactivados del gen *PKD1* en un organismo modelo (el gusano *C. elegans*) aparece una anomalía ciliar con formación de quistes.⁹²
- Las células tubulares obtenidas en ratones con delección del gen *PKD1* (que causa mortalidad embrionaria en esta especie) tienen una arquitectura ciliar normal, pero no presentan el flujo inducido por el flujo de Ca^{2+} que se produce en las células tubulares normales.⁹²

La *policistina 1* y *policistina 2* pueden formar un complejo de proteínas que actúan regulando el Ca^{2+} intracelular en respuesta al flujo de líquido, quizás porque el líquido que se desplaza a través de los túbulos renales causa la angulación ciliar que abre los canales de Ca^{2+} .^{91,93} La mutación de cualquiera de los genes *PKD* provocaría la pérdida del complejo *policistina* o la formación de un complejo aberrante. La alteración consiguiente de la actividad normal de *policistina* provoca cambios en la concentración intracelular de Ca^{2+} y, dado el efecto de segundo mensajero de Ca^{2+} , cambios en

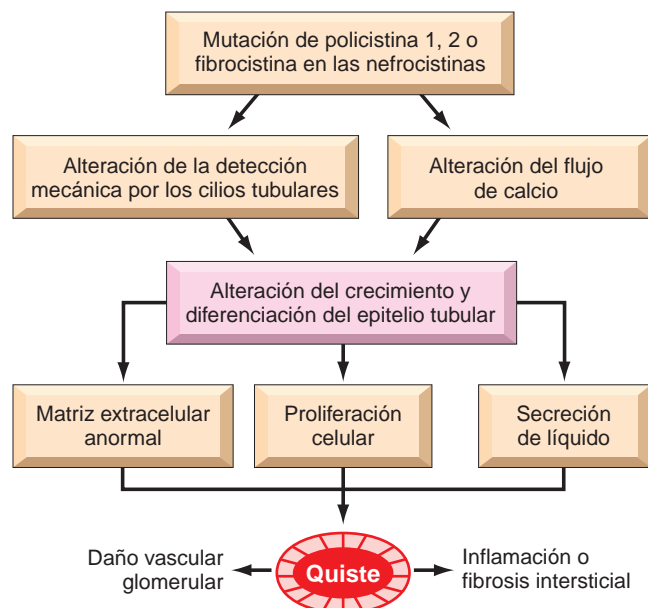


FIGURA 20-46 Posibles mecanismos de formación de quistes en la nefropatía poliquística (v. texto).

la proliferación celular, niveles basales de apoptosis, interacciones con la MEC y función secretora de los epitelios que, en conjunto, justifican las características propias de la NPAD. La interacción de los productos de los genes *PKD1* y *PKD2* parece ser responsable de un fenotipo similar en la enfermedad inducida por mutaciones en cualquiera de los dos genes.⁹¹ El incremento del número de células debido a su proliferación anormal y el aumento de volumen del líquido intraluminal causado por la secreción anormal de las células epiteliales que recubren los quistes dan lugar al aumento de tamaño progresivo de los mismos. Además, los líquidos del quiste contienen mediadores derivados de las células epiteliales, que potencian la secreción de líquido e inducen inflamación. Esas anomalías contribuyen a un

nuevo aumento del tamaño de los quistes y a la fibrosis intersticial característica de la nefropatía poliquística progresiva.

Morfología. En su aspecto macroscópico, los riñones están aumentados de tamaño bilateralmente y pueden alcanzar tamaños enormes. Se han descrito pesos de hasta 4 kg de cada riñón. La superficie externa parece estar formada solamente por una masa de quistes hasta de 3 o 4 cm de diámetro, sin parénquima en su interior (fig. 20-47A y B). No obstante, en el estudio con el microscopio se demuestran nefronas funcionantes dispersas entre los quistes. Los quistes pueden estar llenos de un líquido seroso transparente o, más frecuentemente, de un líquido turbio rojo o marrón, a veces hemorrágico. A medida que estos quistes aumentan de tamaño, pueden englobar a los cálices y la pelvis para producir defectos por presión. Los quistes se originan a partir de los túbulos en toda la longitud de la nefrona y, por tanto, tienen un revestimiento epitelial variable. En ocasiones se proyectan formaciones epiteliales papilares y pólipos hacia la luz. Las cápsulas de Bowman también pueden participar en la formación del quiste y pueden verse ovillos glomerulares dentro del espacio quístico.

Características clínicas. Muchos de esos pacientes se mantienen asintomáticos hasta que la insuficiencia renal anuncia la presencia de la enfermedad. En otros casos, la hemorragia o la dilatación progresiva de los quistes producen dolor. La excreción de los coágulos de sangre causa un cólico renal. Los riñones aumentados de tamaño resultan normalmente evidentes a la palpación abdominal e inducen una sensación de peso. La enfermedad debuta con una hematuria de comienzo insidioso, seguida por otras características de nefropatía crónica progresiva como proteinuria (raramente mayor de 2 g/día), poliuria e hipertensión. Los pacientes con mutaciones *PKD2* suelen ser mayores en el momento de su inicio y posterior desarrollo de una insuficiencia renal. En su gravedad influyen

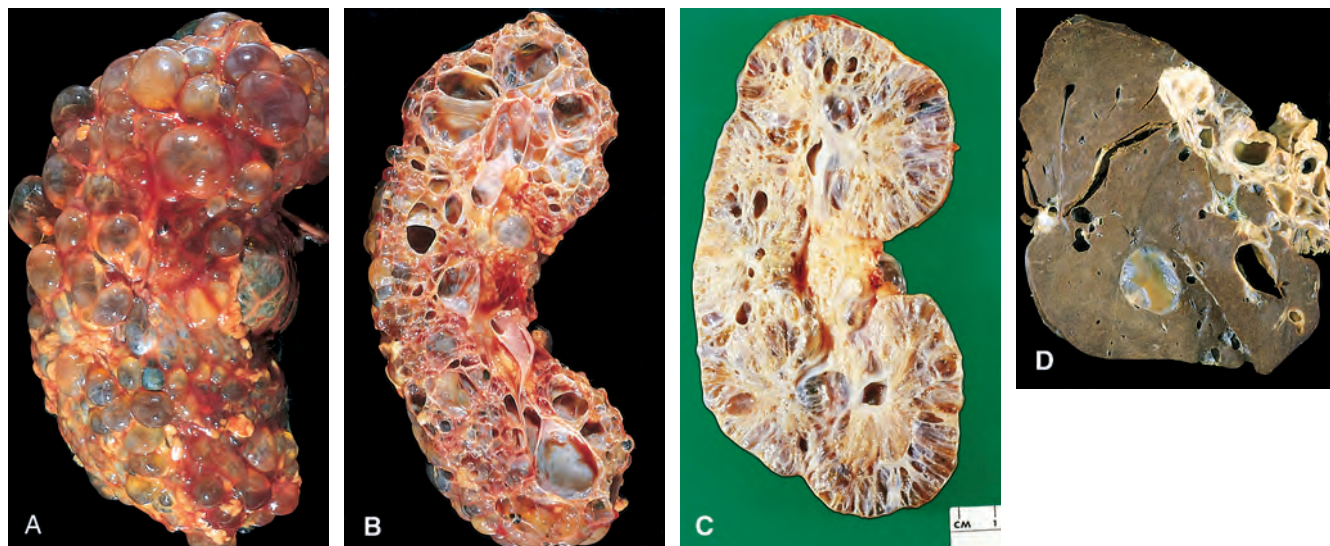


FIGURA 20-47 A y B. Nefropatía poliquística autosómica dominante del adulto (NPAD), imagen de la superficie externa y de un corte. El riñón está muy aumentado de tamaño y contiene numerosos quistes dilatados. C. NP autosómica recesiva de la infancia, que muestra quistes más pequeños y canales dilatados en los ángulos derechos de la superficie cortical. D. Quistes en el hígado en una NP del adulto.

factores tanto genéticos como ambientales. La progresión se acelera en los sujetos de raza negra (se correlaciona principalmente con el rasgo falciforme), en los varones y en presencia de hipertensión.

Los sujetos con nefropatía poliquística también tienen malformaciones congénitas extrarrenales.⁸⁷ El 40% tiene uno o varios quistes en el hígado (*enfermedad hepática poliquística*), que suelen ser asintomáticos. Los quistes derivan del epitelio biliar y son mucho menos frecuentes en el bazo, el páncreas y los pulmones. Los aneurismas saculares intracraneales se localizan en el polígono de Willis, presumiblemente por la alteración de la expresión de la policistina en el músculo liso vascular, y las hemorragias subaracnoideas asociadas son causa de muerte en el 4-10% de los casos. Se observa *prolapso de la válvula mitral* y otras anomalías valvulares cardíacas en el 20-25% de los casos, pero la mayoría son asintomáticas. El diagnóstico clínico se establece mediante estudios radiológicos.

Esta forma de insuficiencia renal crónica es importante porque los pacientes sobreviven durante muchos años con azotemia que progresa lentamente a uremia. Finalmente, el 40% de los adultos fallecen por una cardiopatía coronaria o hipertensiva, el 25% por infección, el 15% por la rotura del aneurisma sacular o por una hemorragia intracerebral hipertensiva, y el resto por otras causas.

NEFROPATÍA POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA (DE LA INFANCIA)

La nefropatía poliquística autosómica recesiva (de la infancia) (NPAR) es una entidad genéticamente diferenciada de la nefropatía poliquística del adulto. Se han definido sus variantes *perinatal*, *neonatal*, *del lactante* y *juvenil*, dependiendo del momento de su presentación y de la presencia de lesiones hepáticas asociadas. Las dos primeras son las más frecuentes. Las manifestaciones graves suelen estar presentes al nacimiento y el lactante pequeño podría sucumbir con rapidez a la insuficiencia renal.

En la mayoría de los casos, la enfermedad se debe a mutaciones del gen *PKHD1*, que reside en la región cromosómica 6p21-p23. El gen *PKHD1* codifica una nueva proteína de gran tamaño, la *fibrocistina*.⁹⁴ El gen se expresa abundantemente en el riñón adulto y fetal y también en el hígado y páncreas. La fibrocistina es una proteína integral de la membrana de 447 kD que tiene una región extracelular de gran tamaño, un único componente transmembrana y una cola citoplasmática corta. La región extracelular contiene múltiples copias de un dominio que forma un pliegue similar al de una Ig. Al igual que las policistinas 1 y 2, también se ha localizado la fibrocistina en el cilio primario de las células tubulares.⁹³ Se desconoce la función de la fibrocistina, pero su posible estructura conformacional indica que puede ser un receptor de la superficie celular que participa en la diferenciación del túbulo colector y biliar.

El análisis de los pacientes con NPAR demuestra una amplia variedad de mutaciones diferentes. La inmensa mayoría de los casos son heterocigotos compuestos (es decir, se hereda un alelo mutante diferente de cada uno de los progenitores), lo que complica el diagnóstico molecular de la NPAR.

Morfología. Los riñones están aumentados de tamaño y tienen un aspecto externo normal. Al corte, muchos quistes pequeños en la corteza y la médula dan al riñón un aspecto en esponja. Los canales alargados y dilatados forman un ángulo recto con la superficie cortical, reemplazando completamente la médula y la corteza (fig. 20-47C). Con el microscopio

se observa una dilatación cilíndrica o, con menor frecuencia, sacular, de todos los conductos colectores. Los quistes tienen un revestimiento uniforme de células cúbicas, que reflejan su origen en los conductos colectores. En casi todos los casos el hígado tiene quistes asociados a fibrosis portal (fig. 20-47D) y proliferación de las vías biliares portales.

Los pacientes que sobreviven a la infancia (formas del lactante y juvenil) desarrollan un tipo peculiar de fibrosis hepática que se caracteriza por fibrosis periportal blanda y proliferación de conductillos biliares bien diferenciados, una afección que ahora se conoce como *fibrosis hepática congénita*. En los niños mayores, la enfermedad hepática es la preocupación clínica predominante. Estos pacientes desarrollan hipertensión portal con esplenomegalia. Curiosamente, la fibrosis hepática congénita a veces se presenta en ausencia de riñones poliquísticos y se ha descrito en algunos casos en relación con una nefropatía poliquística del adulto.

ENFERMEDADES QUÍSTICAS DE LA MÉDULA RENAL

Los tres tipos principales de enfermedad quística medular son el *riñón en esponja medular*, una forma estructural relativamente frecuente y normalmente inocua, y la *nefronoptosis* y *enfermedad quística medular de inicio en el adulto*, que casi siempre se asocian a disfunción renal.

Riñón en esponja medular

El término *riñón en esponja medular* debe restringirse a las lesiones que consisten en múltiples dilataciones quísticas de los conductos colectores en la médula. Este cuadro clínico se presenta en adultos y se descubre en un estudio radiológico, ya sea como hallazgo casual o, a veces, en relación con complicaciones secundarias. Estas últimas incluyen calcificaciones dentro de los conductos dilatados, hematuria, infección y cálculos urinarios. La función renal suele ser normal. En el estudio macroscópico los conductos papilares de la médula están dilatados y puede haber pequeños quistes. Los quistes están revestidos por epitelio cúbico o, en ocasiones, por epitelio transicional. No hay cicatrices corticales si no se asocia una pielonefritis superpuesta. La patogenia es desconocida.

Nefronoptosis y enfermedad quística medular de inicio en el adulto

Se trata de un grupo de trastornos renales progresivos. La característica común es la presencia de un número variable de *quistes medulares*, normalmente concentrados en la unión corticomedular. La lesión inicial afecta a los túbulos distales, con alteración de la membrana basal tubular seguida por la atrofia tubular crónica y progresiva que afecta a médula y corteza y con fibrosis intersticial. Aunque la presencia de quistes medulares es importante, el *daño tubulointersticial cortical* es la causa de la posible insuficiencia renal.

Se reconocen tres variantes de nefronoptosis: 1) esporádica no familiar; 2) nefronoptosis juvenil familiar (más frecuente), y 3) displasia renal-retiniana (15%), en la que la nefropatía se acompaña de lesiones oculares. Las formas familiares se heredan como rasgos autosómicos recesivos y normalmente se manifiestan en la infancia o adolescencia. Como grupo, el complejo de nefronoptosis parece

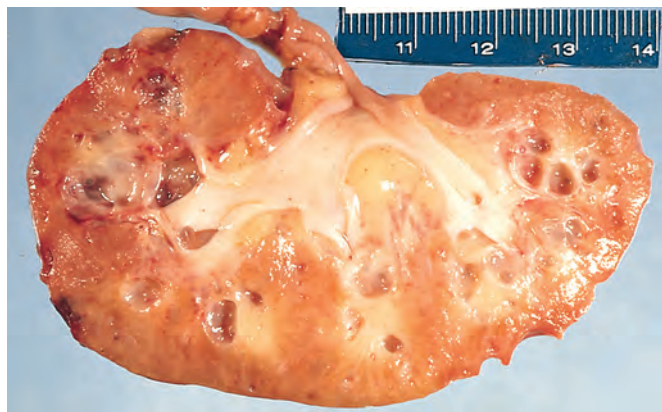


FIGURA 20-48 Enfermedad quística medular. Corte de un riñón que muestra los quistes en la unión corticomedular y en la médula.

ser ahora la causa genética más frecuente de nefropatía terminal en niños y adultos jóvenes. La enfermedad quística medular de inicio en el adulto, que antes se consideraba un componente del espectro de la nefronoptosis, sigue un patrón de transmisión autosómico dominante y ahora se considera una entidad distinta.

Los niños afectados debutan con poliuria y polidipsia, lo que refleja un importante defecto de la capacidad de concentración de los túbulos renales. La pérdida de sodio y la acidosis tubular también son prominentes. Algunas variantes de la nefronoptosis juvenil pueden tener asociaciones extrarrenales, como anomalías oculomotoras, distrofia de retina, fibrosis hepática y anomalías cerebelosas. La evolución esperada es la progresión a insuficiencia renal terminal durante un periodo de 5-10 años.

Patogenia. Se han identificado al menos siete *loci* genéticos responsables. Hay tres genes, *NPH1*, *NPH2* y *NPH3*, con mutaciones en las formas juveniles de nefronoptosis.⁹⁵ Se han identificado los productos proteicos de *NPH1* y *NPH3-NPH6* (que, colectivamente, se denominan *nefrocistinas*), pero aún se desconocen sus funciones. Como se comenta más arriba, esas proteínas están presentes en los cilios primarios, en los cuerpos basales unidos a esos cilios o al orgánulo del centrosoma a partir del cual se originan los cuerpos basales. El producto del gen *NPHP2* se ha identificado como *inversina*, que media en el establecimiento del patrón izquierda-derecha durante la embriogénesis.⁹¹ Se han identificado dos genes (*MCKD1* y *MCKD2*), de transmisión autosómica dominante, como causantes de la enfermedad quística medular que se caracterizan por la progresión a una nefropatía terminal en el adulto.⁸⁷

Morfología. Los riñones son pequeños, tienen superficies granulares retraídas y muestran quistes en la médula, más prominentes en la unión corticomedular (fig. 20-48). También se ven pequeños quistes en la corteza. Los quistes están revestidos por epitelio aplanado o cúbico y están rodeados por células inflamatorias o por tejido fibroso. En la corteza se aprecia una extensa atrofia y engrosamiento de las membranas basales de los túbulos proximales y distales, junto a fibrosis intersticial. Algunos glomérulos pueden estar hialinizados pero, en general, la estructura glomerular está conservada.

Hay algunas claves específicas para el diagnóstico, ya que los quistes medulares podrían ser demasiado pequeños para ser vistos radiológicamente.

La enfermedad debe sospecharse en niños o adolescentes con insuficiencia renal crónica de origen no explicado, historia familiar positiva y nefritis tubulointersticial crónica en la biopsia.

ENFERMEDAD QUÍSTICA ADQUIRIDA (ASOCIADA A DIÁLISIS)

Los riñones de pacientes con nefropatía terminal que reciben diálisis durante mucho tiempo a veces muestran numerosos quistes corticales y medulares. Los quistes miden 0,5-2 cm de diámetro, contienen un líquido claro, están revestidos por un epitelio tubular hiperplásico o aplanado y a menudo contienen cristales de oxalato cálcico. Probablemente se forman como consecuencia de la obstrucción de los túbulos por fibrosis intersticial o por cristales de oxalato.

La mayoría de los casos están asintomáticos, pero a veces los quistes sangran, causando hematuria. La complicación de peor pronóstico es el desarrollo de un carcinoma de células renales en las paredes de esos quistes, que se presentan en el 7% de los pacientes dializados seguidos durante 10 años.

QUISTES SIMPLES

Se presentan como espacios quísticos múltiples o simples, normalmente corticales, de diámetro muy variable. Normalmente miden 1-5 cm, pero pueden alcanzar los 10 cm o más de tamaño. Son translúcidos y se rodean por una membrana lisa, gris brillante, estando llenos de un líquido claro. En el estudio microscópico, esas membranas están compuestas por una sola capa de epitelio cúbico o aplanado que, en muchos casos, puede estar completamente atrófico.

Los quistes simples son hallazgos *post mortem* frecuentes, sin significado clínico. En ocasiones, la hemorragia de su interior puede causar la distensión súbita con dolor, y la calcificación de la hemorragia da lugar a sombras extrañas en la radiografía. La mayor importancia de los quistes radica en su distinción frente a tumores renales cuando se descubren accidentalmente o en caso de hemorragia y dolor. Los estudios radiológicos muestran que, al contrario que los tumores renales, los quistes renales tienen contornos lisos, son casi siempre avasculares y generan señales correspondientes más a líquidos que a sólidos en la ecografía.

Obstrucción de vías urinarias (uropatía obstructiva)

Es importante reconocer la obstrucción urinaria, porque la *obstrucción aumenta la susceptibilidad a la infección y a la formación de cálculos y una obstrucción no solucionada casi siempre provoca una atrofia renal permanente*, en forma de hidronefrosis o uropatía obstructiva. Por fortuna, muchas causas de obstrucción son susceptibles de corrección quirúrgica o de tratamiento médico.

La obstrucción puede ser brusca o insidiosa, parcial o completa, unilateral o bilateral, y puede presentarse en cualquier nivel de las vías urinarias desde la uretra a la pelvis renal. Puede deberse a lesiones que son *intrínsecas* a las vías urinarias o *extrínsecas*, que comprimen el uréter.⁹⁶ Las causas más frecuentes son las siguientes (fig. 20-49):

1. **Malformaciones congénitas:** válvulas uretrales posteriores y estenosis uretrales, estenosis del meato, obstrucción del cuello vesical,

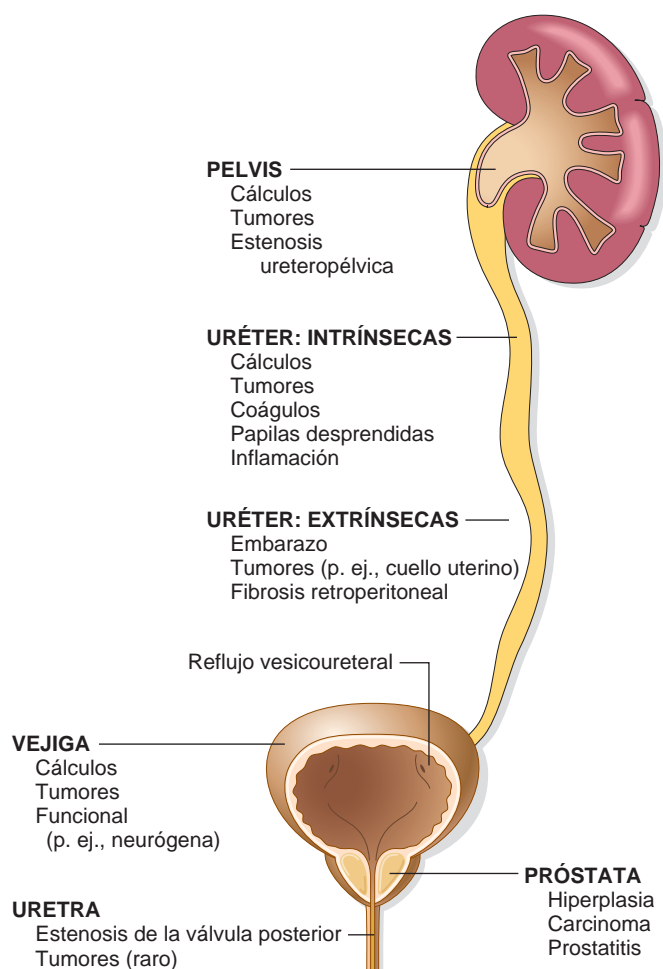


FIGURA 20-49 Lesiones obstructivas de las vías urinarias.

estenosis u obstrucción de la unión ureteropélvica, reflujo vesicoureteral importante

2. *Cálculos urinarios*
3. *Hipertrofia prostática benigna*
4. *Tumores*: carcinoma de próstata, tumores de vejiga, enfermedad maligna contigua (linfoma retroperitoneal), carcinoma de cuello o útero
5. *Inflamación*: prostatitis, ureteritis, uretritis, fibrosis retroperitoneal
6. *Papilas desprendidas o coágulos de sangre*
7. *Embarazo*
8. *Prolapso uterino y cistocele*
9. *Trastornos funcionales*: problemas neurógenos (lesión de la médula espinal o nefropatía diabética) y otras anomalías funcionales del uréter o la vejiga (que a menudo se denomina obstrucción disfuncional)

Hidronefrosis es el término utilizado para describir la dilatación de la pelvis renal y de los cálices asociados a la atrofia progresiva del riñón debido a la obstrucción de la salida de la orina. Incluso en caso de obstrucción completa, la filtración glomerular persiste durante algún tiempo porque el filtrado difunde de forma retrógrada hacia el intersticio renal y los espacios perirrenales, desde donde vuelve finalmente hacia los sistemas linfáticos y venosos. Debido a esta filtración continua, los cálices y la pelvis afectados a menudo se dilatan mucho. La alta presión de la pelvis se transmite

de forma retrógrada hacia los túbulos colectores en la corteza, causando la atrofia renal, pero también comprime la vasculatura renal de la médula disminuyendo el flujo sanguíneo hacia la médula interna. Los defectos vasculares medulares son reversibles en un primer momento, pero provocan trastornos funcionales medulares. Por tanto, las alteraciones funcionales iniciales causadas por la obstrucción son principalmente tubulares, manifestadas principalmente por el deterioro de la capacidad de concentración. Sólo más tarde comienza a fallar el FG. La *obstrucción también desencadena una reacción inflamatoria intersticial que culmina en una fibrosis intersticial* por mecanismos similares a los comentados más arriba (v. fig. 20-9).

Morfología. Cuando la obstrucción es brusca y completa, la filtración glomerular se reduce y se provoca la dilatación de la pelvis y los cálices y, a veces, la atrofia del parénquima renal. Cuando la obstrucción es subtotal o intermitente, la filtración glomerular no se suprime y se produce la dilatación. Dependiendo de la altura del bloqueo de la orina, la dilatación puede afectar primero a la vejiga o al uréter y después al riñón.

El riñón puede estar ligera o masivamente aumentado de tamaño, dependiendo del grado y duración de la obstrucción. Las primeras características son las de la dilatación simple de la pelvis y los cálices, pero además se observa una inflamación intersticial significativa, incluso en ausencia de infección. En los casos crónicos, el cuadro es el de una atrofia tubular cortical con importante fibrosis intersticial difusa. Se produce la amputación progresiva de los vértices de las pirámides que, finalmente, se dilatan. En los casos más avanzados, el riñón se puede transformar en una estructura quística de paredes finas con un diámetro hasta de 15-20 cm (fig. 20-50) con una atrofia importante del parénquima, obliteración total de las pirámides y adelgazamiento de la corteza.



FIGURA 20-50 Hidronefrosis renal, con importante dilatación de la pelvis y los cálices y adelgazamiento del parénquima renal.

Características clínicas. La obstrucción aguda provoca dolor atribuido a la distensión del sistema colector o la cápsula renal. La mayoría de los síntomas iniciales se deben a la causa subyacente de la hidronefrosis. Por tanto, los cálculos alojados en los uréteres provocan un cólico renal y el aumento de tamaño de la próstata da lugar a síntomas vesicales.

La hidronefrosis unilateral completa o parcial puede mantenerse silente durante mucho tiempo, ya que el riñón no afectado puede mantener una función renal adecuada. A veces, su existencia se detecta por primera vez mediante una pielografía intravenosa. Es lamentable que esta enfermedad se mantenga asintomática, ya que en sus primeros estadios, quizás en las primeras semanas, el alivio de la obstrucción permite la recuperación de la función normal. La ecografía es una técnica no invasiva útil para el diagnóstico de uropatía obstructiva.

En la obstrucción bilateral parcial la primera manifestación es la incapacidad para concentrar la orina, que se manifiesta como poliuria y nicturia. Algunos pacientes tienen acidosis tubular distal adquirida, pérdida renal de sal, cálculos renales secundarios y un cuadro típico de nefritis tubulointersticial crónica con cicatrización y atrofia de la papila y la médula. La hipertensión es frecuente en estos pacientes.

La obstrucción bilateral completa da lugar a oliguria o anuria y es incompatible con la supervivencia, a menos que se solucione la obstrucción. Curiosamente, después de solucionar una obstrucción completa de vías urinarias se produce una diuresis postobstructiva que puede ser masiva, excretando el riñón grandes cantidades de orina que es rica en cloruro sódico.

Urolitiasis (cálculos renales, piedras)

Los cálculos se pueden formar en cualquier nivel de las vías urinarias, pero la mayoría lo hacen en el riñón. La urolitiasis es un problema clínico frecuente que afecta al 5-10% de los norteamericanos a lo largo de su vida.⁹⁷ Los varones se afectan con mayor frecuencia que las mujeres y la edad máxima de inicio es entre los 20 y los 30 años. La predisposición familiar y hereditaria a la formación de piedras se conoce desde hace mucho tiempo. Muchos errores congénitos del metabolismo, como la gota, la cistinuria y la hiperoxaluria primaria, son ejemplos de una enfermedad hereditaria, que se caracteriza por la producción y excreción excesivas de las sustancias que forman el cálculo.

Etiología y patogenia. Se describen cuatro tipos principales de cálculos⁹⁸ (tabla 20-12): 1) calcio (70%), compuestos principalmente por oxalato cálcico y oxalato cálcico mezclado con fosfato cálcico; 2) otro 15% se conocen como cálculos triples o de estruvita, compuestos por fosfato amónico magnésico; 3) entre un 5 y un 10% son de ácido úrico, y 4) un 1-2% son de cistina. En todos ellos se encuentra una matriz orgánica de mucoproteína que supone hasta el 1-5% del peso. Si bien hay muchas causas que pueden iniciar y propagar los cálculos, el determinante más importante es el aumento de la concentración de los componentes de los mismos en la orina, en una cuantía que supere su solubilidad (sobresaturación). Una diuresis reducida puede favorecer la sobresaturación en algunos pacientes metabólicamente normales.

Los cálculos de oxalato cálcico (tabla 20-12) se asocian a hipercalcemia e hipercalcemia en el 5% de los pacientes, como sucede en el hiperparatiroidismo, en la enfermedad ósea difusa, en la sarcoidosis y en otros estados hipercalcémicos. El 55% tiene una hipercalcemia sin hipercalcemia. Se debe a varios factores, como la hiperabsorción

TABLA 20-12 Prevalencia de los distintos tipos de litiasis renal

Tipo de cálculo	Porcentaje del total
OXALATO Y FOSFATO CÁLCICO	70
Hipercalcemia idiopática (50%)	
Hipercalcemia e hipercalcemia (10%)	
Hiperoxaluria (5%)	
Entérico (4,5%)	
Primario (0,5%)	
Hiperuricosuria (20%)	
Hipocitraturia	
Sin anomalía metabólica conocida (15-20%)	
FOSFATO DE AMONIO Y MAGNESIO (ESTRUVITA)	15-20
ÁCIDO ÚRICO	5-10
Asociada a hiperuricemia	
Asociada a hiperuricosuria	
Idiopática (50% de las litiasis úricas)	
CISTINA	1-2
OTRAS O DESCONOCIDAS	±5

de cálculos desde el intestino (hipercalcemia absorptiva), un deterioro intrínseco de la reabsorción tubular renal de calcio (hipercalcemia renal) o una hipercalcemia idiopática en ayunas con una función paratiroidea normal. Hasta el 20% de los cálculos de oxalato cálcico se asocian al aumento de la secreción de ácido úrico (*nefrolitiasis cálcica hiperuricosúrica*), con o sin hipercalcemia. El mecanismo de la formación de los cálculos en este caso implica la «nucleación» del oxalato cálcico con cristales de ácido úrico en los túbulos colectores. En el 5% se asocian a hiperoxaluria hereditaria (oxaluria primaria) o, con mayor frecuencia, adquirida por una absorción intestinal excesiva en pacientes con enfermedades entéricas. Este último cuadro, que se conoce como hiperoxaluria entérica, también se presenta en sujetos vegetarianos porque gran parte de su dieta es rica en oxalatos. La hipocitraturia, asociada a acidosis y diarrea crónica de causa desconocida, produce cálculos de citrato. En una proporción variable de sujetos con cálculos de calcio no puede encontrarse ninguna causa (enfermedad idiopática por litiasis de calcio).

Los cálculos de fosfato amónico magnésico se forman principalmente después de infecciones bacterianas (p. ej., *Proteus* y algunos estafilococos) que convierten la urea en amoníaco. La orina alcalina resultante hace que precipiten las sales de fosfato amónico magnésico que forman algunos de los cálculos, ya que las cantidades de urea que se excretan son normalmente enormes. En realidad, lo que se conoce como cálculos coraliformes, que ocupan grandes porciones de la pelvis renal, son casi siempre consecuencia de una infección.

Los cálculos de ácido úrico son frecuentes en sujetos con hiperuricemia, como gota y enfermedades que impliquen un metabolismo celular rápido, como las leucemias. No obstante, más de la mitad de todos los pacientes con cálculos de ácido úrico no tienen ni hiperuricemia ni aumento de la excreción urinaria de ácido úrico. En este grupo, se cree que una tendencia a la excreción de una orina de pH menor de 5,5 de origen no explicado predispone a la formación de piedras de ácido úrico, porque el ácido úrico es insoluble en la orina ácida. Al contrario de lo que sucede con los cálculos de calcio, radioopacos, los de ácido úrico son radiotransparentes.

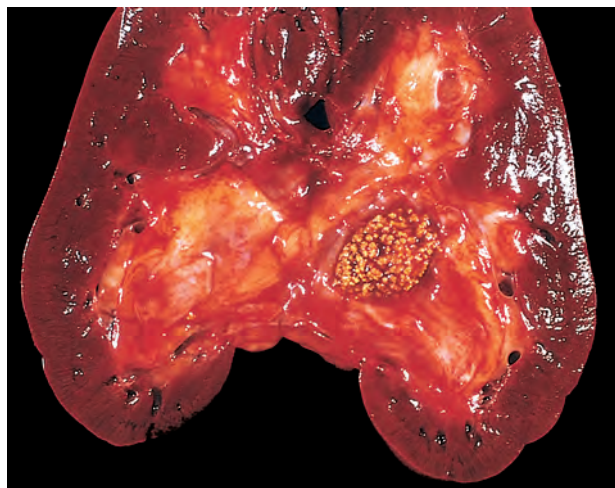


FIGURA 20-51 Nefrolitiasis. Un gran cálculo impactado en la pelvis renal. (Por cortesía del Dr. E. Mosher, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Los cálculos de cistina se deben a defectos genéticos de la reabsorción renal de aminoácidos, incluida la cistina, que provocan cistinuria. Estos se forman con un pH urinario bajo.

Es fácil apreciar que el aumento de la concentración de los componentes de los cálculos, los cambios en el pH de la orina, la reducción de la diuresis y la presencia de bacterias influyen en la formación de los cálculos. *No obstante, muchos cálculos se producen en ausencia de esos factores y, por el contrario, en sujetos con hipercalcemia, hiperoxaluria e hiperuricosuria a menudo no se forma litiasis.* Por todo ello se ha propuesto que la formación de los cálculos se potencia por una *deficiencia de inhibidores de la formación de cristales en orina*. La lista de esos inhibidores es larga, incluido el pirofosfato, el difosfonato, el citrato, los glucosaminoglucanos, la osteopontina y una glucoproteína denominada *nefrocalcina*.

Morfología. Los cálculos son unilaterales en el 80% de los casos. Los lugares favoritos para su formación son dentro de los cálices y pelvis renales (fig. 20-51) y en la vejiga. Si se forman en la pelvis renal, tienden a ser pequeños, con un diámetro medio de 2-3 mm. Pueden tener un perfil liso o adoptar una forma irregular dentada con espículas. Es frecuente encontrar muchos cálculos en un riñón. A veces, la acumulación progresiva de sales provoca el desarrollo de estructuras ramificadas que se conocen como cálculos coralliformes, que crean un molde del sistema pélvico y calicial.

Características clínicas. Los cálculos son importantes cuando obstruyen el flujo urinario o producen ulceración y hemorragia. Pueden estar presentes sin producir ningún síntoma o pueden causar un daño renal significativo. En general, los más pequeños son más peligrosos, ya que atraviesan los uréteres, produciendo cólico, una de las formas más intensas de dolor, y obstrucción ureteral. Los cálculos más grandes no pueden entrar en los uréteres y se mantienen silentes en el interior de la pelvis renal. Normalmente, estos cálculos más grandes se manifiestan por hematuria. La litiasis también predispone a una infección superpuesta, tanto

por su naturaleza obstructiva como por el traumatismo que produce.

Tumores renales

En el riñón pueden aparecer tumores benignos y malignos. Con la excepción del oncocitoma, los tumores benignos raramente causan problemas clínicos. Por otro lado, los tumores malignos tienen una gran importancia clínica y se merecen un lugar destacado. Con diferencia, el más frecuente de esos tumores malignos es el carcinoma de células renales, seguido por el tumor de Wilms, que se encuentra en niños y que se describe en el capítulo 10, y, finalmente tumores uroteliales de los cálices y la pelvis.

TUMORES BENIGNOS

Adenoma papilar renal

En la autopsia es frecuente encontrar pequeños adenomas delimitados originados en el epitelio tubular renal (7-22%). Son más frecuentemente papilares y, por tanto, se denominan *adenomas papilares* en las clasificaciones más recientes.⁹⁹

Morfología. Se trata de pequeños tumores, normalmente menores de 0,5 cm de diámetro. Se presentan invariablemente dentro de la corteza y, macroscópicamente, aparecen como nódulos pálidos amarillos o grises, definidos y bien delimitados. En el estudio microscópico, están formados por estructuras complejas ramificadas papilomatosas con numerosas ramas complejas. Las células también crecen formando túbulos, glándulas, cordones y sábanas. Los elementos celulares tienen forma cúbica o poligonal y tienen núcleos centrales pequeños y regulares, un citoplasma escaso y sin atípicas.

Según los criterios histológicos, esos tumores no difieren del adenocarcinoma papilar de células renales de bajo grado y, en realidad, comparten parte de las características inmunohistoquímicas y citogenéticas (trisomías 7 y 17) con estos carcinomas papilares, que se comentan más adelante. El tamaño del tumor se usa como característica pronóstica y un valor umbral de 3 cm separa los tumores que metastatizan de los que lo harán raramente.⁹⁹ No obstante, han aparecido algunas publicaciones sobre tumores pequeños que han metastatizado, por lo que la opinión actual es considerar que todos los adenomas, con independencia de su tamaño, son potencialmente malignos hasta que se descubra un marcador inequívoco de benignidad.

Angiomiolipoma

Se trata de un tumor benigno formado por vasos, músculo liso y grasa. Los *angiomiolipomas* se presentan en el 25-50% de los pacientes con *esclerosis tuberosa*, una enfermedad causada por mutaciones de pérdida de función de los genes supresores tumorales TSC1 o TSC2. Se caracteriza por lesiones de la corteza cerebral que producen epilepsia y retraso mental, varias anomalías cutáneas y tumores benignos infrecuentes en otras localizaciones, como el corazón (v. capítulos 12 y 28). La importancia clínica del angiomiolipoma radica, principalmente, en su tendencia a la hemorragia espontánea.

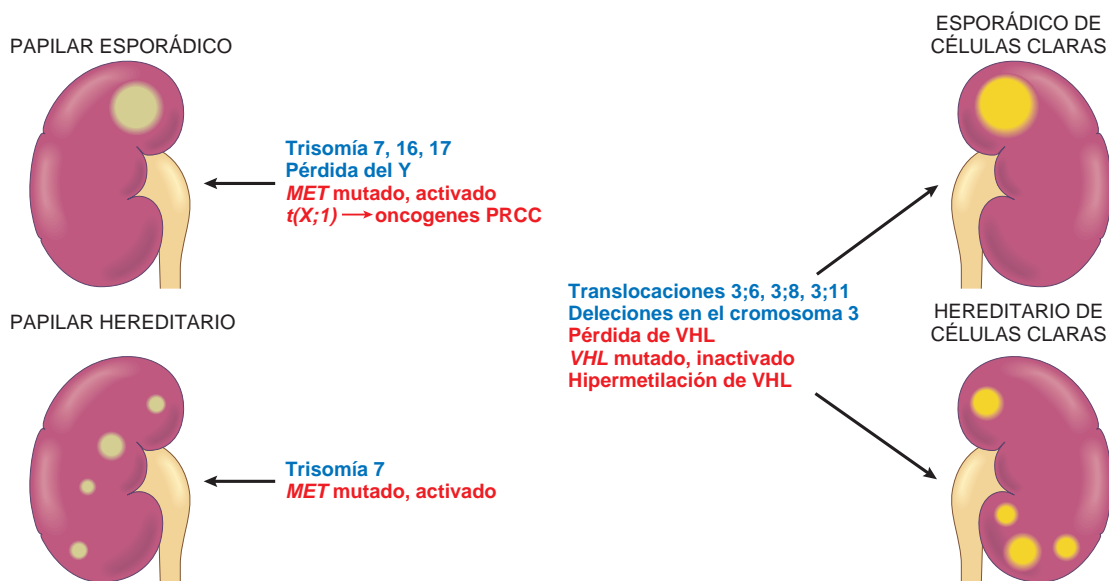


FIGURA 20-52 Citogenética (azul) y genética (rojo) del carcinoma de células claras frente al carcinoma papilar de células renales. (Por cortesía de la Dra. Keith Ligon, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Oncocitoma

Se trata de un tumor epitelial compuesto por grandes células eosinófilas con núcleos pequeños, redondos y de aspecto benigno que contienen grandes nucléolos. Se cree que se originan en las células intercaladas de los túbulos colectores. No es un tumor infrecuente, ya que se considera responsable del 5-15% de las neoplasias renales resecaadas quirúrgicamente. *Ultraestructuralmente, las células eosinófilas contienen numerosas mitocondrias.* Macroscópicamente, los tumores son marrón claro o caoba, relativamente homogéneos y normalmente bien encapsulados. Sin embargo, pueden alcanzar un gran tamaño (hasta 12 cm de diámetro). En algunos casos familiares, esos tumores son multicéntricos y no únicos.

TUMORES MALIGNOS

Carcinoma de células renales (adenocarcinoma renal)

El carcinoma de células renales representa el 3% de todos los cánceres viscerales de nuevo diagnóstico en EE. UU., y causa el 85% de los cánceres renales en los adultos. Se presentan 30.000 casos nuevos cada año, con 12.000 muertes por la enfermedad.¹⁰⁰ Los tumores son más frecuentes en sujetos mayores, normalmente en la sexta o séptima décadas de la vida, con una preponderancia 2:1 a favor de los varones. Dado su aspecto amarillo y la similitud de las células claras con la corteza suprarrenal, en un tiempo se denominó *hiperneftroma*. Ahora sabemos que todos estos tumores surgen del epitelio tubular y que, por tanto, son adenocarcinomas renales.

Epidemiología. El tabaco es el factor de riesgo más significativo. La incidencia del carcinoma de células renales es doble en los fumadores, y los fumadores de pipas y puros también son más susceptibles. En un estudio internacional se han identificado otros factores de riesgo, como la obesidad (en particular en mujeres), la hipertensión, el tratamiento con estrógenos sin oposición hormonal y la exposición a asbestos, derivados del petróleo y metales pesados.^{101,102} Asimismo, la incidencia aumenta en la insuficiencia renal crónica y

en la enfermedad quística adquirida (v. más atrás) y en la esclerosis tuberosa.

La mayoría de los cánceres renales son esporádicos, pero existen casos infrecuentes familiares de herencia autosómica dominante, normalmente en sujetos más jóvenes. Aunque son responsables de sólo el 4% de los cánceres renales, las variantes familiares son muy instructivas para estudiar la carcinogénesis renal.

- **Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL):** entre la mitad y dos tercios de los sujetos con VHL (prácticamente todos, si vivieran lo suficiente) (v. capítulo 28) desarrollan quistes renales y carcinomas de células renales bilaterales y, a menudo, múltiples. Como veremos más adelante, *en los estudios actuales se considera responsable del desarrollo de los tumores de células claras, tanto familiares como esporádicos, al gen VHL.*
- **El carcinoma de células claras hereditario (familiar),** sin otras manifestaciones de VHL pero con anomalías relacionadas con el mismo gen u otro relacionado, es otra variante familiar.
- **Carcinoma papilar hereditario.** Esta forma autosómica dominante se manifiesta por múltiples tumores bilaterales con histología papilar. Esos tumores muestran una serie de anomalías citogenéticas y, como veremos más adelante, mutaciones del protooncogén *MET*.

Clasificación de los carcinomas de células renales: histología, citogenética y genética. La clasificación del carcinoma de células renales se basa en estudios citogenéticos e histológicos correlativos en tumores familiares y esporádicos.^{103,104} Los principales tipos del tumor son los siguientes (fig. 20-52):

1. **Carcinoma de células claras.** Es el tipo más frecuente, responsable del 70-80% de los cánceres de células renales. Los tumores contienen células claras o de citoplasma granular y *no son papilares*. Pueden ser familiares, pero en la mayoría de los casos (95%) son esporádicos. En el 98% de esos tumores, tanto familiares como esporádicos o asociados al VHL, se observa la pérdida de

secuencias en el brazo corto del cromosoma 3 que se produce por delección (3p-) o por una translocación cromosómica no equilibrada (3;6, 3;8, 3;11) con la consiguiente pérdida en el cromosoma 3 de las regiones 3p12 a 3p26. Esta región alberga el gen *VHL* (3p25.3).¹⁰⁵ Un segundo alelo no delecionado del gen *VHL* muestra mutaciones somáticas o inactivación inducida por hipermetilación en hasta el 80% de los cánceres de células claras, lo que indica que el gen *VHL* actúa como gen supresor tumoral en los cánceres tanto esporádicos como familiares (v. capítulo 7).¹⁰⁶ El gen *VHL* codifica una proteína que forma parte del complejo ubiquitina ligasa dirigido a otras proteínas para su degradación.¹⁰⁶ Importante entre las dianas de la proteína VHL es el factor 1 inducible por la hipoxia (HIF-1). Cuando el gen *VHL* muta, las concentraciones de HIF-1 se mantienen altas y esta proteína constitutivamente activa aumenta la transcripción y producción de proteínas proangiogénicas inducibles por hipoxia, como VEGF, PDGF, TGF- α y TGF- β . Además, se estimula el factor 1 de crecimiento similar a la insulina, otra diana del VHL. En consecuencia, se estimulan tanto el crecimiento celular como la angiogenia. En la región 3p se han mapeado al menos otros dos genes supresores tumorales.¹⁰⁷

2. El **carcinoma papilar** es responsable del 10-15% de los cánceres renales. Se caracteriza por un patrón de crecimiento papilar y también se presenta en formas familiares y esporádicas. Esos tumores no se asocian a delecciones de 3p. Las anomalías citogenéticas más frecuentes son las trisomías 7, 16 y 17 y la pérdida del cromosoma Y en los varones en la forma esporádica o trisomía 7 en la forma familiar. El gen de la forma familiar se ha localizado en un locus del cromosoma 7 y afecta al locus *MET*, un protooncogén que actúa como receptor de la tirosina cinasa para el factor de crecimiento de los hepatocitos.¹⁰⁸ Este gen también presenta mutaciones en una parte de los casos esporádicos del carcinoma papilar. Como se describe en el capítulo 3, el factor de crecimiento de los hepatocitos (también denominado factor de dispersión) interviene en el crecimiento, la movilidad celular, la invasión y la diferenciación morfológica. A diferencia de los carcinomas de células claras, los carcinomas papilares tienen con frecuencia un origen multifocal.
3. El **carcinoma renal cromóforo** representa el 5% de los cánceres de células renales y está compuesto por células con membranas celulares prominentes y citoplasma eosinófilo pálido, normalmente con un halo que rodea el núcleo. En el estudio citogenético, esos tumores muestran múltiples pérdidas de cromosomas y una hipodiploidía extrema. Al igual que el oncocitoma benigno, se creen derivados de las células intercaladas de los túbulos colectores y su pronóstico es excelente comparado con el de los tumores de células claras y papilares. La disfunción histológica del oncocitoma puede ser difícil.
4. El **carcinoma del conducto colector (conducto de Bellini)** representa el 1% o menos de las neoplasias renales epiteliales. Se origina en las células del conducto colector en la médula. Se han descrito varias pérdidas y delecciones cromosómicas relacionadas con este tumor, pero no se ha identificado un patrón diferenciado. Histológicamente, estos tumores se caracterizan por nidos de células malignas atrapadas en un estroma fibroso prominente, típicamente en una localización medular.

Como consecuencia de la determinación del perfil molecular se han detectado nuevas variantes de carcinoma de células renales que son diferentes (histológica, genética y clínicamente), lo que demues-

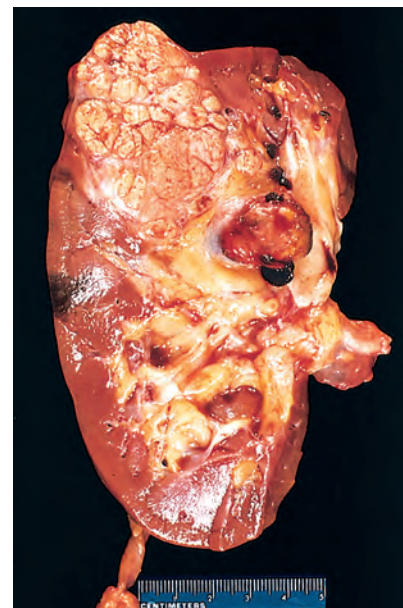


FIGURA 20-53 Carcinoma de células renales. Corte transversal de una neoplasia esférica amarilla en uno de los polos del riñón. Obsérvese la presencia de tumor dentro de la vena renal trombada dilatada.

tra que la aplicación de esas técnicas puede mejorar nuestros conocimientos clínicos y el tratamiento de esas neoplasias.¹⁰⁹

Morfología. Los carcinomas de células renales pueden surgir en cualquier zona del riñón, pero son más frecuentes en los polos. Los carcinomas de células claras surgen principalmente del epitelio tubular proximal y normalmente se presentan como lesiones solitarias unilaterales. Son masas esféricas de tamaño variable, compuestas por un tejido brillante amarillo o blanco grisáceo que distorsiona el perfil del riñón. El color amarillo es consecuencia de la gran cantidad de lípidos que se acumulan en las células tumorales. Normalmente muestran áreas extensas de necrosis isquémica, opacas, blanco grisáceas, con focos de coloración hemorrágica. Los márgenes están normalmente bien definidos y limitados dentro de la cápsula renal (fig. 20-53). Los **tumores papilares**, que parecen originarse en los túbulos contorneados distales, pueden ser multifocales y bilaterales. Normalmente son hemorrágicos y quísticos, especialmente cuando son grandes. Los carcinomas papilares son el tipo de cáncer renal más frecuente en pacientes que desarrollan una enfermedad quística asociada a diálisis.

A medida que los tumores aumentan de tamaño, pueden hacer protrusión en cálices y pelvis y, finalmente, proliferarán a través de las paredes del sistema colector para extenderse en el uréter. Una de las características llamativas del carcinoma de células renales es su tendencia a invadir la vena renal (v. fig. 20-53) y crecer como una columna sólida de células dentro de este vaso. El crecimiento ulterior produce un cordón continuo del tumor en la vena cava inferior que puede alcanzar el lado derecho del corazón.

En el **carcinoma de células claras**, el patrón de crecimiento varía desde sólido a trabecular (a modo de cordón) o tubular

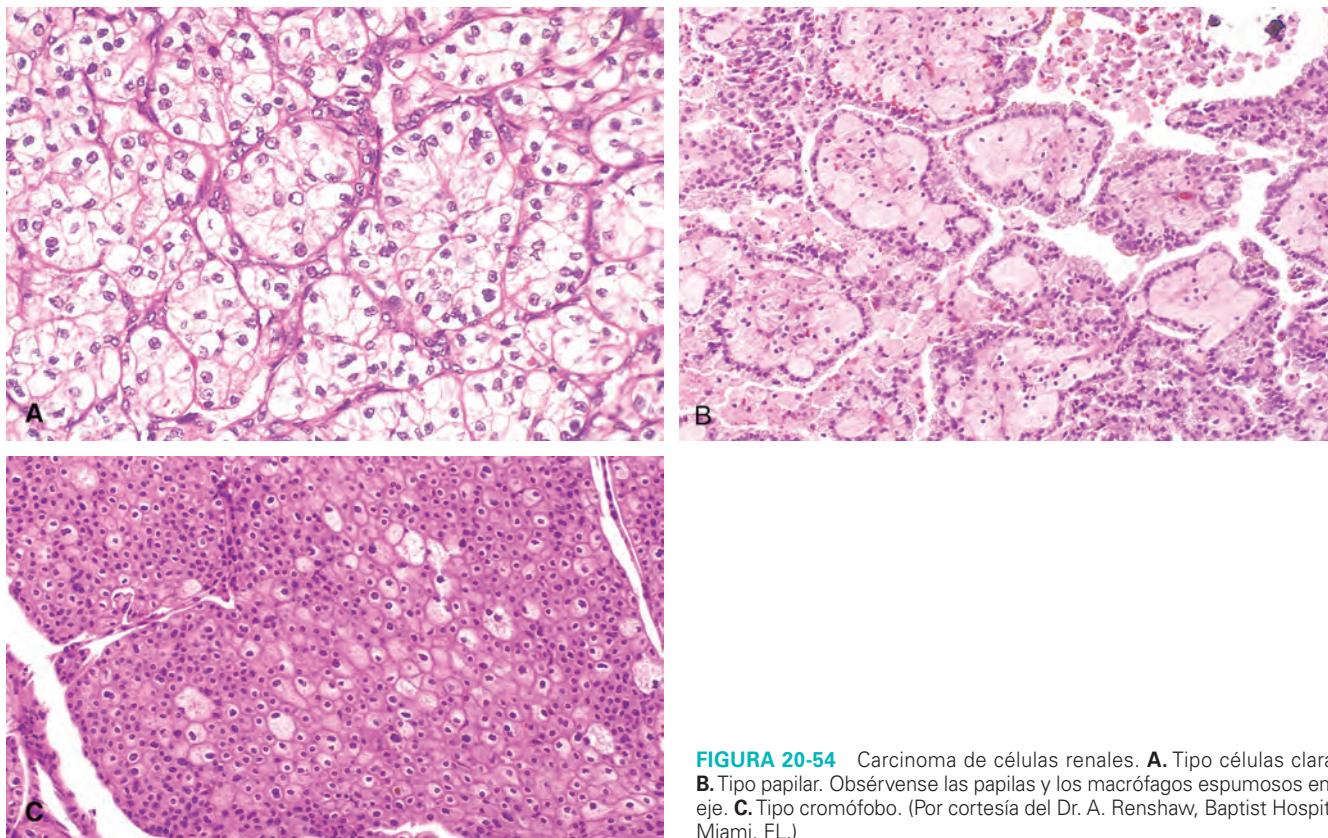


FIGURA 20-54 Carcinoma de células renales. **A.** Tipo células claras. **B.** Tipo papilar. Obsérvense las papilas y los macrófagos espumosos en el eje. **C.** Tipo cromóforo. (Por cortesía del Dr. A. Renshaw, Baptist Hospital, Miami, FL.)

(simulando túbulos). Las células tumorales son redondeadas o poligonales y presentan un abundante citoplasma claro o granular que contiene glucógeno y lípidos (fig. 20-54A). Esos tumores tienen una vasculatura ramificada delicada y pueden mostrar áreas quísticas y también sólidas. La mayoría de los tumores son bien diferenciados, pero algunos muestran atipia nuclear con presencia de núcleos pleomorfos y células gigantes. El **carcinoma papilar** está formado por células cúbicas o cilíndricas bajas, organizadas en formaciones papilares. Las células espumosas intersticiales son frecuentes en los tumores papilares (fig. 20-54B). Pueden verse cuerpos de psamoma. El estroma es escaso, pero ricamente vascularizado. El **carcinoma cromóforo renal** está formado por células eosinófilas pálidas, a menudo con un halo perinuclear, organizadas en láminas sólidas de forma que las células más grandes se concentran alrededor de los vasos sanguíneos (fig. 20-54C). El **carcinoma del conducto colector** es una rara variante que muestra canales irregulares recubiertos por un epitelio intensamente atípico con un patrón en tachuela. Los cambios sarcomatoides son infrecuentes en todos los tipos de carcinoma de células renales, pero representan una característica claramente fatídica.

Características clínicas. Las tres características diagnósticas clásicas del carcinoma de células renales son el *dolor costovertebral*, una *masa palpable* y *hematuria*, pero se ven sólo en el 10% de los

casos. El signo más fiable de los tres es la hematuria, pero suele ser intermitente y microscópica. Por tanto, el tumor se mantiene silente hasta que alcanza un gran tamaño, momento en el que se asocia a síntomas constitucionales generalizados, como fiebre, malestar, debilidad y pérdida de peso. Este patrón de crecimiento asintomático se presenta en muchos pacientes, por lo que el tumor puede alcanzar un diámetro mayor de 10 cm cuando se descubre. Actualmente, se descubren cada vez más tumores en la fase asintomática en estudios radiológicos causales (p. ej., en la tomografía computarizada o la resonancia magnética) realizados por indicaciones no renales.

El carcinoma de células renales se considera uno de los grandes simuladores en medicina, ya que tiende a producir una gran diversidad de síntomas sistémicos que no están relacionados con el riñón. Además de la fiebre y los síntomas constitucionales mencionados, el carcinoma de células renales produce varios síndromes paraneoplásicos (v. capítulo 7) que se atribuyen a la producción anormal de hormonas, como son la *policitemia*, *hipercalcemia*, *hipertensión*, *disfunción hepática*, *feminización o masculinización*, *síndrome de Cushing*, *eosinofilia*, *reacciones leucemoides* y *amiloidosis*.

Una de las características más habituales de este tumor es su *tendencia a metastatizar difusamente antes de dar lugar a síntomas o signos locales*. En el 25% de los pacientes con carcinoma de células renales nuevos se aprecian signos radiológicos de metástasis en el momento de su presentación. Las localizaciones más frecuentes de las metástasis son los pulmones (más del 50%) y huesos (33%),

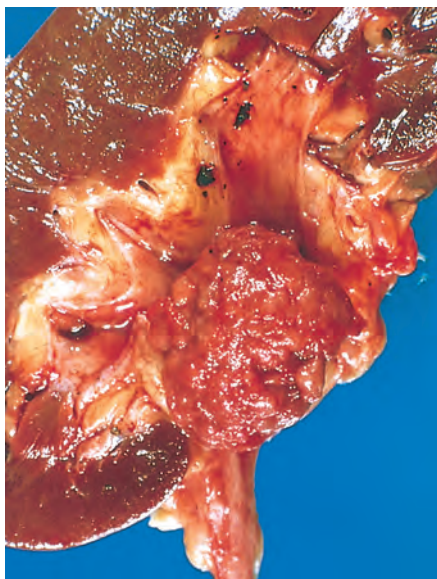


FIGURA 20-55 Carcinoma urotelial de la pelvis renal. La pelvis se ha abierto para exponer una neoplasia nodular irregular, inmediatamente proximal al uréter.

seguidas en frecuencia por las adenopatías regionales, hígado, suprarrenales y cerebro.

La tasa de supervivencia media a 5 años del carcinoma de células renales es del 45% y puede llegar hasta el 70% en ausencia de metástasis a distancia. En caso de invasión de la vena renal o de extensión a la grasa perinéfrica, esta cifra se reduce hasta el 15-20%. La nefrectomía ha sido el tratamiento de elección, pero cada vez es más frecuente realizar una nefrectomía parcial para conservar la función renal, con resultados similares.

Carcinomas uroteliales de la pelvis renal

El 5-10% de los tumores renales primarios se originan en el urotelio de la pelvis renal (fig. 20-55). Esos tumores abarcan una gama desde papilomas aparentemente benignos hasta carcinomas uroteliales invasivos (de células transicionales).

Los tumores de la pelvis renal suelen ser clínicamente evidentes en un período de tiempo relativamente corto, ya que se encuentran en el interior de la pelvis y, al fragmentarse, producen una hematuria apreciable. Casi siempre son pequeños en el momento de su descubrimiento. Pueden bloquear el flujo urinario y provocan una hidronefrosis palpable y dolor en el flanco. En el estudio histológico, los tumores de la pelvis son el homólogo exacto de los que se encuentran en la vejiga urinaria. Pueden consultarse más detalles en el capítulo 21.

Los tumores uroteliales pueden ser múltiples, afectando a la pelvis, uréteres y vejiga. En el 50% de los tumores de la pelvis renal se detecta un tumor urotelial de vejiga preexistente o concomitante. En el estudio histológico también se aprecian focos de atipia o carcinoma *in situ* en el urotelio macroscópicamente normal, a distancia del tumor pélvico. Como ya se ha comentado, la incidencia de carcinomas uroteliales de pelvis renal y vejiga aumenta en sujetos con nefropatía por analgésicos y nefropatía de los Balcanes.

Es frecuente que la pared de la pelvis y los cálices esté infiltrada, motivo por el cual, y a pesar de su aspecto aparentemente benigno y pequeño, el pronóstico de estos tumores no es bueno. Las tasas de supervivencia a 5 años descritas varían del 50 al 100% en las lesiones no invasivas de bajo grado hasta menos del 10% en los tumores infiltrantes de alto grado.

BIBLIOGRAFÍA

- Dinesen I: Seven Gothic Tales. New York, Modern Library, 1939.
- National Center for Health Statistics: National Vital Statistics Report, 2002.
- Miner JH: Renal basement membrane components. *Kidney Int* 56:2016, 1999.
- Tryggvason K, Wartiovaara J: Molecular basis of glomerular permselectivity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 10:543, 2001.
- Hudson BG et al.: Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *N Engl J Med* 348:2543, 2003.
- Kwoh C et al.: Pathogenesis of nonimmune glomerulopathies. *Annu Rev Pathol* 1:349, 2006.
- Pavenstadt H et al.: Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 83:253, 2003.
- Tryggvason K et al.: Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 354:1387, 2006.
- Drew AF et al.: Crescentic glomerulonephritis is diminished in fibrinogen-deficient mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 281:F1157, 2001.
- Couser WG: Glomerulonephritis. *Lancet* 353:1509, 1999.
- Neilson EG, Couser WG, editors: *Immunologic Renal Diseases*. 2nd ed, Philadelphia, 2001, Lippincott-Raven.
- Ronco P, Debiec H: Target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: of rats and men. *Semin Immunopathol* 29:445, 2007.
- Nimmerjahn F, Ravetch JV: Fc-receptors as regulators of immunity. *Adv Immunol* 96:179, 2007.
- Kurts C, Heymann F et al.: Role of T cells and dendritic cells in glomerular immunopathology. *Semin Immunopathol* 29:317, 2007.
- Tipping PG, Holdsworth SR: T cells in glomerulonephritis. *Springer Semin Immunopathol* 24:377, 2003.
- Floege J et al.: A new look at platelet-derived growth factor in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 19:12, 2008.
- Bottinger EP: TGF-beta in renal injury and disease. *Semin Nephrol* 27:309, 2007.
- Eddy AA: Progression in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 12:353, 2005.
- Fogo AB: Progression and potential regression of glomerulosclerosis. *Kidney Int* 59:804, 2001.
- Remuzzi G et al.: Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 116:288, 2006.
- Brenner BM: Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. *J Clin Invest* 110:1753, 2002.
- Shankland SJ: The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 69:2131, 2006.
- Abbate M et al.: How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 17:2974, 2006.
- Couser WG Jr, Alpers CE: Postinfectious glomerulonephritis. In Neilson EG, Couser WG, editors: *Immunologic Renal Diseases*. 2nd ed, Philadelphia, 2001, Lippincott, Williams and Wilkins, p 899.
- Rodriguez-Iturbe B, Batsford S: Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney Int* 71:1094, 2007.
- Jennette JC: Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 63:1164, 2003.
- Phelps RG, Rees AJ: The HLA complex in Goodpasture's disease: a model for analyzing susceptibility to autoimmunity. *Kidney Int* 56:1638, 1999.
- Jennette JC et al.: Pathogenesis of vascular inflammation by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 17:1235, 2006.
- Kitiyakara C et al.: Trends in the epidemiology of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 23:172, 2003.
- Cattran DC: Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 59:1983, 2001.
- Ponticelli C: Membranous nephropathy. *J Nephrol* 20:268, 2007.
- Couser WG, Nankaku M: Cellular and molecular biology of membranous nephropathy. *J Nephrol* 19:699, 2006.

33. Saha TC, Singh H: Minimal change disease: a review. *South Med J* 99:1264, 2006.
34. Grimbert P et al.: Recent approaches to the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 18:245, 2003.
35. D'Agati V: The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 46:1223, 1994.
36. Sharma M et al.: "The FSGS factor:" enrichment and in vivo effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. *J Am Soc Nephrol* 10:552, 1999.
37. Alqaumi M et al.: Collapsing glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 17:2854, 2006.
38. Laurinavicius A, Rennke HG: Collapsing glomerulopathy—a new pattern of renal injury. *Semin Diagn Pathol* 19:106, 2002.
39. Pollak MR: Focal segmental glomerulosclerosis: recent advances. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 17:138, 2008.
40. Wyatt CM, Klotman PE: HIV-1 and HIV-associated nephropathy 25 years later. *Clin J Am Soc Nephrol* 2 (Suppl 1):S20, 2007.
41. Rennke HG: Secondary membranoproliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 47:643, 1995.
42. Smith KD, Alpers CE: Pathogenic mechanisms in membranoproliferative glomerulonephritis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14:396, 2005.
43. Appel GB et al.: Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. *J Am Soc Nephrol* 16:1392, 2005.
44. Barratt J, Feehally J: IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 16:2088, 2005.
45. Barratt J et al.: Immunopathogenesis of IgAN. *Semin Immunopathol* 29:427, 2007.
46. Gubler MC: Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol* 4:24, 2008.
47. Thorner PS: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *Nephron Clin Pract* 106:c82, 2007.
48. Kashtan CE: Alport syndromes: phenotypic heterogeneity of progressive hereditary nephritis. *Pediatr Nephrol* 14:502, 2000.
49. Donadio JV, Grande JP: IgA nephropathy. *N Engl J Med* 347:738, 2002.
50. Ibrahim HN, Hostetter TH: Diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 8:487, 1997.
51. Sheetz MJ, King GL: Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 288:2579, 2002.
52. Bohlender JM et al.: Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F645, 2005.
53. Wolf G, Ziyadeh FN: Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. *Kidney Int* 56:393, 1999.
54. Dalla Vestra M et al.: Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes Metab* 26 (Suppl 4):8, 2000.
55. Wolf G et al.: From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes* 54:1626, 2005.
56. Fioretto P, Mauer M: Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 27:195, 2007.
57. Alpers CE, Kowalewska J: Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. *J Am Soc Nephrol* 19:34, 2008.
58. American Society of Nephrology: Renal Research Report. *J Am Soc Nephrol* 16:1886, 2005.
59. Schrier RW et al.: Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 114:5, 2004.
60. Abuelo JG: Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 357:797, 2007.
61. Jo SK et al.: Pharmacologic treatment of acute kidney injury: why drugs haven't worked and what is on the horizon. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:356, 2007.
62. Oliver J et al.: The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury: renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemic episode. *J Clin Invest* 30:1307, 1951.
63. Ronald A: The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* 113 (Suppl 1A):14S, 2002.
64. Lane MC, Mobley HL: Role of P-fimbrial-mediated adherence in pyelonephritis and persistence of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) in the mammalian kidney. *Kidney Int* 72:19, 2007.
65. Gargollo PC, Diamond DA: Therapy insight: what nephrologists need to know about primary vesicoureteral reflux. *Nat Clin Pract Nephrol* 3:551, 2007.
66. Piccoli G et al.: Acute pyelonephritis: a new approach to an old clinical entity. *J Nephrol* 18:474, 2005.
67. Nickenleit V, Mihatsch MJ: Polyomavirus nephropathy in native kidneys and renal allografts: an update on an escalating threat. *Transpl Int* 19:960, 2006.
68. Choudhury D, Ahmed Z: Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol* 2:80, 2006.
69. Forel CM et al.: Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 345:1801, 2001.
70. Gambaro G, Perazella MA: Adverse renal effects of anti-inflammatory agents: evaluation of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors. *J Intern Med* 253:643, 2003.
71. Grollman AP et al.: Aristolochic acid and the etiology of endemic (Balkan) nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:12129, 2007.
72. Markowitz GS et al.: Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 16:3389, 2005.
73. Kurokawa K et al.: Hypertension: causes and consequences of renal injury. *Kidney Int* 49:S1, 1997.
74. Meyrier A et al.: Ischemic renal diseases: new insights into old entities. *Kidney Int* 54:2, 1998.
75. Marcantoni C, Fogo AB: A perspective on arterionephrosclerosis: from pathology to potential pathogenesis. *J Nephrol* 20:518, 2007.
76. Kitiyakara C, Guzman NJ: Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol* 9:133, 1998.
77. Safian RD, Textor SC: Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 344:431, 2001.
78. Goldblatt H et al.: Studies on experimental hypertension: I. Production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 59:347, 1934.
79. Besbas N et al.: A classification of hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura and related disorders. *Kidney Int* 70:423, 2006.
80. Moake JL: Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 347:589, 2002.
81. Desch K, Motto D: Is there a shared pathophysiology for thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndrome? *J Am Soc Nephrol* 18:2457, 2007.
82. Tsai HM: The molecular biology of thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 70:16, 2006.
83. Grabowski EF: The hemolytic-uremic syndrome—toxin, thrombin, and thrombosis. *N Engl J Med* 346:58, 2002.
84. Textor SC, Wilcox CS: Ischemic nephropathy/azotemic renovascular disease. *Semin Nephrol* 20:489, 2000.
85. Foley RN, Collins AJ: End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol* 18:2644, 2007.
86. Gardner KD Jr. BJ: *The Cystic Kidney*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1990.
87. Torres VE et al.: Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet* 369:1287, 2007.
88. Rossetti S, Harris PC: Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 18:1374, 2007.
89. Rossetti S et al.: The position of the polycystic kidney disease 1 (*PKD1*) gene mutation correlates with the severity of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13:1230, 2002.
90. Wilson PD, Goilav B: Cystic disease of the kidney. *Annu Rev Pathol* 2:341, 2007.
91. Guay-Woodford LM: Renal cystic diseases: diverse phenotypes converge on the cilium/centrosome complex. *Pediatr Nephrol* 21:1369, 2006.
92. Wilson PD: Polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 350:151, 2004.
93. Yoder BK: Role of primary cilia in the pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 18:1381, 2007.
94. Ward CJ et al.: The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 30:259, 2002.
95. Hildebrandt F, Zhou W: Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol* 18:1855, 2007.
96. Chevalier RL: Obstructive nephropathy: towards biomarker discovery and gene therapy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2:157, 2006.
97. Coe FL et al.: Kidney stone disease. *J Clin Invest* 115:2598, 2005.
98. Pak CY: Kidney stones. *Lancet* 351:1797, 1998.
99. Eble JN, Moch H: Papillary adenoma of the kidney. In Eble JN, Sauter G, et al, editors: *WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*, Lyon, France, 2004, IARC Press, p 41.
100. Jemal A et al.: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 58:71, 2008.
101. McLaughlin JK, Lipworth L: Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Semin Oncol* 27:115, 2000.
102. Moore LE et al.: Lifestyle factors, exposures, genetic susceptibility, and renal cell cancer risk: a review. *Cancer Invest* 23:240, 2005.
103. Eble JN, Sauter G et al.: *WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon, France, 2004, IARC Press.

104. Cohen HT, McGovern FJ: Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 353:2477, 2005.
105. Bodmer D et al.: Understanding familial and non-familial renal cell cancer. *Hum Mol Genet* 11:2489, 2002.
106. Kaelin WG Jr: The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 13:680s, 2007.
107. Pavlovich CP et al.: The genetic basis of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 30:437, 2003.
108. Linehan WM et al.: Identification of the genes for kidney cancer: opportunity for disease-specific targeted therapeutics. *Clin Cancer Res* 13:671s, 2007.
109. Young AN et al.: Renal epithelial neoplasms: diagnostic applications of gene expression profiling. *Adv Anat Pathol* 15:28, 2008.

Vías urinarias bajas y aparato genital masculino

JONATHAN I. EPSTEIN

■ VÍAS URINARIAS BAJAS

Uréteres

Malformaciones congénitas
Inflamación
Tumores y lesiones seudotumorales
Lesiones obstructivas

Vejiga de la orina

Malformaciones congénitas
Inflamación
Cistitis aguda y crónica
Formas especiales de cistitis

Lesiones metaplásicas

Neoplasias

Tumores uroteliales
Tumores mesenquimatosos
Tumores secundarios

Obstrucción

Uretra

Inflamación
Tumores y lesiones seudotumorales

■ APARATO GENITAL MASCULINO

Pene

Malformaciones congénitas
Hipospadias y epispadias
Fimosis
Inflamación

Tumores

Tumores benignos
Tumores malignos

Testículos y epidídimo

Malformaciones congénitas

Criptorquidia

Cambios regresivos

Atrofia y reducción de la fertilidad

Inflamación

Epididimitis y orquitis inespecíficas
Orquitis granulomatosa (autoinmunitaria)
Principales inflamaciones

Problemas vasculares

Torsión

Tumores del cordón espermático y paratesticulares

Tumores testiculares

Tumores de células germinales
Tumores de los cordones sexuales y del estroma gonadal
Gonadoblastoma
Linfoma testicular

Otras lesiones de la túnica vaginal

Próstata

Inflamación

Aumento de tamaño benigno

Hiperplasia prostática benigna (HPB) o hiperplasia nodular

Tumores

Adenocarcinoma
Otros tumores y procesos seudotumorales

VÍAS URINARIAS BAJAS



A pesar de sus orígenes embrionarios diferentes, los distintos componentes de las vías urinarias bajas presentan muchas similitudes morfológicas. La pelvis renal, los uréteres, la vejiga y la uretra (excepto en su porción terminal) están recubiertos por una variedad especial de epitelio transicional (urotelio). La capa superficial está formada por unas células grandes y aplanadas, en «paraguas», con abundante citoplasma que cubre horizontalmente varias células de las capas inferiores. Las células en paraguas tienen una membrana unitaria asimétrica trilaminar y poseen unas placas apicales compuestas por proteínas específicas denominadas *uroplaquinas*. El urotelio subyacente está formado por varias capas de células con núcleos ovalados más pequeños que a menudo contienen hendiduras nucleares lineales y menos citoplasma. Este epitelio se apoya sobre una membrana basal desarrollada, por debajo de la cual se encuentra la lámina propia. La lámina propia de la vejiga de la orina contiene fragmentos de músculo liso que forman una *muscular de la mucosa* discontinua, que debe diferenciarse de los haces musculares de mayor tamaño y mejor definidos que, en las capas más profundas, forman el músculo detrusor (muscular propia), ya que la estadificación de los cánceres de vejiga se basan en la invasión de este último. La musculatura de la vejiga puede, en caso de obstrucción al flujo de la orina, engrosarse mucho.

Los uréteres tienen un trayecto retroperitoneal. En consecuencia, los tumores o la fibrosis retroperitoneal pueden atraparlos en su tejido neoplásico o fibroso denso, provocando en ocasiones su obstrucción. Cuando entran en la pelvis, lo hacen en posición anterior a las arterias ilíaca común o ilíaca externa. En la pelvis femenina se encuentran muy cerca de las arterias uterinas y, en consecuencia, son vulnerables a sufrir daños durante la cirugía del aparato genital femenino. Hay tres puntos en que presentan un ligero estrechamiento: la unión ureteropélvica, su entrada a la vejiga, y cuando se cruzan con los vasos ilíacos. Esos son los lugares en los que pueden quedar impactados los cálculos renales en su trayecto desde el riñón hacia la vejiga. Cuando los uréteres entran en la vejiga siguen una trayectoria oblicua y terminan en un orificio a modo de hendidura. La oblicuidad del segmento intramural del orificio ureteral permite que la musculatura que rodea a la vejiga actúe como una válvula esfinteriana, bloqueando el reflujo ascendente de la orina incluso en presencia de una gran distensión de la vejiga de la orina. Como se comenta en el capítulo 20, un defecto de la porción intravesical del uréter da lugar al reflujo vesicoureteral.

La estrecha relación entre el aparato genital femenino y la vejiga hace posible la diseminación de la enfermedad de un aparato al otro. En las mujeres de mediana edad y mayores, la relajación del soporte pélvico provoca prolapso (descenso) del útero, que arrastra el suelo de la vejiga. En esta situación la vejiga hace protrusión en la vagina, creando un saco (*cistocèle*) que no puede vaciarse con facilidad durante la micción. En los varones, las vesículas seminales y la próstata mantienen una relación estrecha similar, al estar situados en una localización inmediatamente posterior e inferior al cuello de la vejiga. Por tanto, el aumento de tamaño de la próstata, tan frecuente a partir de la mediana edad, constituye una causa importante de obstrucción de vías urinarias. En las secciones siguientes comentaremos por separado las principales lesiones patológicas de los uréteres, la vejiga de la orina y la uretra.

Uréteres

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Las *malformaciones congénitas* de los uréteres se pueden encontrar en el 2-3% de todas las autopsias. Si bien en su mayoría carecen de significado clínico, algunas contribuyen a la obstrucción del flujo de la orina y pueden causar enfermedad clínica. Las anomalías de la unión ureterovesical que potencian el reflujo se comentan al hablar de la pielonefritis en el capítulo 20.

Uréteres dobles y bífidos. Los uréteres dobles se asocian casi invariablemente a una pelvis renal doble totalmente diferenciada o a un desarrollo anómalo con un riñón grande que tiene una pelvis parcialmente bífida que termina en uréteres independientes. Los uréteres dobles pueden seguir trayectorias independientes hasta la vejiga, pero normalmente se unen dentro de la pared vesical y drenan a través de un único orificio ureteral. La mayoría de los uréteres dobles son unilaterales y carecen de significado clínico.

La *obstrucción de la unión ureteropélvica* (UUP), un trastorno congénito, da lugar a hidronefrosis. En general se presenta en lactantes o niños y es mucho más frecuente en los varones. Es bilateral en el 20% de los casos y se puede asociar a otras malformaciones congénitas. Es la causa más frecuente de hidronefrosis en lactantes y niños. En los adultos, la obstrucción de la UUP es más frecuente en mujeres y suele ser unilateral. Este problema se ha atribuido a una anomalía de la organización de los haces de músculo liso en la UUP, al depósito excesivo de estroma colágeno entre los haces de músculo liso o, más raramente, a la compresión congénita por unos vasos renales polares. En un número significativo de casos se detecta una agenesia del riñón contralateral, probablemente como consecuencia de lesiones obstructivas intrauterinas.

Los *divertículos*, excrescencias saculares de la pared ureteral, son lesiones poco frecuentes y habitualmente asintomáticas que se detectan en el estudio radiológico. Aparecen como defectos congénitos o adquiridos y son importantes porque permite la estasis de la orina e infecciones secundarias. Puede verse dilatación (*hidroureter*), elongación y tortuosidad de los uréteres como anomalías congénitas o como defectos adquiridos.

INFLAMACIÓN

La ureteritis, aunque se asocia a inflamación, normalmente no implica infección y tiene escasas consecuencias clínicas.

Morfología. La acumulación o agregación de linfocitos formando centros germinales de la región subepitelial puede causar una pequeña elevación de la mucosa y producir una superficie mucosa granular fina (**ureteritis folicular**). En otros casos, la mucosa puede verse salpicada por finos quistes de diámetro variable entre 1 y 5 mm recubiertos por urotelio aplanado (**ureteritis quística**) (fig. 21-1).

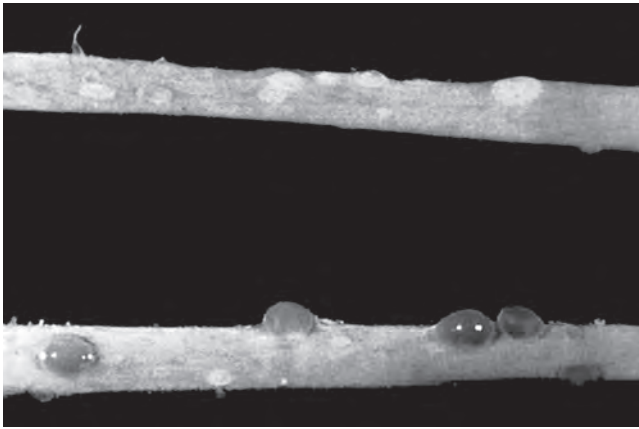


FIGURA 21-1 Uréteres abiertos que muestran una ureteritis quística. Obsérvense los quistes lisos que hacen protrusión desde la mucosa.



FIGURA 21-2 Carcinoma de células transicionales papilar que afecta extensamente al uréter. (Por cortesía de la Dra. Cristina Magi-Galluzzi, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD.)

TUMORES Y LESIONES SEUDOTUMORALES

Los tumores primarios del uréter son raros. Los *tumores benignos* pequeños del uréter son de origen mesenquimatoso en general. El *pólipo fibroepitelial* es una lesión tumoral que se presenta macroscópicamente como una pequeña masa que se proyecta hacia la luz, a menudo en niños. Es más frecuente en los uréteres, pero también puede aparecer en la vejiga, la pelvis renal y la uretra. El pólipo está formado por tejido conjuntivo laxo vascularizado que se sitúa por debajo de la mucosa.

Los *tumores malignos* primarios del uréter se parecen a los originados en la pelvis renal, cálices y vejiga. La mayoría son carcinomas uroteliales (fig. 21-2). Son más frecuentes durante la sexta y séptima décadas de la vida y causan obstrucción de la luz ureteral. En ocasiones, son múltiples y coinciden con neoplasias similares en la vejiga o la pelvis renal.

LESIONES OBSTRUCTIVAS

Múltiples lesiones patológicas pueden obstruir los uréteres y dar lugar a un *hidroureter*, una *hidronefrosis* y, a veces, una *pielonefritis* (v. capítulo 20). En esos casos lo significativo no es la dilatación ureteral, sino la afectación consiguiente de los riñones. Las causas

más importantes, clasificadas según su origen intrínseco o extrínseco, se resumen en la tabla 21-1. La obstrucción unilateral es consecuencia de causas proximales, mientras que la obstrucción bilateral se relaciona con causas distales como la hiperplasia nodular de la próstata. Sólo comentaremos con mayor detalle la fibrosis retroperitoneal esclerosante.

Fibrosis retroperitoneal escler+te. Se trata de una causa poco frecuente de estrechamiento u obstrucción, que se caracteriza por un *proceso fibroso proliferativo inflamatorio que engloba las estructuras retroperitoneales y provoca hidronefrosis*.¹ El trastorno se produce a partir de la mediana edad. En algunos casos se pueden identificar causas específicas como fármacos (derivados ergotámicos o betabloqueantes), afecciones inflamatorias adyacentes (vasculitis, diverticulitis o enfermedad de Crohn) o procesos malignos (linfomas, carcinomas de vías urinarias). No obstante, el 70% de los casos no tiene una causa evidente y se consideran varios casos con cambios fibróticos similares en otros lugares (como fibrosis mediastínica, colangitis esclerosante y tiroiditis esclerosante de Riedel), lo que indica que el trastorno tiene una distribución sistémica, aunque afecta preferentemente al retroperitoneo. Por tanto, se ha propuesto

TABLA 21-1 Principales causas de obstrucción ureteral

Tipo de obstrucción	Causa
INTRÍNSECA	
Cálculos	De origen renal, raramente mayor de 5 mm de diámetro Las litiasis renales más grandes no caben en los uréteres Impactan en lugares de estrechamiento ureteral (la unión ureteropélvica, cruce de los uréteres con los vasos ilíacos y entrada en la vejiga) y provocan un «cólico renal» insoportable
Estenosis	Congénita o adquirida (inflamaciones)
Tumores	Carcinoma de células transicionales originado en los uréteres Raramente, tumores benignos o pólipos fibroepiteliales
Coágulos de sangre	Hematuria masiva por cálculos renales, tumores o necrosis papilar
Neurógena	Interrupción de las vías nerviosas hacia la vejiga
EXTRÍNSECA	
Embarazo	Relajación fisiológica del músculo liso o presión en los uréteres, en el borde pélvico, por el fondo que aumenta de tamaño
Inflamación periureteral	Salpingitis, diverticulitis, peritonitis, fibrosis esclerosante retroperitoneal
Endometriosis	Con lesiones pélvicas, seguido por cicatrización
Tumores	Cánceres de recto, vejiga, próstata, ovarios, útero, cuello uterino, linfomas, sarcomas

una reacción autoinmunitaria, a veces desencadenada por fármacos, como la causa inmediata de la enfermedad sistémica.

En el estudio microscópico, la fibrosis inflamatoria está marcada por un infiltrado prominente de linfocitos, a menudo con centros germinales, células plasmáticas y eosinófilos. El tratamiento consiste en la liberación quirúrgica de los uréteres del tejido fibroso circundante (ureterólisis).

Vejiga de la orina

Las enfermedades de la vejiga, en particular la inflamación (cistitis), constituyen una fuente importante de signos y síntomas clínicos. No obstante, lo normal es que estos trastornos sean más discapacitantes que letales. La cistitis es particularmente frecuente en mujeres jóvenes en edad fértil. Los tumores de la vejiga son una causa importante de morbilidad y mortalidad.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Divertículos. Un divertículo de vejiga o vesical consiste en una evaginación a modo de saco de la pared de la vejiga. Los divertículos pueden surgir como defectos congénitos, pero con mayor frecuencia son lesiones adquiridas causadas por la obstrucción uretral persistente.

La *forma congénita* puede deberse al fracaso focal durante el desarrollo de la musculatura normal o a una cierta obstrucción de las vías urinarias durante el desarrollo fetal. Los *divertículos adquiridos* se ven más a menudo en la hipertrofia prostática (por hiperplasia o neoplasia), que produce una obstrucción del flujo de la orina y un importante engrosamiento de la pared vesical muscular. El aumento de presión intravesical causa una excrecencia de la pared vesical y la formación de los divertículos. Con frecuencia, son múltiples y sus cuellos estrechados se localizan entre los haces musculares hipertrofiados entrecruzados. En ambas formas congénitas y adquiridas, el divertículo consiste en un saco redondeado u ovoide cuyo tamaño varía de menos de 1 a 5-10 cm de diámetro.

Aunque la mayoría de los divertículos son pequeños y asintomáticos, pueden ser clínicamente significativos porque son zonas de estasis de la orina y predisponen a la infección y a la formación de los cálculos de vejiga. También predisponen al reflujo vesicoureteral como resultado del pinzamiento del uréter. Más raramente, puede surgir un carcinoma en un divertículo vesical. Cuando surge un cáncer invasivo, tiende a diagnosticarse en un estadio más avanzado como consecuencia de la pared muscular fina o ausente del divertículo.

Extrofia. La extrofia de la vejiga es un fracaso del desarrollo de la pared anterior del abdomen y la vejiga, de manera que esta última comunica directamente a través de un gran defecto con la superficie del cuerpo o aparece como un saco abierto (fig. 21-3). La mucosa expuesta de la vejiga puede sufrir una metaplasia glandular colónica y es objeto de infecciones que, a menudo, se diseminan hacia niveles superiores del aparato urinario. Los pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar un adenocarcinoma que surge en el resto de la vejiga.² Esas lesiones son susceptibles de corrección quirúrgica y la supervivencia a largo plazo es posible.

Otras anomalías. El *reflujo vesicoureteral* es la anomalía más frecuente y grave. Ya se ha comentado anteriormente, en el capítulo 20, como principal contribuyente a la infección y la cicatrización renal, al hablar de la pielonefritis. Las conexiones anormales entre



FIGURA 21-3 Extrofia de la vejiga en un varón recién nacido. Puede verse el cordón umbilical ligado por encima de la mucosa hiperémica de la vejiga evertida. Por debajo se ve un pene incompletamente formado con un epispadias importante. (Por cortesía del Dr. John Gearhart, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, MD.)

la vejiga y la vagina, el recto o el útero pueden dar lugar a *fistulas vesicouterinas congénitas*.

Más raramente, el *uraco* (el canal que conecta la vejiga fetal con la alantoides) puede mantenerse total o parcialmente permeable. Cuando es totalmente permeable, se crea una vía urinaria fistulosa que conecta la vejiga con el ombligo. En ocasiones sólo persiste la región del uraco, dando lugar a *quistes del uraco* recubiertos por urotelio o por epitelio glandular metaplásico. Los *carcinomas*, principalmente tumores glandulares, pueden originarse en este tipo de quistes (v. «Neoplasias»). Sólo son responsables de una minoría de todos los cánceres de vejiga (0,1-0,3%), pero se asocian a un 20-40% de los adenocarcinomas de vejiga.

INFLAMACIÓN

Cistitis aguda y crónica

La patogenia de cistitis y los agentes etiológicos bacterianos más frecuentes se comentan en el capítulo 20 al hablar de las infecciones de vías urinarias. Como ya hemos comentado, la pielonefritis bacteriana viene precedida con frecuencia por la infección de la vejiga de la orina, con diseminación retrógrada de los microorganismos hacia los riñones y sus sistemas colectores. Los agentes etiológicos más comunes de la cistitis son los coliformes: *Escherichia coli*, seguida por *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterobacter*. Las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar cistitis como resultado de sus uretras más cortas. La *cistitis tuberculosa* casi siempre es una secuela de la tuberculosis renal. *Candida albicans* y, con mucha menor frecuencia, los *criptococos*, causan cistitis, en particular en pacientes inmunodeprimidos o que reciben antibióticos a largo plazo. La esquistosomiasis (*Schistosoma haematobium*) es rara en EE. UU., pero es frecuente en algunos países de Oriente Medio, principalmente en Egipto. Los virus (p. ej., adenovirus), *Chlamydia* y *Mycoplasma* también pueden causar cistitis. Los factores predisponentes son litiasis vesical, obstrucción de la orina, diabetes mellitus, instrumentación y deficiencia inmunitaria. Finalmente, la irradiación de la región de la vejiga da lugar a una *cistitis por radiación*.

Morfología. La mayoría de los casos de cistitis adoptan la forma de una inflamación inespecífica aguda o crónica de la vejiga. En el aspecto macroscópico se aprecia hiperemia de la mucosa, asociada a veces a exudado. Los pacientes que reciben **fármacos antitumorales citotóxicos**, como ciclofosfamida, pueden desarrollar una **cistitis hemorrágica**.³ La infección por adenovirus también causa cistitis hemorrágica.

La persistencia de la infección provoca una **cistitis crónica**, que difiere de la forma aguda sólo por el carácter del infiltrado inflamatorio. La **cistitis folicular**, caracterizada por la agregación de linfocitos en folículos linfoides dentro de la mucosa de la vejiga y la pared subyacente, no se asocia necesariamente a una infección. La **cistitis eosinofílica**, que se manifiesta por un infiltrado submucoso de eosinófilos, también se presenta con una inflamación subaguda inespecífica, aunque raramente es una manifestación de un trastorno alérgico sistémico. La presencia ubicua de inflamación crónica leve de la vejiga no acompañada por síntomas clínicos no justifica el diagnóstico de cistitis crónica.

Todas las formas de cistitis se caracterizan por una tríada de síntomas: 1) polaquiuria, que en los casos agudos obliga a orinar cada 15-20 min; 2) dolor abdominal bajo localizado en la región de la vejiga o en la región suprapúbica, y 3) disuria, dolor o sensación de quemazón al orinar.

Los síntomas locales de cistitis pueden ser muy molestos, pero estas infecciones también son importantes como antecedentes de la pielonefritis. La cistitis es a veces una complicación secundaria de algún trastorno subyacente como el aumento de tamaño de la próstata, cistocele de la vejiga, cálculos o tumores. Esas enfermedades primarias se deben corregir antes de poder solucionar la cistitis.

Formas especiales de cistitis

Se pueden distinguir algunas variantes de cistitis por su aspecto morfológico o su causa.

Cistitis intersticial (síndrome de dolor pélvico crónico). Se trata de una *forma persistente y dolorosa de cistitis crónica que aparece con mayor frecuencia en las mujeres*.⁴ Se caracteriza clínicamente por un dolor suprapúbico intermitente, a menudo intenso, polaquiuria, tenesmo, hematuria y disuria sin indicios de infección bacteriana y signos cistoscópicos de fisuras y hemorragias punteadas (glomerulaciones) en la mucosa de la vejiga después de la distensión luminal. Algunos pacientes, aunque no todos, muestran características morfológicas de úlceras crónicas en la mucosa (*úlceras de Hunner*), que se denomina *fase tardía (clásica, ulcerada)*. Aunque los mastocitos son característicos de esta enfermedad, la literatura no es unánime sobre su especificidad y utilidad diagnóstica. Más adelante puede producirse una fibrosis transmural que termina por retraer la vejiga. La utilidad fundamental de la biopsia no es tanto diagnosticar específicamente la enfermedad como descartar el carcinoma *in situ*, que puede simular una cistitis intersticial en la clínica. Su etiología es desconocida, su evaluación y diagnóstico siguen siendo controvertidos y su tratamiento es principalmente empírico.⁵

Malacoplaquia. Esta denominación se refiere a un *patrón peculiar de reacción inflamatoria vesical que se caracteriza macroscópicamente por placas de mucosa blandas, amarillas y ligeramente elevadas de 3-4 cm de diámetro* (fig. 21-4), e *histológicamente por un infiltrado*

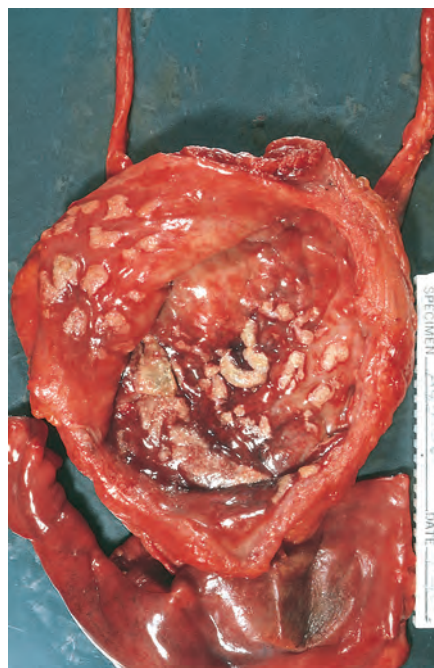


FIGURA 21-4 Cistitis con malacoplaquia en una vejiga que muestra el exudado inflamatorio y placas anchas y planas.

de macrófagos espumosos de gran tamaño mezclados con células gigantes multinucleadas ocasionales y linfocitos entremezclados.⁶ Los macrófagos tienen un citoplasma granular abundante debido a los fagosomas que están llenos de partículas y restos de membranas de origen bacteriano. Además, es típico encontrar dentro de los macrófagos concreciones mineralizadas laminares como consecuencia del depósito de calcio en los lisosomas aumentados de tamaño, lo que se conoce como cuerpos de Michaelis-Gutmann (fig. 21-5). Se han descrito lesiones similares en colon, pulmones, huesos, riñones, próstata y epidídimo.

La malacoplaquia está claramente relacionada con la infección bacteriana crónica, principalmente por *E. coli* o, en ocasiones, por el género *Proteus*. Se produce con mayor frecuencia en receptores de un trasplante inmunodeprimidos. Los macrófagos de aspecto inusual y los fagosomas gigantes señalan defectos de la función fagocítica o degradativa de los macrófagos, de forma que los fagosomas se ven sobrecargados por productos bacterianos no digeridos.

Cistitis polipoidea. La cistitis polipoidea es una afección inflamatoria que se produce como consecuencia de la irritación de la mucosa de la vejiga.^{7,8} Aunque las sondas permanentes son la causa citada con mayor frecuencia, cualquier agente lesivo puede ocasionar esta lesión. El urotelio protruye en amplias proyecciones polipoides bulbosas como consecuencia del importante edema submucoso. La cistitis polipoidea se puede confundir con un carcinoma urotelial papilar clínica e histológicamente.

LESIONES METAPLÁSICAS

Cistitis glandular y cistitis quística. Estos términos hacen referencia a lesiones frecuentes de la vejiga de la orina en las que los nidos de urotelio (nidos de Brunn) se introducen hacia la lámina propia y sufren una transformación de sus células epiteliales centrales en epitelio cúbico o cilíndrico (*cistitis glandular*)

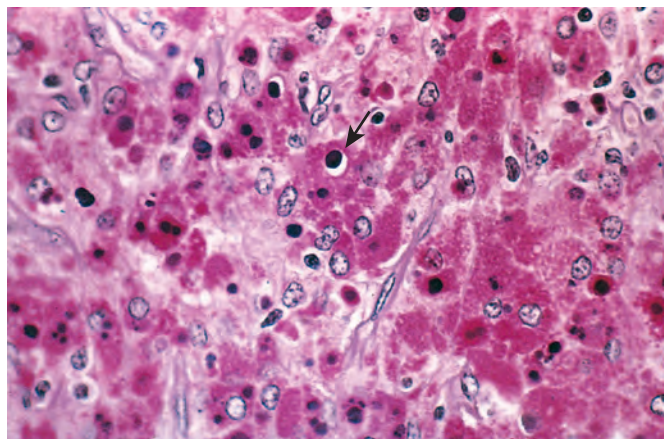


FIGURA 21-5 Malacoplaquia, tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS). Obsérvense los macrófagos grandes con citoplasma granular PAS positivo y varios cuerpos densos redondos de Michaelis-Gutmann, rodeados por agujeros artefactuales claros en la mitad superior del campo (flecha).

o se convierten en espacios quísticos llenos de un líquido transparente revestido por un urotelio aplanado (*cistitis quística*). Es frecuente que coexistan ambos procesos, por lo que la afección se denomina habitualmente *cistitis quística y glandular*. En una variante de cistitis glandular se aprecian células caliciformes y el epitelio se parece a la mucosa intestinal (*metaplasia intestinal o colónica*). Ambas variantes son hallazgos accidentales microscópicos frecuentes en vejigas relativamente normales, si bien también pueden surgir a partir de inflamación y metaplasia. Al contrario de lo publicado con anterioridad, las lesiones que muestran una metaplasia intestinal extensa no se asocian a un aumento de riesgo de desarrollo de adenocarcinoma (excepto cuando se asocia a extrofia).⁹

Metaplasia escamosa. En respuesta a una lesión, el urotelio es reemplazado por un epitelio escamoso que proporciona un revestimiento más resistente. Esta modificación debe distinguirse del epitelio escamoso glucogenizado que se encuentra normalmente en las mujeres en el trigono.

Adenoma nefrógeno. El adenoma nefrógeno es una lesión infrecuente que en el pasado se atribuyó a una metaplasia del urotelio en respuesta a una lesión.^{10,11} Ahora se ha demostrado que es consecuencia de la diseminación de células tubulares renales que se implantan en zonas de urotelio dañado.¹² El término *adenoma nefrógeno* se acuñó originalmente porque la lesión se parece histológicamente a los túbulos renales, pero el término también representa su patogenia. El urotelio supraadyacente se puede reemplazar focalmente por epitelio cúbico, que puede adoptar un patrón de crecimiento papilar. Además, la proliferación tubular de la lámina propia subyacente y del músculo detrusor superficial puede simular un proceso maligno.¹³ Aunque normalmente mide menos de un centímetro, las lesiones pueden ser grandes y simular un cáncer por su clínica.

NEOPLASIAS

El cáncer de vejiga es responsable del 7% de todos los cánceres y del 3% de la mortalidad por cáncer en EE. UU.¹⁴ El 95% de los tumores de la vejiga son de origen epitelial y el resto corresponden a tumores mesenquimatosos (tabla 21-2). La mayoría de los tumores

epiteliales son de tipo urotelial (células transicionales) y, por tanto, se denominan indistintamente *tumores uroteliales o transicionales*, pero también aparecen carcinomas epidermoides y adenocarcinomas. Aquí nos centraremos en los tumores uroteliales y comentaremos brevemente los demás tumores.

Tumores uroteliales

Los tumores uroteliales representan el 90% de todos los tumores vesicales y cubren todo el espectro desde pequeñas lesiones benignas que nunca recidivan a cánceres agresivos asociados a un riesgo alto de muerte. Muchos de esos tumores son multifocales en su presentación. Aunque se ven con mayor frecuencia en la vejiga, todas las lesiones uroteliales que se describen a continuación pueden encontrarse en cualquier localización en la que haya urotelio, desde la pelvis renal a la uretra distal.

Existen dos lesiones precursoras diferenciadas del carcinoma urotelial invasivo: tumores papilares no invasivos y carcinoma urotelial plano no invasivo. Las lesiones precursoras más frecuentes son los tumores papilares no invasivos, que se originan a partir de la hiperplasia papilar urotelial.¹⁵ Esos tumores sufren una serie de cambios atípicos y se clasifican de acuerdo con su comportamiento biológico. La otra lesión precursora del carcinoma invasivo, el carcinoma urotelial plano no invasivo, se denomina carcinoma *in situ* o CIS. Como se comenta en el capítulo 7, el término CIS es histológico y se utiliza para describir las lesiones epiteliales que presentan cambios citológicos de malignidad, pero que están confinados al epitelio sin invasión de la membrana basal.¹⁶ Estas lesiones se consideran de alto grado. En la mitad de los sujetos con cáncer de vejiga invasivo el tumor ya ha infiltrado la pared vesical en el momento de la presentación y no se pueden detectar lesiones precursoras. Se supone que la lesión precursora ha sido destruida por el componente invasivo de alto grado, que aparece típicamente como una masa ulcerada, a menudo de gran tamaño. Aunque la invasión de la lámina propia empeora el pronóstico, el motivo fundamental de la reducción de la supervivencia es la invasión de la muscular propia (músculo detrusor). Una vez que se produce esta invasión, la tasa de supervivencia a 5 años es del 30%.

En la tabla 21-3 hemos resumido dos de los sistemas de clasificación más frecuentes de estos tumores. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1973 clasifica los tumores en papiloma totalmente benigno, más raro, y tres grados de carcinoma de células transicionales (grados I, II y III). En una clasificación más reciente basada en el consenso alcanzado en una conferencia de la ISUP (*International Society of Urological Pathology*) en 1998 y adoptada por la OMS en 2004, se reconoce una entidad

TABLA 21-2 Tumores de la vejiga urinaria

Tumores uroteliales (transicionales)

Papiloma exocítico
Papiloma invertido
Neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno
Cánceres uroteliales papilares de bajo y alto grado
Carcinoma *in situ* (CIS, o carcinoma urotelial plano no invasivo)

Carcinoma mixto

Adenocarcinoma

Carcinoma microcítico

Sarcomas

TABLA 21-3 Clasificación de los tumores uroteliales (células transicionales)**Grados OMS/ISUP**

Papiloma urotelial
 Neoplasia urotelial de bajo potencial maligno
 Carcinoma urotelial papilar, de bajo grado
 Carcinoma urotelial papilar, de alto grado

Grados de la OMS

Papiloma urotelial
 Neoplasia urotelial de bajo potencial maligno
 Carcinoma urotelial papilar, grado 1
 Carcinoma urotelial papilar, grado 2
 Carcinoma urotelial papilar, grado 3

ISUP, International Society of Urological Pathology; OMS, Organización Mundial de la Salud.

rara, el papiloma benigno, un grupo de neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno y dos grados de carcinoma (bajo y alto grado).^{16,17}

Morfología. Los patrones macroscópicos de los tumores uroteliales varían de una forma puramente papilar a formas nodulares o planas (fig. 21-6). Las lesiones papilares aparecen como excrescencias rojas elevadas de tamaño variable, que pueden variar desde menos de 1 cm de diámetro hasta grandes masas que alcanzan 5 cm de diámetro (fig. 21-7). Los orígenes multicéntricos dan lugar a varios tumores diferentes. Como se ha comentado, los cambios histológicos abarcan un espectro desde el papiloma benigno a los cánceres anaplásicos muy agresivos. En conjunto, la mayoría de los tumores papilares son de bajo grado. La mayoría surgen de las paredes lateral o posterior en la base de la vejiga.

- Los **papilomas** representan el 1% o menos de los tumores de vejiga y normalmente se ven en pacientes más jóvenes. 18 Surgen aislados como estructuras pequeñas (0,5-2 cm) delicadas unidas superficialmente a la mucosa por un tallo y se denominan **papilomas exofíticos**. Cada papiloma individual digitiforme tiene un eje central constituido por un

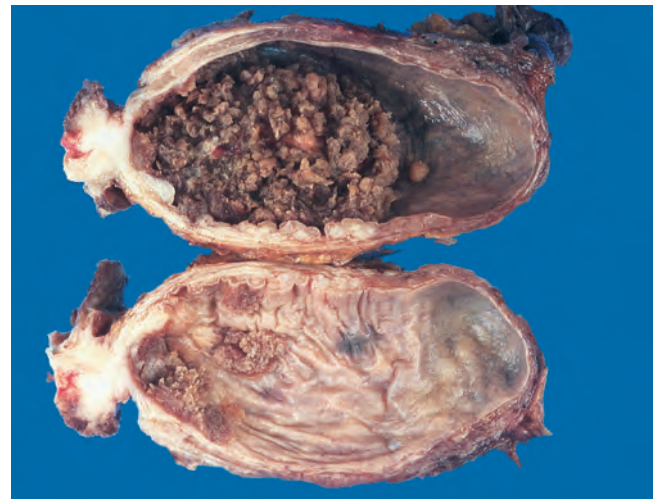


FIGURA 21-7 Corte de la vejiga que muestra un gran tumor papilar en la mitad superior. La mitad inferior muestra neoplasias papilares multifocales más pequeñas. (Por cortesía del Dr. Fred Gilkey, Sinai Hospital, Baltimore, MD.)

tejido fibrovascular laxo cubierto por epitelio que es **histológicamente idéntico al urotelio normal** (fig. 21-8). Las recidivas y la progresión son infrecuentes, aunque siempre es necesario el seguimiento a largo plazo. Al contrario de lo que sucede en los papilomas exofíticos, los **papilomas invertidos** son lesiones benignas que se curan mediante la resección y consisten en cordones anastomosados entre sí constituidos citológicamente por un urotelio anodino que se extiende hasta llegar a la lámina propia.^{19,20}

- Las **neoplasias uroteliales papilares de bajo potencial maligno (NUPBPM)** comparten muchas características histológicas con los papilomas, siendo las únicas diferencias su urotelio más grueso o el aumento de tamaño difuso del núcleo. Las figuras mitóticas son raras. En la cistoscopia, las NUPBPM tienden a ser mayores que los papilomas y pueden ser indistinguibles de los carcinomas papilares de alto y bajo grado. Las NUPBPM pueden recidivar con la

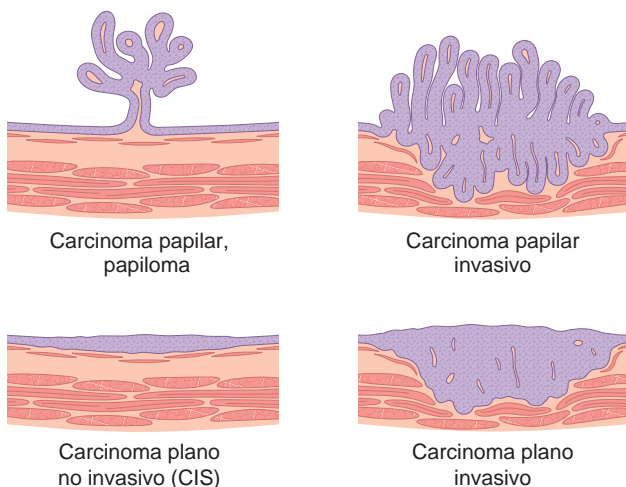


FIGURA 21-6 Cuatro patrones morfológicos de los tumores de vejiga. CIS, carcinoma *in situ*.

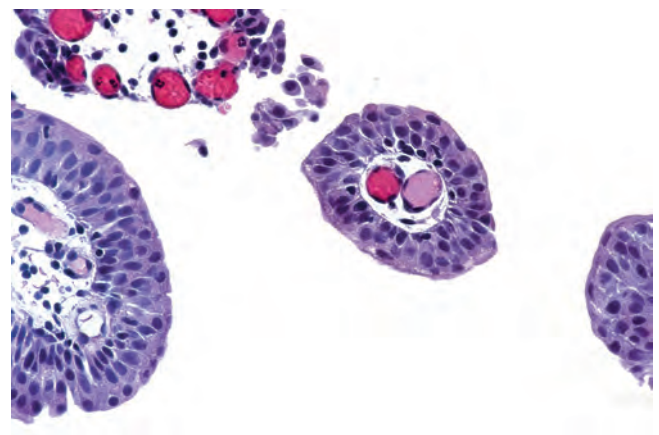


FIGURA 21-8 Papiloma formado por pequeñas ramas revestidas por urotelio de aspecto normal.

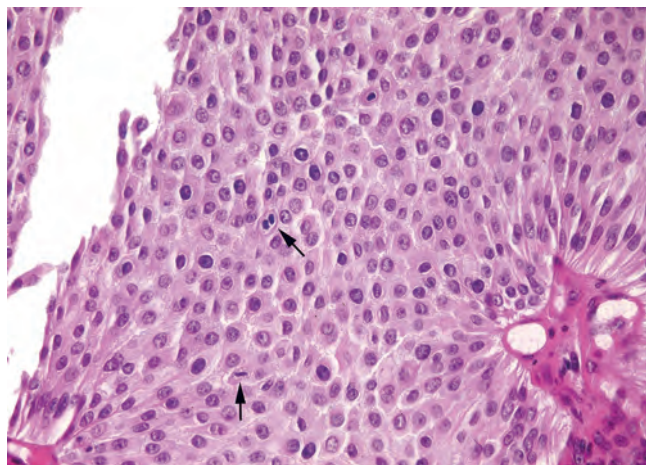


FIGURA 21-9 Carcinoma papilar urotelial de bajo grado con aspecto global ordenado, con un revestimiento más grueso que el papiloma y núcleos hiper cromáticos y figuras mitóticas dispersas (flechas).

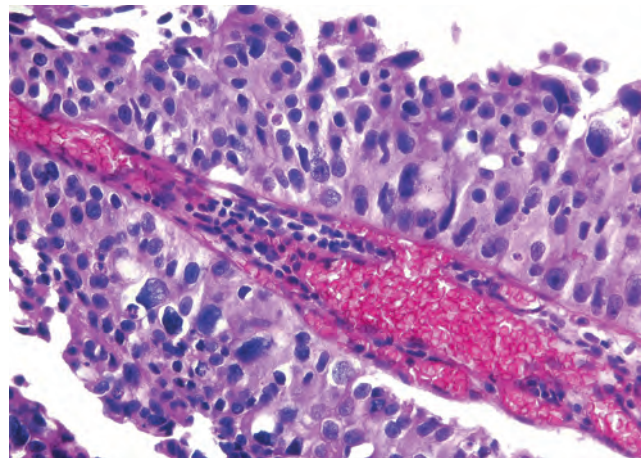


FIGURA 21-10 Carcinoma urotelial papilar de alto grado con importante atipia citológica.

misma morfología, no se asocian a invasión y sólo en raras ocasiones recidivan como tumores de más alto grado asociados a invasión y progresión.

- Los **carcinomas papilares uroteliales de bajo grado** se caracterizan por un aspecto ordenado tanto de su arquitectura como de la citología. Las células están homogéneamente distribuidas (es decir, mantienen la polaridad) y unidas entre sí. Existen indicios mínimos, pero definitivos, de atipia nuclear consistente en núcleos hiper cromáticos dispersos, figuras mitóticas infrecuentes predominantemente en la base y una leve variación del tamaño y la forma del núcleo (fig. 21-9). Los cánceres de bajo grado pueden recidivar y, aunque sea infrecuentemente, pueden invadir. Sólo raramente esos tumores suponen una amenaza para la vida del paciente.
- Los **cánceres uroteliales papilares de alto grado** contienen células que pueden mostrar uniones imperfectas y núcleos hiper cromáticos grandes. Algunas de las células tumorales muestran una anaplasia franca (fig. 21-10). Es frecuente encontrar figuras mitóticas, atípicas incluidas. En cuanto a su aspecto general, existe desorganización y pérdida de polaridad. Esos tumores tienen una incidencia mucho mayor de invasión en la capa muscular, un mayor riesgo de progresión que las lesiones de bajo grado y, cuando se asocian a invasión, un potencial metastásico significativo.

En la mayoría de los análisis, menos del 10% de los cánceres de bajo grado son invasivos frente al 80% de los carcinomas uroteliales de alto grado.^{21,22} Los tumores agresivos se pueden extender no sólo hacia la pared vesical, sino que, en los estadios más avanzados, invaden las estructuras adyacentes, la próstata, las vesículas seminales, los uréteres y el retroperitoneo. Algunos tumores producen comunicaciones fistulosas con la vagina o el recto. En torno al 40% de esos tumores invasivos en profundidad metastatizan hacia los ganglios linfáticos regionales. Puede producirse una diseminación hematógena, principalmente hacia el hígado, los pulmones y la médula ósea.

El **carcinoma *in situ*** (CIS o carcinoma urotelial plano) se define por la presencia de células citológicamente malignas dentro del urotelio plano.^{16,23-26} El CIS varía desde una atipia citológica de todo el espesor a células malignas dispersas en un urotelio que es normal. Esta última posibilidad se conoce como **diseminación pagetoide** (fig. 21-11). Una característica frecuente, similar a la descrita en el carcinoma urotelial papilar de alto grado, es la ausencia de cohesividad, lo que facilita la diseminación de las células malignas hacia la orina. Cuando la diseminación es extensa, puede aparecer un urotelio desnudo con sólo algunas células de CIS adheridas a la membrana basal. La CIS

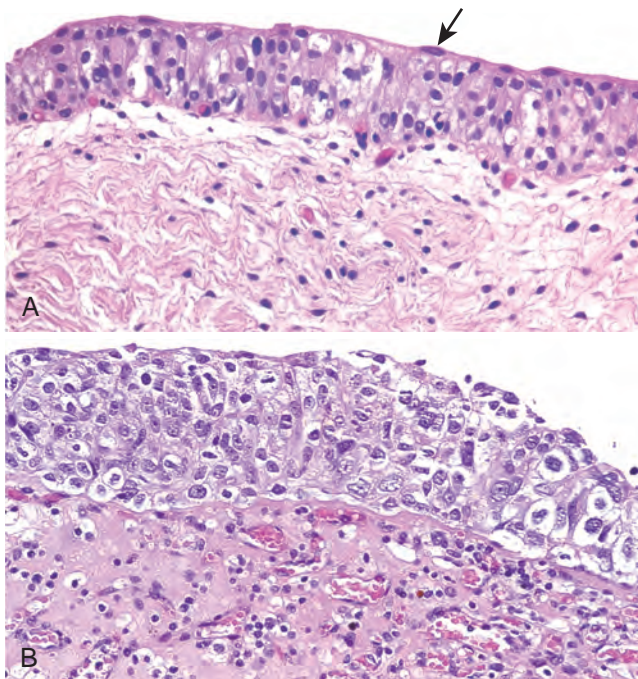


FIGURA 21-11 A. Urotelio normal con núcleos uniformes y capa de células en paraguas bien desarrollada (flecha). B. Carcinoma *in situ* plano con numerosas células que tienen núcleos aumentados de tamaño y pleomorfos.

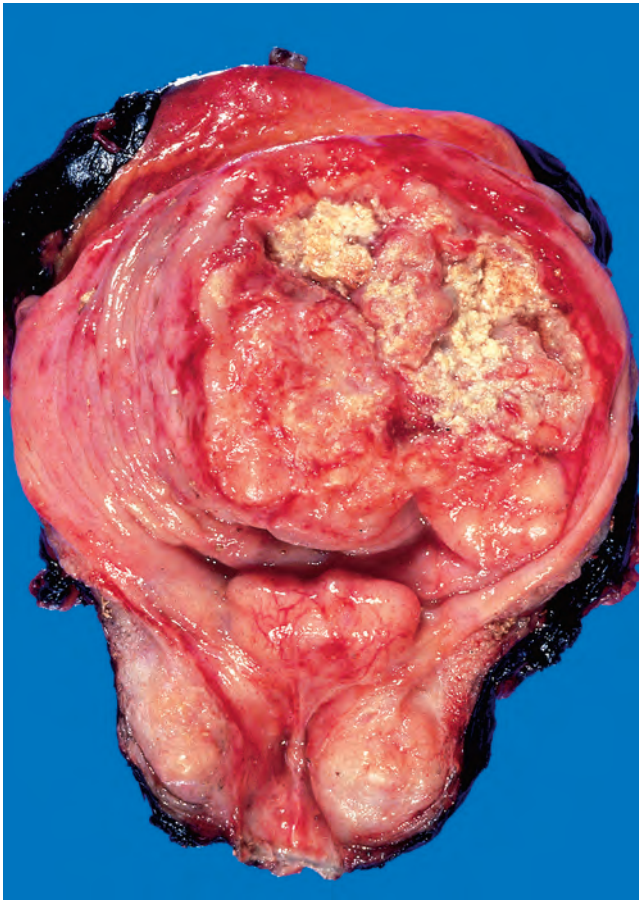


FIGURA 21-12 Vejiga abierta que muestra un carcinoma de células transicionales invasivo de alto grado en un estadio avanzado. La neoplasia multinodular agresiva ha crecido invadiendo la luz vesical y dispersándose por una amplia zona. Las áreas amarillas representan áreas de ulceración y necrosis.

aparece macroscópicamente como un área de enrojecimiento, granularidad o engrosamiento de la mucosa sin una masa intraluminal evidente. Normalmente es multifocal y puede afectar a la mayor parte de la superficie de la vejiga y extenderse hacia los uréteres y la uretra. Sin tratamiento, el 50-75% de los casos de CIS progresan a un cáncer que invade la muscular.

El **cáncer urotelial invasivo** (fig. 21-12) se puede asociar a un cáncer papilar urotelial, normalmente de alto grado, o a un CIS. La extensión de la invasión en la *muscular de la mucosa* tiene importancia pronóstica y la infraestadificación en la biopsia representa un problema significativo. La extensión de la diseminación (**estadificación**) en el momento del diagnóstico inicial es el factor más importante que condiciona la evolución (tabla 21-4). Casi todos los carcinomas uroteliales infiltrantes son de alto grado, de manera que la gradación del componente infiltrante tiene menos importancia que la clasificación del carcinoma urotelial papilar no invasivo.

Variantes del carcinoma urotelial. Las variantes habituales del cáncer urotelial son la variante anidada con una citología engañosamente anodina, el carcinoma de tipo linfoepitelioma y el carcinoma micropapilar.²⁷⁻³²

Otros tumores epiteliales. Los **carcinomas epidermoides** representan el 3-7% de los cánceres de vejiga en EE. UU., pero en los países en los que la esquistosomiasis es endémica son mucho más frecuentes.^{33,34} Los carcinomas epidermoides puros se asocian prácticamente siempre a una irritación e infección crónicas de la vejiga. Los **carcinomas uroteliales mixtos con áreas de carcinoma epidermoide** son más frecuentes que los carcinomas epidermoides puros. La mayoría son tumores invasivos fungoides o infiltrantes y ulcerados. El grado de diferenciación citológica es muy variable, desde lesiones muy diferenciadas que producen abundante queratina, a tumores más anaplásicos con evidencias sólo focales de diferenciación escamosa.

Los **adenocarcinomas** de vejiga son raros e histológicamente idénticos a los adenocarcinomas que se ven en el aparato digestivo.^{35,36} Algunos se originan sobre los restos del uraco o se asocian a una metaplasia intestinal extensa (que se comenta más arriba).

Los **carcinomas microcíticos**, indistinguibles de los carcinomas microcíticos de pulmón, surgen a menudo en la vejiga asociados a un carcinoma urotelial, epidermoide o adenocarcinoma.³⁷

Epidemiología y patogenia. La incidencia de carcinoma de vejiga es mayor en los varones que en las mujeres, en países desarrollados que en vías de desarrollo y en medio urbano más que en medio rural. La relación entre hombres y mujeres de los tumores uroteliales es de 3:1. El 80% de los pacientes tiene entre 50 y 80 años. El cáncer de vejiga no es una entidad familiar, con raras excepciones.

Hay varios factores implicados en la aparición de un carcinoma urotelial. Algunos de los factores contribuyentes más importantes son los siguientes:

- El consumo de cigarrillos es, claramente, el más importante y aumenta el riesgo entre tres y siete veces dependiendo del número de paquetes-año y del hábito tabáquico. Entre el 50 y el 80% de todos los cánceres de vejiga de los varones se asocian al consumo de cigarrillos. Los puros, las pipas y el tabaco de mascar se asocian a un riesgo menor.
- La exposición industrial a arilaminas, en particular a 2-naftilamina y compuestos relacionados, como se comenta al hablar de la carcinogénesis química (v. capítulo 7). Los cánceres aparecen entre 15 y 40 años después de la primera exposición.
- Las infecciones por *Schistosoma haematobium* en áreas endémicas (Egipto o Sudán) son un riesgo conocido. Los huevos

TABLA 21-4 Estadificación patológica T (tumor primario) del carcinoma de vejiga

Profundidad de la invasión	AJCC/UICC
Ta	No invasivo, papilar
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> (no invasivo, plano)
T1	Invasión de la lámina propia
T2	Invasión de la muscular propia
T3a	Invasión extravesical microscópica
T3b	Invasión extravesical macroscópicamente evidente
T4	Invade las estructuras adyacentes

AJCC/UICC, American Joint Commission on Cancer/Union Internationale Contre le Cancer.

se depositan en la pared vesical e incitan una enérgica respuesta inflamatoria crónica que induce la metaplasia y displasia escamosas progresivas en la mucosa y, en algunos casos, una neoplasia. El 70% de los cánceres son epidermoides y el resto son uroteliales o, con menor frecuencia, glandulares.

- El uso de analgésicos a largo plazo también puede estar implicado, igual que en la nefropatía por analgésicos (v. capítulo 20).
- La exposición importante a largo plazo a ciclofosfamida, un fármaco inmunosupresor, induce cistitis hemorrágica, como ya se ha comentado, y aumenta el riesgo de cáncer de vejiga.
- La exposición previa de la vejiga a la irradiación, administrada a menudo para otros procesos malignos de la pelvis, aumenta el riesgo de carcinoma urotelial. En este caso, el cáncer de vejiga se presenta muchos años después de la irradiación.

Se han observado varias alteraciones genéticas en el carcinoma urotelial.³⁸⁻⁴² Particularmente frecuentes (se presentan en el 30-60% de los tumores) son la monosomía del cromosoma 9 o las deleciones 9p y 9q, así como las deleciones 17p, 13q, 11p y 14q. Las *deleciones del cromosoma son los únicos cambios genéticos frecuentes en los tumores papilares superficiales y, en ocasiones, en los tumores planos no invasivos*. Las deleciones 9p (9p21) afectan al gen supresor tumoral *p16 (INK4a)*, que codifica un inhibidor de una cinasa dependiente de ciclina (v. capítulo 7) y también el gen supresor tumoral relacionado *p15*. Aún se desconoce la identidad del supuesto segundo locus supresor tumoral en el cromosoma 9q. Por otro lado, muchos carcinomas invasivos uroteliales muestran *deleciones de 17p*, incluida la región del gen *p53*, y también mutaciones *p53*, lo que indica que las alteraciones de *p53* contribuyen a la progresión del carcinoma urotelial. Las mutaciones de *p53* también aparecen en el CIS.

A partir de estos resultados se ha propuesto un modelo de carcinogénesis de vejiga de dos vías. La primera de ellas *se inicia por las deleciones de los genes supresores tumorales 9p y 9q*, que dan origen a tumores papilares superficiales, algunos de los cuales pueden adquirir después las mutaciones de *p53* y evolucionar hacia la invasión. Una segunda vía, posiblemente *iniciada por mutaciones de p53*, conduce al CIS y, con la pérdida del cromosoma 9, a la progresión hacia la invasión (v. capítulo 7).

Curso clínico del cáncer de vejiga. Los tumores de vejiga producen clásicamente *hematuria indolora*, que es su manifestación clínica dominante y, a veces, la única. La polaquiuria, el tenesmo y la disuria acompañan en ocasiones a la hematuria. Cuando se afecta el orificio ureteral, puede producirse después una pielonefritis o hidronefrosis. Cuando se detectan por primera vez, el 60% de las neoplasias son únicas y el 70% están localizadas en la vejiga.

Los pacientes con tumores uroteliales, sea cual sea su grado, tienen tendencia a desarrollar tumores nuevos después de la resección, y las *recidivas* muestran un grado más alto. El riesgo de recidiva y progresión está relacionado con algunas variables como son el tamaño, estadio, grado o multifocalidad del tumor, la tasa de recidivas previa y la presencia de displasia o CIS asociados en la mucosa circundante.⁴³⁻⁴⁸ Aunque se utilice el término recidiva, la mayoría de los tumores que aparecen posteriormente lo hacen en lugares diferentes que la lesión original. Los tumores recidivantes en algunos casos reflejan tumores nuevos, y en otros casos comparten las mismas anomalías clonales que el tumor inicial y representan una verdadera recidiva de la lesión inicial causada por la diseminación e implantación de las células tumorales originales.

El pronóstico depende del grado histológico del tumor papilar y del estadio en el momento del diagnóstico. Los papilomas, las neo-

plasias papilares uroteliales de bajo potencial maligno y el cáncer papilar urotelial de alto grado se asocian a una supervivencia del 98% a los 10 años con independencia del número de recidivas. La enfermedad progresa a un grado superior sólo en algunos casos (<10%). Los carcinomas papilares uroteliales de alto grado invaden y provocan la muerte en el 25% de los casos. Los pacientes con CIS primario (*de novo*) tienen menos probabilidades de progresar a la invasión muscular (28 frente al 59%) o de morir por la enfermedad (7 frente al 45%), que aquellos que tienen un CIS asociado a un carcinoma urotelial infiltrante.⁴⁹ El carcinoma invasivo urotelial conlleva una tasa de mortalidad del 30% cuando el tumor invade la lámina propia. En conjunto, el carcinoma epidermoide y el adenocarcinoma se asocian a un peor pronóstico que el carcinoma urotelial, aunque a igualdad de estadio son similares.

El problema clínico que plantean esas neoplasias es la detección precoz y el seguimiento adecuado. Un aspecto significativo es que el 50% de los cánceres invasivos de vejiga se presentan con invasión muscular y con un pronóstico relativamente malo a pesar del tratamiento. En cuanto a los tumores detectados en un estadio precoz, la cistoscopia y la biopsia son el pilar del diagnóstico. En esas circunstancias es importante el *estudio citológico* y los análisis de orina más modernos, que detectan la presencia de varios marcadores, como la proteína relacionada con el factor H del complemento en el hombre, la telomerasa, los productos de degradación de fibrinógeno, las mucinas, el antígeno carcinoembrionario, el ácido hialurónico, la hialuronidasa, las proteínas de la matriz nuclear y las anomalías cromosómicas detectadas mediante hibridación *in situ* con fluorescencia en las células que aparecen en la orina.^{50,51} La principal limitación del estudio citológico es que no se reconocen suficientemente las neoplasias papilares de bajo grado, mientras que las pruebas que miden los marcadores en orina tienen una especificidad relativamente baja debido a los resultados positivos causados por otras afecciones asociadas a la lesión urotelial.

El tratamiento del cáncer de vejiga depende del grado, del estadio, y de si la lesión es plana o papilar.⁵² En los tumores papilares pequeños localizados que no son de alto grado, la resección transuretral diagnóstica inicial es el único procedimiento quirúrgico efectuado. El seguimiento de los pacientes debe ser estrecho, mediante cistoscopias y citología de la orina periódicamente durante el resto de la vida, para detectar la recidiva. Se sigue investigando para determinar si otros estudios de marcadores menos invasivos podrían usarse como pruebas de seguimiento para aumentar el intervalo entre las cistoscopias. Cuando cicatriza la zona de la biopsia, los pacientes con alto riesgo de recidiva o progresión (CIS; tumores papilares de alto grado, multifocales, antecedentes de recidivas rápidas o presencia de invasión de la lámina propia) reciben inmunoterapia tópica que consiste en la instilación intravesical de una cepa atenuada de bacilo tuberculoso, el bacilo Calmette-Guérin (BCG). La bacteria provoca una reacción inflamatoria local que destruye el tumor. La cistectomía radical se realiza: 1) cuando el tumor invade la muscular propia; 2) en caso de CIS o cáncer papilar de alto grado refractario al BCG, y 3) cuando el CIS se extiende hasta la uretra prostática y por los conductos prostáticos, donde el BCG no entrará en contacto con las células neoplásicas. El cáncer de vejiga avanzado se trata con quimioterapia.

Tumores mesenquimatosos

Tumores benignos. En la vejiga pueden aparecer muchos tipos de tumores mesenquimatosos benignos que tendrán las mismas características histológicas de sus homólogos en otros territorios. Como

colectivo, son raros. El más frecuente es el *leiomioma*.⁵³ Todos ellos tienden a crecer como masas aisladas, intramurales y encapsuladas, de forma ovalada o esférica y con un diámetro que puede alcanzar varios centímetros.

Sarcomas. Los sarcomas verdaderos son claramente infrecuentes en la vejiga. Los tumores miofibroblásticos inflamatorios y varios carcinomas pueden asumir patrones de crecimiento sarcomatosos y se confunden histológicamente con sarcomas.^{54,55} Como grupo, los sarcomas tienden a producir grandes masas (que alcanzan hasta 10-15 cm de diámetro) que hacen protrusión en la luz vesical. Su aspecto macroscópico blando, carnosos y blanco grisáceo sugiere su naturaleza sarcomatosa. El sarcoma más frecuente en lactantes y niños es el *rabdomiosarcoma embrionario*.⁵⁶ En alguno de esos casos se manifiestan como masas polipoides en racimo de uvas (*sarcoma botrioides*). El sarcoma más frecuente en la vejiga de los adultos es el leiomiomasarcoma⁵³ (v. capítulo 26).

Tumores secundarios

En la mayoría de los casos, la afectación maligna secundaria de la vejiga es consecuencia de la extensión directa de las lesiones primarias en los órganos cercanos, como cuello uterino, útero, próstata y recto. Los linfomas afectan a la vejiga como componente de la enfermedad sistémica pero también, más raramente, como linfoma primario de la vejiga.⁵⁷

OBSTRUCCIÓN

La obstrucción del cuello de la vejiga tiene una gran importancia clínica, principalmente por su posible efecto sobre el riñón. En los varones, la lesión más importante es el aumento de tamaño de la próstata por hiperplasia nodular (fig. 21-13). La obstrucción vesical es algo menos frecuente en los varones, y más a menudo se debe a un cistocèle de la vejiga. Otras causas infrecuentes son: 1) estenosis uretral congénita; 2) estenosis uretral inflamatoria; 3) fibrosis inflamatoria, y retracción de la vejiga; 4) tumores vesicales benignos o malignos; 5) invasión del cuello vesical por tumores originados en órganos contiguos, y 6) obstrucciones mecánicas causadas por cuerpos extraños y cálculos y por lesiones de la innervación de la vejiga que provocan una vejiga neurógena.

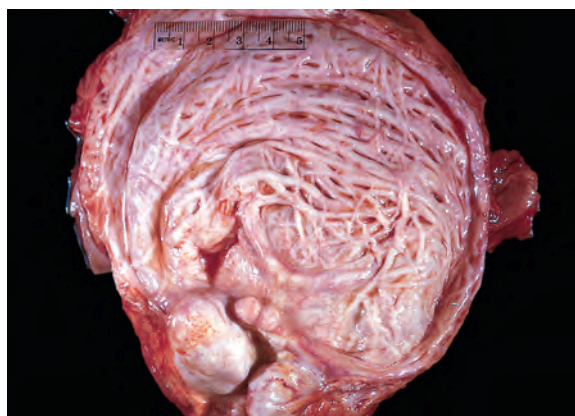


FIGURA 21-13 Hipertrofia y trabeculación de la pared vesical, secundaria a la hiperplasia polipoide de la próstata.

Morfología. En las primeras etapas sólo se aprecia un cierto engrosamiento de la pared vesical debido a la hipertrofia del músculo liso. Con la hipertrofia progresiva de cada uno de los haces musculares, la pared vesical aumenta mucho de espesor y aparecen trabeculaciones. A lo largo del tiempo se forman criptas que pueden evolucionar a divertículos.

En algunos casos de obstrucción aguda o enfermedad terminal, cuando los reflejos normales del paciente están deprimidos, la vejiga puede mostrarse muy dilatada. El aumento de tamaño de la vejiga puede alcanzar el borde de la pelvis o incluso hasta el ombligo. En esos casos, la pared vesical se verá muy fina y sin trabeculaciones.

Uretra

INFLAMACIÓN

La uretritis se divide clásicamente en gonocócica y no gonocócica. La *uretritis gonocócica* es una de las primeras manifestaciones de esta infección venérea. La *uretritis no gonocócica* es frecuente y se debe a varias bacterias entre las que predominan *E. coli* y otros microorganismos entéricos. La uretritis se acompaña de cistitis en las mujeres y de prostatitis en los varones. En muchos casos no se puede aislar el germen responsable. Varias cepas de *Chlamydia* (p. ej., *C. trachomatis*) son la causa del 25-60% de la uretritis no gonocócica en los varones y del 20% en las mujeres. *Mycoplasma* (*Ureaplasma urealyticum*) también son responsables de los síntomas de uretritis en muchos casos. La uretritis también es un componente del *síndrome de Reiter*, que consiste en la tríada de artritis, conjuntivitis y uretritis (v. capítulo 26).

Los cambios morfológicos son los habituales de la inflamación en otros lugares de las vías urinarias. La afectación uretral no es en sí misma un problema clínico grave, pero puede causar dolor local, prurito y polaquiuria considerables y es precursora de una enfermedad más grave en niveles proximales del aparato urogenital.

TUMORES Y LESIONES SEUDOTUMORALES

La *carúncula uretral* es una lesión inflamatoria que se presenta como una pequeña masa dolorosa de color roja en la zona del meato uretral externo, normalmente en mujeres mayores. Puede estar cubierta por mucosa intacta, pero es muy friable y el más mínimo traumatismo puede causar ulceración de su superficie con hemorragia. En el estudio histológico está formada por tejido de granulación polipósico inflamado. La resección quirúrgica permite su rápido alivio y curación.

Los tumores epiteliales benignos de la uretra son los papilomas escamosos y uroteliales, los papilomas uroteliales invertidos y los condilomas.

La *enfermedad de Peyronie* da lugar a la aparición de bridas fibrosas que afectan al cuerpo cavernoso del pene. Aunque algunos autores clasifican esta enfermedad como una variante de la fibromatosis, su etiología sigue siendo un enigma. Clínicamente, la lesión provoca la curvatura del pene y dolor durante las relaciones sexuales.

El *carcinoma uretral primario* es una lesión infrecuente (fig. 21-14). Los tumores que surgen de la uretra proximal tienden a mostrar diferenciación urotelial y son análogos a los que se presentan en la vejiga. Las lesiones de la uretra distal son normalmente carcinomas epidermoides. Los adenocarcinomas son menos frecuentes en la uretra y aparecen generalmente en mujeres. Una rara variante es el adenocarcinoma de células claras. Algunas lesiones neoplásicas de la uretra son similares a las descritas en la vejiga, se originan sobre una metaplasia o, con menor frecuencia, en las glándulas periuretrales. Los cánceres que surgen en la uretra prostática se comentan en la sección que trata sobre la próstata.

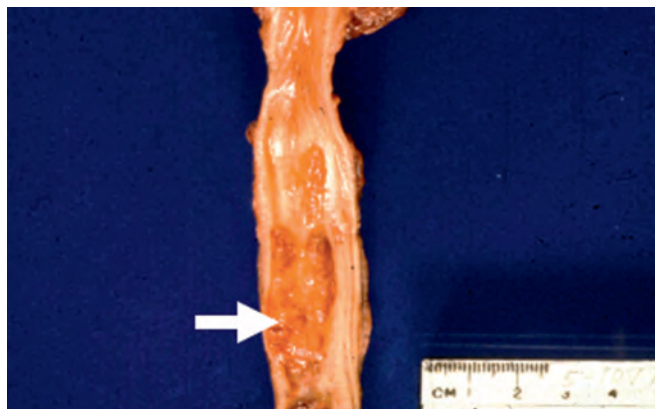


FIGURA 21-14 Carcinoma de uretra con crecimiento fungoide típico.

APARATO GENITAL MASCULINO

Pene

El pene puede verse afectado por malformaciones congénitas, inflamaciones y tumores, siendo estos dos últimos los procesos más importantes. Las infecciones venéreas (p. ej., sífilis y gonorrea) suelen comenzar con lesiones en el pene. El carcinoma de pene es una neoplasia infrecuente en Norteamérica.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

El pene presenta muchos tipos de malformaciones congénitas, pero sólo algunas tienen significado clínico.

Hipospadias y epispadias

La malformación del surco uretral y el canal uretral puede determinar aperturas anómalas tanto en la *superficie ventral del pene (hipospadias)* como en la *dorsal (epispadias)*.⁵⁸ Aunque es más frecuente en el epispadias, ambas anomalías se pueden asociar a defectos en el descenso normal de los testículos y malformaciones de las vías urinarias. El hipospadias, el más frecuente de ambos, se presenta en 1 de cada 300 varones nacidos vivos.⁵⁹ Incluso cuando se presentan aislados, estos defectos uretrales pueden tener significado clínico porque la apertura anormal está estenosada y provoca la obstrucción de las vías urinarias, y aumenta el riesgo de infecciones ascendentes de vías urinarias. Cuando los orificios se sitúan cerca de la base del pene, se obstaculizan o bloquean totalmente la eyaculación e inseminación normales. Esas lesiones son causas posibles de esterilidad en los varones.

Fimosis

Cuando el orificio del prepucio es demasiado pequeño para permitir su retracción normal, la situación se denomina *fimosis*. Este orificio anormalmente pequeño puede ser consecuencia de una anomalía del desarrollo, pero con mayor frecuencia es el resultado de crisis repetidas de infección que causan la cicatrización del anillo prepucial.⁶⁰ La fimosis es importante porque interfiere con la higiene y

permite que se acumulen secreciones y detritus bajo el prepucio y favorece el desarrollo de infecciones secundarias y, posiblemente, del carcinoma.

INFLAMACIÓN

Las inflamaciones del pene afectan casi invariablemente al glande y al prepucio y comprenden una amplia variedad de infecciones tanto específicas como inespecíficas. Las específicas (sífilis, gonorrea, chancroide, granuloma inguinal, linfopatía venérea o el herpes genital) son enfermedades de transmisión sexual y se comentan en el capítulo 8. A continuación describiremos solamente las infecciones inespecíficas que provocan una balanopostitis.

La *balanopostitis* hace referencia a la infección del glande y el prepucio causada por una amplia variedad de microorganismos. Entre los agentes más frecuentes se pueden citar *Candida albicans*, bacterias anaerobias, *Gardnerella* y bacterias piógenas.⁶¹ La mayoría de los casos se presentan como consecuencia de una mala higiene local en varones no circuncidados, en los que se acumulan las células epiteliales descamadas, el sudor y los detritus en lo que se denomina *esmegma*, que actúa como irritante local. La persistencia de estas infecciones provoca la cicatrización inflamatoria y, como ya se ha comentado, es una causa frecuente de fimosis.

TUMORES

Los tumores del pene son, en conjunto, infrecuentes. Las neoplasias más frecuentes son los carcinomas y un tumor epitelial benigno, el condiloma acuminado.

Tumores benignos

Condiloma acuminado

El condiloma acuminado es un tumor benigno de transmisión sexual causado por el virus del papiloma humano (VPH). Está relacionado con la verruga común y puede presentarse en cualquier superficie mucocutánea húmeda de los genitales externos de ambos sexos. El



FIGURA 21-15 Condiloma acuminado de pene.

VPH tipo 6 y, con menor frecuencia, el tipo 11 son los agentes causantes más frecuentes de los condilomas acuminados.

Morfología. Los condilomas acuminados pueden presentarse en los genitales externos o en zonas perineales. En el pene, estas lesiones son más frecuentes en el borde del surco coronal y en la superficie interior del prepucio. Consisten en excrecencias únicas o múltiples, sésiles o pediculadas y de color rojo cuyo tamaño varía de uno a varios milímetros de diámetro (fig. 21-15). Histológicamente, el estroma de tejido conjuntivo ramificado, vellosos y papilar está recubierto por epitelio que puede tener una hiperqueratosis superficial considerable con engrosamiento de la epidermis subyacente (acantosis) (fig. 21-16). El orden normal de maduración de las células epiteliales está conservado. En estas lesiones se aprecia la vacuolización citoplasmática de las células escamosas (coilocitosis), característica de la infección por el VPH (fig. 21-17). Las células pueden mostrar atipia degenerativa (vímica), pero la displasia verdadera es rara. Los condilomas acuminados tienden a recidivar, pero sólo progresan en raras ocasiones a cáncer *in situ* o invasivo.

Tumores malignos

Carcinoma in situ (CIS)

En los genitales masculinos externos hay dos lesiones diferenciadas que muestran las características histológicas del CIS: la *enfermedad de Bowen* y la *papulosis bowenoide*. Ambas guardan una importante asociación con la infección por el VPH, principalmente el de tipo 16.⁶²

La *enfermedad de Bowen* se presenta en la región genital de hombres y mujeres, normalmente mayores de 35 años. En los varones tiende a afectar a la piel del cuerpo del pene y el escroto. Macroscó-

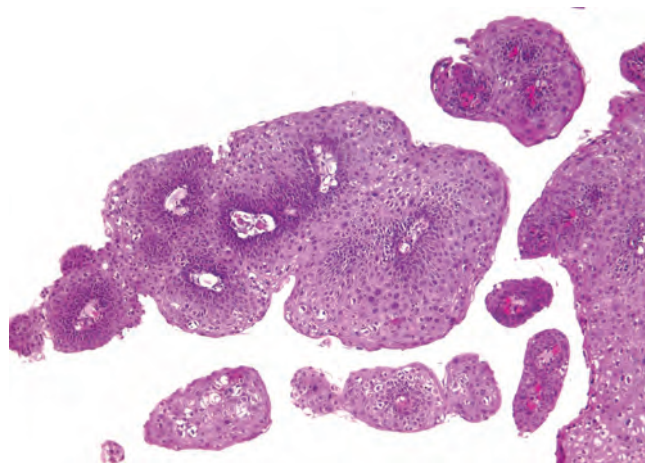


FIGURA 21-16 Condiloma acuminado de pene. A bajo aumento se reconoce la estructura papilar (villosa) y el engrosamiento de la epidermis.

picamente, aparece como una placa solitaria, engrosada, blanca grisácea y opaca. También se manifiesta en el glande y el prepucio como placas aisladas o múltiples de color rojo brillante, a veces aterciopeladas. Histológicamente, la epidermis muestra proliferación con numerosas mitosis, algunas atípicas. Las células son muy displásicas con núcleos grandes e hiper cromáticos y ausencia de maduración ordenada (fig. 21-18). No obstante, *el borde dermoepidérmico está bien delimitado por una membrana basal intacta*. A lo largo de los años, la enfermedad de Bowen se puede transformar en un carcinoma epidermoide infiltrante en el 10% de los casos. También se asocia a cáncer visceral, por ejemplo en colon o mama, pero no con tanta frecuencia como se describió en un principio.

La *papulosis bowenoide* se presenta en adultos sexualmente activos. Clínicamente, difiere de la enfermedad de Bowen por la edad más temprana de los casos y por la presencia de lesiones papulares de color marrón rojizo y múltiples (no solitarias). Histológicamente, la papulosis bowenoide es indistinguible de la enfermedad de Bowen y también está relacionada con el VPH tipo 16. Sin embargo, y al contrario que aquella, la papulosis bowenoide prácticamente nunca evoluciona a carcinoma invasivo y en muchos casos regresa espontáneamente.

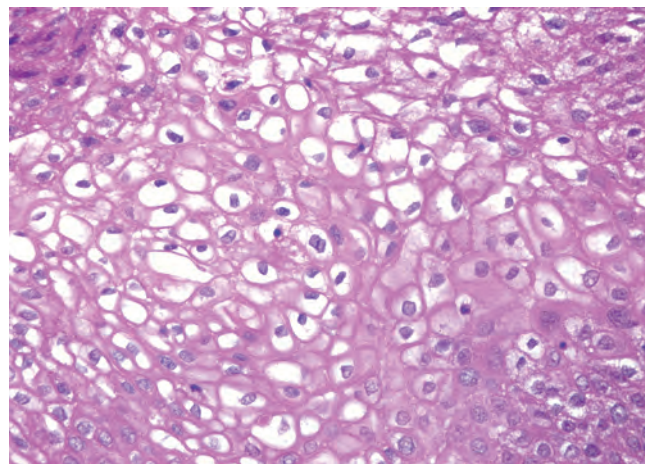


FIGURA 21-17 Condiloma acuminado del pene. El epitelio muestra vacuolización (coilocitosis) característica de la infección por el papilomavirus humano.

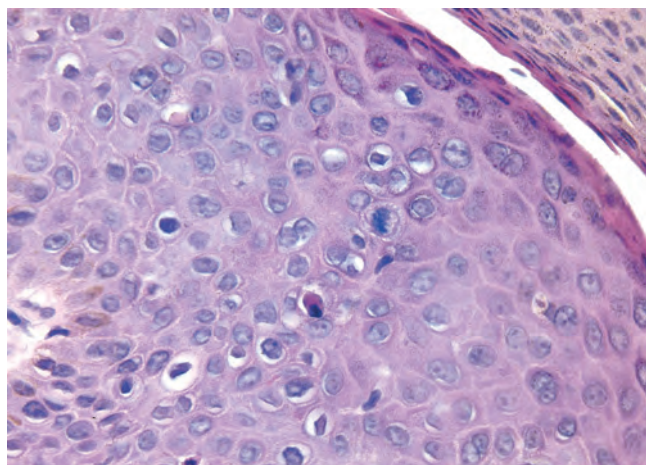


FIGURA 21-18 Enfermedad de Bowen (carcinoma *in situ*) de pene. Obsérvense las células epiteliales disqueratóticas y displásicas con mitosis dispersas por encima de la capa basal. La membrana basal intacta es fácil de ver en esta imagen.

Carcinoma invasivo

El carcinoma epidermoide de pene es un proceso maligno infrecuente en EE. UU. y es responsable de menos del 1% de los cánceres en los varones. Por el contrario, la incidencia de carcinoma epidermoide de pene varía entre el 10 y el 20% de los procesos malignos en el varón en algunas partes de Asia, África y Sudamérica. La circuncisión confiere protección y, por tanto, este cáncer es muy raro entre judíos y musulmanes, y, en proporción, es más frecuente en las poblaciones en las que la circuncisión no es una práctica habitual. Se ha propuesto que este procedimiento se asocia a una mejor higiene de los genitales, lo cual, a su vez, reduce la exposición a carcinógenos que podrían concentrarse en el esmegma y disminuir la probabilidad de infección con algunos tipos de VPH potencialmente oncogénicos. En el 50% de los casos de carcinoma epidermoide de pene se detecta ADN del VPH.⁶² El VPH de tipo 16 es el responsable más frecuente, pero también se ha implicado al VPH 18. El consumo de cigarrillos incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de pene.⁶³ Los carcinomas se detectan normalmente entre los 40 y los 70 años de edad.

Morfología. El carcinoma epidermoide del pene comienza habitualmente en el glande o en la superficie interna del prepucio cerca del surco coronal. Se aprecian dos patrones macroscópicos, el papilar y el plano. Las lesiones papilares simulan condilomas acuminados y pueden producir una masa fungoide a modo de coliflor. Las lesiones planas aparecen como zonas de engrosamiento epitelial acompañado por una coloración grisácea y fisuras en la superficie de la mucosa. Al progresar, aparece una pápula ulcerada (fig. 21-19). Histológicamente, tanto las lesiones papilares como planas son carcinomas epidermoides con grados variables de diferenciación. El **carcinoma verrugoso** es una variante exofítica bien diferenciada del carcinoma epidermoide que tiene un potencial maligno bajo. Esos tumores son localmente invasivos, pero raramente metastatizan. Otros subtipos menos frecuentes de carcinoma epidermoide del pene son las variantes basaloide, verrugosa y papilar.^{64,65}

Características clínicas. El carcinoma epidermoide invasivo del pene es una lesión localmente invasiva de crecimiento lento que suele tener un año de evolución o más antes de acudir a la consulta.⁶⁶ Las lesiones no son dolorosas hasta que se producen la ulceración e infección secundarias. Las metástasis en los ganglios linfáticos inguinales caracterizan la fase precoz, pero la diseminación extensa es muy infrecuente hasta que la lesión está muy avanzada. La evaluación clínica de la afectación ganglionar regional es notablemente imprecisa, ya que el 50% de los varones con carcinoma epidermoide de pene y aumento de tamaño de las adenopatías inguinales en la exploración física sólo tiene una hiperplasia linfóide reactiva en el estudio histológico. El pronóstico está relacionado con el estadio del tumor. La tasa de supervivencia a los 5 años es del 66% en caso de lesiones localizadas sin invasión de las adenopatías inguinales, mientras que las metástasis en ganglios linfáticos comportan una supervivencia a los 5 años sombría, del 27%.

Testículos y epidídimo

Varios trastornos patológicos afectan a los testículos y el epidídimo. En este último, los trastornos más importantes y frecuentes son las enfermedades inflamatorias, mientras que en los testículos las principales lesiones son los tumores.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Con la excepción de los testículos no descendidos (criptorquidia), las malformaciones congénitas son muy raras y consisten en la ausencia de uno o ambos testículos y fusión de los testículos (lo que se conoce como *simorquidia*).

Criptorquidia

La criptorquidia se detecta en el 1% de los niños de 1 año de edad.⁶⁷ Esta anomalía representa un fracaso completo o incompleto del descenso de los testículos intraabdominales hacia el saco escrotal. Normalmente se presenta como una anomalía aislada, pero se puede acompañar de otras malformaciones de las vías genitourinarias, como el hipospadias.

El descenso de los testículos tiene lugar en dos fases morfológica y hormonalmente diferenciadas.⁶⁸ Durante la primera, la fase

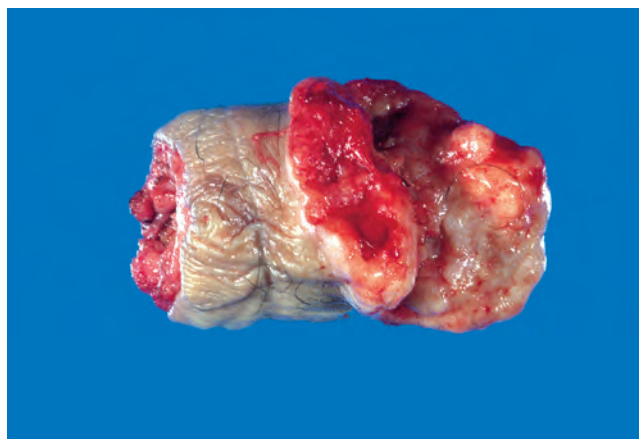


FIGURA 21-19 Carcinoma de pene. El glande del pene está deformado por una masa infiltrante firme y ulcerada.

transabdominal, los testículos llegan a apoyarse en la parte inferior del abdomen o en el borde de la pelvis. Esta fase parece estar controlada por una hormona denominada *sustancia inhibidora mülleriana*. En la segunda fase, o fase inguinoescrotal, los testículos descienden a través del canal hacia el saco escrotal. Esta fase depende de los andrógenos y parece estar mediada por la liberación inducida por los andrógenos de un péptido relacionado con el gen de la calcitonina, desde el nervio genitofemoral. Si bien el descenso de los testículos se puede detener en cualquier punto de su recorrido, los defectos del descenso transabdominal son infrecuentes y representan el 5-10% de los casos. En la mayoría de los casos, los testículos no descendidos se palpan en el conducto inguinal. *Aunque el descenso testicular está controlado por factores hormonales, la criptorquidia sólo en raras ocasiones se asocia a un trastorno hormonal bien definido.* La afección es totalmente asintomática y la detecta el propio paciente o el médico durante la exploración física, cuando se determina que el saco escrotal no contiene los testículos.

Morfología. La criptorquidia es unilateral en la mayoría de los casos, pero puede ser bilateral en el 25% de los pacientes. Los cambios histológicos de los testículos mal situados comienzan ya a los 2 años de edad y se caracterizan por la detención del desarrollo de las células germinales asociado a una importante hialinización y engrosamiento de la membrana basal de los conductos espermáticos (fig. 21-20), que, finalmente, aparecerán como cordones densos de tejido conjuntivo hialino rodeados por unas membranas basales prominentes. Asimismo, se aprecia el incremento simultáneo del estroma intersticial. Como las células de Leydig están conservadas, aparecen prominentes. Como sería de esperar en la atrofia tubular progresiva, los testículos criptorquídicos son de pequeño tamaño y consistencia firme como resultado de los cambios fibróticos. Por último se aprecia el deterioro histológico, asociado a la escasez de células germinales, en los testículos contralaterales (descendidos) de varones con criptorquidia unilateral, lo que apoyaría la existencia de un defecto intrínseco del desarrollo testicular.

Además de esterilidad, la criptorquidia se asocia a otras morbilidades. Cuando los testículos se encuentran en el conducto inguinal, están particularmente expuestos a traumatismos y aplastamiento contra los ligamentos y huesos. La hernia inguinal acompaña a los testículos no descendidos en el 10-20% de los casos. Además, los testículos no descendidos tienen un riesgo mayor de desarrollar un cáncer testicular que los descendidos.⁶⁹ Durante el primer año de vida, la mayoría de los testículos inguinales criptorquídicos desciende espontáneamente hacia el escroto. Los que se mantienen sin descender requieren la corrección quirúrgica, preferiblemente antes del deterioro histológico, que sucede en torno a los 2 años de edad.⁷⁰ La orquidopexia (introducción en el saco escrotal) no garantiza la fertilidad. Se ha descrito que la espermatogonia es deficiente en el 10-60% de los pacientes en los que se realiza una recolocación quirúrgica.^{67,70} Asimismo, se desconoce hasta qué punto se reduce el riesgo de cáncer después de la orquidopexia. Según algunos estudios, la orquidopexia de una criptorquidia unilateral antes de los 10 años de edad protege frente al desarrollo de cáncer,⁷¹ pero no es una opinión universalmente aceptada.⁷² El cambio maligno puede producirse en los testículos contralaterales que han descendido con normalidad. Estas observaciones indican que la criptorquidia se asocia a un defecto del desarrollo testicular y de la diferenciación celular, que no está relacionado con la posición anatómica.

CAMBIOS REGRESIVOS

Atrofia y reducción de la fertilidad

La atrofia es un cambio regresivo que afecta a los testículos en el escroto y que puede tener varias causas, como son: 1) la estenosis ateroesclerótica progresiva del aporte sanguíneo con la edad; 2) la fase terminal de una orquitis inflamatoria; 3) la criptorquidia; 4) el hipopituitarismo; 5) la malnutrición generalizada o caquexia; 6) la irradiación; 7) la administración prolongada de antiandrógenos (como tratamiento del carcinoma de próstata avanzado), y 8) la atrofia por agotamiento, que se produce después de la estimulación persistente por niveles altos de la hormona foliculoestimulante hipofisaria. Las alteraciones macro y microscópica siguen el patrón ya descrito para la criptorquidia. *En ocasiones, la atrofia se produce por un fracaso primario de origen genético, como en el síndrome de Klinefelter* (que se comenta en el capítulo 5).

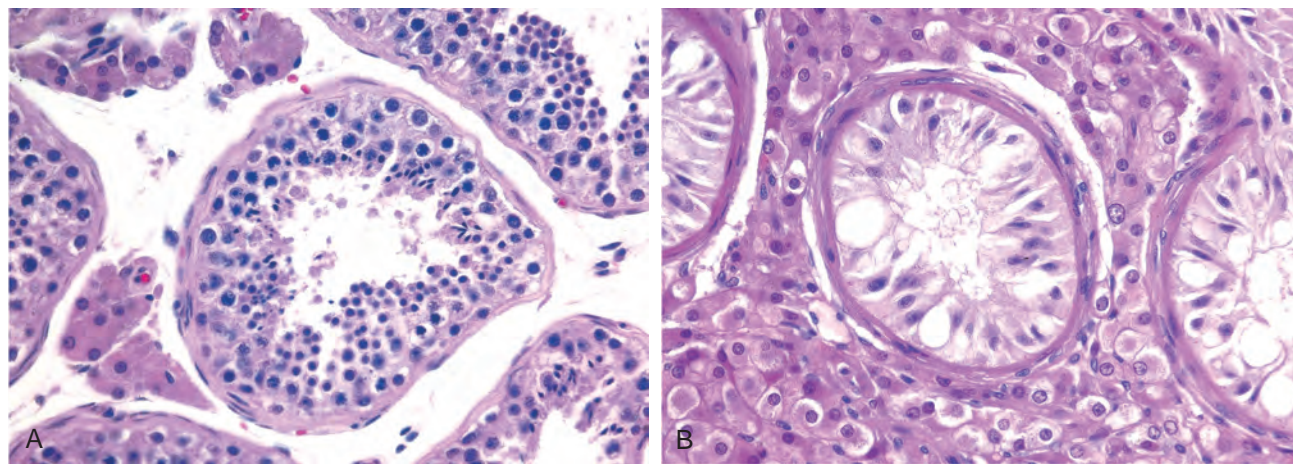


FIGURA 21-20 **A.** Los testículos normales muestran túbulos con espermatogonia activa. **B.** Atrofia testicular en la criptorquidia. Los túbulos muestran células de Sertoli, pero no espermatogonia. Se observa el engrosamiento de la membrana basal y un incremento evidente de las células intersticiales de Leydig.

La atrofia es un patrón terminal de la lesión testicular. Antes de alcanzar este aspecto histológico terminal hay varios patrones asociados a una menor fertilidad,⁷³ como son la hipoespermato-genia, la parada de la maduración y otros asociados a la obstrucción del conducto deferente. En algunos casos se puede detectar una causa de la lesión testicular y la función testicular se puede restaurar si consigue eliminarse antes del desarrollo de la atrofia.

INFLAMACIÓN

Las inflamaciones son procesos claramente más frecuentes en el epidídimo que en los testículos. De los tres principales trastornos inflamatorios específicos que afectan a los testículos y el epidídimo, la *gonorrea* y la *tuberculosis* afectan casi invariablemente al epidídimo, mientras que la *sífilis* afecta primero a los testículos.

Epididimitis y orquitis inespecíficas

La epididimitis y la posible orquitis ulterior están relacionadas normalmente con infecciones de las vías urinarias (cistitis, uretritis o prostatitis), que alcanzan el epidídimo y los testículos a través del conducto deferente o de los linfáticos del cordón espermático.

La causa de la epididimitis varía con la edad del paciente. Aunque es infrecuente en niños, la epididimitis de la infancia se asocia a malformaciones congénitas genitourinarias e infecciones por bacilos gramnegativos. En los varones sexualmente activos y menores de 35 años, los patógenos de transmisión sexual *C. trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae* son los principales responsables. En los varones mayores de 35 años de edad, los patógenos más frecuentes de las vías urinarias, como *E. coli* y *Pseudomonas*, son los responsables de la mayoría de las infecciones.

Morfología. La invasión bacteriana induce una inflamación aguda inespecífica, que se caracteriza por congestión, edema e infiltrado de neutrófilos, macrófagos y linfocitos. Aunque la infección en sus primeras etapas se encuentra más o menos limitada al tejido conjuntivo intersticial, se extiende con rapidez para afectar a los túbulos y puede progresar hasta la formación de un absceso o incluso una necrosis supurativa completa de todo el epidídimo (fig. 21-21). Normalmente, al haber afectado al epidídimo la infección se extiende hacia los testículos para inducir una reacción inflamatoria similar. Esta afectación inflamatoria del epidídimo y los testículos viene seguida a menudo por la cicatrización fibrosa, que en muchos casos conduce a esterilidad. Las células intersticiales de Leydig no están destruidas en su totalidad, por lo que no hay alteración de la actividad sexual.

Orquitis granulomatosa (autoinmunitaria)

La orquitis granulomatosa idiopática se presenta en varones de mediana edad como una masa testicular moderadamente dolorosa de inicio súbito, en ocasiones con fiebre. Sin embargo, también puede aparecer insidiosamente como una masa testicular indolora que simula un tumor testicular, donde radica su importancia. Histológicamente, la orquitis se distingue por la presencia de granulomas limitados a los conductos espermáticos. Las lesiones son muy parecidas a los tubérculos, pero difieren porque la reacción

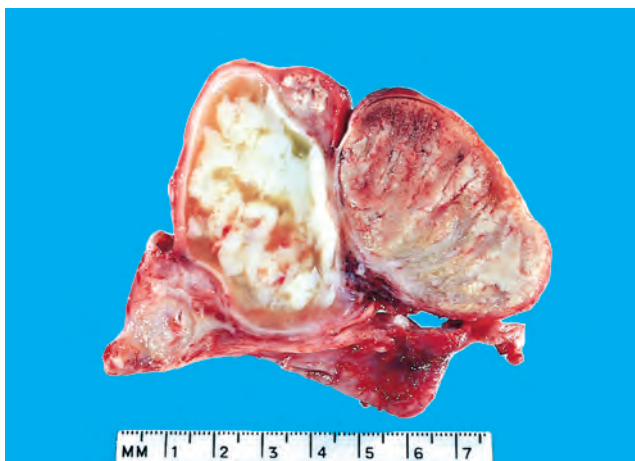


FIGURA 21-21 Epididimitis aguda causada por una infección gonocócica. El epidídimo es reemplazado por un absceso. El testículo normal se ve a la derecha.

granulomatosa está presente difusamente en los testículos y confinada a los túbulos seminíferos. Aunque se sospecha una base autoinmunitaria, se desconoce la causa de estas lesiones.

Principales inflamaciones

Gonorrea

La extensión de la infección desde la uretra posterior a la próstata, vesículas seminales y después el epidídimo es el recorrido habitual de una infección gonocócica no tratada. Se producen cambios inflamatorios similares a los descritos en otras infecciones inespecíficas, con el desarrollo de abscesos bien definidos en el epidídimo, que pueden conducir a la destrucción extensa de este órgano. Sin tratamiento, la infección se puede diseminar hacia los testículos y producir una orquitis supurada.

Parotiditis

La parotiditis es una enfermedad vírica sistémica que afecta principalmente a niños en edad escolar. La afectación testicular es muy infrecuente en este grupo de edad, pero en los varones pospuberales puede desarrollarse una orquitis hasta en el 20-30% de los casos. Más a menudo, la orquitis intersticial aguda se desarrolla una semana después del inicio de la inflamación de las glándulas parótidas.

Tuberculosis

La *tuberculosis* comienza casi invariablemente en el epidídimo y puede diseminarse hacia los testículos. La infección recuerda las reacciones morfológicas clásicas de la inflamación granulomatosa caseificante característica de la tuberculosis en otras localizaciones.

Sífilis

Los testículos y el epidídimo se afectan en la sífilis adquirida o congénita, pero los testículos se afectan casi invariablemente en primer lugar en caso de infección. En muchos casos, la orquitis no se acompaña de epididimitis. El patrón morfológico de la reacción adopta dos formas: la producción de gomas o la inflamación intersticial difusa caracterizada por edema e infiltrado linfocitario y de células

plasmáticas con las características propias de todas las infecciones sifilíticas (es decir, endarteritis obliterante con manguito perivascular de linfocitos y células plasmáticas).

PROBLEMAS VASCULARES

Torsión

La torsión del cordón espermático estrangula el drenaje venoso de los testículos. Las arterias, de paredes gruesas, se mantienen permeables, por lo que se produce una intensa ingurgitación vascular que puede venir seguida por un infarto hemorrágico. Se describen dos tipos de torsión testicular. La torsión neonatal se produce intraútero o poco después del parto en ausencia de defectos anatómicos asociados que expliquen su aparición. La torsión en el adulto se observa típicamente en la adolescencia, como un dolor testicular de inicio brusco. A menudo se presenta sin ninguna lesión provocadora. El dolor súbito que anuncia la torsión puede presentarse incluso durante el sueño. *La torsión es una de las escasas urgencias urológicas.* Las posibilidades de que los testículos sean viables son buenas si se procede a la exploración quirúrgica y se elimina manualmente la torsión en las primeras 6 h de evolución. Al contrario de lo que ocurre en la torsión neonatal, la torsión en el adulto es consecuencia de un defecto anatómico bilateral en el que los testículos tienen una mayor movilidad, dando lugar a lo que se denomina *anomalía en badajo de campana*. Para prevenir las catastróficas consecuencias de la torsión ulterior en el testículo contralateral, el testículo no afectado por la torsión se fija quirúrgicamente al escroto (orquidopexia).

Morfología. Dependiendo de la duración del proceso, los cambios morfológicos varían desde la congestión intensa a la extravasación general de sangre en el tejido intersticial y el infarto testicular hemorrágico (fig. 21-22). En esos estadios avanzados, el testículo está muy aumentado de tamaño y se convierte prácticamente en un saco de tejido blando, necrótico y hemorrágico.

TUMORES DEL CORDÓN ESPERMÁTICO Y PARATESTICULARES

Los *lipomas* son lesiones frecuentes que afectan al cordón espermático proximal y que se identifican en el momento de la reparación

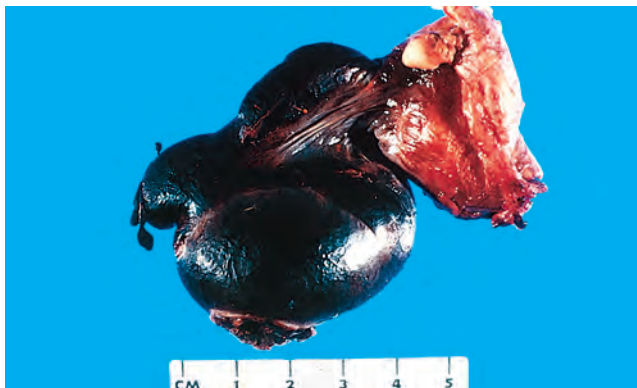


FIGURA 21-22 Torsión de los testículos.

TABLA 21-5 Clasificación patológica de los tumores testiculares más frecuentes

Tumores de células germinales

Tumores seminomatosos

Seminoma
Seminoma espermatocítico

Tumores no seminomatosos

Carcinoma embrionario
Tumor del saco vitelino (seno endodérmico)
Coriocarcinoma
Teratoma

Tumores de los cordones sexuales y del estroma

Tumor de las células de Leydig
Tumor de las células de Sertoli

de una hernia inguinal. Aunque se diagnostican como «lipomas», muchas de esas lesiones representan una masa de tejido adiposo retroperitoneal que ha sido arrastrada hacia el canal inguinal junto al saco herniario y no constituyen una verdadera neoplasia.

El tumor paratesticular benigno más frecuente es el *tumor adenomatoide*. Si bien estas lesiones tienen un origen mesotelial, no se denominan mesoteliomas para distinguirlas de otras lesiones mesoteliales que pueden aparecer en esta localización. Los tumores adenomatoideos son pequeños nódulos que aparecen cerca del polo superior del epidídimo. Aunque macroscópicamente están bien delimitados, microscópicamente pueden tener un carácter mínimamente invasivo hacia los testículos adyacentes. La importancia de esta lesión radica en que es uno de los pocos tumores benignos que se presentan cerca de los testículos. Si el anatomopatólogo puede identificar la naturaleza de esta lesión en los cortes congelados de intraoperatoria, la resección local del tumor adenomatoide permite evitar la orquiectomía.

Los tumores paratesticulares malignos más frecuentes localizados en el extremo distal del cordón espermático son los rabdomiosarcomas en niños y los liposarcomas en adultos.

TUMORES TESTICULARES

Las neoplasias testiculares comprenden una cantidad asombrosa de tipos anatómicos.^{17,74} Se dividen en dos categorías principales: los tumores de células germinales y los tumores de cordones sexuales y del estroma (tabla 21-5). El 95% de los tumores testiculares se originan en las células germinales. Los tumores de células germinales se subdividen en seminomas y no seminomas. La mayoría de los tumores de células germinales son cánceres agresivos, capaces de una diseminación rápida y extensa, si bien el tratamiento actual cura la mayoría de los casos.⁷⁵ Por el contrario, los tumores de los cordones sexuales y del estroma son benignos en general.

Tumores de células germinales

La incidencia de tumores testiculares en EE. UU. es de 6 casos por 100.000 habitantes, con 300 muertes anuales. Por motivos desconocidos se ha observado el incremento de la incidencia de estos tumores en todo el mundo. En el grupo de 15-34 años constituyen los tumores más frecuentes en el varón y causan el 10% de todas las muertes por cáncer. En EE. UU. estos tumores son mucho más frecuentes en sujetos de raza blanca que en los de raza negra (con una relación 5:1).

Factores ambientales y predisposición genética. Los factores ambientales influyen sobre la incidencia de los tumores testiculares de células germinales, como se demuestra por los estudios de

migración de poblaciones. La incidencia de los tumores testiculares de células germinales es dos veces menor en Finlandia que en Suecia, mientras que la segunda generación de inmigrantes finlandeses en Suecia tiene una incidencia del tumor que se acerca a la observada en la población sueca. Los tumores testiculares de células germinales se asocian a un espectro de trastornos que se conoce como *síndrome de disgenesia testicular (SDT)*, que consiste en criptorquidia, hipospadias y esperma de baja calidad. Se ha propuesto que la exposición intraútero a pesticidas y estrógenos no esteroideos podría influir en algunas de esas afecciones. La criptorquidia, que se asocia al 10% de los tumores testiculares de células germinales, es el factor de riesgo más importante. El síndrome de Klinefelter (un componente del SDT) se asocia a un mayor riesgo (50 veces mayor de lo normal) de desarrollo de los tumores mediastínicos de células germinales, pero en estos pacientes no se desarrollan tumores testiculares.

Existe una importante predisposición familiar al desarrollo de tumores testiculares de células germinales. El riesgo relativo de desarrollo de esos tumores en padres e hijos de pacientes con tumores testiculares de células germinales es cuatro veces mayor de lo normal y 8-10 veces mayor entre hermanos. Es posible que los polimorfismos genéticos del *locus* Xq27 sean responsables de esta susceptibilidad, pero se necesitan nuevos estudios para validar esta hipótesis.

Clasificación y patogenia. En la tabla 21-5 se presenta una sencilla clasificación de los tipos de tumores testiculares más frecuentes. Se reconocen dos grupos amplios. Los *tumores seminomas* están formados por células que recuerdan las células germinales primordiales o los gonocitos iniciales. Los *tumores no seminomatosos* consisten en células indiferenciadas que se parecen a las células germinales embrionarias, como en el carcinoma embrionario, pero las células malignas se pueden diferenciar en varias estirpes que dan lugar a tumores del saco vitelino, coriocarcinomas y teratomas. Los tumores de células germinales tienen un único componente tisular, pero en el 60% de los casos contienen *mezclas de componentes seminomatosos y no seminomatosos* y otros tejidos. En los teratomas están representados los tejidos de las tres capas germinales como consecuencia de la diferenciación de las células del carcinoma embrionario. Los seminomas constituyen el 50% de todas las neoplasias testiculares de células germinales y son el tumor testicular más frecuente.

La mayoría de los tumores testiculares de células germinales se originan sobre unas lesiones denominadas *neoplasias intratubulares de células germinales (NITCG)*, que también se conoce como *neoplasias intratubulares de células germinales no clasificadas (NITCGNC)*.^{76,77} Sin embargo, las NITCG no participan como lesión precursora de los tumores del saco vitelino en pacientes pediátricos ni de los teratomas o el seminoma espermatocítico en los adultos. Los NITCG parecen producirse intraútero y quedan durmientes hasta la pubertad, cuando pueden progresar a seminomas o tumores no seminomatosos. La lesión consiste en células germinales primordiales atípicas con grandes núcleos y citoplasma claro, cuyo tamaño duplica el de las células germinales normales. Esas células conservan la expresión de los factores de transcripción *OCT3/4* y *NANOG*, que se asocian a pluripotencialidad (v. capítulo 3) y se expresan en las células germinales embrionarias normales. Las NITCG comparten algunas de las alteraciones genéticas encontradas en los tumores de células germinales, como la ganancia de copias del brazo corto del cromosoma 12 (12p) en forma de un isocromosoma de su brazo corto, i(12p). Este cambio se encuentra invariablemente en los tumores invasivos, con independencia del tipo histológico. Las mutaciones activadoras del *c-KIT*, que pueden estar presentes en los seminomas, también están presentes en las NITCG. Aproximadamente el 50% de los sujetos con NITCG desarrolla tumores de células germinales invasivos en los cinco años siguientes al diagnós-

tico y se ha propuesto que prácticamente todos los pacientes con NITCG desarrollan finalmente tumores invasivos. Las NITCG son esencialmente un tipo de carcinoma *in situ* (CIS), aunque no es frecuente usar el término *CIS* para referirse a esta lesión.

Seminoma

Los seminomas son los tumores de células germinales más frecuentes y suponen hasta el 50% de todos los casos. Su incidencia máxima se detecta en la tercera década de la vida y casi nunca se presentan en lactantes. Pueden observarse tumores idénticos en el ovario, donde se denominan *disgerminomas* (v. capítulo 22). Los seminomas contienen un isocromosoma 12p y expresan *OCT3/4* y *NANOG*. El 25% de esos tumores tiene mutaciones activadoras de *c-KIT* y también se ha descrito la amplificación *dec-KIT*, aunque puede aumentar la expresión *c-KIT* sin defectos genéticos.

Morfología. Si no se especifica lo contrario, el término «seminoma» se refiere al seminoma «clásico» o «típico», que consiste en una población uniforme de células. El seminoma espermatocítico, a pesar de su similitud nosológica, es un tumor distinto que se comenta más adelante. Los seminomas producen masas voluminosas, a veces con un tamaño diez veces mayor que el del testículo normal. El seminoma típico tiene una superficie de corte homogénea, blanca grisácea y lobulada sin hemorragias o necrosis (fig. 21-23). En general, no atraviesa la túnica albugínea, pero en ocasiones se produce la extensión hacia el epidídimo, el cordón espermático o el saco escrotal.

Microscópicamente, el seminoma típico está formado por sábanas de células uniformes divididas en lóbulos mal delimitados por delicados tabiques de tejido fibroso que contienen una cantidad moderada de linfocitos (fig. 21-24A). **La célula clásica del seminoma es grande y redonda o poliédrica y tienen una membrana celular diferenciada, un citoplasma transparente o de aspecto acuoso y un gran núcleo central con uno o dos nucléolos prominentes** (fig. 21-24B). Las mitosis se observan con una frecuencia variable. El citoplasma contiene cantidades también variables de glucógeno. Las células del seminoma son difusamente positivas para *c-KIT*, (con independencia del estado de mutación de *c-KIT*), *OCT4* y fosfatasa alcalina placentaria (PLAP), a veces con células dispersas positivas a queratina.



FIGURA 21-23 El seminoma testicular aparece como una masa homogénea carnosa de color pálido, bastante bien delimitada.

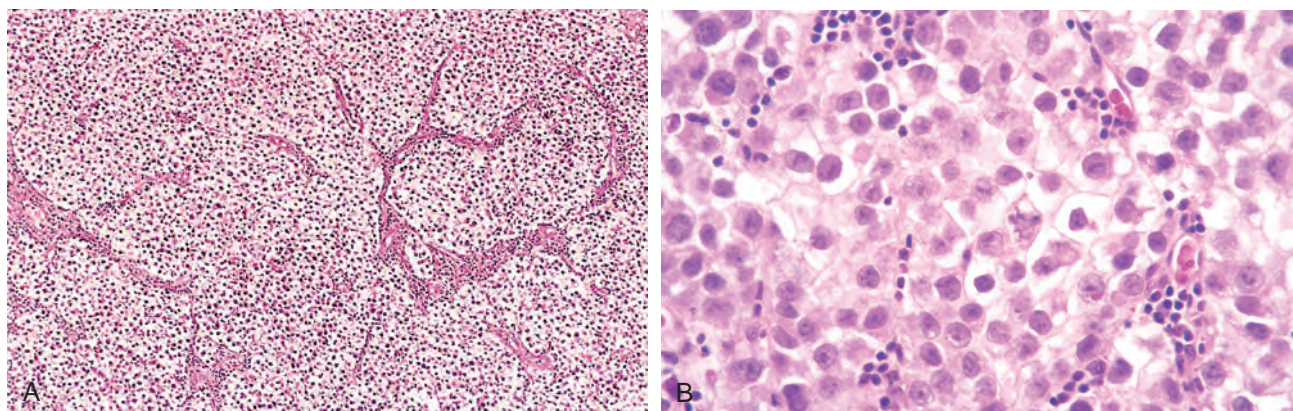


FIGURA 21-24 Seminoma. **A.** El bajo aumento muestra las células claras del seminoma dividiéndose en lóbulos mal delimitados por tabiques finos. **B.** El estudio con el microscopio revela grandes células con bordes celulares bien diferenciados, núcleos pálidos, nucléolos prominentes e infiltrado linfocítico escaso.

Aproximadamente el 15% de los seminomas contiene células del sincitiotrofoblasto. En este subgrupo de pacientes, las concentraciones séricas de gonadotropina coriónica humana (HCG) están elevadas, pero no hasta el grado que se ve en los coriocarcinomas. Los seminomas también se pueden acompañar de una reacción granulomatosa mal definida, al contrario de los granulomas definidos bien formados que se ven en la tuberculosis.

El término **seminoma anaplásico** se usa en algunos casos para indicar la mayor irregularidad nuclear, la mayor frecuencia de células gigantes en el tumor y la presencia de muchas mitosis. Sin embargo, el «seminoma anaplásico» no se asocia a un peor pronóstico cuando se equipara el estadio con el seminoma clásico y el tratamiento tampoco es diferente, por lo que la mayoría de los autores no reconoce el seminoma anaplásico como una entidad diferenciada.

Seminoma espermatocítico

Aunque estén relacionados por su denominación como seminoma, el seminoma espermatocítico es un tumor diferenciado tanto clínica como histológicamente.⁷⁸ El seminoma espermatocítico es un tumor infrecuente que representa el 1-2% de todas las neoplasias testiculares de células germinales. La edad de afectación es mucho mayor que en la mayoría de los tumores testiculares, dado que los sujetos afectados suelen superar los 65 años. Al contrario que el seminoma clásico, se trata de un tumor de lento crecimiento que no produce metástasis y, por tanto, el pronóstico es excelente. Al contrario que los seminomas típicos, los seminomas espermatocíticos carecen de linfocitos, granulomas, sincitiotrofoblasto, lugares de origen extratesticular, mezcla con otros tumores de células germinales y asociación con NITCG (v. «Características clínicas de tumores testiculares», que se comenta más adelante).

Morfología. Macroscópicamente, el seminoma espermatocítico tiende a tener una superficie de corte blanda y gris clara, que a veces contiene quistes mucoides. Los seminomas espermatocíticos contienen tres poblaciones celulares, entremezcladas: 1) células de mediano tamaño, las más numerosas,

con núcleos redondos y citoplasma eosinófilo; 2) otras células más pequeñas con un ribete estrecho de citoplasma eosinófilo que se parecen a los espermatocitos secundarios, y 3) otras células gigantes dispersas, que pueden ser uni o multinucleadas. La cromatina de algunas células de tamaño intermedio es similar a la que se ve en la fase meiótica de los espermatocitos no neoplásicos (cromatina espirema).

Carcinoma embrionario

Los carcinomas embrionarios se presentan principalmente en el grupo de 20-30 años de edad. Son más agresivos que los seminomas.

Morfología. Macroscópicamente, el tumor es menor que el seminoma y normalmente reemplaza a todo el testículo. La superficie de corte de la masa tiene un aspecto variado, mal delimitado en sus bordes y punteado por los focos de hemorragia o necrosis (fig. 21-25). Es frecuente la extensión a través de la túnica albugínea hacia el epidídimo o el cordón. **Histológicamente, las células crecen adoptando patrones alveolares o tubulares, a veces con circunvoluciones papilares** (fig. 21-26). Los carcinomas embrionarios no forman las glándulas diferenciadas con núcleos situados en la porción basal y citoplasma apical, que se ven en los teratomas. **Las lesiones más indiferenciadas pueden mostrar sábanas de células.** Las células neoplásicas tienen aspecto epitelial, son grandes y anaplásicas y presentan núcleos hipercromáticos y nucléolos prominentes. Al contrario que el seminoma, los márgenes celulares son normalmente indiferenciados y existe una variación considerable en el tamaño y la forma de las células. Es frecuente ver figuras mitóticas y células gigantes tumorales. Los carcinomas embrionarios comparten algunos marcadores con seminomas como OCT3/4 y PLAP, pero difieren por ser positivos para citoqueratina y CD30 y negativos para c-KIT.⁷⁹

Tumor del saco vitelino

También conocido como *tumor del seno endodérmico*, el tumor del saco vitelino es interesante porque es el tumor testicular más frecuente

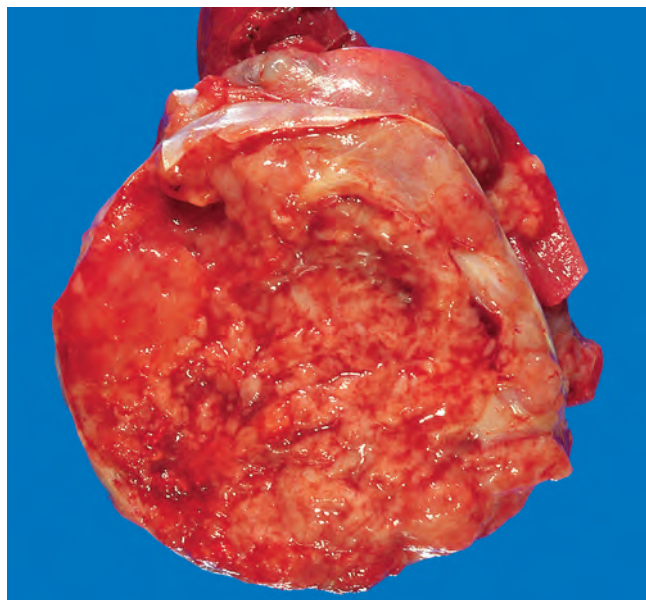


FIGURA 21-25 Carcinoma embrionario. Al contrario que el seminoma que se muestra en la figura 21-23, el carcinoma embrionario es una masa hemorrágica.

en lactantes y niños de hasta 3 años de edad. En este grupo de edad tiene un pronóstico muy bueno. En los adultos, la forma pura de este tumor es rara. Por el contrario, los elementos del saco vitelino aparecen con frecuencia combinados con el carcinoma embrionario.

Morfología. Macroscópicamente, el tumor no está encapsulado y en el corte se presenta con un aspecto mucinoso homogéneo, amarillo o blanco. En el estudio microscópico es característica una red a modo de encaje (reticular) de células cúbicas y aplanadas de mediano tamaño. Además se pueden encontrar estructuras papilares, cordones sólidos de células y muchos otros patrones menos frecuentes. Aproximadamente en el 50% de los tumores pueden verse estructuras que parecen senos endodérmicos (cuerpos de Schiller-Duval), que consisten en un núcleo mesodérmico con un capilar central y una capa visceral y parietal de células que se parecen a los glomérulos primitivos. Dentro y fuera del citoplasma se ven glóbulos eosinófilos parecidos a hialina, en los cuales se puede demostrar la presencia de α -fetoproteína (AFP) y α_1 -antitripsina mediante tinciones inmunocitoquímicas. La presencia de AFP en las células tumorales es muy característica y confirma la diferenciación en células del saco vitelino.

Coriocarcinoma

El coriocarcinoma es una forma muy maligna de tumor testicular. En su forma «pura», los coriocarcinomas son raros y suponen menos del 1% de todos los tumores de células germinales.

Morfología. A menudo no provocan un aumento del tamaño testicular y se detectan sólo como un pequeño nódulo palpable. Típicamente, esos tumores son pequeños y raramente

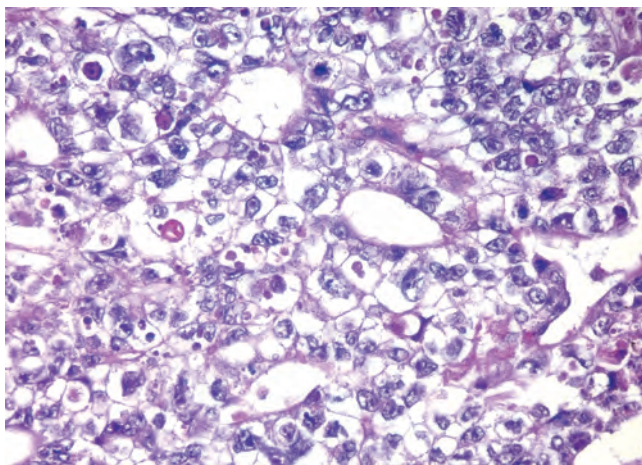


FIGURA 21-26 El carcinoma embrionario muestra láminas de células indiferenciadas y también diferenciación glandular primitiva. Los núcleos son grandes e hiper cromáticos.

superan los 5 cm de diámetro. Las hemorragias y la necrosis son muy frecuentes. Histológicamente, los tumores contienen dos tipos de células (fig. 21-27). Las células sincitiotrofoblásticas son grandes y tienen muchos núcleos hiper cromáticos irregulares o lobulados y un abundante citoplasma eosinófilo vacuolado. Es fácil demostrar la presencia de HCG en el citoplasma. Las células citotrofoblásticas son más regulares y tienden a ser poligonales, con bordes diferenciados y citoplasma transparente. Crecen formando cordones o masas y contienen un solo núcleo, bastante uniforme. Pueden consultarse más detalles anatómicos cuando se comentan esas neoplasias en el aparato genital femenino (v. capítulo 22).

Teratoma

La denominación *teratoma* se refiere a un grupo de tumores testiculares complejos que tienen varios componentes celulares u orgánoides, que recuerdan a los derivados normales procedentes de más de una capa germinal. Se presentan a cualquier edad, desde la

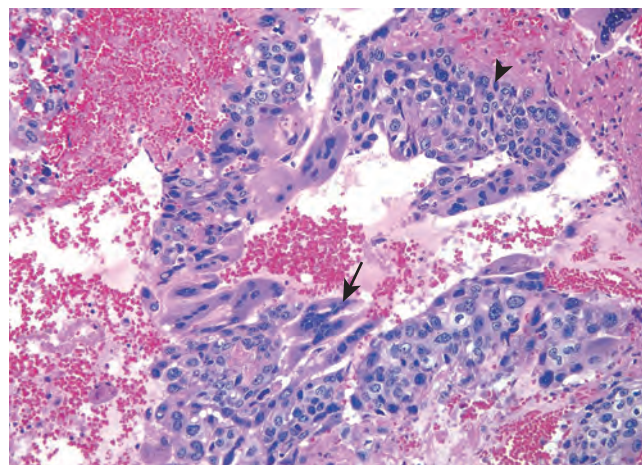


FIGURA 21-27 En el coriocarcinoma se muestran células citotrofoblásticas claras (punta de flecha) con núcleos centrales y células sincitiotrofoblásticas (flecha) con múltiples núcleos oscuros incluidos en el citoplasma eosinófilo. Se ve hemorragia y necrosis en el campo superior derecho.

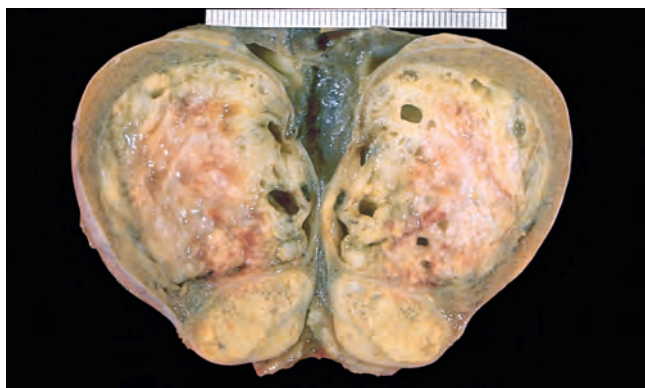


FIGURA 21-28 Teratoma testicular. La superficie de corte variada con quistes refleja la multiplicidad del tejido que se encuentra histológicamente.

lactancia hasta la edad adulta. Las formas puras de teratoma son frecuentes en lactantes y niños, sólo superados en frecuencia por los tumores del saco vitelino. En los adultos, los teratomas puros son raros y suponen el 2-3% de los tumores de células germinales. No obstante, la frecuencia de los teratomas mixtos con otros tumores de células germinales se acerca al 45%.

Morfología. Macroscópicamente, los teratomas son normalmente grandes, con un tamaño que varía entre 5 y 10 cm de diámetro. Como están formados por varios tejidos, el aspecto macroscópico es heterogéneo con zonas sólidas y a veces cartilaginosas y quísticas (fig. 21-28). La hemorragia y la necrosis indican normalmente una mezcla con carcinoma embrionario, coriocarcinoma o ambos.

Los **teratomas** están formados por una colección heterogénea desordenada de células diferenciadas o estructuras organoides, como tejido neural, haces musculares, islotes de cartilago, grupos de epitelio escamoso, estructuras similares a la glándula tiroides, epitelio bronquial o bronquiolar y fragmentos de pared intestinal o sustancia cerebral, todo ello inmerso en un estroma fibroso o mixoide (fig. 21-29). Los elementos pueden ser maduros (parecidos a varios tejidos del adulto) o inmaduros (compartiendo características histológicas con el tejido fetal o embrionario). Los quistes dermoides y los quistes epidermoides son una forma de teratoma frecuente en el ovario (v. capítulo 22), pero raros en los testículos. A diferencia de los teratomas testiculares, tienen un comportamiento uniformemente benigno.

Raramente, los tumores malignos de células no germinales pueden surgir dentro de un teratoma.⁸⁰ Este fenómeno se conoce como «teratoma con transformación maligna», en el que se produce la malignización de los derivados de una o más capas de células germinales. Por tanto, puede haber un foco de un carcinoma epidermoide, un adenocarcinoma secretor de mucina o un sarcoma. La importancia de reconocer un proceso maligno de células no germinales que surge en un teratoma es que el componente de células no germinales no responde a la quimioterapia cuando se disemina fuera de los testículos. En este caso, la única esperanza de curación es la resección del tumor. Esos procesos malignos de células no germinales tienen un isocromosoma 12p, similar al de los tumores de células germinales a partir de los cuales surgen.

En el niño, los teratomas maduros diferenciados siguen una evolución benigna. *En el varón pospuberal, todos los teratomas se consideran malignos*, capaces de seguir un comportamiento metastásico tanto si sus elementos son maduros como inmaduros. En consecuencia, no es esencial detectar la inmadurez en un teratoma testicular en un varón pospuberal.

Tumores mixtos

El 60% de los tumores testiculares está compuesto por más de uno de los patrones «puros». Las mezclas más habituales son teratoma, carcinoma embrionario y tumor del saco vitelino, seminoma con carcinoma embrionario y carcinoma embrionario con teratoma (*teratocarcinoma*). En la mayoría de los casos, el pronóstico empeora con la aparición de un elemento más agresivo.

Características clínicas de los tumores de células germinales testiculares. Aunque el aumento de tamaño indoloro de los testículos es una característica de las neoplasias de células germinales, *cualquier masa testicular sólida debe considerarse una neoplasia a menos que se demuestre lo contrario*. La biopsia de una neoplasia testicular se asocia al riesgo de diseminación del tumor, que obligaría a la extirpación de la piel del escroto además de la orquiectomía. En consecuencia, el tratamiento estándar de una masa testicular sólida es la orquiectomía radical basada en la presunción de malignidad.

Los tumores testiculares tienen un modo característico de diseminación. La *diseminación linfática* es común a todas las formas de tumores testiculares. En general, los ganglios paraaórticos retroperitoneales son los primeros en afectarse. La diseminación posterior puede dirigirse hacia los ganglios mediastínicos y supraclaviculares. La *diseminación hematológica* se dirige principalmente hacia los pulmones, pero pueden afectarse el hígado, el cerebro y los huesos. La histología de las metástasis es a veces diferente de la encontrada en la lesión testicular. Por ejemplo, el carcinoma embrionario puede presentar un cuadro de teratoma en los depósitos secundarios. Tal como se comenta más arriba, todos esos tumores derivan de las células germinales pluripotenciales, por lo que la diferenciación aparente «hacia delante» y «hacia atrás» que se ve en distintas localizaciones no resulta totalmente sorprendente. Otra explicación de los diferentes patrones morfológicos en la localización primaria y metastásica es que los componentes menores del tumor primario que no respondieron a la quimioterapia sobreviven, dando lugar a un patrón metastásico dominante.

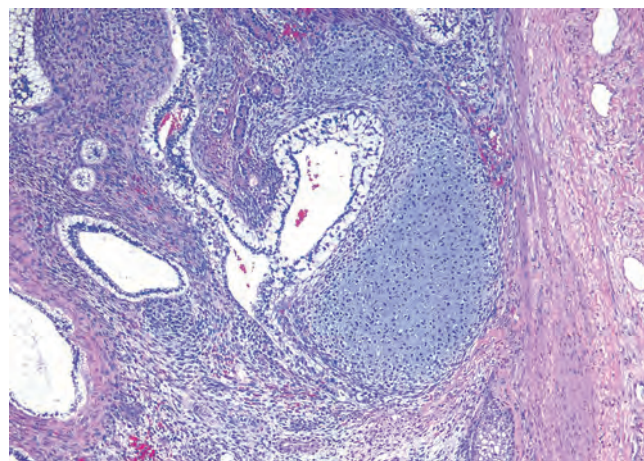


FIGURA 21-29 Teratoma testicular, consistente en una colección desorganizada de glándulas, cartilago, músculo liso y estroma inmaduro.

Desde el punto de vista clínico, los tumores de los testículos se dividen en dos amplias categorías: *tumores de células germinales seminomatosos y no seminomatosos* (TNSCG). Los seminomas tienden a mantenerse localizados en los testículos durante mucho tiempo y, por tanto, el 70% se presenta en la consulta en un estadio I (v. más adelante). Por el contrario, el 60% de los varones con TNSCG acuden con enfermedad clínica avanzada (en estadios II y III). Las metástasis de los seminomas afectan normalmente a los ganglios linfáticos. La diseminación hematógena se produce en etapas más avanzadas de la evolución. Los TNSCG no sólo metastatizan antes, sino que también emplean la ruta hematógena con mayor frecuencia. El coriocarcinoma puro, una rara entidad, es el TNSCG más agresivo. Es posible que no cause un aumento de tamaño del testículo pero, por el contrario, se disemina de forma principal y rápida por vía hematógena. Por tanto, los pulmones y el hígado se afectan de forma precoz en casi todos los casos. Desde el punto de vista terapéutico, los seminomas son muy radiosensibles, mientras que los TNSCG son relativamente radiorresistentes. *En resumen, comparado con los seminomas, los TNSCG son biológicamente más agresivos y, en general, tienen un peor pronóstico.*

En EE. UU. se definen tres estadios clínicos en los tumores testiculares:

- Estadio I: tumor limitado a los testículos, epidídimo o cordón espermático
- Estadio II: diseminación a distancia limitada a los ganglios retroperitoneales por debajo del diafragma
- Estadio III: metástasis fuera de los ganglios retroperitoneales o por encima del diafragma

Los tumores de células germinales de los testículos segregan hormonas polipeptídicas y determinadas enzimas que pueden detectarse en sangre mediante un análisis sensible.⁸¹ Estos marcadores biológicos son HCG, AFP y lactato deshidrogenasa, valiosos para el diagnóstico y tratamiento del cáncer testicular. La elevación de la lactato deshidrogenasa se correlaciona con la masa de células tumorales y constituye una herramienta para evaluar la carga tumoral. El tumor del saco vitelino y los elementos del coriocarcinoma, respectivamente, dan lugar a una elevación importante de la AFP o AFP séricas. Ambos marcadores están elevados en más del 80% de los sujetos con TNSCG en el momento del diagnóstico. Tal como se ha comentado con anterioridad, el 15% de los seminomas tiene células gigantes sincitiotrofoblásticas y elevación mínima de las concentraciones de HCG, que no afecta al pronóstico. En el contexto de los tumores testiculares, el valor de los marcadores séricos aumenta en cuatro aspectos:

- Para evaluar las masas testiculares
- Para la estadificación de los tumores testiculares de células germinales. Por ejemplo, la persistencia de la orquiectomía de concentraciones elevadas de HCG o AFP indica enfermedad en estadio II, incluso si los ganglios linfáticos parecen tener un tamaño normal en los estudios radiológicos.
- Para evaluar la carga tumoral
- Para el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Después de la erradicación de los tumores se aprecia un rápido descenso de los valores séricos de AFP y HCG. Con las mediciones seriadas, a menudo es posible predecir la recidiva antes de que el paciente desarrolle los síntomas o cualquier otro signo clínico de la misma.

El tratamiento y el pronóstico de los tumores testiculares dependen principalmente del estadio clínico y del tipo histológico. El seminoma, que es muy radiosensible y tiende a mantenerse localizado durante

largos períodos, es el de mejor pronóstico. Más del 95% de los pacientes con enfermedad en estadios I y II pueden curarse. Entre los TNSCG, el subtipo histológico no influye significativamente en el pronóstico y, por tanto, se tratan como un solo grupo. Aproximadamente el 90% de los casos con TNSCG pueden conseguir una remisión completa con quimioterapia agresiva y la mayoría se pueden curar. El coriocarcinoma puro tiene un peor pronóstico, si bien no es tan malo si contiene un componente menor de células germinales mixtas. En todos los tumores testiculares, las metástasis a distancia, cuando aparecen, se presentan en los primeros 2 años tras el tratamiento.

Tumores de los cordones sexuales y del estroma gonadal

Tal como se indica en la tabla 21-5, los tumores de los cordones sexuales y estroma gonadal se subdividen según su supuesta histogenia y diferenciación. A continuación, se comentan los dos miembros más importantes de este grupo, los tumores de las células de Leydig y los tumores de las células de Sertoli. Los detalles de los demás tumores de este grupo pueden consultarse en una revisión.⁸²

Tumores de las células de Leydig

Los tumores de las células de Leydig son particularmente interesantes porque pueden elaborar andrógenos y, en algunos casos, tanto andrógenos como estrógenos e incluso corticoesteroides.^{83,84} Pueden aparecer a cualquier edad, si bien los casos más frecuentes se presentan entre los 20 y los 60 años. Al igual que sucede con otros tumores testiculares, la característica de presentación más frecuente es la tumefacción testicular, aunque en algunos casos la ginecomastia es el primer síntoma. En niños, los efectos hormonales, manifestados principalmente como precocidad sexual, son las características dominantes.

Morfología. Esas neoplasias forman nódulos circunscritos, normalmente menores de 5 cm de diámetro. Tienen una superficie de corte homogénea y de color marrón dorado, claramente diferenciada. Histológicamente, las células de Leydig neoplásicas son notablemente similares a sus homólogas normales, porque son grandes y redondas o poligonales y presentan un abundante citoplasma eosinófilo granular con núcleos centrales redondos. El citoplasma contiene gránulos lipídicos, vacuolas o pigmento lipofusina, y en el 25% de los tumores se aprecian cristaloides de Reinke alargados, que son más característicos. El 10% de los tumores de los adultos son invasivos y producen metástasis; la mayoría son benignos.

Tumores de las células de Sertoli

La mayoría de los tumores de las células de Sertoli son hormonalmente silentes y se presentan como una masa testicular.⁸⁵

Morfología. Esas neoplasias aparecen como pequeños nódulos firmes con una superficie de corte homogénea, blanca grisácea o amarilla. Histológicamente, las células tumorales se organizan en trabéculas definidas que tienden a formar estructuras a modo de cordones y túbulos. La mayoría de los tumores de las células de Sertoli son benignos, pero algunos (aproximadamente el 10%) siguen una evolución maligna.

Gonadoblastoma

Los gonadoblastomas son neoplasias raras que contienen una mezcla de células germinales y elementos del estroma gonadal y que, prácticamente siempre, aparecen en gónadas que presentan alguna forma de disgenesia testicular (que se comenta más arriba). En algunos casos, el componente de células germinales se maligniza y da lugar a un seminoma.

Linfoma testicular

Aunque se trata de un tumor infrecuente en los testículos, el linfoma testicular se comenta aquí porque los pacientes afectados se presentan solamente con una masa testicular que se parece a otros tumores testiculares más frecuentes. Los linfomas no hodgkinianos agresivos suponen el 5% de las neoplasias testiculares y *son la forma más frecuente de neoplasias testiculares en los varones mayores de 60 años*. En la mayoría de los casos, la enfermedad ya está diseminada en el momento de su detección. Los linfomas testiculares más frecuentes, en orden decreciente, son el linfoma difuso de linfocitos B grandes, el linfoma de Burkitt y el linfoma de linfocitos NK/T extraganglionar con VEB positivo (v. capítulo 13). Los pacientes con linfomas testiculares muestran una incidencia mayor de afectación del sistema nervioso central que los pacientes con tumores similares localizados en otros territorios.

OTRAS LESIONES DE LA TÚNICA VAGINAL

Debemos hacer una breve mención a la túnica vaginal, que es una superficie recubierta por mesotelio situada en el exterior de los testículos, en la que se puede acumular líquido (*hidrocele*) con un considerable aumento de tamaño del saco escrotal. En la transiluminación, normalmente es posible definir el carácter claro y translúcido del líquido que contiene. Los sacos del hidrocele están revestidos a menudo por células mesoteliales. Más raramente, también pueden verse mesoteliomas malignos originados en la túnica vaginal.

El *hematocele* implica la presencia de sangre en la túnica vaginal. Se trata de una afección infrecuente, que se encuentra sólo cuando se ha producido un traumatismo directo o torsión del testículo con sufusión hemorrágica en la túnica vaginal circundante, o bien una enfermedad hemorrágica asociada a diátesis hemorrágica diseminada. El *quilocele* se refiere a la acumulación de linfa en la túnica y casi siempre se encuentra en pacientes con elefantiasis que tienen una obstrucción linfática diseminada e importante causada, por ejemplo, por una filariasis (v. capítulo 8). El *espermatocele* se refiere a la acumulación de semen formando pequeños quistes en los conductos eferentes dilatados o en los conductos de la red testicular. El *varicocele* es una vena dilatada en el cordón espermático. Los varicoceles pueden ser asintomáticos, pero también se han asociado como factor contribuyente a la infertilidad en algunos varones. Se corrigen quirúrgicamente.

Próstata

En el adulto normal, la próstata pesa aproximadamente 20 g. Se trata de un órgano retroperitoneal que rodea el cuello de la vejiga y la uretra y que carece de una cápsula diferenciada. En el adulto, el parénquima prostático se puede dividir en cuatro zonas o regiones biológica y anatómicamente diferenciadas: zonas periférica, central y transicional y región del estroma fibromuscular anterior (fig. 21-30).⁸⁷ Los tipos de lesiones proliferativas varían en cada región: por ejemplo, la ma-

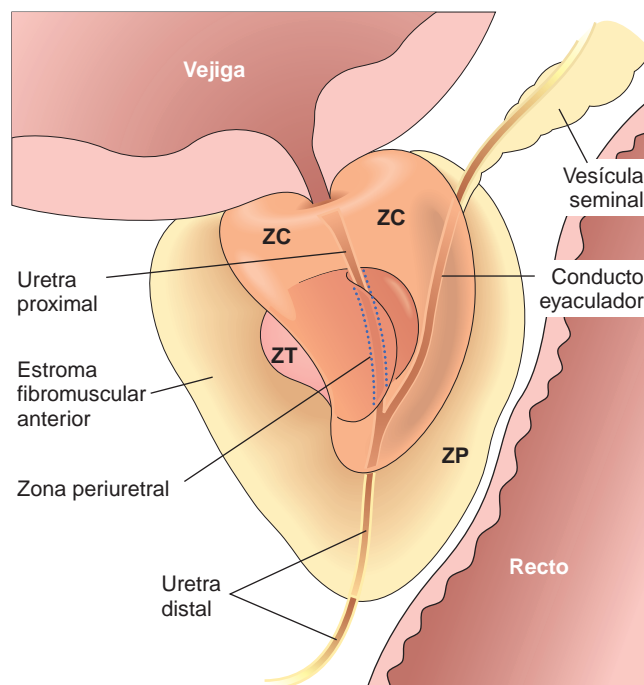


FIGURA 21-30 Próstata del adulto. La próstata normal contiene varias regiones diferenciadas, incluidas la zona central (ZC), una zona periférica (ZP), una zona de transición (ZT) y una zona periuretral. La mayoría de los carcinomas surgen de las glándulas periféricas del órgano y pueden palparse en el tacto rectal. Por el contrario, la hiperplasia nodular se origina en glándulas situadas en una posición más central y es más probable que produzca obstrucción urinaria antes que el carcinoma.

yoría de las hiperplasias surgen en la zona transicional, mientras que la mayoría de los carcinomas se originan en la zona periférica.

Histológicamente, la próstata está compuesta por glándulas revestidas por dos capas de células, una capa basal de epitelio cúbico bajo cubierta por una capa de células cilíndricas secretoras (fig. 21-31). En muchas áreas pueden verse pequeños repliegues papilares de epitelio hacia el interior. Estas glándulas están separadas por abundante estroma fibromuscular. Los andrógenos testiculares controlan el crecimiento y la supervivencia de las células prostáticas. La castración conduce a la atrofia de la próstata mediante una apoptosis diseminada.

Sólo se conocen tres procesos patológicos que afectan a la próstata con suficiente frecuencia para merecer un comentario: la inflamación, el aumento de tamaño nodular benigno y los tumores. De ellos, el aumento de tamaño nodular benigno es, con mucho, el más frecuente y aparece con tanta frecuencia en varones de edad avanzada que prácticamente se considera un proceso de envejecimiento «normal». El carcinoma de próstata también es una lesión muy frecuente y, por tanto, se merece una valoración minuciosa. Comenzaremos nuestro comentario con los procesos inflamatorios.

INFLAMACIÓN

Las prostatitis se pueden dividir en varias categorías: prostatitis bacterianas agudas y crónicas, prostatitis abacteriana crónica y prostatitis granulomatosa.

La *prostatitis bacteriana aguda* es consecuencia de la acción de una bacteria similar a la que causa las infecciones de vías urinarias. En consecuencia, la mayoría de los casos se deben a cepas de *E. coli*, otros bacilos gramnegativos, enterococos y estafilococos. Los microorga-

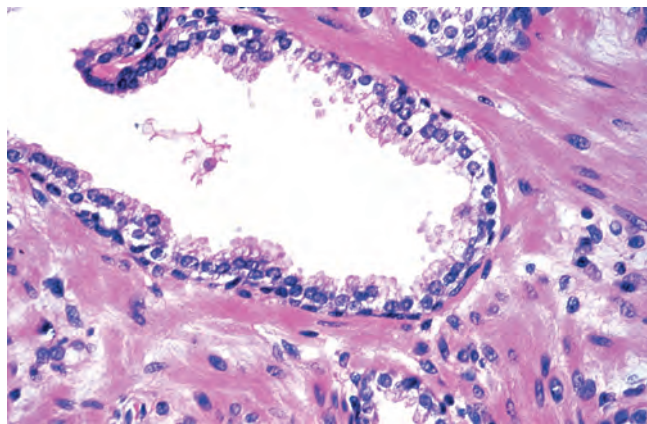


FIGURA 21-31 Próstata benigna con una capa de células basales y de células secretoras.

nismos se implantan en la próstata por el reflujo intraprostático de la orina desde la uretra posterior o desde la vejiga de la orina, pero en ocasiones se diseminan por la próstata desde vías linfohematógenas procedentes de focos de infección a distancia. En ocasiones, la prostatitis aparece tras la manipulación quirúrgica de la uretra o la propia próstata, como en sondajes, cistoscopia, dilatación uretral o resección prostática. Clínicamente, la prostatitis bacteriana aguda se asocia a fiebre, escalofríos y disuria. En el tacto rectal, la próstata es enormemente sensible al tacto y de calidad pastosa. El diagnóstico se puede establecer mediante el cultivo de orina y el cuadro clínico.

La *prostatitis bacteriana crónica* es difícil de diagnosticar y tratar. Se presenta con lumbalgia, disuria y molestias perineales y suprapúbicas, si bien puede ser prácticamente asintomática. *A menudo los pacientes refieren antecedentes de infecciones repetidas de vías urinarias (cistitis, uretritis) causadas por el mismo microorganismo.* La mayoría de los antibióticos penetran mal en la próstata, por lo que las bacterias encuentran un lugar seguro en el parénquima y se diseminan constantemente hacia las vías urinarias. El diagnóstico de prostatitis bacteriana crónica depende de la demostración de la leucocitosis en las secreciones del masaje prostático junto a cultivos bacterianos positivos. En la mayoría de los casos no existen antecedentes de un ataque agudo y la enfermedad evoluciona insidiosamente y sin una provocación previa. Los microorganismos implicados son los mismos que los citados como causa de prostatitis aguda.

La *prostatitis abacteriana crónica* es la forma más frecuente de prostatitis que se ve en la actualidad. *Clínicamente, es indistinguible de la prostatitis bacteriana crónica, si bien no existen antecedentes de infección repetida de las vías urinarias.* Las secreciones prostáticas contienen más de 10 leucocitos por campo de gran aumento, pero los cultivos bacterianos son uniformemente negativos.

La *prostatitis granulomatosa* puede ser específica, en cuyo caso se puede identificar un agente etiológico, o inespecífica.⁸⁸ En EE. UU. la causa más frecuente está relacionada con la instilación de BCG en la vejiga para el tratamiento del cáncer superficial de vejiga, que se comenta más arriba en este capítulo.^{89,90} El BCG es una cepa micobacteriana atenuada que da lugar a un cuadro histológico indistinguible del que se observa en la tuberculosis sistémica. No obstante, en esta situación el hallazgo de granulomas en la próstata carece de significado clínico y no requiere tratamiento. La prostatitis granulomatosa micótica se ve únicamente en huéspedes inmunocomprometidos. La prostatitis granulomatosa inespecífica es relativamente frecuente y representa una reacción ante las secreciones de

los conductos y ácinos prostáticos rotos.⁹¹ Aunque algunos varones refieren antecedentes de una infección reciente de las vías urinarias, no se encuentran bacterias en los tejidos de la prostatitis granulomatosa inespecífica.

Morfología. La **prostatitis aguda** aparece en forma de abscesos diminutos diseminados, como grandes zonas focales coalescentes de necrosis o como edema, congestión y supuración pastosa difusos en toda la glándula.

En el varón con síntomas de prostatitis aguda o crónica no se suele obtener una biopsia o muestras quirúrgicas para el estudio microscópico, ya que esas enfermedades se diagnostican por el cuadro clínico y la analítica. De hecho, la biopsia está contraindicada en la prostatitis, ya que puede provocar una sepsis. En la próstata extraída quirúrgicamente es frecuente encontrar indicios histológicos de inflamación aguda o crónica sin síntomas clínicos de prostatitis aguda o crónica. En esos casos, es necesario identificar los agentes responsables de la infección.⁹² Para no confundirlo con los síndromes clínicos de prostatitis aguda y crónica, esas muestras de próstata se diagnostican en términos descriptivos como presencia de «inflamación aguda» o «crónica» y no como «prostatitis».

AUMENTO DE TAMAÑO BENIGNO

Hiperplasia prostática benigna (HPB) o hiperplasia nodular

La HPB es un trastorno muy frecuente en los varones mayores de 50 años.⁹⁴ Se caracteriza por la hiperplasia del estroma prostático y de las células epiteliales, con lo que se forman nódulos grandes, bastante bien delimitados en la región periuretral de la próstata. Cuando son suficientemente grandes, los nódulos comprimen y estensan el canal uretral para causar la obstrucción de la uretra, parcial o a veces virtualmente completa.

Incidencia. Se pueden encontrar signos histológicos de HPB en el 20% de los varones de 40 años de edad, una cifra que aumenta hasta el 70% a los 60 años y hasta el 90% a los 80 años. Sin embargo, no existe una correlación directa entre los cambios histológicos y los síntomas clínicos. Sólo el 50% de los pacientes con signos microscópicos de HPB presentan un aumento de tamaño clínicamente detectable de la próstata y, de ellos, sólo el 50% desarrolla síntomas clínicos. La HPB es un problema de enorme magnitud, ya que el 30% de los varones americanos de raza blanca mayores de 50 años tendrán síntomas moderados o intensos.

Etiología y patogenia. A pesar de que aumenta el número de células epiteliales y componentes del estroma en el área periuretral de la próstata, no hay indicios claros de una mayor proliferación celular epitelial en la HPB en el hombre. Parece que, por el contrario, el principal componente del proceso «hiperplásico» es la alteración de la muerte celular. Se ha propuesto que la causa es una reducción global de la tasa de muerte celular, con la acumulación consecutiva de células senescentes en la próstata.⁹⁴ De acuerdo con esta teoría, los andrógenos (como se comenta más adelante), que son necesarios para el desarrollo de la HPB, no sólo aumentan la proliferación celular, sino también inhiben la muerte celular.

El principal andrógeno de la próstata, que supone el 90% de los andrógenos prostáticos totales, es la dihidrotestosterona (DHT). Se forma en la próstata a partir de la conversión de testosterona por la enzima 5 α -reductasa tipo 2.⁹³⁻⁹⁶ Esta enzima se localiza casi en su totalidad en las células del estroma, pero las células epiteliales de la próstata no contienen esta enzima con la excepción de algunas células basales. *Por lo tanto, las células del estroma son responsables del crecimiento prostático dependiente de andrógenos.* La 5 α -reductasa de tipo 1 no se detecta en la próstata, o existe en cantidades muy bajas. Sin embargo, esta enzima produce DHT a partir de testosterona en el hígado y la piel y la DHT circulante puede actuar en la próstata mediante un mecanismo endocrino.

La DHT se une al receptor de andrógenos nucleares (RA) presente en las células tanto estromales como epiteliales de la próstata. La DHT es más potente que la testosterona porque presenta una mayor afinidad por los RA y forma un complejo más estable con el receptor. La unión de la DHT con el RA activa la transcripción de genes dependientes de andrógenos, si bien la DHT no es un mitógeno directo para las células de la próstata, pero la transcripción génica que media aumenta la producción de varios factores de crecimiento y de sus receptores. Entre ellos, los más importantes son los miembros de la familia del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y, en particular, el FGF-7 (factor de crecimiento de los queratinocitos; v. capítulo 3). El FGF-7, producido por las células del estroma, es probablemente el factor más importante implicado en la regulación paracrina del crecimiento prostático estimulado por andrógenos. Otros factores de crecimiento producidos en la HPB son los FGF 1 y 2 y el TGF- β , que favorecen la proliferación de los fibroblastos. Aunque la causa última de la HPB es desconocida, se cree que los factores de crecimiento inducidos por la DHT actúan aumentando la proliferación de las células del estroma y disminuyendo la muerte de las células epiteliales (fig. 21-32).

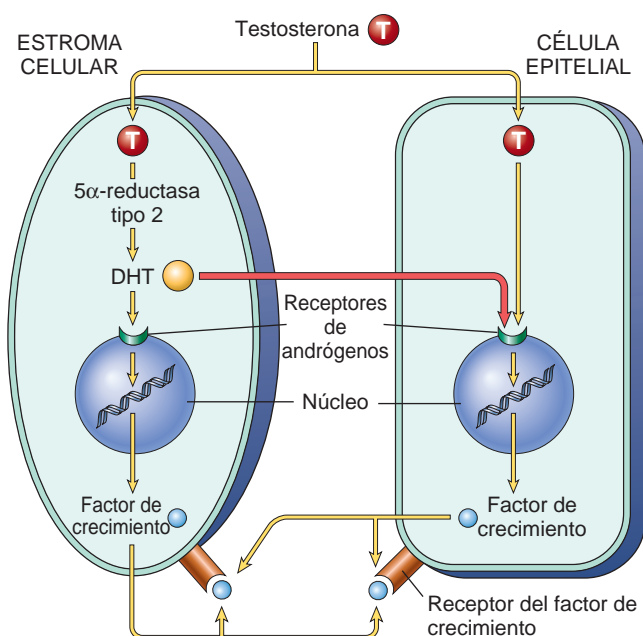


FIGURA 21-32 Esquema simplificado de la patogenia de la hiperplasia prostática. Hay que mencionar el papel central de las células estromales en la síntesis de dihidrotestosterona (DHT). La DHT también se puede producir en la piel y el hígado por los tipos 1 y 2 de la 5 α -reductasa.

Morfología. En el caso habitual de aumento de tamaño de la próstata, la próstata pesa entre 60 y 100 g. La hiperplasia nodular de la próstata se origina casi exclusivamente en la cara interna de la próstata (zona de transición). Los nódulos tempranos están formados casi en su totalidad por células estromales y más tarde surgen los nódulos predominantemente epiteliales. Por su origen en esta localización estratégica, los nódulos aumentados de tamaño pueden englobar las paredes laterales de la uretra, comprimiéndolas hasta formar un orificio a modo de hendidura (fig. 21-33). En algunos casos, el aumento de tamaño nodular puede hacer protrusión en el suelo de la uretra a modo de una masa hemisférica directamente por debajo de la mucosa de la uretra, lo que se denomina **hipertrofia del lóbulo mediano**.

Al corte, los nódulos tienen un color y consistencia variables. Cuando contienen principalmente glándulas, el tejido es amarillo o rosa, de consistencia blanda y de ellas rezuma un líquido prostático blanco lechoso. Los nódulos formados principalmente por estroma fibromuscular son de color gris claro, duros, y no rezuman líquido, estando menos delimitados del tejido prostático no afectado circundante. Aunque los nódulos no tienen cápsulas verdaderas, el tejido prostático circundante comprimido crea un plano de división en torno a ellos.

Microscópicamente, la característica de la HPB es la nodularidad (v. fig. 21-33B). La composición de los nódulos varía de nódulos fibromusculares puramente con estroma a nódulos fibroepiteliales con predominio glandular. La proliferación glandular adopta la forma de agregados de glándulas pequeñas o grandes o con dilataciones quísticas, recubiertas por dos capas, una capa cilíndrica interna y un epitelio cúbico o aplanado exterior (v. fig. 21-33C). El diagnóstico de HPB no puede establecerse con la biopsia con aguja, ya que la histología de los nódulos glandulares o mixtos glandulares-estromales de la HPB no se puede apreciar cuando las muestras son escasas. Además, las biopsias con aguja no obtienen normalmente muestras en la zona de transición, donde se produce la HPB. En ocasiones, adyacentes a los infartos prostáticos pueden verse focos de metaplasia escamosa reactiva que simulan histológicamente el carcinoma urotelial en próstatas con una HPB prominente.

Características clínicas. La fisiopatología de la HPB es compleja, ya que influyen varios factores. El aumento de tamaño de la glándula y la contracción mediada por el músculo liso de la próstata causan la obstrucción uretral. El aumento de la resistencia del flujo urinario provoca la hipertrofia y distensión de la vejiga, acompañadas por retención de orina. La incapacidad de vaciar la vejiga por completo crea un reservorio de orina residual que es una fuente frecuente de infección. Los pacientes refieren un aumento de la polaquiuria, nicturia, dificultad para iniciar y detener el chorro de la orina, goteo por rebosamiento y disuria (dolor durante la micción) y tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones bacterianas de la vejiga y el riñón. En muchos casos se produce una retención aguda de la orina por razones desconocidas y requiere un sondaje de urgencia.

Los casos leves de HPB pueden controlarse sin tratamiento médico o quirúrgico, por ejemplo, disminuyendo la ingestión de líquidos, especialmente antes de acostarse, moderando la ingestión de alcohol y de productos que contengan cafeína y siguiendo un horario progra-

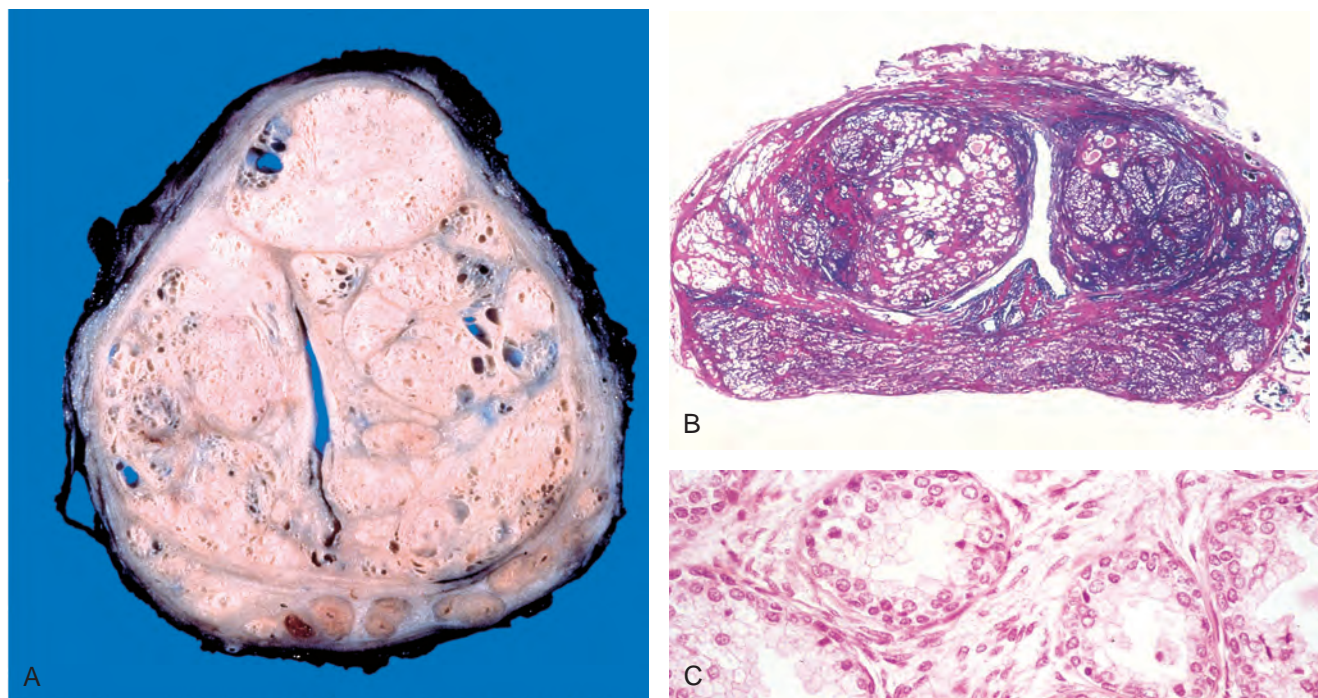


FIGURA 21-33 Hiperplasia nodular de la próstata. **A.** Nódulos bien definidos de HPB que comprimen la uretra que tiene una luz con forma de hendidura. **B.** Imagen microscópica de todo el corte de la próstata que muestra los nódulos de las glándulas hiperplásicas a ambos lados de la uretra. **C.** Con un gran aumento puede verse la doble población celular: pueden verse las células cilíndricas internas y las células basales aplanadas.

mado para las micciones. El tratamiento médico más utilizado y eficaz para los síntomas relacionados con la HPB son los alfabloqueantes, que disminuyen el tono del músculo liso prostático mediante la inhibición de los receptores α_1 -adrenérgicos.^{97,98} Otro tratamiento farmacológico habitual pretende reducir los síntomas al disminuir físicamente el volumen de la próstata con un fármaco que inhiba la síntesis de la DHT. Los inhibidores de la 5- α -reductasa entran en esta categoría. En cuanto a los casos moderados o graves recalcitrantes al tratamiento médico, existe una amplia variedad de procedimientos más invasivos. La resección transuretral de la próstata (RTUP) ha sido el tratamiento estándar para la reducción de los síntomas, mejorar los flujos y disminuir el volumen residual de orina posmiccional. Está indicada como tratamiento de primera línea en determinadas circunstancias, como la retención recurrente de orina. Como consecuencia de su morbilidad y coste se han desarrollado otros métodos alternativos como son la ecografía dirigida de alta intensidad, el tratamiento mediante láser, la hipertermia, la electrovaporización transuretral y la ablación transuretral con aguja mediante radiofrecuencia. La hiperplasia nodular no se considera una lesión premaligna.

TUMORES

Adenocarcinoma

El adenocarcinoma de próstata es la forma más frecuente de cáncer en varones y es responsable del 29% de los cánceres en EE. UU. en 2007.⁹⁹ Sin embargo, el cáncer de próstata está empatado con el cáncer colorrectal por su mortalidad y fue responsable del 9% de las muertes por cáncer en EE. UU. en 2007. La probabilidad de ser diagnosticado de un cáncer de próstata a lo largo de la vida es de una entre seis. En los últimos 20 años se ha producido un descenso significativo de la mortalidad por cáncer de próstata. Es uno de los tumores más nota-

bles y muestra una amplia variedad de comportamientos clínicos, desde las formas muy agresivas letales a otras que se descubren accidentalmente y son clínicamente no significativas.

Incidencia. El cáncer de próstata es una enfermedad típica de varones mayores de 50 años de edad. No obstante, en los varones que tienen un aumento del riesgo (v. «Etiología»), se recomienda que la detección selectiva del cáncer de próstata comience a los 40 años. También debe plantearse la detección selectiva en todos los varones a los 40 años y de nuevo a los 45 años para detectar los casos infrecuentes de cáncer de próstata en varones jóvenes, antes de que la enfermedad sea incurable. La incidencia de cáncer de próstata en autopsias es bastante alta, aumentando desde el 20% en los 50 años al 70% entre los varones de 70 a 80 años de edad. Existen algunas diferencias notables y extrañas entre países y razas en la incidencia de esta enfermedad.¹⁰⁰ El cáncer de próstata es infrecuente entre los asiáticos y más frecuente en pacientes de raza negra. Además de los factores hereditarios, los factores ambientales son importantes como se demuestra por el aumento de la incidencia de la enfermedad en inmigrantes japoneses hacia EE. UU., si bien sin llegar hasta el nivel apreciado en los americanos nacidos en ese país. Además, la incidencia del cáncer de próstata clínicamente significativo en la región asiática parece estar aumentando a medida que la dieta en Asia se occidentaliza. Se desconoce si este efecto se debe a factores alimentarios o a los cambios en el estilo de vida.

Etiología y patogenia. Nuestros conocimientos sobre las causas del cáncer de próstata no son, ni mucho menos, completos, aunque se sospecha la participación de varios factores, como la edad, la raza los antecedentes familiares, las concentraciones hormonales y las influencias ambientales. El aumento de la incidencia de esta enfermedad durante las migraciones desde una región de baja incidencia a otra de elevada incidencia es compatible con la participación de las influencias ambientales. Existen muchos factores ambientales

candidatos, pero no se ha demostrado que ninguno sea el causante. Por ejemplo, se ha sospechado la participación del aumento del consumo de grasas. También se sospecha que otros productos de la dieta previenen o retrasan el desarrollo del cáncer de próstata, como los licopenos (que se encuentran en el tomate), el selenio, los derivados de la soja y la vitamina D.¹⁰¹

Los andrógenos tienen un importante papel en el desarrollo del cáncer de próstata. Al igual que en sus homólogas normales, el crecimiento y supervivencia de las células cancerosas prostáticas depende de los andrógenos, que se unen a los receptores androgénicos (RA) e inducen la expresión de los genes inductores del crecimiento y la supervivencia. Con respecto a las diferencias en el riesgo de cáncer de próstata entre las distintas razas, es interesante que el gen de los RA ligado al X contenga una secuencia polimorfa compuesta por repeticiones del codón CAG (que codifica la glutamina). Las expansiones muy grandes de estos CAG provocan un trastorno neurodegenerativo grave, la enfermedad de Kennedy, que se caracteriza por calambres musculares y debilidad, pero en sujetos normales se observa una variación suficiente en la longitud de las repeticiones CAG para afectar a la función de los RA. Los RA que tienen las extensiones más cortas de poliglutamina tienen la mayor sensibilidad a los andrógenos. Se encuentran repeticiones de poliglutamina más cortas como media en los afroamericanos, mientras que los sujetos de raza blanca tienen una longitud intermedia y los asiáticos muestra la más larga, unos resultados paralelos a la incidencia y la mortalidad del cáncer de próstata en esos grupos. De forma más concreta, la longitud de las repeticiones está inversamente relacionada con la velocidad en que se desarrolla el cáncer de próstata en modelos de roedores.¹⁰²

La importancia de los andrógenos en el mantenimiento del crecimiento y supervivencia de las células del cáncer de próstata se comprueba con el efecto terapéutico de la castración o del tratamiento con antiandrógenos, que normalmente induce la regresión de la enfermedad. Por desgracia, *la mayoría de los tumores se volverán en último término resistentes al bloqueo con andrógenos.* Los tumores pueden escapar a este efecto por varios mecanismos, como la adquisición de hipersensibilidad ante niveles bajos de andrógenos (p. ej., mediante la amplificación del gen RA), mutaciones de los RA que permiten su activación mediante ligandos no androgénicos y por otras mutaciones o cambios epigenéticos que activan las vías de señalización alternativa y que pueden evitar la necesidad final de los RA.¹⁰³ En este último grupo se encuadran los cambios que aumentan la activación de la vía de transmisión de señales de la cinasa PI-3/AKT, que se observa con mayor frecuencia en tumores que se han vuelto resistentes al tratamiento antiandrogénico.

Existe un gran interés sobre el papel de otros *polimorfismos hereditarios* en el desarrollo del cáncer de próstata.¹⁰⁴⁻¹⁰⁸ Comparado con los varones que no tienen antecedentes familiares, los varones con un familiar de primer grado con cáncer de próstata tienen un riesgo de desarrollar cáncer de próstata doble, que llega a ser cinco veces mayor cuando los afectados son dos familiares de primer grado. Los varones con antecedentes familiares importantes de cáncer de próstata también tienden a desarrollar la enfermedad en edades más tempranas. Los varones con mutaciones en la línea germinal del gen supresor tumoral *BRCA2* tienen un riesgo 20 veces mayor de sufrir cáncer de próstata, pero la inmensa mayoría de los cánceres de próstata familiares se deben a la variación de otros *loci* que confieren un pequeño incremento del riesgo de cáncer. Los estudios de asociación familiar y de todo el genoma han identificado una serie de *loci* de riesgo, como uno en el cromosoma q24 que parece aumentar selectivamente el riesgo en los varones afroamericanos.¹⁰⁸ Posiblemente interese saber que hay varios genes candidatos en esas regio-

nes implicados en la inmunidad congénita, lo que ha motivado el planteamiento de hipótesis sobre la inflamación como estadio inicial para el desarrollo del carcinoma de próstata, como se ha demostrado para otros cánceres en el hombre (v. capítulo 7).

Otro trabajo se centra en el papel de las mutaciones somáticas adquiridas y cambios epigenéticos, todos ellos específicos de este tumor. Un tipo muy frecuente de mutación somática del cáncer de próstata da lugar a *reordenamientos cromosómicos que yuxtaponen la secuencia de codificación de un gen de factor de transcripción de la familia ETS (principalmente, ERG o ETV1) en la proximidad del gen promotor TMPRSS2 regulado por andrógenos.*¹¹⁰ Esos reordenamientos sitúan al gen ETS afectado bajo el control del promotor *TMPPRSS2* y esto induce su sobreexpresión de forma dependiente de andrógenos. La sobreexpresión de los factores de transcripción de ETS hace que las células epiteliales normales de la próstata sean más invasivas, posiblemente a través de la regulación positiva de las metaloproteasas de matriz. Además, los tumores con genes ETS reordenados tienen ciertas características morfológicas distintivas¹¹¹ y una expresión génica distintiva diferente que los que no presentan este reordenamiento,¹¹² lo que indica que los reordenamientos del gen ETS definen una subclase molecular específica del cáncer de próstata. Los reordenamientos ETS también son importantes para la detección selectiva y diagnóstico precoz del cáncer de próstata, ya que es posible que detecten los genes de fusión ETS en orina utilizando métodos de PCR sensibles.

La alteración epigenética más frecuente en el cáncer de próstata es la hipermetilación del gen glutatión S-transferasa (*GSTP1*), que regula negativamente la expresión de *GSTP1*. El gen *GSTP1* está situado en el cromosoma 11q13 y es un componente importante de la vía que previene el daño por una amplia variedad de carcinógenos.¹¹³ Otros genes silenciados por las modificaciones epigenéticas en un subgrupo de cánceres de próstata son varios genes supresores tumorales, como *PTEN*, *RB*, *p16/INK4a*, *MLH1*, *MSH2* y *APC*.

Además del antígeno prostático específico (PSA, que se comenta más adelante), han aparecido otros genes y proteínas que pueden actuar como biomarcadores en el cáncer de próstata y algunos de ellos parecen tener una función directa en la biología de la enfermedad. Tres de ellos se merecen un breve comentario, *EZH-2* (amplificador de zeste-2), *alfametilacil-CoA racemasa* (*AMACR*) y *PCA3*. El cáncer de próstata presenta con relativa frecuencia pérdida de E-cadherina,¹¹⁴ una proteína de adhesión que también se regula negativamente en el carcinoma invasivo de células en anillo de sello del estómago y el carcinoma lobulillar de mama. La pérdida de E-cadherina en las células del cáncer de próstata se asocia a la expresión de niveles altos de *EZH-2*, un represor de la transcripción que contribuye a la progresión del cáncer de próstata.¹¹⁵ La *AMACR*, una enzima que participa en la β -oxidación de los aminoácidos de cadena ramificada, se regula de forma selectiva y positiva en el cáncer de próstata y en sus posibles lesiones precursoras, comparado con la próstata normal (como se describe más adelante),^{116,117} igual que el gen *PCA3*, un gen del cromosoma 9g que parece codificar el ARN regulador.^{118,119}

Como puede suponerse por la gran variedad de anomalías, el carcinoma de próstata (como otros cánceres) es el producto de una combinación crítica de mutaciones somáticas adquiridas y cambios epigenéticos. Se ha descrito una presunta lesión precursora, la neoplasia intraepitelial prostática (PIN). Las próstatas con cáncer tienen una frecuencia mayor y una extensión más amplia de PIN, que también se ve a menudo en las proximidades del cáncer. Se ha demostrado que muchos de los cambios moleculares que se describen en los cánceres invasivos están presentes en la PIN (p. ej., en un subgrupo se encuentran reordenamientos que afectan a genes *ETS*^{120,121}),

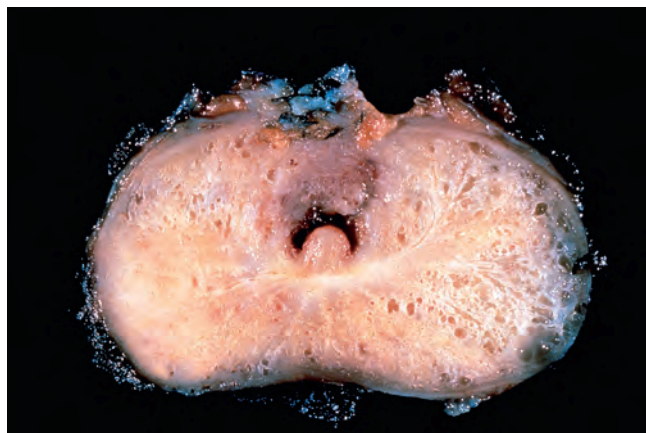


FIGURA 21-34 Adenocarcinoma de la próstata. Se puede ver el tejido carcinomatoso en la cara posterior (*inferior izquierda*). Obsérvese el tejido sólido más blanco del cáncer, que contrasta con el aspecto esponjoso de la zona periférica benigna en el lado contralateral.

lo que apoya la idea de que la PIN es precursora del cáncer invasivo. No está claro si la PIN progresa inevitablemente a cáncer o si, por el contrario, a veces permanece latente o incluso regresa.¹²²

Morfología. Cuando se usan los términos «cáncer de próstata» o «adenocarcinoma de próstata» sin otras calificaciones, se refieren a la variante común o acinar del cáncer de próstata. En el 70% de los casos, el carcinoma de próstata surge en la zona periférica de la glándula, clásicamente en una localización posterior, donde se puede palpar en el tacto rectal (fig. 21-34). Típicamente, al corte macroscópico de la próstata **el tejido neoplásico es arenoso y firme, pero puede ser difícil de ver cuando está inmerso dentro de la sustancia prostática, y es más evidente a la palpación.** La extensión local afecta principalmente al tejido periprostático, a las vesículas seminales y a la base de la vejiga, provocando obstrucción ureteral en la enfermedad avanzada. Las metástasis se diseminan primero por vía linfática hacia los ganglios obturadores y finalmente, hacia los ganglios paraaórticos. La diseminación hematógena tiene lugar principalmente hacia los huesos, en particular en el esqueleto axial, pero algunas lesiones se diseminan extensamente hacia las vísceras. La diseminación visceral masiva es la excepción más que la regla. Las metástasis óseas son típicamente osteoblásticas y en los varones son muy sospechosas de cáncer de próstata (fig. 21-35). Los huesos más afectados, en orden descendente de frecuencia, son la columna lumbar, el fémur proximal, la pelvis, la columna torácica y las costillas.

Histológicamente, la mayoría de las lesiones son adenocarcinomas que producen patrones glandulares bien definidos y fácilmente demostrables.^{123,124} Las glándulas son normalmente más pequeñas que las glándulas benignas y están revestidas por una sola capa uniforme de epitelio cúbico o cilíndrico bajo. Al contrario de lo que sucede en las glándulas benignas, las glándulas del cáncer de próstata están más apiladas y carecen de las ramificaciones y los repliegues papilares interiores. **La capa externa de células basales, típica de las glándulas benignas, está ausente.** El citoplasma de las células tumorales varía, de un color pálido claro que se ve en las glándulas benignas, a

otro aspecto anfófilo característico. Los núcleos son grandes y a menudo contienen uno o más nucléolos prominentes. Existen algunas variaciones en el tamaño y la forma del núcleo pero, en general, el pleomorfismo no es importante. Las figuras mitóticas son infrecuentes.

El diagnóstico histológico del cáncer de próstata en las muestras de biopsia es uno de los problemas más difíciles para los anatomopatólogos.¹²⁵ En parte, la dificultad parece derivar no sólo de la escasa cantidad de tejido disponible para el estudio histológico que se extrae mediante la biopsia con aguja, sino también porque la biopsia a menudo sólo obtiene muestras de algunas glándulas malignas entre muchas glándulas benignas (fig. 21-36). Morfológicamente, el cáncer de próstata es difícil de diagnosticar porque las claves de su malignidad pueden ser sutiles, aumentando la probabilidad de imprecisión diagnóstica. También hay muchas patologías benignas que simulan el cáncer y que pueden provocar que el patólogo incauto pase por alto este diagnóstico. Si bien hay algunos signos histológicos en la biopsia que son específicos del cáncer de próstata, como la invasión perineural, en general el diagnóstico se establece a partir de una constelación de datos morfológicos, citológicos y secundarios (fig. 21-37). Como ya he comentado, una característica distintiva entre las glándulas prostáticas benignas y malignas es que las primeras contienen células basales, que están ausentes en el cáncer (comparar los cortes benigno y maligno de la fig. 21-36A y las glándulas benignas de la fig. 21-33C con las cancerosas de la fig. 21-36B).¹²⁶ Los anatomopatólogos se



FIGURA 21-35 Carcinoma de próstata con metástasis osteoblásticas en los cuerpos vertebrales.

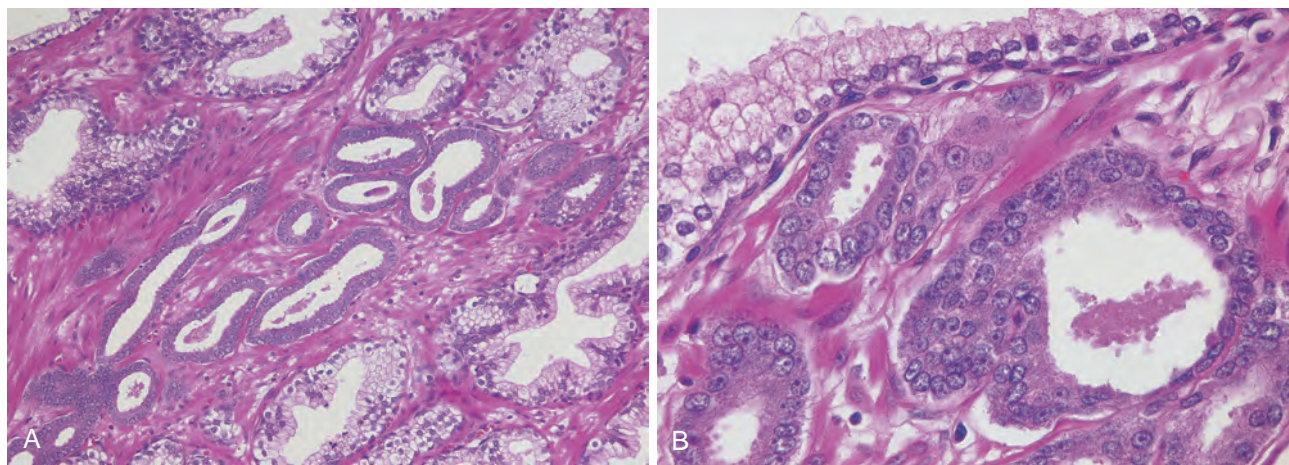


FIGURA 21-36 A. Microfotografía a bajo aumento del adenocarcinoma de la próstata que muestra las pequeñas glándulas con mucha densidad celular entre las glándulas benignas de mayor tamaño. B. A mayor aumento se reconocen varias glándulas pequeñas malignas con núcleos aumentados de tamaño, nucléolos prominentes y citoplasma oscuro, comparadas con las glándulas benignas más grandes (*parte superior*).

han aprovechado de este dato, utilizando varios marcadores inmunohistoquímicos para identificar las células basales. La α -metilacil coenzima A racemasa (AMACR) está regulada positivamente en el cáncer de próstata y se puede detectar mediante inmunohistoquímica. La mayoría de los cánceres de próstata dan resultado positivo para AMACR, con una sensibilidad que varía entre los estudios entre el 82 y el 100%. El uso de todos estos marcadores, aunque mejora la exactitud del diagnóstico de cáncer de próstata, tiene sus limitaciones con los resultados falsos positivos y falsos negativos, y deben usarse junto a los cortes rutinarios teñidos con H-E.

En aproximadamente el 80% de los casos, el tejido prostático extraído del carcinoma también alberga las lesiones precursoras sospechosas, que se conocen como **neoplasias intraepiteliales prostáticas (PIN) de alto grado**.¹²⁷⁻¹²⁸ Una PIN corresponde a ácinos prostáticos de organización benigna revestidos por células atípicas con nucléolos prominentes. Citológicamente, las PIN y el carcinoma pueden ser idénticos a pesar de que, estructuralmente, la primera implica un

número mayor de glándulas ramificadas con repliegues papilares hacia el interior, al contrario que el cáncer invasivo, que se caracteriza por glándulas pequeñas con gran densidad celular y de bordes luminales rectos. Las glándulas de la PIN están rodeadas por una capa parcheada de células basales y una membrana basal intacta. Hay varias líneas de evidencia que relacionan la PIN con el cáncer invasivo. En primer lugar, tanto la PIN como el cáncer predominan en la zona periférica y son relativamente infrecuentes en otras zonas. Si se comparan próstatas sin cáncer con las que sí lo tienen, las próstatas que contienen cáncer tienen una frecuencia mayor de PIN, que ocupan una mayor extensión. La PIN también es más frecuente en la proximidad del cáncer; en algunos casos el cáncer parece originarse sobre una PIN. Muchos de los cambios moleculares que se ven en los cánceres invasivos también están presentes en la PIN, apoyando la idea de que la PIN es una lesión intermedia entre la normalidad y el cáncer invasivo. A pesar de todas estas evidencias, no conocemos la historia natural de la PIN y, en particular, con qué frecuencia progresa a cáncer. Por tanto, a diferencia del cáncer de cuello uterino, el término «**carcinoma in situ**» no se aplica a la PIN. Hay muchos otros secretos sobre el cáncer de próstata que aún tenemos que desvelar.

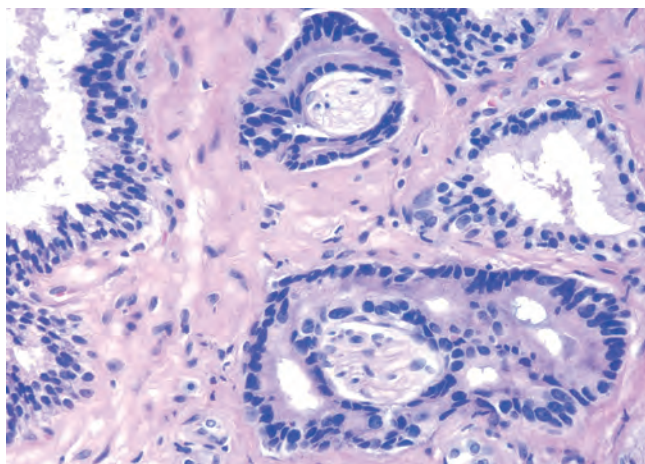


FIGURA 21-37 Carcinoma de próstata que muestra la invasión perineural por las glándulas malignas. Compárese con una glándula benigna (*izquierda*).

Clasificación y estadificación. El esquema de clasificación utilizado para el cáncer de próstata es el sistema de Gleason,^{129,130} de acuerdo con el cual los cánceres de próstata se clasifican en cinco grados según los patrones de diferenciación glandular. El grado 1 representa los tumores mejor diferenciados, en los que las glándulas neoplásicas son uniformes y de aspecto redondeado, y se organizan en nódulos bien delimitados (fig. 21-38A). Por el contrario, los tumores de grado 5 no muestran diferenciación glandular y las células tumorales infiltran el estroma en forma de cordones, sábanas y nidos (fig. 21-38C). Los demás grados se encuentran entre estos dos. La mayoría de los tumores contienen más de un patrón, en cuyo caso se asigna un grado principal al patrón dominante y un grado secundario al segundo patrón más frecuente. Los dos grados numéricos se suman entonces y se obtiene un grado o puntuación de Gleason combinado. Así, por ejemplo, un tumor con un grado 3 dominante y un grado 4 secundario

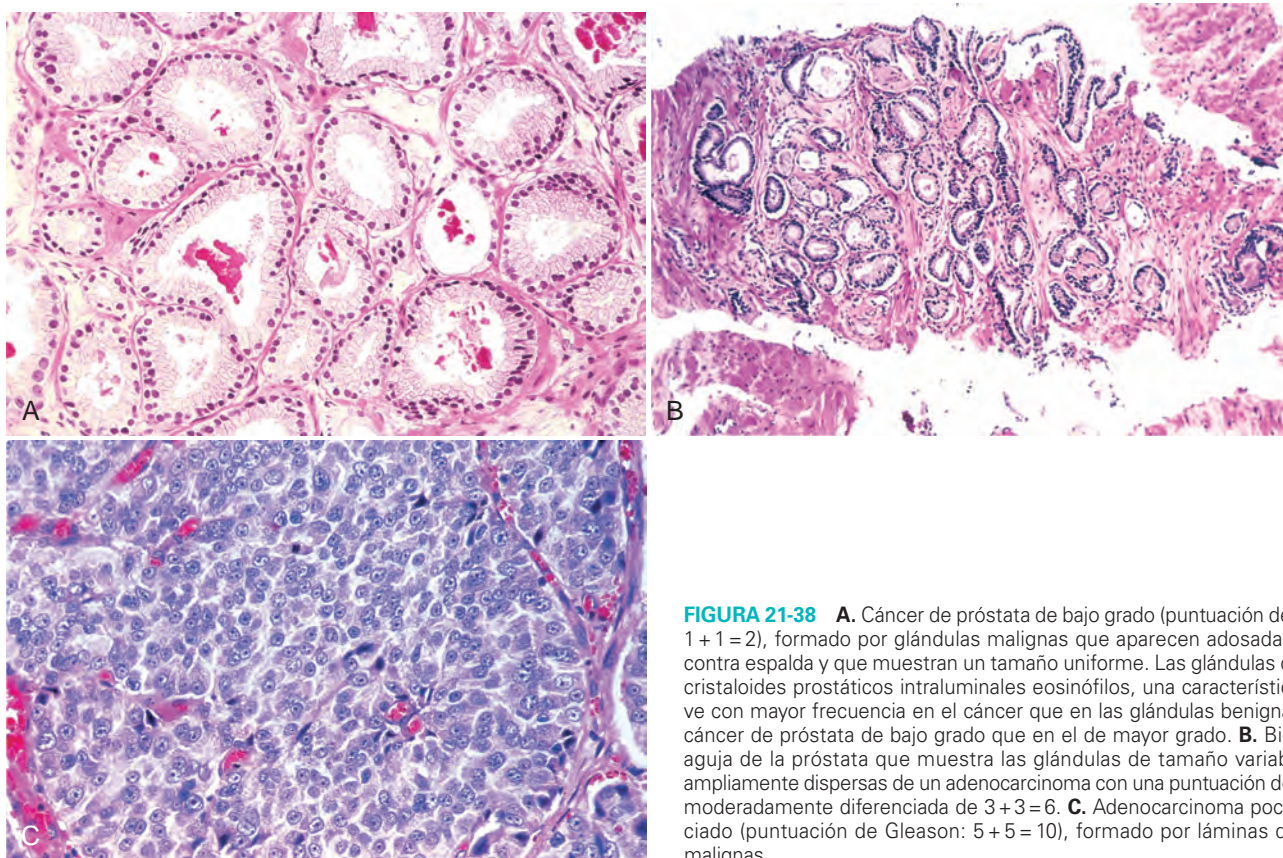


FIGURA 21-38 A. Cáncer de próstata de bajo grado (puntuación de Gleason 1 + 1 = 2), formado por glándulas malignas que aparecen adosadas espalda contra espalda y que muestran un tamaño uniforme. Las glándulas contienen cristaloideos prostáticos intraluminales eosinófilos, una característica que se ve con mayor frecuencia en el cáncer que en las glándulas benignas y en el cáncer de próstata de bajo grado que en el de mayor grado. B. Biopsia con aguja de la próstata que muestra las glándulas de tamaño variable y más ampliamente dispersas de un adenocarcinoma con una puntuación de Gleason moderadamente diferenciada de 3 + 3 = 6. C. Adenocarcinoma poco diferenciado (puntuación de Gleason: 5 + 5 = 10), formado por láminas de células malignas.

representaría una puntuación de Gleason de 7. Los tumores que sólo muestran un patrón se tratan como si los grados primario y secundario fueran el mismo y, por tanto, se multiplica el valor por dos. La excepción a esta regla sería el hallazgo de tres patrones en la biopsia, sumándose en ese caso el grado más frecuente y el más alto para obtener la puntuación de Gleason. En consecuencia, según este esquema los tumores mejor diferenciados tienen una puntuación de Gleason 2 (1 + 1) y los peor diferenciados tienen una puntuación de 10 (5 + 5). Las puntuaciones de Gleason se combinan en grupos con comportamiento biológico similar, de forma que los grados 2-4 se corresponden con el cáncer bien diferenciado, 5 y 6 con el grado intermedio, el 7 con un cáncer moderadamente o mal diferenciado y el 8-10, con un tumor de alto grado. Las puntuaciones de Gleason de 2-4 se encuentran en tumores pequeños en la zona de transición. En las muestras quirúrgicas, este cáncer de bajo grado es un hallazgo accidental al realizar una RTUP por una HPB sintomática. La mayoría de los cánceres potencialmente tratables detectados en la biopsia con aguja como consecuencia de una detección selectiva tienen unas puntuaciones de Gleason de 5-7. Los tumores con puntuaciones de Gleason de 8-10 tienden a tener cánceres avanzados, que es improbable que curen. Aunque algunos indicios señalan que los cánceres de próstata pueden ser más agresivos con el tiempo, lo más frecuente es que la puntuación de Gleason se mantenga estable en un período de varios años. *La gradación es particularmente importante en el cáncer de próstata, ya que el grado y el estadio son los mejores factores predictivos del pronóstico.*

La estadificación del cáncer de próstata también es importante para la selección de la forma de tratamiento más apropiada (tabla 21-6). El estadio T1 se refiere al cáncer encontrado casualmente, ya sea en la RTUP efectuada por una HPB sintomática (T1a

y T1b, dependiendo de la extensión y grado) o en la biopsia con aguja, que se realiza normalmente por la elevación del antígeno prostático específico sérico (PSA) (estadio T1c).¹³¹⁻¹³³ El estadio T2 es un cáncer limitado al órgano. Los tumores en estadio T3a y T3b muestran extensión extraprostática, con y sin invasión de la vesícula seminal, respectivamente. El estadio T4 refleja la invasión directa de los órganos contiguos. Cualquier diseminación del tumor hacia los ganglios linfáticos, con independencia de la extensión, se asocia finalmente a un desenlace mortal, de manera que el sistema de estadificación apenas tiene en consideración la presencia o ausencia de metástasis a este nivel (N0/N1).

Evolución clínica. En general se acepta que la mayoría de los casos de hallazgo casual de un cáncer focal (estadio T1a) en la RTUP no muestran signos de progresión cuando son seguidos durante 10 o más años. Los pacientes mayores con enfermedad en estadio T1a se tratan con seguimiento, pero en los más jóvenes con una mayor esperanza de vida puede obtenerse una biopsia con aguja para buscar más focos de cáncer en la zona periférica de la próstata. Las lesiones en estadio T1b son más ominosas y se tratan igual que los tumores que se encuentran en la biopsia con aguja, ya que tienen una mortalidad del 20% sin tratamiento.

El cáncer de próstata localizado es asintomático y normalmente se descubre mediante la detección de un nódulo sospechoso en el tacto rectal o por la elevación del PSA sérico (que se comenta más adelante). La mayoría de los cánceres de próstata surgen en la periferia, lejos de la uretra, y por tanto los síntomas urinarios son tardíos. Los pacientes con cáncer de próstata clínicamente avanzado se presentan con síntomas urinarios, como dificultad para comenzar o detener el chorro, disuria, polaquiuria o hematuria. En la actualidad es infrecuente que los pacientes acudan por lumbalgia causada

TABLA 21-6 Estadificación del adenocarcinoma de próstata según el sistema TNM

Denominación TNM	Resultados anatómicos
Extensión del tumor primario (T)	
T1	LESIÓN NO EVIDENTE EN LA CLÍNICA (EN LA PALPACIÓN O ESTUDIOS RADIOLÓGICOS)
T1a	Afectación de $\leq 5\%$ del tejido reseado
T1b	Afectación $> 5\%$ del tejido reseado
T1c	Carcinoma presente en la biopsia con aguja (después de un PSA elevado)
T2	CÁNCER PALPABLE O VISIBLE CONFINADO EN LA PRÓSTATA
T2a	Afectación de $\leq 5\%$ de un lóbulo
T2b	Afectación de $> 5\%$ de un lóbulo, pero unilateral
T2c	Afectación de ambos lóbulos
T3	EXTENSIÓN LOCAL EXTRAPROSTÁTICA
T3a	Extensión extracapsular
T3b	Invasión de la vesícula seminal
T4	INVASIÓN DE ÓRGANOS CONTIGUOS O DE LAS ESTRUCTURAS DE SOPORTE, INCLUIDOS EL CUELLO DE LA VEJIGA, EL RECTO, EL ESFÍNTER EXTERNO, LOS MÚSCULOS LEVADORES O EL SUELO PÉLVICO
Situación de los ganglios linfáticos regionales (N)	
N0	SIN METÁSTASIS EN LOS GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES
N1	METÁSTASIS EN LOS GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES
Metástasis a distancia (M)	
M0	SIN METÁSTASIS A DISTANCIA
M1	METÁSTASIS A DISTANCIA PRESENTES
M1a	Metástasis en los ganglios linfáticos a distancia
M1b	Metástasis óseas
M1c	Otras localizaciones a distancia

PSA, antígeno prostático específico.

por las metástasis vertebrales. *El hallazgo de metástasis osteoblásticas en las radiologías o en la gammagrafía ósea con radionúclidos, mucho más sensible, es prácticamente diagnóstico de este cáncer en los varones.* Esos pacientes tienen una evolución uniformemente fatal.

El tacto rectal permite detectar algunos carcinomas prostáticos en fases iniciales por su localización posterior, si bien la prueba adolece de una sensibilidad y una especificidad bajas. Aunque existen algunos signos característicos del cáncer de próstata en la ecografía transrectal y otras modalidades radiológicas, la escasa sensibilidad y especificidad de esas pruebas también limitan su utilidad diagnóstica. Normalmente, *se necesita la biopsia transrectal con aguja para confirmar el diagnóstico.*

*El PSA es el análisis más importante para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de próstata.*¹³⁴ El PSA es un producto del epitelio de la próstata y se segrega normalmente en el semen. Es una serina proteasa cuya función es escindir y licuar el coágulo de semen que se forma después de la eyaculación. En los varones normales, sólo circulan cantidades diminutas de PSA en suero y su elevación se asocia al cáncer tanto localizado como avanzado. En la mayoría de los laboratorios se usa una concentración sérica de 4 ng/ml como valor umbral de la normalidad. No obstante, como se comenta más adelante, este método simplificado de análisis del PSA no es apro-

piado y puede retrasar el diagnóstico de muchos cánceres de próstata.

El PSA es específico del órgano, pero no tan específico del cáncer. Aunque las concentraciones séricas de PSA están elevadas en menor grado en la HPB, existe una superposición considerable y otros factores, como la prostatitis, un infarto, la manipulación de la próstata y la eyaculación, también aumentan las concentraciones de PSA sérico. Además, entre el 20 y el 40% de los pacientes con cáncer de próstata confinado al órgano tienen un valor de PSA de 4 ng/ml o menor.

Aunque la mayoría de los lectores de este texto no ejercen directamente la especialidad, casi todos ellos se enfrentarán a la evaluación de un resultado del PSA sérico, como médico de atención primaria, en la valoración de los resultados de un amigo o familiar, o incluso al interpretar sus propios resultados en el caso de los lectores varones. El amplio ámbito de aplicación de este texto, junto a su complejidad y el aumento correspondiente del riesgo de que sea interpretado incorrectamente, justifican el comentario más profundo de este tema. Esta prueba es diferente de la mayoría de las analíticas que puede pedir el médico, ya que se trata de una prueba para la detección del cáncer. En consecuencia, los médicos deben garantizar que las pruebas vuelven del laboratorio, que se anotan los resultados anormales y que se contacta con los pacientes para el seguimiento de los valores elevados. Muchos casos de mala práctica médica son consecuencia de un control deficiente de los resultados del PSA y el consiguiente retraso del diagnóstico.

Se han propuesto varios métodos para mejorar la estimación e interpretación de los valores del PSA, como son la relación entre el valor sérico del PSA y el volumen de la próstata (densidad del PSA), la velocidad de cambio del PSA en el tiempo (velocidad del PSA), uso de intervalos de referencia específicos para cada edad y relación entre PSA libre y ligada en suero. Los varones con una próstata hiperplásica aumentada de tamaño tienen valores séricos mayores de PSA total que los que tienen glándulas más pequeñas. La medición de la *densidad del PSA en suero* descarta la contribución del tejido prostático benigno a los valores séricos del PSA. Se calcula dividiendo el PSA sérico total por el volumen estimado de la próstata (determinado normalmente mediante la ecografía transrectal) para estimar el PSA producido por gramo de tejido prostático. A medida que el varón envejece, su próstata tiende a aumentar de tamaño por la HPB. Se podría esperar que los varones mayores, en conjunto, tuvieran unos valores mayores de PSA sérico que los más jóvenes. El límite alto del intervalo de PSA específico por edades varía de 2,5 ng/ml en varones de 40-49 años de edad a 3,5 ng/ml en los varones de 50-59 años, 4,5 ng/ml para 60-69 años y 6,5 ng/ml para 70-79 años. En consecuencia, un PSA sérico de 3,5 es un resultado preocupante en un varón de 40 años, aunque fuera un resultado normal para el laboratorio y justificaría una evaluación más detallada. Otra forma de interpretar el PSA sérico sería valorar la *velocidad del PSA* o la velocidad del cambio del PSA. Los varones con cáncer de próstata muestran una mayor velocidad de aumento del PSA comparados con los que no tienen cáncer de próstata. La velocidad del cambio del PSA que mejor distingue entre varones con y sin cáncer de próstata es 0,75 ng/ml por año. Si se quiere que la prueba sea válida, deben obtenerse al menos tres mediciones del PSA en un período de 1,5-2 años, ya que existe una importante variabilidad a corto plazo (hasta del 20%) entre las mediciones repetidas del PSA. Un aumento significativo del PSA sérico, aunque el último resultado se encuentre por debajo del valor umbral normal (< 4 ng/ml), debe motivar un estudio diagnóstico adicional. Se ha demostrado que el PSA inmunorreactivo (la forma detectada por el

estudio de anticuerpos más utilizado) existe en dos formas: una fracción mayor unida a la α_1 -antiquimiotripsina y una fracción menor, libre. El *porcentaje de PSA libre* ([PSA libre/PSA total] \times 100) es menor en los varones con cáncer de próstata que en los varones con enfermedades prostáticas benignas. Una PSA libre mayor del 25% indica un riesgo menor de cáncer, comparado con unos valores de PSA libre menores del 10%, que hacen sospechar un cáncer.

Como los pequeños cánceres localizados en la próstata podrían no progresar nunca hasta cánceres invasivos clínicamente significativos, existe una incertidumbre considerable sobre el tratamiento de las lesiones pequeñas que se detectan por un valor elevado de PSA. Este comportamiento ha despertado una cierta controversia sobre el papel de la detección selectiva generalizada del cáncer de próstata y se ha dedicado un gran esfuerzo a diseñar criterios que permitieran identificar las lesiones localizadas que tienen más probabilidades de progresar respecto a las que pueden mantenerse inertes.

Las mediciones seriadas de PSA son muy valiosas para evaluar la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, un valor de PSA en aumento después de la prostatectomía radical o la radioterapia de la enfermedad localizada indica enfermedad recidivante o diseminada. La localización inmunohistoquímica del PSA en los cortes de tejido también ayuda al anatomopatólogo a determinar si el tumor metastásico se ha originado en la próstata¹³⁵.

El cáncer de próstata se trata con cirugía, radioterapia y manipulación hormonal. Más del 90% de los pacientes que reciben tratamiento tienen una esperanza de vida de 15 años. En la actualidad, el tratamiento más frecuente del cáncer de próstata clínicamente localizado es la prostatectomía radical. El pronóstico después de este procedimiento se basa en el estadio anatomopatológico, el estado de los márgenes y el grado de Gleason. Los tratamientos alternativos utilizados en el cáncer de próstata localizado son la radioterapia externa conformacional o la radioterapia intersticial, que consiste en la colocación de implantes radiactivos a través de la próstata (braquiterapia). La radioterapia externa conformacional también se usa para el cáncer de próstata demasiado avanzado localmente para poder someterse a una cirugía curativa. Como algunos cánceres de próstata tienen un curso relativamente indolente, en el que puede tardar hasta 10 años en apreciarse el beneficio de la cirugía o la radioterapia, en los varones mayores puede ser procedente una vigilancia activa en presencia de enfermedades asociadas significativas o incluso en varones más jóvenes con un PSA sérico bajo y un cáncer limitado de bajo grado en la biopsia. El carcinoma metastásico avanzado se trata mediante la privación androgénica, ya sea mediante orquiectomía o mediante la administración de agonistas sintéticos de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH). La administración a largo plazo de agonistas de la LHRH suprime la LHRH normal y consiguen un efecto de orquiectomía farmacológica. Aunque el tratamiento con antiandrógenos induce la remisión, los tumores se volverán finalmente resistentes a la testosterona, lo que se suele seguir de una rápida progresión de la enfermedad y la muerte.

Otros tumores y procesos seudotumorales

El adenocarcinoma de próstata puede originarse también en los conductos prostáticos. Los adenocarcinomas ductales originados en los conductos periféricos pueden presentarse de una forma similar al cáncer de próstata ordinario, mientras que los que surgen en los conductos periuretrales más grandes muestran signos y síntomas similares a los del cáncer urotelial, causando hematuria y síntomas urinarios obstructivos.^{136,137} Los adenocarcinomas ductales se asocian a un

pronóstico relativamente malo. El cáncer de próstata puede mostrar una diferenciación epidermoide, después del tratamiento hormonal o *de novo*, dando lugar a un cáncer adenoescamoso o epidermoide puro. El cáncer de próstata que muestra secreciones mucinosas abundantes se denomina *carcinoma coloide de la próstata*.¹³⁸ La variante más agresiva del cáncer de próstata es el carcinoma microcítico.¹³⁹ Casi todos los casos son rápidamente fatales y sólo algunos sobreviven con una quimioterapia combinada agresiva.

El tumor más frecuente que afecta secundariamente a la próstata es el cáncer urotelial¹³⁹. Existen dos patrones distintos de afectación. Los cánceres uroteliales grandes invasivos invaden directamente desde la vejiga hacia la próstata. Como alternativa, los CIS de la vejiga pueden extenderse hacia la uretra prostática y llegar hasta los conductos y ácinos prostáticos.

Los mismos tumores mesenquimatosos que se describen anteriormente en la vejiga también pueden manifestarse en la próstata.¹⁴⁰⁻¹⁴² Además, existen tumores propios del mesénquima de la próstata derivados del estroma prostático.¹⁴³ Aunque los linfomas pueden aparecer primero en la próstata, la mayoría de los pacientes demuestran poco después una enfermedad sistémica.¹⁴⁴

BIBLIOGRAFÍA

- Kottra JJ, Dunnick NR: Retroperitoneal fibrosis. *Radiol Clin North Am* 34:1259, 1996.
- Smeulders N, Woodhouse CR: Neoplasia in adult exstrophy patients. *BJU Int* 87:623, 2001.
- deVries CR, Freiha FS: Hemorrhagic cystitis: a review. *J Urol* 143:1, 1990.
- Nickel JC: Interstitial cystitis. Etiology, diagnosis, and treatment. *Can Fam Physician* 46:2430, 2000.
- Wyndaele JJ: Evaluation of patients with painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Sci World J* 5:942, 2005.
- Long JP, Jr, Althausen AF: Malacoplakia: a 25-year experience with a review of the literature. *J Urol* 141:1328, 1989.
- Young RH: Papillary and polypoid cystitis. A report of eight cases. *Am J Surg Pathol* 12:542, 1988.
- Lane Z, Epstein JI: Polypoid/papillary cystitis: a series of 41 cases misdiagnosed as papillary urothelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 32:758, 2008.
- Corica FA et al: Intestinal metaplasia is not a strong risk factor for bladder cancer: study of 53 cases with long-term follow-up. *Urology* 50:427, 1997.
- Young RH, Scully RE: Nephrogenic adenoma. A report of 15 cases, review of the literature, and comparison with clear cell adenocarcinoma of the urinary tract. *Am J Surg Pathol* 10:268, 1986.
- Allan CH, Epstein JI: Nephrogenic adenoma of the prostatic urethra: a mimicker of prostate adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 25:802, 2001.
- Mazal PR et al: Derivation of nephrogenic adenomas from renal tubular cells in kidney-transplant recipients. *N Engl J Med* 347:653, 2002.
- Allan CH, Epstein JI: Nephrogenic adenoma of the prostatic urethra: a mimicker of prostate adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 25:802, 2001.
- Jemal A et al: Cancer statistics 2007. *CA Cancer J Clin* 57:43, 2007.
- Taylor DC et al: Papillary urothelial hyperplasia. A precursor to papillary neoplasms. *Am J Surg Pathol* 20:1481, 1996.
- Epstein JI et al: The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol* 22:1435, 1998.
- Eble JN et al: The World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital System. Lyon, IARC Press, 2004.
- Magi-Galluzzi C, Epstein JI: Urothelial papilloma of the bladder: a review of 34 de novo cases. *Am J Surg Pathol* 28:1615, 2004.
- Chevillat JC et al: Inverted urothelial papilloma: is ploidy, MIB-1 proliferative activity, or p53 protein accumulation predictive of urothelial carcinoma? *Cancer* 88:632, 2000.
- Witjes JA et al: The prognostic value of a primary inverted papilloma of the urinary tract. *J Urol* 158:1500, 1997.
- Gilbert HA et al: The natural history of papillary transitional cell carcinoma of the bladder and its treatment in an unselected population on the basis of histologic grading. *J Urol* 119:488, 1978.
- Heney NM et al: Superficial bladder cancer: progression and recurrence. *J Urol* 130:1083, 1983.

23. Melamed MR et al: Natural history and clinical behavior of in situ carcinoma of the human urinary bladder. 1964. *CA Cancer J Clin* 43:348, 1993.
24. Elliott GB et al: Denuding cystitis and in situ urothelial carcinoma. *Arch Pathol* 96:91, 1973.
25. Farrow GM et al: Clinical observations on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. *Cancer Res* 37:2794, 1977.
26. Melicow MM, Hollowell JW: Intra-urothelial cancer: carcinoma in situ, Bowen's disease of the urinary system: discussion of thirty cases. *J Urol* 68:763, 1952.
27. Drew PA et al: The nested variant of transitional cell carcinoma: an aggressive neoplasm with innocuous histology. *Mod Pathol* 9:989, 1996.
28. Volmar KE et al: Florid von Brunn nests mimicking urothelial carcinoma: a morphologic and immunohistochemical comparison to the nested variant of urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 27:1243, 2003.
29. Amin MB et al: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 18:466, 1994.
30. Talbert ML, Young RH: Carcinomas of the urinary bladder with deceptively benign-appearing foci. A report of three cases. *Am J Surg Pathol* 13:374, 1989.
31. Tamas EF et al: Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary tract: a clinicopathological study of 30 pure and mixed cases. *Mod Pathol* 20:828, 2007.
32. Kamat AM et al: Micropapillary bladder cancer: a review of the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience with 100 consecutive patients. *Cancer* 110:62, 2007.
33. Sakamoto N et al: Urinary bladder carcinoma with a neoplastic squamous component: a mapping study of 31 cases. *Histopathology* 21:135, 1992.
34. El-Bolkainy MN et al: The impact of schistosomiasis on the pathology of bladder carcinoma. *Cancer* 48:2643, 1981.
35. Grignon DJ et al: Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer* 67:2165, 1991.
36. Xiaoxu L et al: Bladder adenocarcinoma: 31 reported cases. *Can J Urol* 8:1380, 2001.
37. Trias I et al: Small cell carcinoma of the urinary bladder. Presentation of 23 cases and review of 134 published cases. *Eur Urol* 39:85, 2000.
38. Brandau S, Böhle A: Bladder cancer. I. Molecular and genetic basis of carcinogenesis. *Eur Urol* 39:491, 2000.
39. Jung I, Messing E: Molecular mechanisms and pathways in bladder cancer development and progression. *Cancer Control* 7:325, 2000.
40. Gibas Z, Gibas L: Cytogenetics of bladder cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 95:108, 1997.
41. Spruck CH et al: Two molecular pathways to transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer Res* 54:784, 1994.
42. Luis NM et al: Molecular biology of bladder cancer. *Clin Transl Oncol* 9:5, 2007.
43. Holmang S et al: Stage progression in Ta papillary urothelial tumors: relationship to grade, immunohistochemical expression of tumor markers, mitotic frequency and DNA ploidy. *J Urol* 165:1124, 2001.
44. Malmstrom PU et al: Recurrence, progression and survival in bladder cancer. A retrospective analysis of 232 patients with greater than or equal to 5-year follow-up. *Scand J Urol Nephrol* 21:185, 1987.
45. Koss LG: Mapping of the urinary bladder: its impact on the concepts of bladder cancer. *Hum Pathol* 10:533, 1979.
46. Melicow MM: Histological study of vesical urothelium intervening between gross neoplasms in total cystectomy. *J Urol* 68:261, 1952.
47. Smith G et al: Prognostic significance of biopsy results of normal-looking mucosa in cases of superficial bladder cancer. *Br J Urol* 55:665, 1983.
48. Murphy WM, Soloway MS: Developing carcinoma (dysplasia) of the urinary bladder. *Pathol Annu* 17 (Pt 1):197, 1982.
49. Orozco RE et al: Carcinoma in situ of the urinary bladder. Clues to host involvement in human carcinogenesis. *Cancer* 74:115, 1994.
50. Murphy WM et al: Urinary cytology and bladder cancer. The cellular features of transitional cell neoplasms. *Cancer* 53:1555, 1984.
51. Nielsen ME et al: Urinary markers in the detection of bladder cancer: what's new? *Curr Opin Urol* 16:350, 2006.
52. Herr HW et al: Bacillus Calmette-Guérin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol* 147:1020, 1992.
53. Martin SA et al: Smooth muscle neoplasms of the urinary bladder: a clinicopathologic comparison of leiomyoma and leiomyosarcoma. *Am J Surg Pathol* 26:292, 2002.
54. Montgomery EA et al: Inflammatory myofibroblastic tumors of the urinary tract: a clinicopathologic study of 46 cases, including a malignant example inflammatory fibrosarcoma and a subset associated with high-grade urothelial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 30:1502, 2006.
55. Lopez-Beltran A et al: Carcinosarcoma and sarcomatoid carcinoma of the bladder: clinicopathologic study of 41 cases. *J Urol* 159:1497, 1998.
56. Scholtmeijer RJ et al: Embryonal rhabdomyosarcoma of the urogenital tract in childhood. *Eur Urol* 9:69, 1983.
57. Kempton CL et al: Malignant lymphoma of the bladder: evidence from 36 cases that low-grade lymphoma of the MALT-type is the most common primary bladder lymphoma. *Am J Surg Pathol* 21:1324, 1997.
58. Diamond DA, Ransley PG: Male epispadias. *J Urol* 154:2150, 1995.
59. Belman AB: Hypospadias update. *Urology* 49:166, 1997.
60. Davenport M: ABC of general surgery in children. Problems with the penis and prepuce. *BMJ* 312:299, 1996.
61. Edwards S: Balanitis and balanoposthitis: a review. *Genitourin Med* 72:155, 1996.
62. Cupp MR et al: The detection of human papillomavirus deoxyribonucleic acid in intraepithelial, in situ, verrucous and invasive carcinoma of the penis. *J Urol* 154:1024, 1995.
63. Dillner J et al: Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 205:189, 2000.
64. Cubilla AL et al: Morphological features of epithelial abnormalities and pre-cancerous lesions of the penis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 205:215, 2000.
65. Cubilla AL et al: Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primary resection. *Int J Surg Pathol* 9:111, 2001.
66. Burgers JK et al: Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am* 19:247, 1992.
67. Rozanski TA, Bloom DA: The undescended testis. Theory and management. *Urol Clin North Am* 22:107, 1995.
68. Hutson JM et al: Normal testicular descent and the aetiology of cryptorchidism. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 132:1, 1996.
69. Swerdlow AJ et al: Risk of testicular cancer in cohort of boys with cryptorchidism. *BMJ* 314:1507, 1997.
70. Davenport M: ABC of general paediatric surgery. Inguinal hernia, hydrocele, and the undescended testis. *BMJ* 312:564, 1996.
71. United Kingdom Testicular Cancer Study Group: Aetiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, age at puberty, infertility, and exercise. *BMJ* 308:1393, 1994.
72. Buetow SA: Epidemiology of testicular cancer. *Epidemiol Rev* 17:433, 1995.
73. Nistal M, Paniagua R: Testicular biopsy. Contemporary interpretation. *Urol Clin North Am* 26:555, 1999.
74. Ulbright TM: Germ cell neoplasms of the testis. *Am J Surg Pathol* 17:1075, 1993.
75. Bosl GJ, Motzer RJ: Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med* 337:242, 1997.
76. McIntyre A et al: Genes, chromosomes and the development of testicular germ cell tumors of adolescents and adults. *Genes, Chromosomes, Cancer* 47:547, 2008.
77. Looijenga LHS et al: Chromosomes and expression in human testicular germ-cell tumors. Insight into their origin and pathogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1120:187, 2007.
78. Eble JN: Spermatocytic seminoma. *Hum Pathol* 25:1035, 1994.
79. Emerson RE, Ulbright TM: The use of immunohistochemistry in the differential diagnosis of tumors of the testis and paratestis. *Semin Diagn Pathol* 22:33, 2005.
80. Motzer RJ et al: Teratoma with malignant transformation: diverse malignant histologies arising in men with germ cell tumors. *J Urol* 159:133, 1998.
81. Doherty AP et al: The role of tumour markers in the diagnosis and treatment of testicular germ cell cancers. *Br J Urol* 79:247, 1997.
82. Dilworth JP et al: Non-germ cell tumors of testis. *Urology* 37:399, 1991.
83. Kim I et al: Leydig cell tumors of the testis. A clinicopathological analysis of 40 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 9:177, 1985.
84. Cheville JC et al: Leydig cell tumor of the testis: a clinicopathologic, DNA content, and MIB-1 comparison of nonmetastasizing and metastasizing tumors. *Am J Surg Pathol* 22:1361, 1998.
85. Young RH et al: Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of 60 cases. *Am J Surg Pathol* 22:709, 1998.
86. Ferry JA et al: Malignant lymphoma of the testis, epididymis, and spermatic cord. A clinicopathologic study of 69 cases with immunophenotypic analysis. *Am J Surg Pathol* 18:376, 1994.
87. McNeal JE: Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology* 17:11, 1981.
88. Wise GJ, Silver DA: Fungal infections of the genitourinary system. *J Urol* 149:1377, 1993.
89. Oates RD et al: Granulomatous prostatitis following bacillus Calmette-Guérin immunotherapy of bladder cancer. *J Urol* 140:751, 1988.
90. Mukamel E et al: Clinical and pathological findings in prostates following intravesical bacillus Calmette-Guérin instillations. *J Urol* 144:1399, 1990.
91. Epstein JI, Hutchins GM: Granulomatous prostatitis: distinction among allergic, nonspecific, and post-transurethral resection lesions. *Hum Pathol* 15:818, 1984.

92. Kohnen PW, Drach GW: Patterns of inflammation in prostatic hyperplasia: a histologic and bacteriologic study. *J Urol* 121:755, 1979.
93. Roehrborn CG, McConnell: Benign prostatic hyperplasia: etiology, pathophysiology, epidemiology and natural history. In Wein AJ, editor. *Campbell-Walsh Urology* vol XVI, Philadelphia, 2007, WB Saunders, pp 2727.
94. Umtergasser G et al: Benign prostatic hyperplasia: age related tissue-remodeling. *Exp Gerontol* 40:121, 2005.
95. Marks LS et al: Prostate tissue androgens: history and current clinical relevance. *Urology* 72:247, 2008.
96. Heracek J et al: Tissue and serum levels of principal androgens in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Steroids* 72:375, 2007.
97. Roehrborn GC: Current medical therapies for men with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: achievements and limitations. *Rev Urol* 10:14, 2008.
98. Barkin J: management of benign prostatic hyperplasia by primary care physicians in the 21st century: the new paradigm. *Can J Urol Suppl* 1:21, 2008.
99. Jemal A et al: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 57:43, 2007.
100. Ekman P: Genetic and environmental factors in prostate cancer genesis: identifying high-risk cohorts. *Eur Urol* 35:362, 1999.
101. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266, 2007.
102. Albertelli MA et al: Replacing the mouse androgen receptor with human alleles demonstrates glutamine tract length-dependent effects on physiology and tumorigenesis in mice. *Mol Endocrin* 20:1248, 2006.
103. Nieto M et al: Prostate cancer: Refocusing on androgen receptor signaling. *Int J Biochem Cell Biol* 39:1562, 2007.
104. DeMarzo AM et al: Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 361:955, 2003.
105. Nelson WG et al: Prostate cancer. *N Engl J Med* 349:366, 2003.
106. Prowatke I et al: Expression analysis of imbalanced genes in prostate carcinoma using tissue microarrays. *Br J Cancer* 96:82, 2007.
107. Tomlins SA, Rubin MA, Chinnaiyan AM: Integrative biology of prostate cancer progression. *Annu Rev Pathol* 1:243, 2006.
108. Wiklund F, Gillanders EM, Albertus JA, Bergh A, Damber JE, Emanuelsson M et al: Genome-wide scan of Swedish families with hereditary prostate cancer: suggestive evidence of linkage at 5q11.2 and 19p13.3. *Prostate* 57:290, 2003.
109. Freedman ML et al: Admixture mapping identifies 8q24 as a prostate cancer risk locus in African-American men. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:14068, 2006.
110. Kumar-Sinha C, Tomlins SA, Chinnaiyan AM: Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nature Rev Cancer* 8:497, 2008.
111. Mosquera JM et al: Morphologic features of *TMPRSS2-ERG* gene fusion prostate cancer. *J Pathol* 212:91, 2007.
112. Iljin K et al: *TMPRSS2* fusions with oncogenic ETS factors in prostate cancer involve unbalanced genomic rearrangements and are associated with HDAC1 and epigenetic reprogramming. *Cancer Res* 66:10658, 2006.
113. Carmen J et al: Quantitation of GSTP1 methylation in non-neoplastic prostatic tissue and organ-confined prostate adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 93:1671, 2001.
114. Schalken JA et al: Molecular prostate cancer pathology: current issues and achievements. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 216:82, 2005.
115. Varambally S et al: The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature* 419:624, 2002.
116. Jiang Z et al: Discovery and clinical application of a novel prostate cancer marker: alpha-methylacyl CoA racemase (P504S). *Am J Clin Pathol* 122:275, 2004.
117. Luo J et al: Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Res* 62:2220, 2002.
118. Groskopf J et al: APTIMA PCA3 molecular urine test: development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Chem* 52:1089, 2006.
119. Marks LS et al: PCA3 molecular urine assay for prostate cancer in men.
120. Cerveira N et al: *TMPRSS2-ERG* gene fusion causing ERG overexpression precedes chromosome copy number changes in prostate carcinomas and paired HGPIN lesions. *Neoplasia* 8:826, 2006.
121. Perner S et al: *TMPRSS2: ERG* fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion. *Am J Surg Pathol* 31:882, 2007.
122. Epstein JI, Herawi M: Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol* 175:820, 2006.
123. Epstein JI, Netto GJ: *Biopsy Interpretation of the Prostate*. Philadelphia, JB Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
124. Eble JN et al: *Pathology and Genetics: Tumors of the urinary system and male genital organs. WHO classification of tumors*. Geneva, 2004, World Health Organization.
125. Epstein JI: Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol* 26:223, 1995.
126. Wojno KJ, Epstein JI: The utility of basal cell-specific anti-cytokeratin antibody (34 beta E12) in the diagnosis of prostate cancer. A review of 228 cases. *Am J Surg Pathol* 19:251, 1995.
127. McNeal JE: Significance of duct-acinar dysplasia in prostatic carcinogenesis. *Urology* 34:9, 1989.
128. McNeal JE, Bostwick DG: Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol* 17:64, 1986.
129. Epstein JI et al: Update on the Gleason grading system for prostate cancer: results of an international consensus conference of urologic pathologists. *Adv Anat Pathol* 13:57, 2006.
130. Gleason DF, Mellinger GT: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 111:58, 1974.
131. Epstein JI et al: Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA* 271:368, 1994.
132. Matzkin H et al: Stage T1A carcinoma of prostate. *Urology* 43:11, 1994.
133. Eble JN, Epstein JI: Stage A carcinoma of the prostate. In Roth LM, (ed): *Pathology of the Prostate, Seminal Vesicles, and Male Urethra*, New York, Churchill Livingstone, 1990, pp 61-82.
134. Gretzer MB, Partin AW: PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am* 30:677, 2003.
135. Epstein JI: PSAP and PSA as immunohistochemical markers. *Urol Clin North Am* 20:757, 1993.
136. Brinker DA et al: Ductal adenocarcinoma of the prostate diagnosed on needle biopsy: correlation with clinical and radical prostatectomy findings and progression. *Am J Surg Pathol* 23:1471, 1999.
137. Ro JY et al: Mucinous adenocarcinoma of the prostate: histochemical and immunohistochemical studies. *Hum Pathol* 21:593, 1990.
138. Wang W, Epstein JI: Small cell carcinoma of the prostate: a morphological and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol* 32:65, 2008.
139. Oliai BR et al: A clinicopathologic analysis of urothelial carcinomas diagnosed on prostate needle biopsy. *Am J Surg Pathol* 25:794, 2001.
140. Sexton WJ et al: Adult prostate sarcoma: the M.D. Anderson Cancer Center Experience. *J Urol* 166:521, 2001.
141. Raney RB et al: Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol* 23:215, 2001.
142. Hansel DE, Epstein JI: Sarcomatoid carcinoma of the prostate: a study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 30:1316, 2006.
143. Herawi M, Epstein JI: Specialized stromal tumors of the prostate: a clinicopathologic study of 50 cases. *Am J Surg Pathol* 30:694, 2006.
144. Bostwick DG, Mann RB: Malignant lymphomas involving the prostate. A study of 13 cases. *Cancer* 56:2932, 1985.

Aparato genital femenino*

LORA HEDRICK ELLENSON · EDYTA C. PIROG

Desarrollo

Anatomía

Infecciones del aparato genital femenino

Infecciones del aparato genital inferior
Infecciones que afectan a las porciones inferior y superior del aparato genital

■ VULVA

Quiste de Bartolino

Trastornos epiteliales no neoplásicos

Liquen escleroso
Hiperplasia de células escamosas

Lesiones exofíticas benignas

Condiloma acuminado

Lesiones neoplásicas escamosas

Neoplasia intraepitelial vulvar y carcinoma vulvar

Lesiones neoplásicas glandulares

Hidroadenoma papilar
Enfermedad de Paget extramamaria

Melanoma

■ VAGINA

Malformaciones congénitas

Neoplasias premalignas y malignas

Neoplasia intraepitelial vaginal y carcinoma epidermoide
Rabdomiosarcoma embrionario

■ CÉRVIX

Inflamaciones

Cervicitis aguda y crónica

Pólipos endocervicales

Neoplasias premalignas y malignas

Neoplasia intraepitelial cervical
Carcinoma cervical
Detección selectiva y prevención del cáncer cervical

■ CUERPO DEL ÚTERO Y ENDOMETRIO

Histología endometrial en el ciclo menstrual

Trastornos endometriales funcionales (hemorragia uterina disfuncional)

Ciclo anovulatorio
Fase luteínica inadecuada
Cambios endometriales inducidos por los anticonceptivos orales
Cambios menopáusicos y posmenopáusicos

Inflamación

Endometritis aguda
Endometritis crónica

Endometriosis y adenomiosis

Pólipos endometriales

Hiperplasia endometrial

*Se agradece al Dr. Christopher Crum su aportación a este capítulo en las últimas ediciones.

Tumores malignos del endometrio

Carcinoma del endometrio
Tumores müllerianos mixtos malignos

Tumores del endometrio con diferenciación estromal

Adenosarcomas
Tumores estromales

Tumores del miometrio

Leiomiomas
Leiomiomasarcomas

■ TROMPAS DE FALOPIO**Inflamaciones****Tumores y quistes****■ OVARIOS****Quistes no neoplásicos y funcionales**

Quistes foliculares y luteínicos
Ovarios poliquísticos e hipertecosis estromal

Tumores ováricos

Tumores del epitelio superficial (mülleriano)
Tumores serosos
Tumores mucinosos
Tumores endometrioides
Adenocarcinoma de células claras
Cistoadenofibroma
Tumor de Brenner
Comportamiento clínico, detección y prevención de los tumores del epitelio superficiales

Tumores de células germinales

Teratomas
Disgerminoma
Tumor del seno endodérmico (saco vitelino)
Coriocarcinoma
Otros tumores de células germinales

Tumores de los cordones sexuales y el estroma

Tumores de células de la granulosa-teca
Fibromas, tecomas y fibrotecomas
Tumores de células de Sertoli-Leydig (androblastomas)
Otros tumores de los cordones sexuales y el estroma
Tumores metastáticos

■ TRASTORNOS GESTACIONALES Y PLACENTARIOS**Trastornos del embarazo precoz**

Aborto espontáneo
Embarazo ectópico

Trastornos del embarazo tardío

Placentas gemelares
Anomalías de la implantación placentaria
Infecciones placentarias
Preeclampsia y eclampsia

Enfermedad trofoblástica gestacional

Mola hidatidiforme
Mola completa
Mola parcial
Mola invasiva
Coriocarcinoma
Tumor trofoblástico del lecho placentario (TTLP)

Desarrollo

El desarrollo del aparato genital femenino es relevante para las anomalías en esa región y para la histogenia de varios tumores. Las células germinales primordiales nacen en la pared del saco vitelino hacia la cuarta semana de gestación; a las 4 o 5 semanas emigran a la cresta urogenital. El epitelio mesodérmico de la cresta urogenital prolifera después para convertirse al final en el epitelio y el estroma de la gónada. Las células germinales en división, que son de origen endodérmico, quedan incorporadas en el epitelio mesodérmico proliferante para formar el ovario.¹

Un segundo componente del desarrollo genital femenino es el *conducto mülleriano*. Hacia la sexta semana, la invaginación y la fusión posterior del epitelio de revestimiento celómico forma los conductos müllerianos laterales (o paramesonéfricos). Los conductos de Müller crecen progresivamente en dirección caudal para entrar en la pelvis, donde se curvan en sentido medial para fundirse con el seno urogenital en el tubérculo de Müller (fig. 22-1A). El mayor crecimiento caudal hace que esos conductos fusionados entren en contacto con el seno urogenital, formado cuando la cloaca es dividida por el tabique urorrectal. El seno urogenital acaba trans-

formándose en el vestíbulo de los genitales externos (fig. 22-1B). Normalmente las porciones no fusionadas maduran en las trompas de Falopio, la porción caudal fusionada se transforma en el útero y la vagina superior, y el seno urogenital forma la vagina inferior y el vestíbulo. En consecuencia, el revestimiento completo del útero y las trompas, así como la superficie ovárica derivan en último término del epitelio celómico (mesotelio). Esa relación embriológica estrecha entre el mesotelio y el sistema de Müller se puede manifestar durante la vida adulta en forma de lesiones benignas (endometriosis) y malignas (neoplasias endometrioides y serosas), que pueden originarse en la superficie de los ovarios y en las superficies peritoneales. Además, explica la superposición morfológica de los tumores originados en las varias partes del aparato genital femenino (p. ej., serosos, endometrioides, células claras).

El epitelio de la vagina, el cérvix y el sistema urinario se forma por inducción de las células basales desde el estroma subyacente, que experimentan diferenciación pavimentosa y urotelial.² Una parte de esas células no se comprometen por una línea de diferenciación y forman las células de reserva del cérvix. Esos últimos elementos son capaces de diferenciación celular tanto escamosa como cilíndrica.³

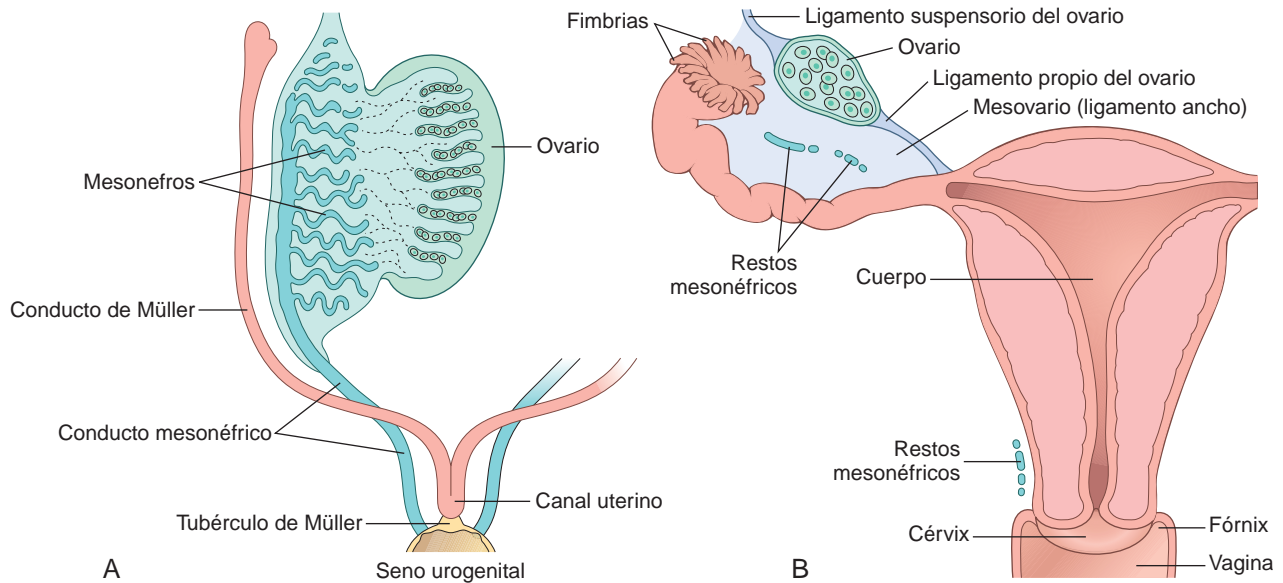


FIGURA 22-1 Embriología y anatomía del aparato genital femenino. **A.** Al principio del desarrollo, el conducto mesonéfrico (azul) y el conducto de Müller (rojo) se funden en el seno urogenital para formar el tubérculo de Müller. **B.** En el nacimiento, los conductos de Müller se han fundido para formar las trompas de Falopio, el útero y el endocérnix (rojo), que se une con la mucosa escamosa vaginal. Los conductos mesonéfricos regresan pero se pueden encontrar como restos en el ovario, los anejos y el cérvix (conducto de Gartner). (Adaptado de Langman J: Medical Embryology. Baltimore, Williams and Wilkins, 1981.)

En los varones, la sustancia inhibidora mülleriana⁴ de los testículos en desarrollo causa regresión de los conductos de Müller, y la pareja de conductos de Wolf (o mesonéfricos) forman los epidídimos y los conductos deferentes. Normalmente el conducto mesonéfrico regresa en la mujer, pero sus restos pueden persistir en la vida adulta como inclusiones epiteliales adyacentes a los ovarios, las trompas y el útero. Esos restos pueden ser quísticos en el cérvix y la vagina y se conocen como *quistes del conducto de Gartner*. Muchos acontecimientos en la formación de los genitales internos y externos y sus revestimientos epiteliales, guardan relación con las señales recíprocas entre epitelio y estroma que permiten una remodelación mesenquimatosa y cambios en el destino de las células epiteliales.^{2,5}

Anatomía

Durante la vida fértil los ovarios miden alrededor de $4 \times 2,5 \times 1,5$ cm. El ovario está dividido en una corteza y una médula. La corteza consiste en una capa de células estromales densamente agregadas y una cobertura fina de tejido conjuntivo colágeno relativamente acelular. Dentro de la corteza externa se encuentran folículos en grados variables de maduración. Con cada ciclo menstrual un folículo se convierte en un folículo de Graaf, que se transforma en un cuerpo amarillo después de la ovulación. En la corteza del ovario adulto se pueden encontrar cuerpos amarillos con antigüedad variable, desde recientes hasta senescentes (cuerpos blancos).

La médula del ovario corresponde a un tejido mesenquimatoso laxo y contiene restos del conducto mesonéfrico (rete ovárica) y pequeños grupos de células epiteloides, entre redondas y poligonales, alrededor de los vasos y los nervios (células del hilio). Esas células del hilio son restos vestigiales de la gónada desde su fase «ambisexual» primitiva, producen esteroides y recuerdan a las células intersticiales del testículo. Rara vez tales células dan lugar a tumores masculinizantes (tumores de células hiliares).

La mucosa de la trompa de Falopio se compone de numerosos pliegues papilares delicados (plica) constituidos por tres tipos de células: células cilíndricas ciliadas; células cilíndricas secretoras no ciliadas; y las llamadas células intercaladas, que pueden representar simplemente células secretoras inactivas.

El útero varía de tamaño dependiendo de la edad y la paridad de la mujer. Pesa alrededor de 50 g y mide alrededor de $8 \times 6 \times 3$ cm en mujeres nulíparas de edad fértil. Tras el embarazo el útero es ligeramente mayor (hasta 70 g de peso), mientras que su peso y dimensiones se reducen a la mitad después de la menopausia.

El útero tiene tres regiones anatómicas y funcionales distintas: el cérvix (o cuello), el segmento uterino inferior y el cuerpo. El cérvix se subdivide en la porción vaginal (ectocérnix) y el endocérnix. El ectocérnix es visible a simple vista en la exploración vaginal y está revestido por epitelio escamoso estratificado no queratinizado, que se continúa con la cúpula vaginal. El epitelio escamoso converge centralmente en una pequeña abertura denominada *orificio externo*. En las mujeres nulíparas se encuentra prácticamente cerrado. En posición inmediatamente cefálica al orificio se encuentra el endocérnix, tapizado por epitelio cilíndrico secretor de moco que se introduce en el estroma subyacente para dar lugar a las glándulas endocervicales. El punto donde se unen el epitelio escamoso y el cilíndrico mucinoso endocervical se conoce como *unión escamocilíndrica* (fig. 22-2). La posición de la unión es variable debido a la anatomía cervical y a las influencias hormonales relacionadas con la edad. La diferenciación de las células basales/de reserva de la unión escamocilíndrica hacia el tipo celular escamoso o glandular determina la microanatomía de esa región y condiciona una migración ascendente progresiva de la unión escamocilíndrica con la edad. El área del cérvix donde el epitelio cilíndrico es en último término sustituido por epitelio escamoso se conoce como *zona de transformación* (v. fig. 22-2). La metaplasia del epitelio glandular en epitelio escamoso en la unión escamocilíndrica produce un epitelio poliestratificado con múltiples capas, inicialmente

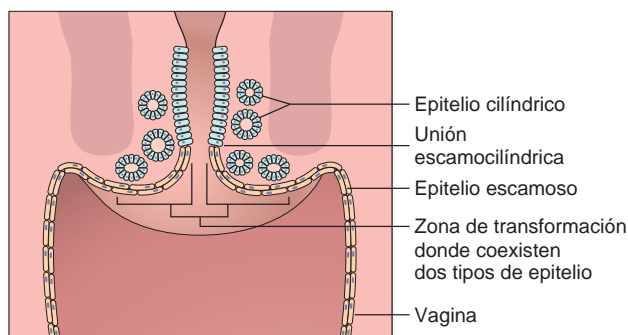


FIGURA 22-2 Esquema de la zona de transformación cervical donde coexisten los epitelios escamoso y cilíndrico endocervical, y están expuestos a metaplasia («transformación») por diferenciación glandular o escamosa.

inmaduro, conocido como «metaplasia escamosa». Esas células escamosas inmaduras son susceptibles a la infección por el virus del papiloma humano (VPH), y como veremos más adelante, las lesiones precancerosas y los carcinomas cervicales se desarrollan en la unión escamocilíndrica.⁶

El cuerpo del útero comprende endometrio rodeado por el miometrio. Los cambios del endometrio ocurridos durante el ciclo menstrual (descritos más adelante) están inducidos por el aumento y la disminución de las concentraciones de hormonas ováricas, y el lector deberá familiarizarse con las interacciones complejas, pero fascinantes, entre los factores hipotalámicos, hipofisarios y ováricos que subyacen en la maduración de los folículos ováricos, la ovulación y el ciclo menstrual.

Las enfermedades del aparato genital femenino son extremadamente comunes e incluyen complicaciones del embarazo, infecciones, tumores y efectos inducidos por las hormonas. A continuación se presenta la patología de las enfermedades principales que originan problemas clínicos. Los detalles se pueden encontrar en textos actuales de patología ginecológica y de obstetricia y ginecología clínicas.^{7,8} Los procesos patológicos peculiares de cada segmento del aparato genital femenino se exponen por separado, pero primero revisaremos con brevedad las infecciones y la enfermedad inflamatoria pélvica, debido a que pueden afectar de modo simultáneo a muchas de las distintas estructuras anatómicas.

Infecciones del aparato genital femenino

Una gran variedad de gérmenes puede infectar el aparato genital femenino. Las infecciones por algunos microorganismos, como *Candida*, *Trichomonas* y *Gardnerella*, son extremadamente comunes y pueden causar molestias significativas sin secuelas graves. Otras, como las infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia*, son causas importantes de infertilidad femenina, y otras, como las infecciones por *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma hominis*, tienen relación con el parto prematuro. Los virus, especialmente los virus herpes simple (VHS) y virus del papiloma humano (VPH), también son responsables de morbilidad considerable; los VHS causan ulceraciones genitales, mientras que los VPH participan en la patogenia de los cánceres cervicales, vaginales y vulvares.

Muchas de esas infecciones son de transmisión sexual, entre ellas: tricomoniasis, gonorrea, chancroide, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, sífilis, micoplasma, clamidias, VHS y VPH.⁹ La mayoría de esos procesos han sido estudiados en el ca-

pítulo 8. Aquí sólo nos ocuparemos de aspectos seleccionados relevantes para el aparato genital femenino, como los patógenos limitados al aparato genital inferior (vulva, vagina y cérvix) y los que afectan al aparato genital completo y participan en la enfermedad inflamatoria pélvica. Los virus del papiloma también son descritos en el capítulo 7.

Infecciones del aparato genital inferior

La infección genital por *virus del herpes simple* es común y afecta, por orden de frecuencia, al cérvix, la vagina y la vulva. Los VHS son virus ADN que incluyen dos serotipos, VHS-1 y VHS-2. El VHS-1 produce típicamente infección orofaríngea, mientras que el VHS-2 suele afectar a la mucosa genital y la piel; sin embargo, dependiendo de las prácticas sexuales, los VHS-1 se pueden detectar en la región genital y los VHS-2 también pueden causar infecciones orales (v. también capítulo 8). La frecuencia del herpes genital ha aumentado en forma drástica durante las últimas décadas, sobre todo en las adolescentes y las mujeres jóvenes. A los 40 años de edad, el 20% de las mujeres son seropositivas para anticuerpos contra el VHS-2.¹⁰

Aparecen síntomas clínicos en alrededor de la tercera parte de los individuos afectados. Las lesiones iniciales se desarrollan en los casos típicos 3 a 7 días después de la transmisión sexual y consisten en pápulas rojas que progresan a vesículas y después a úlceras confluentes dolorosas. Tales lesiones se aprecian clínicamente en la piel y la mucosa de la vulva, mientras que las lesiones cervicales o vaginales se presentan con exudado purulento intenso y dolor pélvico. Las lesiones periuretrales pueden causar disuria y retención urinaria. La infección inicial produce en los casos típicos síntomas sistémicos, como fiebre, malestar general y adenopatías inguinales dolorosas. Las vesículas y las úlceras contienen numerosas partículas víricas, responsables de la alta tasa de transmisión durante la infección activa. Las lesiones mucosas y cutáneas cicatrizan de forma espontánea en 1 a 3 semanas, pero como en las infecciones de otros lugares, el virus migra a los ganglios nerviosos regionales lumbosacros y establece una infección latente. Debido a la latencia vírica, las infecciones por VHS persisten indefinidamente y cualquier disminución de la vigilancia del sistema inmunitario, como el estrés, los traumatismos, la radiación ultravioleta y los cambios hormonales, pueden desencadenar la reactivación del virus y la recidiva de las lesiones cutáneas y mucosas.⁹ Como cabía esperar, las recidivas son mucho más comunes en individuos inmunosuprimidos. Además, la probabilidad de recidiva es mayor en las infecciones por VHS-2 que en las debidas a VHS-1.

La transmisión del VHS puede ocurrir durante las fases activa y latente (siembra subclínica del virus), aunque es mucho menos probable en las portadoras asintomáticas. El preservativo ofrece una protección limitada contra la infección por VHS, puesto que el virus puede afectar a un área genital extensa. Como en otras enfermedades de transmisión sexual, las mujeres son más susceptibles al contagio que los hombres. La infección previa por VHS-1 parece reducir la susceptibilidad a la infección por VHS-2. La consecuencia más grave de la infección por VHS es la transmisión al recién nacido durante el parto. Ese riesgo es mayor si la infección está activa durante el parto y sobre todo en caso de infección primaria (inicial) de la madre. En tales casos está justificada la cesárea.

El diagnóstico se basa en los signos clínicos típicos y en la detección de VHS. Para el diagnóstico se aspira exudado purulento de la lesión y se inocula en un cultivo de tejido. Al cabo de 48 a 72 h se puede apreciar el efecto citopático vírico y el virus puede ser aislado

y serotipado. Además, algunos laboratorios ofrecen la *reacción en cadena con polimerasa* más sensible, análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas e inmunofluorescencia directa para la detección de VHS en las secreciones de las lesiones. Los individuos con infección por VHS primaria en fase aguda no presentan anticuerpos séricos contra el virus. La detección de *anticuerpos anti-VHS en el suero indica infección recidivante/latente*.

No existe un tratamiento eficaz contra el VHS latente; sin embargo, los fármacos antivíricos, como el aciclovir o el famciclovir, pueden acortar la duración de la fase sintomática inicial y de las recidivas. Se han desarrollado varias estrategias de vacunación profiláctica y terapéutica y en la actualidad se están realizando varios ensayos clínicos.¹¹

El *molusco contagioso* es una infección por poxvirus de la piel y las membranas mucosas. Existen cuatro tipos de *virus del molusco contagioso* (VMC), VMC-1 a VMC-4; el VMC-1 es el más prevalente y el VMC-2 el que se transmite sexualmente con más frecuencia. Las infecciones son comunes en los niños de 2-12 años de edad y se transmiten por contacto directo y a través de objetos compartidos (p. ej., toallas). El molusco puede afectar a cualquier área de la piel, pero es más común en el tronco, los brazos y las piernas. En los adultos las infecciones se transmiten de modo típico por vía sexual y afectan a los genitales, el abdomen inferior, las nalgas y la región interna de los muslos. El período de incubación medio es de 6 semanas. El diagnóstico se basa en el aspecto clínico característico de pápulas perladas con forma de cúpula umbilicadas en el centro. Las pápulas miden 1 a 5 mm de diámetro y el núcleo céreo central contiene células con *inclusiones víricas intracitoplásmicas* (fig. 22-3).

Las *infecciones micóticas*, sobre todo las causadas por levaduras (*Candida*), son extremadamente comunes; de hecho, las levaduras forman parte de la microflora vaginal normal de muchas mujeres y el desarrollo de candidiasis sintomática es en los casos típicos el resultado de una alteración en el ecosistema microbiano vaginal de la paciente. La *diabetes mellitus*, los *antibióticos*, el *embarazo* y los *procesos que comprometen la inmunidad mediada por células* tienen un efecto permisivo sobre la *infección sintomática*, que se manifiesta por prurito vulvovaginal marcado, eritema, tumefacción y exudado vaginal caseoso. La infección intensa puede causar úlceras mucosas. El diagnóstico se establece por el hallazgo de seudoesporas o hifas

micóticas filamentosas en frotis en fresco teñidos con KOH de las secreciones vaginales o en la triple toma cervicovaginal. Aunque se ha demostrado la transmisión sexual de la infección por levaduras, la candidiasis no es considerada una enfermedad de transmisión sexual.

Trichomonas vaginalis es un protozoo ovoide flagelado grande que se puede identificar con facilidad en los frotis en fresco del exudado vaginal o la triple toma cervicovaginal de las pacientes infectadas. La infección se suele transmitir por contacto sexual y se desarrolla al cabo de entre 4 días y 4 semanas. Las pacientes pueden permanecer asintomáticas o referir un exudado vaginal amarillo y espumoso, molestias vulvovaginales, disuria (micción dolorosa) y dispareunia (dolor durante el coito). La mucosa vaginal y cervical presenta en los casos típicos un aspecto rojo vivo con dilatación marcada de los vasos mucosos cervicales que origina el característico aspecto colposcópico de «cérvis en fresa».

Gardnerella vaginalis es un bacilo gramnegativo implicado como causa principal de la vaginosis (vaginitis) bacteriana. Las pacientes se presentan de modo típico con exudado vaginal fluido, gris verdoso y maloliente (olor a pescado). Las triples tomas cervicovaginales muestran células escamosas superficiales e intermedias cubiertas por una capa irregular de cocobacilos múltiples. En tales casos los cultivos bacterianos revelan *G. vaginalis* y otras bacterias, entre ellas peptoestreptococos anaerobios y estreptococos α -hemolíticos aerobios. La vaginosis bacteriana de las pacientes embarazadas se ha relacionado con el parto prematuro.

Ureaplasma urealyticum y *Mycoplasma hominis* son responsables de algunos casos de vaginitis y cervicitis y han sido implicados en la corioamnionitis y el parto prematuro de pacientes embarazadas.¹²

La mayoría de las infecciones por *Chlamydia trachomatis* cursan con una cervicitis. Sin embargo, en algunas pacientes el germen asciende hasta el útero y las trompas de Falopio para originar endometritis y salpingitis y, por tanto, es una de las causas de enfermedad inflamatoria pélvica, como veremos más adelante.

Para la descripción de las lesiones genitales causadas por *Treponema pallidum*, véase capítulo 8. La descripción de las infecciones por VPH se presenta en este capítulo, en el apartado «Cérvis», y las infecciones por gonorrea se describen a continuación.

Infecciones que afectan a las porciones inferior y superior del aparato genital

Enfermedad inflamatoria pélvica (EIP)

La EIP es una infección ascendente que comienza en la vulva o la vagina y se extiende hacia arriba para afectar a la mayoría de las estructuras del aparato genital femenino, y origina dolor pélvico, hipersensibilidad de los anejos, fiebre y exudado vaginal. El gonorrea continúa siendo una causa común de EIP, la complicación más grave de la gonorrea en las mujeres. La infección por *Chlamydia* es otra causa bien conocida de EIP. Además de estos dos gérmenes, otras causas importantes de EIP son las infecciones tras un aborto espontáneo o inducido y tras el parto normal o patológico (las denominadas infecciones puerperales). En esas situaciones las infecciones son típicamente polimicrobianas y pueden estar causadas por estafilococos, estreptococos, bacterias coliformes y *Clostridium perfringens*.

En el caso de los gonococos los cambios inflamatorios comienzan a aparecer aproximadamente 2 a 7 días después de la inoculación. La mucosa endocervical es el sitio más común de afectación

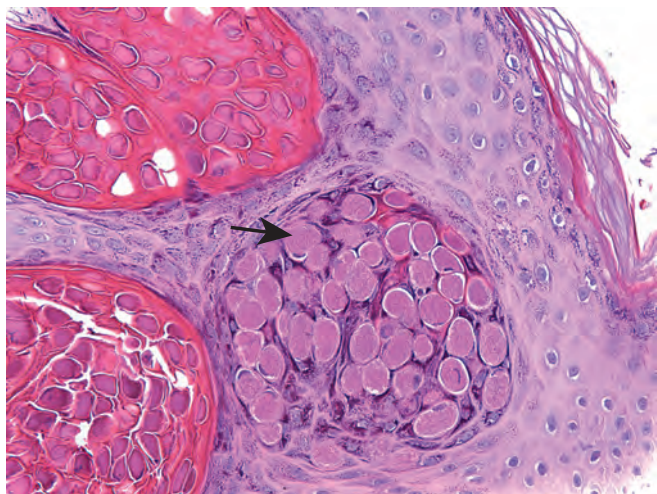


FIGURA 22-3 Lesión debida a infección por molusco contagioso. La flecha señala las inclusiones víricas intracitoplásmicas.

inicial. La inflamación gonocócica también puede comenzar en la glándula de Bartolino y en otras glándulas vestibulares o periuretrales. Desde cualquiera de esos sitios, los microorganismos se pueden extender hacia arriba para afectar a las trompas de Falopio y la región tuboovárica. Se cree que las infecciones bacterianas no gonocócicas que siguen al aborto inducido, la dilatación y el legrado del útero y otros procedimientos quirúrgicos sobre el aparato genital femenino, se extienden desde el útero hacia arriba a través de canales linfáticos o venosos en vez de sobre las superficies mucosas. Por tanto, esas infecciones tienden a producir menos afectación mucosa, pero más reacción dentro de las capas profundas de los órganos.

Morfología. Dondequiera que ocurre, la enfermedad gonocócica se caracteriza por inflamación aguda marcada, limitada en gran parte a la superficie mucosa. Las extensiones del exudado inflamatorio muestran diplococos gram-negativos intracelulares; sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere cultivo o detección de ARN o ADN del gonococo. Cuando la infección se disemina, el endometrio se respeta en general por razones no muy claras. Una vez que la infección alcanza las trompas produce una **salpingitis supurada aguda**. La mucosa tubárica aparece congestiva e infiltrada difusamente por neutrófilos, células plasmáticas y linfocitos. Los lipopolisacáridos gonocócicos y los mediadores inflamatorios como el TNF causan lesión epitelial y desprendimiento de los pliegues. La luz tubárica se llena de exudado purulento que se puede salir de la trompa a nivel de las fimbrias. La infección puede extenderse al ovario determinando una **ovariosalpingitis**. Se pueden formar colecciones de pus dentro del ovario y la trompa (**abscesos tuboováricos**) o en la luz tubárica (**piosálpinx**) (fig. 22-4). Con el paso del tiempo los gérmenes infecciosos pueden desaparecer, dejando las secuelas de **salpingitis folicular crónica** e **hidrosálpinx** (trompa de Falopio dilatada y llena de líquido). Los pliegues tubáricos, denudados de epitelio, se adhieren entre ellos y se van fusionando con lentitud en un proceso reparador cicatricial que forma espacios glan-

duliformes y bolsas ciegas, lo que se conoce como **salpingitis folicular crónica**. La luz de tales trompas puede ser impenetrable para el ovocito, lo que provoca infertilidad o embarazo ectópico. El **hidrosálpinx** se desarrolla como una consecuencia de la fusión de las fimbrias y la acumulación subsiguiente de las secreciones tubáricas con dilatación de las trompas. El **hidrosálpinx** es otra causa de infertilidad posterior a la EIP, puesto que la falta de fimbrias tubáricas flexibles impide la captación del ovocito después de la ovulación.

La EIP causada por estafilococos, estreptococos y otros invasores puerperales tiende a cursar con menos exudado dentro de la luz de las trompas y menos afectación de la mucosa, pero mayor respuesta inflamatoria dentro de las capas tisulares más profundas. Esas infecciones se extienden con frecuencia a través de la pared para afectar a la serosa y los ligamentos anchos, las estructuras pélvicas y el peritoneo. La bacteriemia es una complicación más frecuente de la EIP estreptocócica o estafilocócica que de las infecciones gonocócicas.

Las complicaciones agudas de la EIP incluyen peritonitis y bacteriemia, lo que a su vez puede originar endocarditis, meningitis y artritis supurada. Las secuelas a largo plazo de la EIP comprenden infertilidad y obstrucción tubárica, riesgo aumentado de embarazo ectópico, dolor pélvico y obstrucción intestinal debida a las adherencias entre el intestino y los órganos pélvicos.

En las etapas precoces las infecciones gonocócicas se controlan fácilmente con antibióticos, aunque desgraciadamente han aparecido cepas resistentes a la penicilina. Cuando la infección queda encapsulada en abscesos tuboováricos, es difícil conseguir concentraciones suficientes de antibióticos dentro de tales focos infecciosos y a veces se hace necesaria la extirpación quirúrgica del órgano. Las EIP posteriores al aborto y al parto también son susceptibles de tratamiento con antibióticos, pero resultan mucho más difíciles de controlar que las infecciones gonocócicas debido a la posible participación de una gama amplia de patógenos.

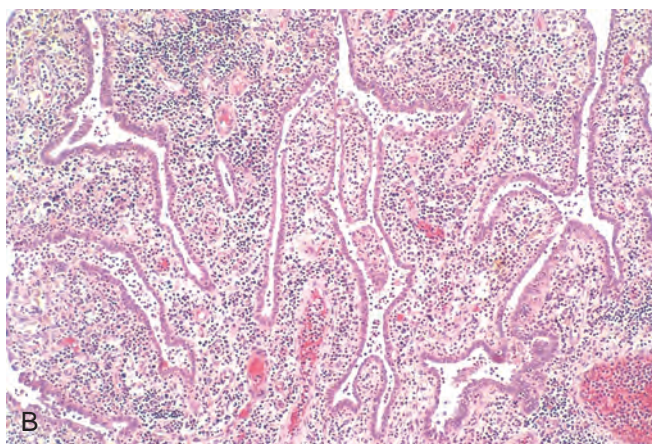


FIGURA 22-4 A. Ovariosalpingitis aguda con absceso tuboovárico. Las trompas de Falopio y los ovarios han confluido en una masa inflamatoria adherida al útero. B. Salpingitis con pliegues tubáricos edematosos y expandidos por infiltrados celulares inflamatorios.

VULVA



Las enfermedades de la vulva en su conjunto constituyen sólo una pequeña fracción de la práctica ginecológica. Muchas enfermedades inflamatorias dermatológicas que afectan a la piel en otros lugares del cuerpo pueden ocurrir también en la vulva, como psoriasis, eccema y dermatitis alérgica. La vulva está más predispuesta a las infecciones cutáneas, puesto que se encuentra expuesta constantemente a las secreciones y la humedad. La vulvitis inespecífica es particularmente probable en casos de inmunosupresión. La mayoría de los quistes (quistes de inclusión epidérmicos) y tumores cutáneos pueden ocurrir también en la vulva. Aquí nos ocuparemos de los trastornos propios de la vulva, como los quistes de Bartolino, los trastornos epiteliales no neoplásicos, las lesiones exofíticas benignas y los tumores de la vulva.

Quiste de Bartolino

La infección de la glándula de Bartolino produce una inflamación aguda dentro de la glándula (adenitis) y puede causar un absceso. Los quistes del conducto de Bartolino son relativamente comunes, ocurren en todas las edades y se deben a obstrucción del conducto por un proceso inflamatorio. Los quistes resultantes están tapizados por el epitelio escamoso y/o metaplásico ductal. Pueden alcanzar un tamaño grande, hasta 3-5 cm de diámetro, y producen dolor y molestias locales. Los quistes del conducto de Bartolino son extirpados o abiertos permanentemente (marsupialización).

Trastornos epiteliales no neoplásicos

Un grupo heterogéneo de lesiones de la vulva se presentan como un engrosamiento mucoso similar a una placa blanda y opaca, y pueden producir prurito y descamación. Debido a su aspecto, esos trastornos han sido denominados tradicionalmente por los clínicos *leucoplasias*. Ese es un término descriptivo inespecífico, puesto que las *placas blancas pueden corresponder a distintas lesiones benignas, premalignas o malignas*, entre ellas: 1) dermatosis inflamatorias (p. ej., psoriasis, dermatitis crónica); 2) neoplasia intraepitelial vulvar, enfermedad de Paget o incluso carcinoma invasivo, y 3) trastornos epiteliales de etiología desconocida. Si se excluyen las neoplasias y las entidades nosológicas específicas, los trastornos epiteliales no neoplásicos de etiología desconocida se clasifican en dos categorías: 1) *liquen escleroso*, y 2) *hiperplasia de células escamosas (también conocida como liquen simple crónico)*. Los dos trastornos pueden coexistir y las lesiones son con frecuencia múltiples, lo que dificulta mucho su manejo clínico.

LIQUEN ESCLEROSO

La lesión se caracteriza por adelgazamiento de la epidermis y desaparición de las crestas epidérmicas, degeneración hidrópica de las células basales, hiperqueratosis superficial y fibrosis dérmica con un escaso infiltrado perivascular de células inflamatorias mononucleares (fig. 22-5). Las lesiones aparecen en clínica como placas o pápulas blancas lisas que a veces pueden extenderse y confluir. La superficie

es lisa y en ocasiones recuerda al pergamino. Cuando está afectada toda la vulva, los labios se vuelven atróficos y rígidos y el orificio vaginal está retraído. El liquen escleroso ocurre en todos los grupos de edad, pero es más frecuente en las mujeres menopáusicas. También se puede encontrar en otros lugares de la piel. La patogenia es incierta, pero la presencia de células T activadas en el infiltrado inflamatorio subepitelial y la frecuencia aumentada de trastornos autoinmunitarios en esas mujeres, sugieren la participación de una reacción autoinmunitaria. Aunque la lesión del liquen escleroso no es premaligna en sí misma, las mujeres con liquen escleroso sintomático experimentan una probabilidad algo aumentada de desarrollo de carcinoma epidermoide a lo largo de la vida.¹³

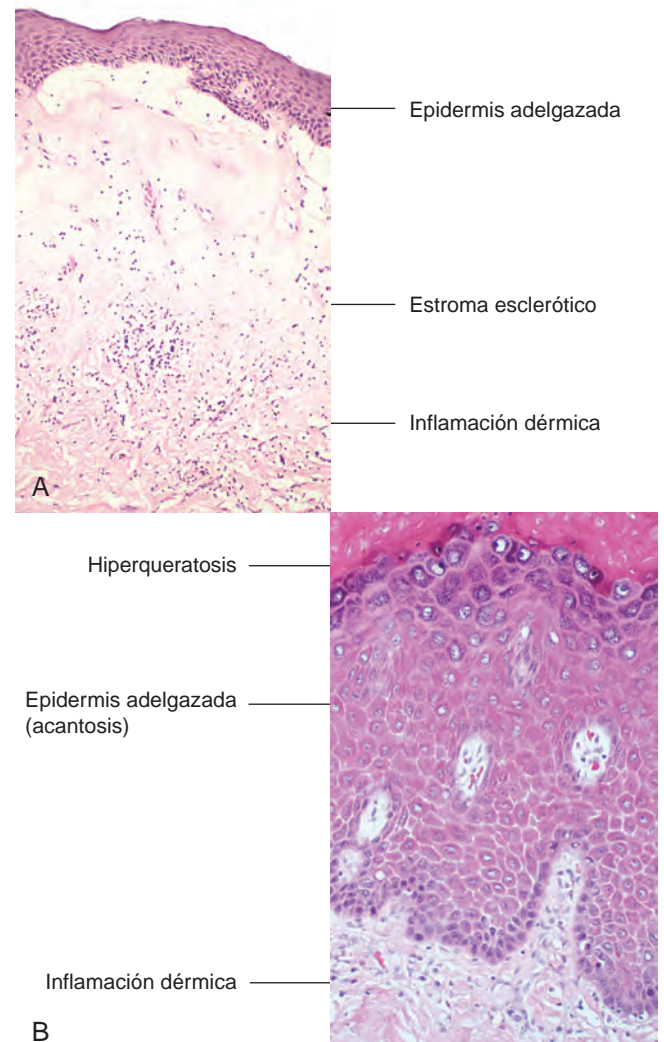


FIGURA 22-5 Trastornos vulvares epiteliales no neoplásicos. **A.** Liquen escleroso. **B.** Hiperplasia de células escamosas. Las características principales de las lesiones están indicadas en las figuras.

HIPERPLASIA DE CÉLULAS ESCAMOSAS

Llamada previamente distrofia hiperplásica o *liquen simple crónico*, la hiperplasia de células escamosas es un trastorno inespecífico originado por el roce o rascado de la piel para aliviar el prurito. Se caracteriza por engrosamiento epitelial, expansión del estrato granuloso e hiperqueratosis superficial significativa. Aparece en clínica como un área de leucoplasia. El epitelio puede mostrar actividad mitótica aumentada en el estrato basal y en el espinoso. La infiltración leucocítica de la dermis es a veces pronunciada. El epitelio hiperplásico no muestra atipia (v. fig. 22-5B). En general no está aumentada la predisposición al cáncer, pero de forma sospechosa, el liquen simple crónico está presente con frecuencia en los márgenes del cáncer de vulva establecido.

Lesiones exofíticas benignas

Las lesiones benignas elevadas (exofíticas) o verrugosas de la vulva pueden ser causadas por una infección o ser de etiología desconocida. El *condiloma acuminado*, una lesión inducida por virus del papiloma llamada también verruga genital, y el *condiloma lato* sifilítico (descrito en el capítulo 8) son consecuencias de infecciones transmitidas sexualmente. Los *pólipos fibroepiteliales* o acrocordones son similares a los papilomas que ocurren en otros lugares de la piel. Los *papilomas escamosos* son proliferaciones exofíticas benignas cubiertas por epitelio escamoso no queratinizado, que se desarrollan sobre superficies mucosas vulvares y pueden ser únicos o numerosos (papilomatosis vulvar). La etiología de los *pólipos fibroepiteliales* y los *papilomas escamosos* se desconoce; sin embargo, las lesiones no están relacionadas con ningún patógeno infeccioso conocido.

CONDILOMA ACUMINADO

Los condilomas acuminados son lesiones benignas transmitidas sexualmente que tienen un *aspecto macroscópico verrugoso* peculiar (fig. 22-6A). Aunque pueden ser solitarios, suelen ser multifocales: pueden afectar a las regiones vulvar, perineal y perianal, así como a la vagina y, con menos frecuencia, el cérvix. Las lesiones son idénticas a las encontradas en el pene y región perianal en los varones (v. capítulo 21). El examen histológico muestra ejes estromales ramificados arborescentes cubiertos por epitelio escamoso con cambios citopáticos víricos característicos, referidos como *atipia coilocítica* (fig. 22-6B). Los condilomas acuminados son causados por VPH de riesgo oncogénico bajo, principalmente los tipos 6 y 11, y representan una infección vírica productiva con multiplicación de los VPH en las células escamosas. El ciclo vital del virus se completa en las células superficiales maduras, lo que produce cambios citológicos característicos, que se conocen como *atipia coilocítica*, y que se caracterizan por agrandamiento nuclear y atipia, así como un halo perinuclear citoplásmico (v. también «Cérvix»). Los condilomas acuminados no son considerados lesiones precancerosas.

Lesiones neoplásicas escamosas

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VULVAR Y CARCINOMA VULVAR

El carcinoma de la vulva es una neoplasia maligna rara (aproximadamente ocho veces menos frecuente que el cáncer cervical) que representa alrededor del 3% de todos los cánceres genitales

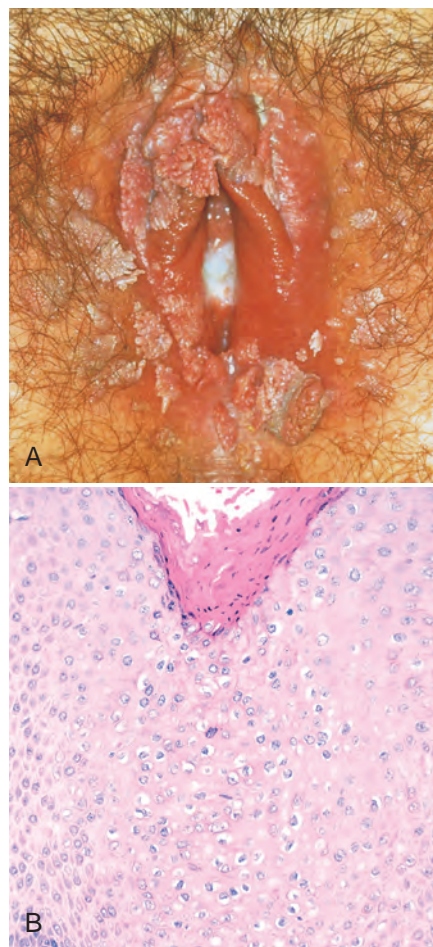


FIGURA 22-6 A. Numerosos condilomas de la vulva alrededor del introito. B. Histopatología del condiloma acuminado que muestra acantosis, hiperqueratosis y atipia coilocítica con núcleos grandes atípicos y vacuolización del citoplasma (*centro de la microfotografía*). (A, por cortesía del Dr. Alex Ferenczy, McGill University, Montreal, PQ, Canada.)

en la mujer; alrededor de las dos terceras partes ocurren en mujeres mayores de 60 años. El carcinoma epidermoide es el tipo histológico más común de cáncer vulvar. En términos de etiología, patogenia y características histológicas, los carcinomas epidermoides vulvares se dividen en dos grupos: *carcinomas basalioides y verrugosos* relacionados con la infección por VPH de alto riesgo oncogénico (30% de los casos), y los *carcinomas epidermoides queratinizantes*, no relacionados con la infección por VPH (70% de los casos).¹⁴

Los *carcinomas basalioides y verrugosos* invasivos se desarrollan a partir de una lesión *in situ* precancerosa llamada *neoplasia intraepitelial vulvar clásica* (NIV clásica). Esa forma de VIN incluye lesiones designadas antes como carcinoma *in situ* o enfermedad de Bowen. La VIN clásica se caracteriza por atipia nuclear de las células escamosas, aumento del número de mitosis y falta de maduración celular (fig. 22-7A). Es análoga a las lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) cervicales (v. «Cérvix»). Ocurre más frecuentemente en mujeres de edad fértil y los factores de riesgo son los mismos relacionados con las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales (p. ej., edad joven en el primer coito, múltiples parejas sexuales, compañero varón con múltiples parejas sexuales), puesto que tanto

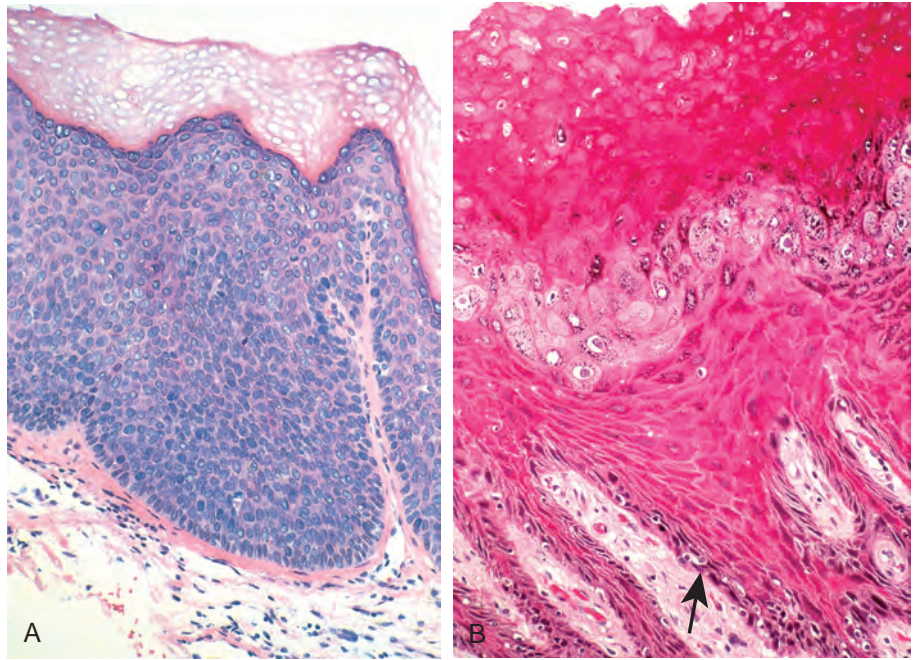


FIGURA 22-7 **A.** Histopatología de la neoplasia intraepitelial vulvar clásica (VPH positiva) con atipia celular difusa, inmadurez, apiñamiento nuclear y actividad mitótica aumentada. **B.** VIN diferenciada (VPH negativa) que muestra maduración de las capas superficiales, hiperqueratosis y atipia de las células basales (*flecha*).

las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales como la VIN clásica están relacionadas con la infección por VPH. La VIN es con frecuencia multicéntrica en la vulva, y del 10 al 30% de las pacientes con VIN tienen también lesiones vaginales o cervicales relacionadas con el VPH. La mayoría de los casos de VIN clásica son positivos para VPH 16 y con menos frecuencia para otros tipos de VPH de alto riesgo, como el VPH 18 o 31. Se ha descrito regresión espontánea de lesiones de VIN, usualmente en mujeres más jóvenes; el riesgo de progresión a carcinoma infiltrante es mayor en mujeres con más de 45 años de edad o con inmunosupresión.

Morfología. Los carcinomas de células escamosas vulvares asociados a VPH comienzan con lesiones de VIN clásicas, que se presentan como lesiones delimitadas, hiperqueratóticas, de color carne o pigmentadas y ligeramente elevadas. Los carcinomas coexistentes pueden ser exofíticos o indurados, frecuentemente con ulceración. En el examen histológico, el carcinoma basaloide (fig. 22-8A) muestra un tumor infiltrante caracterizado por nidos y cordones de células escamosas malignas pequeñas, densamente agregadas y

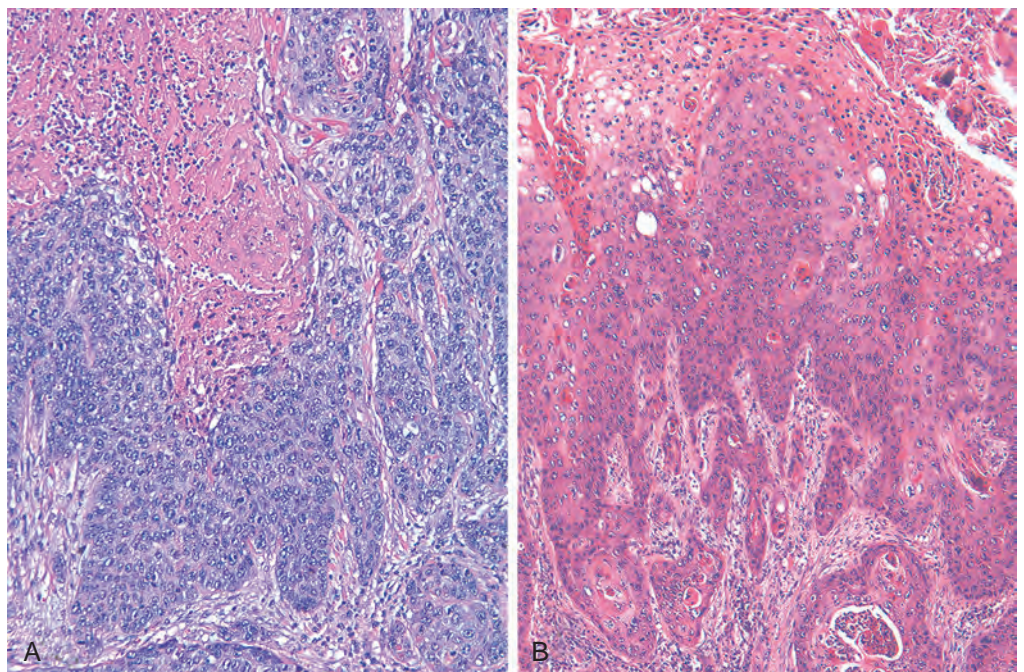


FIGURA 22-8 **A.** Carcinoma vulvar basaloide (VPH positivo). **B.** Carcinoma vulvar verrucoso (VPH positivo).

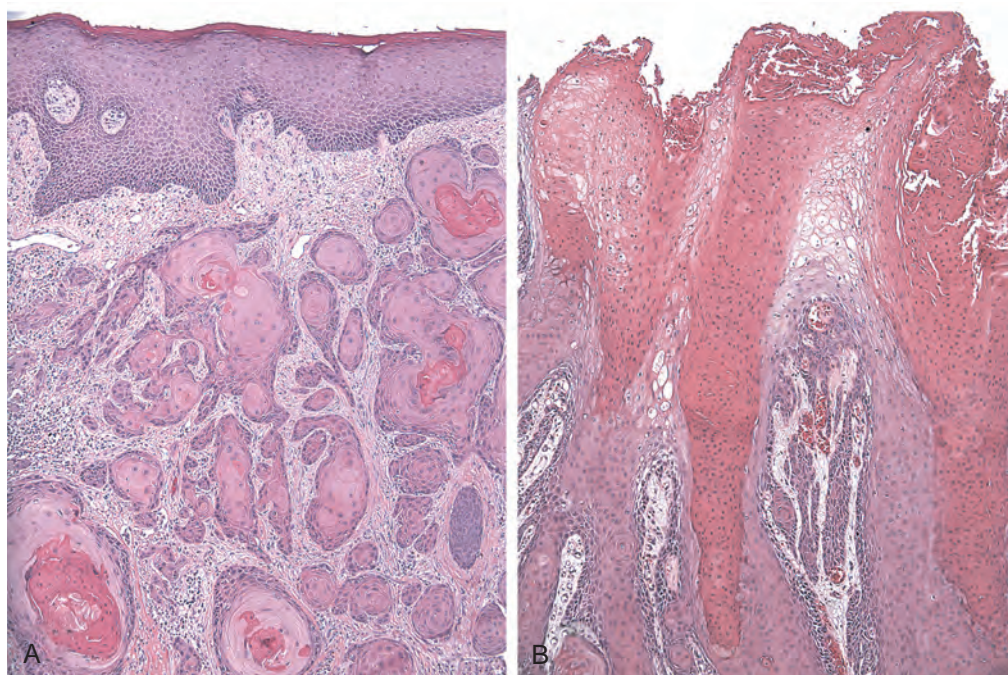


FIGURA 22-9 A. Carcinoma epidermoide queratinizado bien diferenciado de la vulva (VPH negativo). B. Carcinoma verrugoso de la vulva (VPH negativo).

que no maduran, que recuerdan a las células inmaduras de la capa basal del epitelio normal. El tumor puede tener focos de necrosis central.

El carcinoma verrugoso se caracteriza por su arquitectura exofítica papilar y atipia coilocítica prominente (fig. 22-8B).

Los *carcinomas epidermoides queratinizantes* no relacionados con el VPH aparecen con frecuencia en pacientes con un liquen escleroso o hiperplasia de células escamosas de larga evolución. La edad media de las pacientes es de 76 años. La lesión premaligna inmediata se llama *neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada* (VIN diferenciada) o *VIN simple* (fig. 22-7B).¹⁴ La VIN diferenciada se caracteriza por atipia marcada de la capa basal del epitelio escamoso con maduración epitelial aparentemente normal y diferenciación en las capas superficiales, lo que justifica la designación «VIN diferenciada». La etiología de la VIN diferenciada se desconoce, pero se ha postulado que la irritación epitelial crónica del liquen escleroso o la hiperplasia de células escamosas pueden contribuir a una evolución gradual del fenotipo maligno. Se están investigando los posibles acontecimientos moleculares que permiten la transformación maligna en el liquen escleroso, la hiperplasia de células escamosas y la VIN diferenciada. Un trabajo que describió un desequilibrio alélico en el liquen escleroso y la hiperplasia de células escamosas apoya la hipótesis de que ambos trastornos conllevan un riesgo de neoplasia a pesar de la falta de pruebas morfológicas de atipia. Se han descrito casos raros de liquen escleroso, VIN diferenciada y carcinoma adyacente con mutaciones idénticas del gen *p53*. En conjunto, sin embargo, la mutación del gen *p53* es un acontecimiento infrecuente y bastante tardío en la carcinogénesis vulvar.¹⁵

Morfología. Los carcinomas relacionados con liquen escleroso, hiperplasia de células escamosas y VIN diferenciada se pueden desarrollar como nódulos sobre una base de inflamación vulvar. El desarrollo con frecuencia sutil del cáncer puede ser mal interpretado como dermatitis, eccema o leucoplasia durante largos períodos. Las manifestaciones clínicas son inespecíficas e incluyen molestias locales, prurito y exudación por infección secundaria superficial, y pone de manifiesto la importancia de la exploración repetida en mujeres con trastornos inflamatorios vulvares. El estudio histológico muestra un tumor infiltrante caracterizado por nidos y lengüetas de epitelio escamoso maligno, con perlas de queratina centrales prominentes (fig. 22-9A).

El riesgo de desarrollo de cáncer en la VIN depende principalmente de la edad, la extensión y el estado de inmunidad.¹⁶ Una vez que se desarrolla el cáncer invasivo, la diseminación metastásica está relacionada con el tamaño del tumor, la profundidad de la invasión y la afectación de los vasos linfáticos. La diseminación inicial afecta a los ganglios linfáticos inguinales, pélvicos, ilíacos y periaórticos. En último término puede ocurrir una diseminación linfohematógena a los pulmones, el hígado y otros órganos internos. Las pacientes con lesiones inferiores a 2 cm de diámetro tienen una supervivencia a los 5 años del 60 al 80% después del tratamiento con vulvectomía y linfadenectomía; sin embargo, las lesiones mayores con afectación de los ganglios linfáticos tienen una tasa de supervivencia a los 5 años inferior al 10%.

Las variantes raras del carcinoma epidermoide incluyen *carcinomas verrugosos* (fig. 22-9B), que son tumores fungosos similares al condiloma acuminado, y *carcinomas basocelulares*, idénticos a sus equivalentes en la piel. Ninguno de los tumores está relacionado con el virus del papiloma. Ambos tumores producen metástasis rara vez y se curan mediante una extirpación amplia.

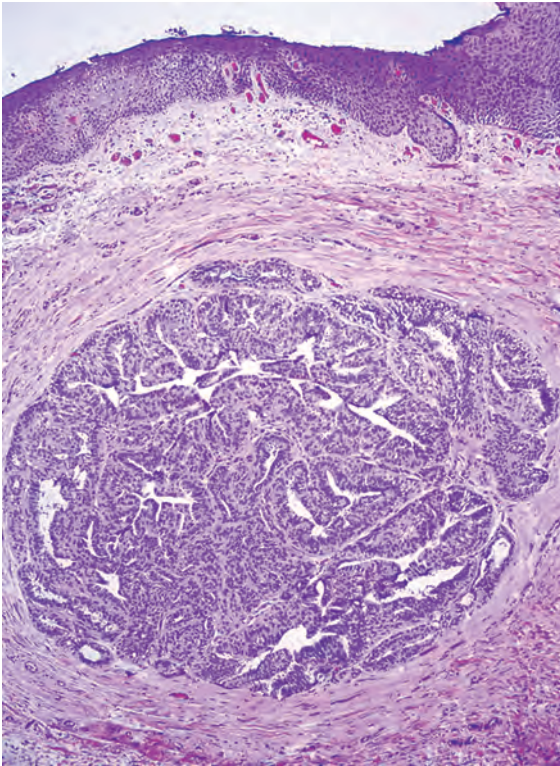


FIGURA 22-10 Hidroadenoma papilar de la vulva, un nódulo tumoral bien circunscrito constituido por proyecciones papilares benignas con epitelio secretor cilíndrico y células mioepiteliales subyacentes.

Lesiones neoplásicas glandulares

HIDROADENOMA PAPILAR

Igual que la mama, la vulva contiene glándulas sudoríparas apocrinas modificadas. De hecho, la vulva puede contener un tejido muy parecido al de la mama («mama ectópica») y desarrollar dos tumores con equivalentes en la mama, el hidroadenoma papilar y la enfermedad de Paget extramamaria. El hidroadenoma papilar se presenta como un nódulo bien delimitado, localizado sobre todo en los labios mayores o en los pliegues interlabiales, y se puede confundir desde el punto de vista clínico con el carcinoma, dada su tendencia a ulcerarse.

Morfología. En el examen histológico el hidroadenoma tiene un aspecto idéntico al de los papilomas intraductales de la mama y consiste en proyecciones papilares cubiertas por dos capas de células: las células secretoras cilíndricas superiores y la capa subyacente de «células mioepiteliales» aplanadas. Esos elementos mioepiteliales son característicos de las glándulas sudoríparas y de sus tumores (fig. 22-10).

ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA

Esta lesión curiosa y rara de la vulva, y a veces de la región perianal, es similar en sus manifestaciones a la enfermedad de Paget de la mama (v. capítulo 23). Igual que las neoplasias vulvares se presenta

como un área pruriginosa, roja, costrosa, bien delimitada, similar a un mapa, que se suele localizar en los labios mayores. Se puede acompañar de un engrosamiento o nódulo submucoso palpable.

Morfología. La enfermedad de Paget es una proliferación intraepitelial de células malignas característica. El rasgo microscópico diagnóstico es la presencia de células tumorales grandes dispuestas aisladas o en grupos pequeños dentro de la epidermis y sus apéndices. Esas células se distinguen por una separación clara («halo») de las células epiteliales adyacentes (fig. 22-11) y muestran un citoplasma finamente granuloso con mucopolisacáridos que se tiñen con ácido peryódico de Schiff (PAS), azul alcian o mucicarmín. Desde el punto de vista ultraestructural, las células de Paget muestran diferenciación aprocrina, ecrina y queratinocítica y presumiblemente proceden de células germinales primitivas de los conductos de las glándulas parecidas a las mamarias de la piel vulvar.^{17,18}

En contraste con la enfermedad de Paget del pezón, en la que el 100% de las pacientes presentan un carcinoma ductal de mama subyacente, las lesiones vulvares están confinadas con más frecuencia a la epidermis de la piel y los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas adyacentes. La enfermedad de Paget se trata mediante resección local amplia y se asocia a una tasa alta de recidiva. En los casos típicos, las células de Paget se extienden más allá de los límites de la lesión macroscópicamente visible y, por tanto, aparecen con frecuencia más allá de los márgenes de la resección quirúrgica. La enfermedad de Paget intraepidérmica puede persistir durante muchos años, incluso décadas, sin invasión ni metástasis. La invasión se produce rara vez y el pronóstico de tales pacientes es malo.

Melanoma

Los melanomas de la vulva son raros; representan menos del 5% de todos los cánceres vulvares y el 2% de todos los melanomas en las mujeres. Su incidencia máxima se produce durante la sexta o la séptima décadas; tienden a presentar las mismas características biológicas e histológicas que los melanomas de otros lugares de la

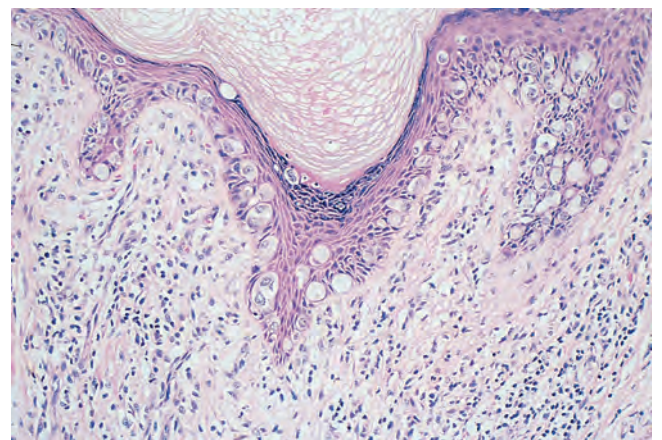


FIGURA 22-11 Enfermedad de Paget de la vulva con grupos celulares y células tumorales pálidas aisladas, que se extienden a lo largo de la porción basal del epitelio escamoso. Existe inflamación de la dermis subyacente.

piel, y pueden producir diseminación metastásica generalizada precoz. La tasa de supervivencia a los 5 años es inferior al 32%, presumiblemente por retraso de la detección y debido a que la mayoría de esos tumores entran en una fase de crecimiento vertical poco después de aparecer (v. capítulo 25). El pronóstico está relacionado sobre todo con la profundidad de la invasión, y la mortalidad es superior al 60% en las lesiones que superan 1 mm.

Puesto que inicialmente se confina al epitelio, el melanoma puede recordar a la enfermedad de Paget, tanto a simple vista como en el estudio histológico. En general se puede diferenciar por su reactividad uniforme con los anticuerpos contra la proteína S100, ausencia de reactividad con los anticuerpos contra la citoqueratina y falta de mucopolisacáridos, características ambas de la enfermedad de Paget.

VAGINA



La vagina es una porción del tracto genital femenino que no presenta muchas enfermedades primarias. En la mujer adulta, las inflamaciones afectan con frecuencia a la vulva y las estructuras perivulvares y se extienden al cérvix sin afectación significativa de la vagina. Las lesiones primarias de la vagina son raras; la más grave de ellas es el carcinoma vaginal primario. Así pues, sólo las estudiaremos con brevedad.

Malformaciones congénitas

La vagina tabicada o doble es una malformación infrecuente originada por un fracaso de la fusión total de los conductos de Müller y acompaña al útero doble (útero didelfo). Esas y otras malformaciones de los genitales externos pueden ser manifestaciones de síndromes genéticos, exposición *intrauterina* al dietilestilbestrol (DES) usado durante los años cuarenta a sesenta para prevenir la amenaza de aborto, u otras alteraciones asociadas a anomalías en las señales recíprocas epitelio-estroma durante el desarrollo fetal.¹⁹

La *adenosis vaginal* es un resto de epitelio cilíndrico de tipo endocervical que durante el desarrollo embrionario se extiende desde el endocérvix y cubre el ectocérvix así como la vagina superior, y es sustituido más adelante por el epitelio escamoso que avanza hacia arriba desde el seno urogenital. Es posible la persistencia en la vida adulta de pequeños focos de epitelio glandular no sustituido. La adenosis se presenta en clínica como áreas granulares rojas que contrastan con el color rosa pálido de la mucosa vaginal normal. En el examen microscópico, la adenosis consiste en epitelio mucinoso cilíndrico indistinguible del epitelio endocervical. La adenosis, aunque habitualmente sólo existe en un pequeño porcentaje de mujeres adultas, se ha descrito en el 35 al 90% de las mujeres expuestas al DES *in útero*. Durante los años setenta y ochenta se describieron casos raros de carcinoma de células claras (fig. 22-12) originados en adenosis relacionadas con el DES, lo que condujo a la interrupción del tratamiento con DES.

Los quistes del conducto de Gartner son lesiones relativamente comunes encontradas a lo largo de las paredes laterales de la vagina, procedentes de restos del conducto de Wolff (mesonéfrico). Son quistes de 1 a 2 cm llenos de líquido que ocurren en la localización submucosa. Otros quistes, entre ellos los quistes mucosos encontrados en la vagina proximal, proceden del epitelio de Müller. Otra lesión derivada del conducto de Müller, la endometriosis (descrita más adelante), puede ocurrir en la vagina y simular una neoplasia.

Neoplasias premalignas y malignas

La mayoría de los tumores benignos de la vagina ocurren en mujeres de edad fértil e incluyen tumores estromales (pólipos estromales), leiomiomas y hemangiomas. El tumor maligno más común de la vagina es el carcinoma metastásico originado en el cérvix, seguido por el carcinoma epidermoide primario de la vagina. Las lactantes pueden desarrollar una lesión maligna rara y exclusiva, el rabdomiosarcoma embrionario (sarcoma botrioides).

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL Y CARCINOMA EPIDERMÓIDE

El carcinoma primario de la vagina es un cáncer extremadamente raro (alrededor de 0,6 por 100.000 mujeres por año), que representa aproximadamente el 1% de las neoplasias malignas del aparato genital femenino. Casi todos esos tumores son carcinomas epidermoides relacionados con *VPH de alto riesgo oncogénico*. El principal factor de riesgo es un carcinoma previo del cérvix o la vulva; un 1-2% de las mujeres con un carcinoma cervical invasivo acaban desarrollando un carcinoma epidermoide vaginal. El carcinoma epidermoide de la vagina se origina a partir de una lesión premaligna.

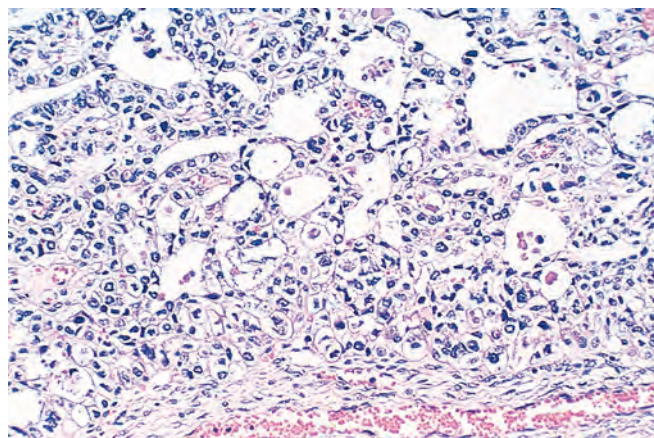


FIGURA 22-12 Adenocarcinoma de células claras de la vagina que muestra células tumorales vacuoladas en grupos y estructuras glanduliformes.

na, la *neoplasia intraepitelial vaginal*, análoga a las lesiones intraepiteliales escamosas cervicales (SIL, v. «Cérvix»). La mayoría de las veces el tumor infiltrante afecta a la vagina posterior superior, en particular a lo largo de la pared posterior en la unión con el ectocérvix. Las lesiones en los dos tercios inferiores de la vagina producen metástasis en los ganglios inguinales, mientras que las lesiones superiores suelen afectar a los ganglios ilíacos regionales.

RABDOMIOSARCOMA EMBRIONARIO

También llamado *sarcoma botrioides*, este raro tumor vaginal se encuentra con más frecuencia en lactantes y en niñas menores de 5 años, y está formado de forma predominante por rabdomioblastos embrionarios malignos.²⁰ La neoplasia tiende a crecer como una *masa polipoide, redondeada y voluminosa que a veces llena la vagina y protruye fuera de ella*. Tiene el aspecto y la consistencia de un racimo de uvas (de aquí la designación botrioides = parecido a las uvas) (fig. 22-13). En el examen histológico las células tumorales son pequeñas y tienen núcleos ovales, con pequeñas protrusiones del citoplasma en un extremo, por lo que recuerdan a una raqueta de tenis. Rara vez se pueden observar estriaciones dentro del citoplasma. Debajo del epitelio vaginal, las células tumorales se agrupan en una llamada capa cambial, pero en las regiones más profundas están situadas dentro de un estroma fibromixomatoso suelto, que aparece edematoso y puede contener muchas células inflamatorias. Por esa razón las lesiones se pueden confundir con pólipos inflamatorios benignos, lo que conduce a retrasos infortunados del diagnóstico y el tratamiento. Estos tumores tienden a causar invasión

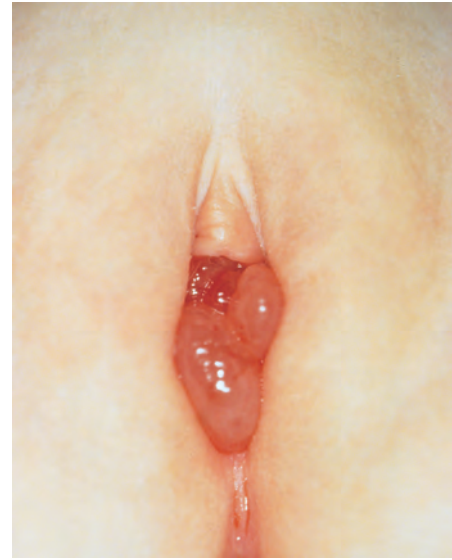


FIGURA 22-13 Sarcoma botrioides (rabdomiosarcoma embrionario) de la vagina que aparece como una masa polipoide sobresaliente desde la vagina. (Por cortesía del Dr. Michael Donovan, Children's Hospital, Boston, MA.)

local y producen la muerte por penetración en la cavidad peritoneal o por obstrucción del tracto urinario. La cirugía conservadora junto con quimioterapia parece ofrecer los mejores resultados en los casos diagnosticados de una forma bastante precoz.

CÉRVIX



El cérvix es al mismo tiempo un centinela para las infecciones del aparato genital superior potencialmente graves y una diana para los virus y otros carcinógenos que pueden causar un carcinoma infiltrante. En todo el mundo el carcinoma cervical es el segundo cáncer más común en las mujeres, con unos 493.000 casos nuevos cada año, más de la mitad de los cuales resultan mortales. En EE. UU., 11.150 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer cervical y 3.670 mujeres fallecieron por la enfermedad en 2007. La amenaza potencial del cáncer es central para los programas de detección selectiva mediante triple toma cervicovaginal y el estudio histológico de muestras de biopsia por parte del patólogo.

Inflamaciones

CERVICITIS AGUDA Y CRÓNICA

Al comienzo de la menarquia, la producción de estrógenos por el ovario estimula la maduración de la mucosa escamosa cervical y vaginal, y la formación de vacuolas de glucógeno intracelular en las células escamosas. Cuando esas células se desprenden, el glucógeno proporciona un sustrato para los aerobios y los anaerobios vaginales

endógenos, entre ellos estreptococos, enterococos, *Escherichia coli* y estafilococos; sin embargo, la flora vaginal y cervical normal está dominada en gran parte por lactobacilos. Los lactobacilos producen ácido láctico que mantiene el pH vaginal por debajo de 4,5, con lo que suprimen el crecimiento de otros microorganismos saprofitos y patógenos. Además, a pH bajo los lactobacilos producen peróxido de hidrógeno (H_2O_2) bacteriotóxico.²¹ Cuando el pH es más alto y alcalino, como sucede por hemorragias, relaciones sexuales, irrigaciones vaginales o tratamientos antibióticos, los lactobacilos disminuyen la producción de H_2O_2 y permiten la proliferación de otros microorganismos, lo que puede conducir a cervicitis o vaginitis clínicamente aparente. Prácticamente en todas las mujeres se puede encontrar algún grado de inflamación cervical, que suele tener poca importancia clínica. Sin embargo, las infecciones por *gonococos*, *clamidias*, *micoplasmas* y *virus herpes simple* pueden producir una cervicitis aguda o crónica, y su identificación es importante debido a su relación con la enfermedad del aparato genital superior, las complicaciones durante el embarazo y la transmisión sexual. La inflamación cervical marcada produce cambios reparadores y reactivos del epitelio y condiciona la descamación de células escamosas de aspecto atípico; por tanto, pueden causar un resultado anormal inespecífico de la triple toma cervicovaginal.

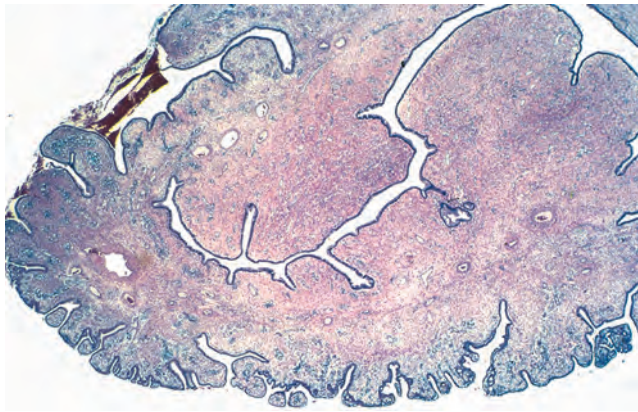


FIGURA 22-14 Pólipo endocervical compuesto de un estroma fibroso denso cubierto por epitelio cilíndrico endocervical.

Pólipos endocervicales

Los pólipos endocervicales son crecimientos exofíticos benignos que ocurren en el 2-5% de las mujeres adultas. La principal relevancia de los pólipos es que provocan un «manchado» o hemorragia vaginal irregular, que plantea la sospecha de alguna lesión más funesta. La mayoría de los pólipos se originan dentro del canal endocervical y varían desde pequeños y sésiles hasta masas grandes, de unos 5 cm, que pueden sobresalir a través del orificio cervical. Todos son lesiones blandas, casi mucoides, compuestas de un estroma fibromixomatoso laxo que alberga glándulas endocervicales secretoras de moco dilatadas, frecuentemente acompañadas de inflamación (fig. 22-14). El legrado simple o la resección quirúrgica resultan curativos.

Neoplasias premalignas y malignas

Ninguna forma de cáncer documenta mejor los efectos notables de la detección selectiva, el diagnóstico precoz y el tratamiento curativo sobre la tasa de mortalidad, que el cáncer de cérvix. Hace 50 años, el carcinoma del cérvix era la causa principal de muerte por cáncer en las mujeres de EE. UU., pero la tasa de mortalidad ha disminuido en dos tercios hasta su situación actual como octava causa de mortalidad por cáncer. En contraste agudo con esa mortalidad reducida, la frecuencia de detección de los cánceres precoces y las lesiones precancerosas es alta. Gran parte de esos beneficios notables son atribuibles a la eficacia de la triple toma cervicovaginal para detectar lesiones precancerosas cervicales y a la accesibilidad del cérvix a la colposcopia (examen visual del cérvix con una lente de aumento) y la biopsia. Mientras que en EE. UU. se producen anualmente unos 11.000 casos nuevos de cánceres cervicales invasivos, cada año se descubren casi un millón de lesiones precancerosas de grado variable mediante examen citológico. Así pues, es evidente que la detección selectiva con la triple toma cervico-vaginal no sólo ha aumentado la detección de cánceres en fase temprana potencialmente curables, sino que también ha permitido la detección y la erradicación de lesiones preinvasivas, algunas de las cuales podrían haber progresado hasta el cáncer si no hubiesen sido descubiertas y tratadas.

Patogenia. La patogenia del carcinoma cervical ha sido delineada por una serie de estudios epidemiológicos, clínico-patológicos y de genética molecular. Los datos epidemiológicos han implicado desde

hace mucho tiempo a un germen transmitido sexualmente, identificado ahora como el virus del papiloma humano. Harald zur Hausen obtuvo el Premio Nobel de 2008 por el descubrimiento del VPH como causa del cáncer cervical. Los VPH son virus ADN tipados sobre la base de la secuencia del ADN y subagrupados según su riesgo oncogénico alto o bajo. *Los VPH con riesgo oncogénico alto son considerados en la actualidad el factor más importante por sí solo para la oncogenia cervical.* Los VPH con riesgo oncogénico alto también han sido detectados en los carcinomas epidermoides vaginales y en un subconjunto de carcinomas vulvares, peneanos, anales, amigdalares y orofaríngeos, según se detalla en el capítulo 7. Como ya se ha señalado, los VPH con riesgo oncogénico bajo son la causa del condiloma acuminado vulvar, perineal y perianal transmitido sexualmente. Existen 15 VPH con riesgo oncogénico alto identificados en la actualidad. Desde el punto de vista de la patología cervical, el VPH 16 y el VPH 18 son los más importantes. El VPH 16 justifica por sí solo casi el 60% de los casos de cáncer cervical, y el VPH 18 representa otro 10% de los casos; otros tipos de VPH contribuyen individualmente con menos de un 5% de los casos.²² Los factores de riesgo para el cáncer cervical guardan relación con características tanto del huésped como del virus, como exposición a VPH, oncogenicidad vírica, ineficacia de la respuesta inmunitaria y presencia de cocarcinógenos.²³ Entre ellos se incluyen:

1. Múltiples parejas sexuales
2. Miembro varón de la pareja con múltiples parejas sexuales previas o actuales
3. Primera relación sexual a edad joven
4. Paridad alta
5. Infección persistente por VPH con riesgo oncogénico alto, p. ej., VPH 16 o VPH 18
6. Inmunosupresión
7. Ciertos subtipos HLA
8. Uso de anticonceptivos orales
9. Consumo de nicotina

Las infecciones genitales por VPH son extremadamente comunes; la mayoría de ellas no producen síntomas, no causan cambios tisulares y, por tanto, no son detectadas en la triple toma cervicovaginal. La figura 22-15 muestra la prevalencia dependiente de la edad de VPH en citologías cervicales de mujeres con resultados normales

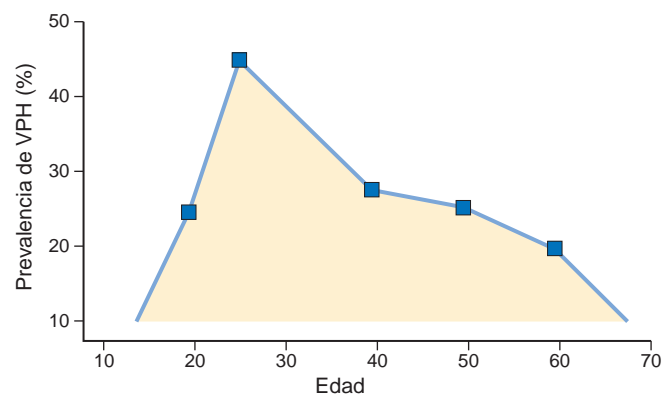


FIGURA 22-15 Prevalencia dependiente de la edad de VPH en extensiones cervicales de mujeres con resultados normales de la prueba del Papanicolaou en la población de EE. UU. (Adaptado de Dunne EF et al: Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA 297:813, 2007)

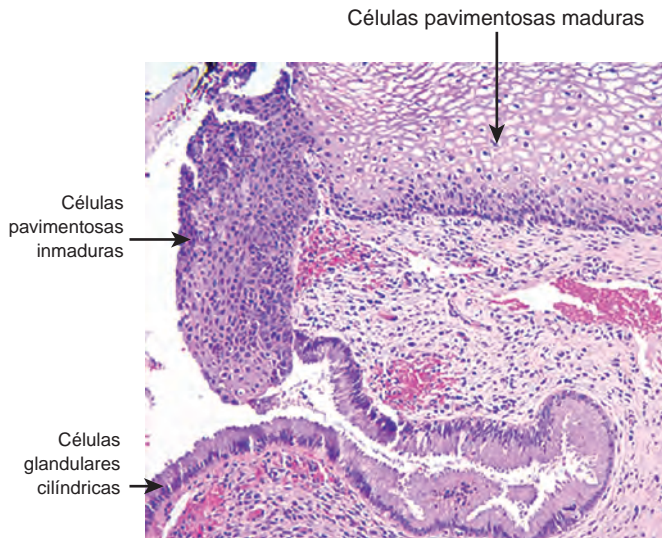


FIGURA 22-16 Unión escamocilíndrica cervical que muestra epitelio escamoso glucogenizado (pálido) maduro, células metaplásicas escamosas inmaduras (rosa oscuro) y epitelio glandular endocervical cilíndrico.

de la triple toma. El pico alto de prevalencia de VPH se encuentra hacia los 20 años de edad y está relacionado con el comienzo de la actividad sexual, mientras que la disminución subsiguiente de la prevalencia refleja la adquisición de inmunidad y las relaciones monógamas. La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y eliminadas por la respuesta inmunitaria en meses. Como media, el 50% de las infecciones por VPH son eliminadas antes de 8 meses, y el 90% de las infecciones son eliminadas antes de 2 años. La duración de la infección está relacionada con el tipo de VPH; como media, las infecciones por VPH con riesgo oncogénico alto duran más que las infecciones por VPH con riesgo oncogénico bajo: 13 meses frente a 8 meses, respectivamente.²⁴ La infección persistente aumenta el riesgo de desarrollo de lesiones precancerosas cervicales y carcinoma subsiguiente.

Los VPH infectan las células basales inmaduras del epitelio escamoso en las áreas con roturas epiteliales, o las células escamosas metaplásicas inmaduras presentes en la unión escamocilíndrica (fig. 22-16). Los VPH no pueden infectar a las células escamosas superficiales maduras que cubren el ectocérvix, la vagina o la vulva. El establecimiento de la infección por VPH en esos sitios requiere daño del epitelio superficial, lo que permite el acceso del virus a las células inmaduras de la capa basal del epitelio. El cérvix, con sus áreas relativamente extensas de epitelio metaplásico escamoso inmaduro, resulta particularmente vulnerable a la infección por VPH comparado, por ejemplo, con la piel y la mucosa de la vulva que están cubiertas por células escamosas maduras. Esa diferencia de la susceptibilidad epitelial a la infección por VPH explica la diferencia marcada en la incidencia de cánceres relacionados con los VPH originados en diferentes sitios, y es responsable de la alta frecuencia de cáncer cervical en las mujeres o de cáncer anal en los varones homosexuales, y de la frecuencia relativamente baja de cáncer vulvar y peneano.

Aunque el virus sólo puede infectar las células escamosas inmaduras, la replicación del VPH ocurre en las células escamosas maduras y conduce a un efecto citopático, la «*atipia coilocítica*», consistente en atipia nuclear y un halo perinuclear citoplásmico. Para multiplicarse, el VPH tiene que inducir síntesis de ADN en las células huésped. Puesto que el VPH se multiplica en células escamosas maduras no proliferantes, debe reactivar el ciclo mitótico en tales células.

Estudios experimentales han demostrado que el VPH activa el ciclo celular mediante interferencia con la función del *Rb* y el *p53*, dos genes supresores tumorales importantes (v. capítulo 7).

Las proteínas víricas E6 y E7 son críticas para los efectos oncogénicos de los VPH. Pueden promocionar el ciclo celular por unión a *RB* y regulación al alza de la ciclina E (E7); interrumpir las vías de muerte celular por unión a *p53* (E6); inducir duplicación del centrosoma e inestabilidad genómica (E6, E7); y prevenir la senescencia de la replicación por regulación al alza de la telomerasa (E6) (v. capítulo 7). La E6 de VPH induce una degradación rápida de *p53* mediante proteólisis dependiente de la ubiquitina, con lo que reduce en dos o tres veces las concentraciones de *p53*. La E7 forma complejos con la forma hipofosforilada (activa) de *RB* y favorece su proteólisis a través de la vía de los proteasomas. Puesto que la *RB* hipofosforilada inhibe normalmente la entrada en fase S mediante unión al factor de transcripción E2F, los dos oncogenes víricos cooperan para favorecer la síntesis de ADN, al mismo tiempo que interrumpen la parada del crecimiento mediada por *p53* y la apoptosis de las células con alteraciones genéticas. Así pues, los oncogenes víricos son fundamentales para prolongar la vida de las células epiteliales, un componente necesario para el desarrollo de tumores.

El estado físico de los virus difiere en las diferentes lesiones: son integrados en el ADN del huésped en los cánceres y se presentan como ADN vírico libre (episomal) en los condilomas y la mayoría de las lesiones precancerosas. Ciertas anomalías cromosómicas, entre ellas deleciones en 3p y amplificaciones de 3q, han sido relacionadas con cánceres que contienen virus del papiloma específicos (VPH-16).

Aunque los VPH han sido confirmados como un factor causal del cáncer de cérvix, las pruebas no implican a los VPH como únicos factores. Un porcentaje alto de mujeres jóvenes son infectadas por uno o más tipos de VPH durante sus años fértiles, y sólo unas pocas de ellas desarrollan cáncer. Otros cocarcinógenos, el estado inmunitario de la paciente, los factores hormonales y otros factores condicionan la evolución de la infección por VPH hacia la regresión o hacia la persistencia y la progresión posible hasta el cáncer.²³

Además de infectar a las células escamosas, los VPH pueden infectar también a las células glandulares o a las células neuroendocrinas presentes en la mucosa cervical y causar transformación maligna para originar adenocarcinomas, carcinomas adenoescamosos y neoplasias neuroendocrinas; esos subtipos de tumores, sin embargo, son menos habituales puesto que las células glandulares y neuroendocrinas no permiten una replicación eficaz de los VPH.

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL CERVICAL

La clasificación de las lesiones precancerosas cervicales ha evolucionado con el paso del tiempo, y los términos de los diferentes sistemas de clasificación se usan en la actualidad de forma intercambiable. Por tanto, está justificada una breve revisión de la terminología. El sistema más antiguo clasificaba las lesiones como displasia leve en un extremo y displasia grave/carcinoma *in situ* en el otro. Ese sistema fue seguido por la clasificación de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN), en la que la displasia leve se denomina CIN I, la displasia moderada CIN II y la displasia grave CIN III. Puesto que la decisión respecto al tratamiento de la paciente es doble (observación sola o tratamiento quirúrgico), el sistema de clasificación en tres grados ha sido simplificado recientemente para convertirlo en un sistema de dos grados, en el que el CIN I se designa como lesión intraepitelial escamosa de grado bajo (SIL-L), y CIN II y CIN III se combinan en una sola categoría conocida como lesión intraepitelial escamosa de grado alto (SIL-H) (tabla 22-1).

TABLA 22-1 Sistemas de clasificación para las lesiones cervicales escamosas premalignas		
Displasia/carcinoma <i>in situ</i>	Neoplasia intraepitelial cervical (CIN)	Lesión intraepitelial escamosa (SIL), clasificación actual
Displasia leve	CIN I	SIL de grado bajo (SIL-L)
Displasia moderada	CIN II	SIL de grado alto (SIL-H)
Displasia grave	CIN III	SIL de grado alto (SIL-H)
Carcinoma <i>in situ</i>	CIN III	SIL de grado alto (SIL-H)

El SIL-L se asocia a infección productiva por VPH, pero no muestra alteración significativa del ciclo celular del huésped. La mayoría de los SIL-L remiten de forma espontánea y sólo un porcentaje pequeño progresa a SIL-H. El SIL-L no progresa directamente a carcinoma invasivo. Por esas razones la SIL-L no es tratada como una lesión premaligna. En el SIL-H existe una desregulación progresiva del ciclo celular por el VPH, lo que conduce a proliferación celular aumentada, maduración epitelial disminuida o detenida y una tasa baja de replicación vírica, en comparación con el SIL-L. El SIL-H es diez veces más raro que el SIL-L.

Morfología. La figura 22-17 ilustra un espectro de alteraciones morfológicas que oscilan entre lo normal y la displasia de alto grado. El diagnóstico de SIL se basa en la identificación de atipia nuclear caracterizada por agrandamiento nuclear, hiper cromasia (tinción oscura), presencia de gránulos de cromatina groseros y variación del tamaño y la forma de los núcleos. Los cambios nucleares se pueden acompañar de halos citoplásmicos que indican alteración del citoesqueleto antes de la liberación del virus hacia el medio ambiente. Las alteraciones nucleares y el halo perinuclear son denominados *atipia coilocítica*. La graduación de la SIL en grado alto y grado bajo se basa en la expansión de la capa celular inmadura respecto a su localización basal normal. Si las células escamosas atípicas inmaduras están confinadas al tercio

inferior del epitelio, la lesión es gradada como SIL-L; si se afectan los dos tercios del grosor epitelial, se gradúa como SIL-H.

La figura 22-18A ilustra las características histológicas del SIL-L. El panel adyacente, figura 22-18B, muestra la detección de ADN de VPH utilizando una prueba de hibridación *in situ*. La tinción es más intensa en las capas superficiales del epitelio, que contienen la carga vírica más alta. Las figuras 22-18C y D muestran inmunotinción para Ki-67 y p16. El Ki-67 es un marcador de proliferación celular, y en la mucosa escamosa normal está limitado a la capa basal del epitelio. Por el contrario, en los SIL, la positividad para Ki-67 se observa en todo el espesor del epitelio, lo que indica una expansión anormal de la zona proliferativa epitelial (fig. 22-18C). La p16, un inhibidor de la ciclina cinasa, es una proteína reguladora del ciclo celular que inhibe ese ciclo al prevenir la fosforilación de RB. Se ha demostrado que en las células infectadas por VPH oncogénicos, existe expresión exagerada de p16 (fig. 22-18D). A pesar de las concentraciones altas de p16, sin embargo las células infectadas por VPH continúan proliferando debido a que RB, la diana de la actividad inhibidora de p16, es inactivada por la oncoproteína E7 del VPH. La tinción de Ki-67 y la de p16 están altamente correlacionadas con la infección por VPH y son útiles para la confirmación del diagnóstico en los casos equívocos de SIL.

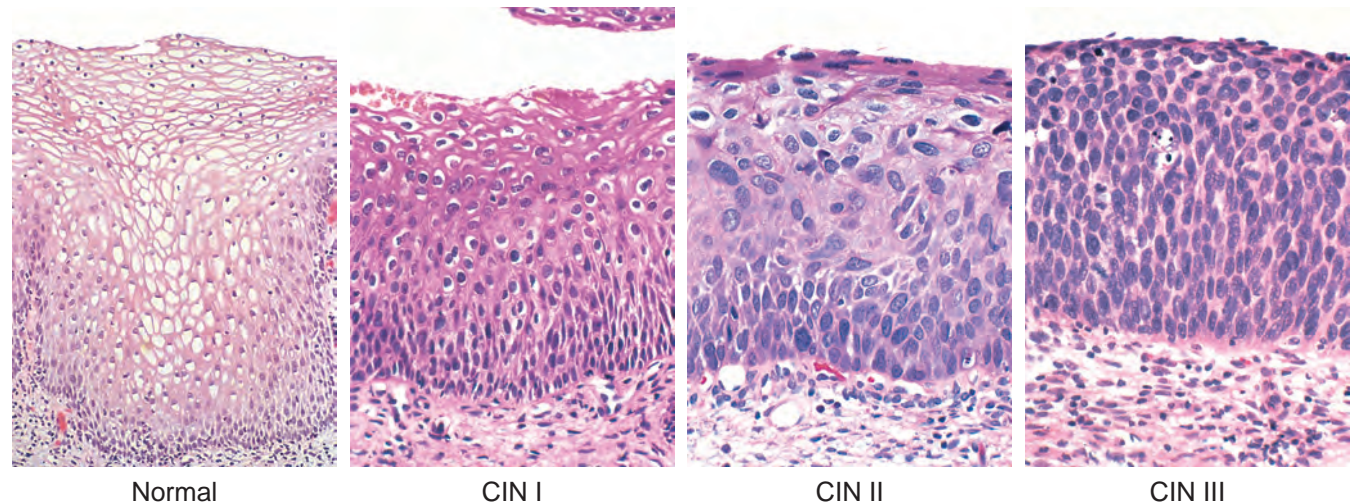


FIGURA 22-17 Espectro de la neoplasia intraepitelial cervical: epitelio escamoso normal para comparación; SIL-L (CIN I) con atipia coilocítica; SIL-H (CIN II) con atipia progresiva y expansión de las células basales inmaduras por encima del tercio inferior del grosor epitelial; SIL-H (CIN III) con atipia difusa, pérdida de maduración y expansión de las células basales inmaduras hasta la superficie epitelial.

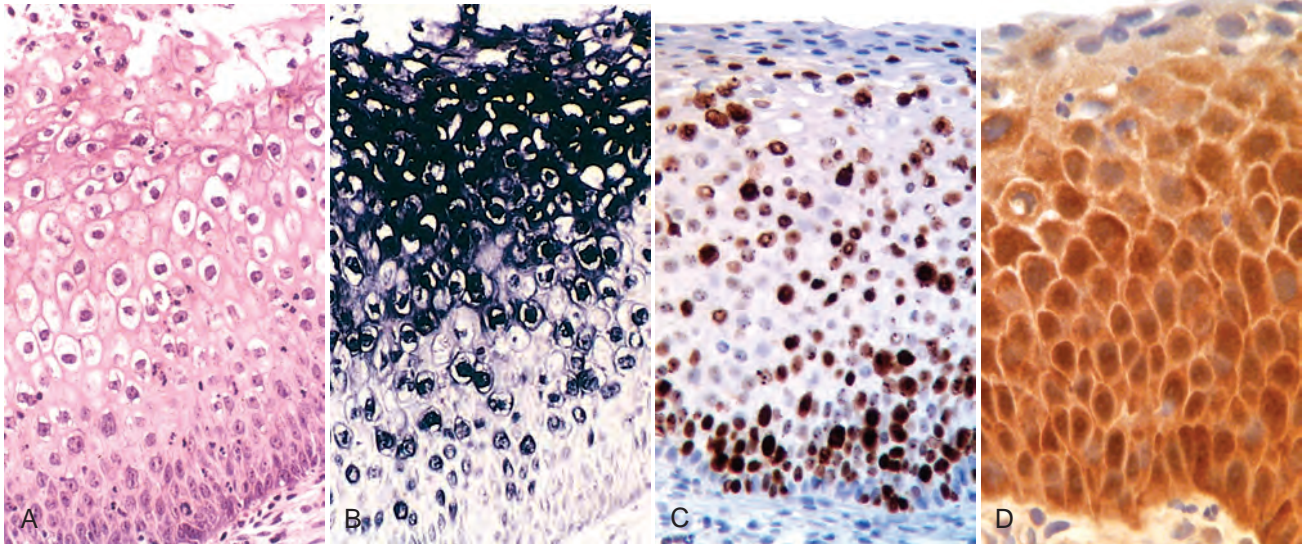


FIGURA 22-18 **A.** SIL-L (tinción con H y E habitual). **B.** Prueba de hibridación *in situ* para ADN de VPH. La tinción granular oscura denota ADN de VPH, que es típicamente más abundante en los coilocitos. **C.** Inmunotinción difusa para el marcador de proliferación Ki-67, que ilustra la expansión anormal de las células en proliferación desde la localización basal normal hasta las capas superficiales del epitelio. **D.** Regulación ascendente de p16INK4 (observada como inmunotinción parda intensa) que caracteriza las infecciones por VPH de riesgo oncogénico alto.

Más del 80% de los SIL-L y el 100% de los SIL-H se asocian a VPH con riesgo oncogénico alto. El VPH 16 es el tipo de VPH que con más frecuencia se detecta de forma aislada en las lesiones de ambas categorías. La tabla 22-2 muestra las tasas de regresión y progresión de los SIL durante 2 años de seguimiento.²⁵ Aunque la mayoría de los SIL-H se desarrollan a partir de aproximadamente el 20% de los casos de SIL-H aparecen *de novo*, sin SIL-L preexistentes.²⁶ Las tasas de progresión no son en modo alguno uniformes y aunque algunos tipos de VPH, en especial el VPH 16, se asocian a un riesgo aumentado, es difícil predecir la evolución de una paciente individual. Esas observaciones subrayan que el riesgo de *desarrollo de lesiones precancerosas y cáncer depende sólo en parte del tipo de VPH*, y también se ve condicionado por el estado inmunitario y los factores medioambientales. La progresión hasta el carcinoma invasivo, cuando ocurre, puede tardar desde pocos meses hasta más de una década.

CARCINOMA CERVICAL

El carcinoma epidermoide o escamoso es el subtipo histológico más común de cáncer cervical y representa aproximadamente el 80% de los casos. Como se dijo antes, el SIL-H es un precursor inmediato del carcinoma escamoso cervical. El segundo tipo tumoral más común es el adenocarcinoma cervical, que constituye alrededor del 15% de los casos de cáncer cervical y se desarrolla a partir de una lesión precursora llamada adenocarcinoma *in situ*. Los carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos son tumores cervicales raros que

representan el 5% restante de los casos. Todos los tipos de tumores anteriores están causados por VPH con riesgo oncogénico alto. Las características clínicas y los factores de riesgo son los mismos para cada tipo de tumor, con la excepción de que los adenocarcinomas, los carcinomas adenoescamosos y los carcinomas neuroendocrinos se presentan en los casos típicos como enfermedad en fase avanzada. Esa característica desafortunada se debe a que la triple toma cervicovaginal resulta menos eficaz para detectar este tipo de tumores. Por tanto, las pacientes con carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos tienen un pronóstico menos favorable que aquellas con carcinomas epidermoides o adenocarcinomas. La incidencia máxima de carcinoma cervical invasivo se produce a los 45 años. Gracias a la introducción de la detección selectiva generalizada, muchos carcinomas cervicales se detectan en una fase subclínica, durante la evaluación de una triple toma cervicovaginal anormal.

Morfología. El carcinoma cervical invasivo se puede manifestar como un tumor fungoso (exofítico) o infiltrante.

En el examen histológico, los carcinomas epidermoides están constituidos por nidos y lengüetas de epitelio escamoso maligno, queratinizante o no queratinizante, que infiltran el estroma cervical subyacente (fig. 22-19). Los adenocarcinomas se caracterizan por una proliferación de epitelio glandular constituida por células endocervicales malignas con núcleos grandes hipercromáticos y citoplasma relativamente pobre en mucina, lo que explica el aspecto oscuro de las glándulas, en comparación con el epitelio endocervical normal (fig. 22-20A). Los carcinomas adenoescamosos son tumores compuestos de epitelios glandular maligno y escamoso maligno entremezclados. En los casos típicos, los carcinomas cervicales neuroendocrinos tienen un aspecto similar al del carcinoma microcítico del pulmón (v. capítulo 15); sin embargo, en contraste con el tumor pulmonar que no está relacionado con la

TABLA 22-2 Evolución natural de las lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) con seguimiento aproximado de 2 años

Lesión	Regresan	Persisten	Progresan
SIL-L	60%	30%	10% a SIL-H
SIL-H	30%	60%	10% a carcinoma*

SIL-H, SIL de grado alto; SIL-L, SIL de grado bajo.

*Progresión antes de 2-10 años.

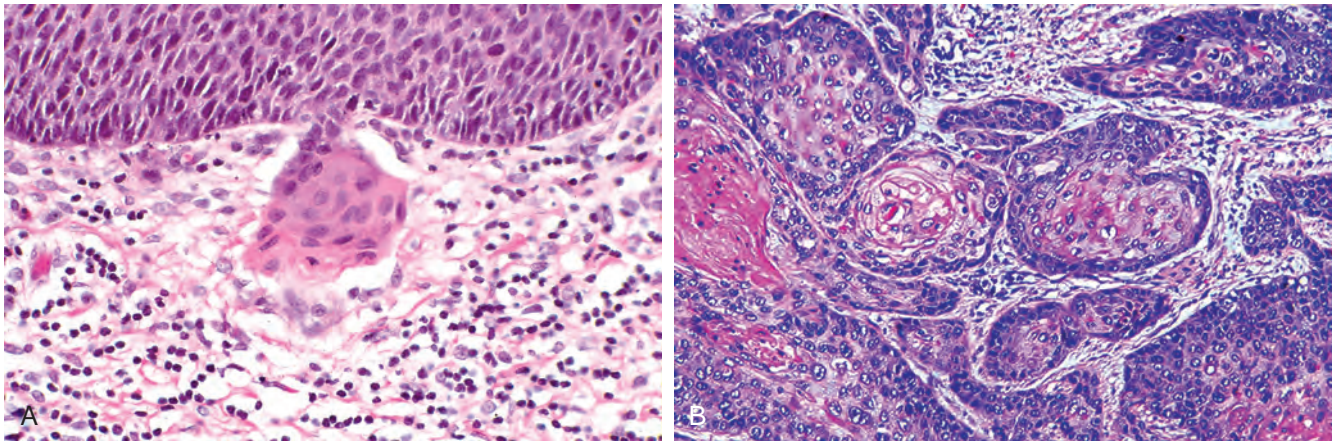


FIGURA 22-19 Carcinoma epidermoide del cérvix. **A.** Carcinoma epidermoide microinfiltrante con nido invasivo que penetra a través de la membrana basal de un SIL-H. **B.** Carcinoma epidermoide infiltrante.

infección por VPH, los carcinomas cervicales de células pequeñas son positivos para VPH con riesgo oncogénico alto.

El carcinoma cervical avanzado crece por extensión directa para afectar a los tejidos contiguos, entre ellos los tejidos paracervicales, la vejiga urinaria, los uréteres, el recto y la vagina. También se afectan los ganglios linfáticos locales y distantes. Las metástasis a distancia se pueden encontrar en el hígado, los pulmones, la médula ósea y otras estructuras.

El cáncer cervical se clasifica en los estadios siguientes:

Estadio 0. Carcinoma *in situ* (CIN III, SIL-H)

Estadio I. Carcinoma limitado al cérvix

Ia. Carcinoma preclínico; es decir, diagnosticado sólo por microscopia

Ia1. Invasión del estroma que no supera 3 mm de profundidad ni 7 mm de extensión superficial (el llamado **carcinoma microinvasivo**) (v. fig. 22-19A)

Ia2. Profundidad máxima de invasión del estroma superior a 3 mm y no superior a 5 mm, tomada desde la base del epitelio; extensión horizontal no superior a 7 mm

Ib. Carcinoma histológicamente invasivo limitado al cérvix y mayor que en la fase Ia2

Estadio II. El carcinoma se extiende más allá del cérvix, pero no alcanza la pared pélvica. El carcinoma afecta a la vagina, pero no al tercio inferior.

Estadio III. El carcinoma se ha extendido a la pared pélvica. En el tacto rectal no existe espacio libre de cáncer entre el tumor y la pared pélvica. El tumor afecta al tercio inferior de la vagina.

Estadio IV. El carcinoma se ha extendido más allá de la pelvis verdadera o ha afectado a la mucosa de la vejiga o el recto. En este estadio se incluyen también los cánceres con diseminación metastásica.

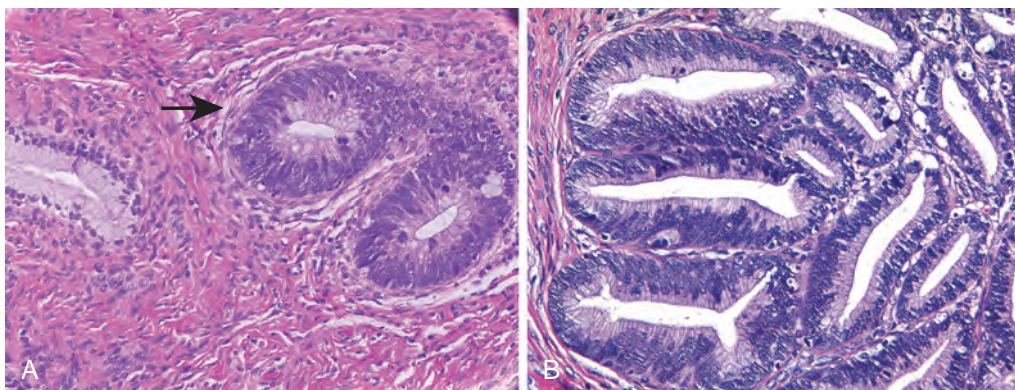


FIGURA 22-20 Adenocarcinoma del cérvix. **A.** Adenocarcinoma *in situ* (flecha) que muestra glándulas oscuras adyacentes a glándulas endocervicales pálidas normales. **B.** Adenocarcinoma infiltrante.

Características clínicas. Más de la mitad de los cánceres cervicales invasivos se detectan en mujeres que no participaban en un programa de detección selectiva periódica. Mientras que los cánceres invasivos precoces del cérvix (carcinomas microinvasivos) pueden ser tratados mediante conización exclusiva, la mayoría de los cánceres infiltrantes son tratados mediante histerectomía con disección de ganglios linfáticos, y radioterapia en las lesiones avanzadas. El pronóstico y la supervivencia de los carcinomas infiltrantes dependen en gran parte del estadio durante el que se descubre el cáncer y hasta cierto punto del tipo celular, y los tumores neuroendocrinos de células pequeñas tienen un pronóstico muy desfavorable. Con los métodos actuales del tratamiento se consiguen tasas de supervivencia a los 5 años de al menos el 95% para el carcinoma en estadio Ia (incluyendo el microinvasivo), de alrededor del 80 al 90% para los tumores estadio Ib, del 75% para el estadio II y de menos del 50% para estadios III o más evolucionados. La mayoría de las pacientes con cáncer en estadio IV fallecen a consecuencia de la extensión local del tumor (p. ej., dentro y alrededor de la vejiga urinaria y los uréteres, lo que ocasiona obstrucción ureteral, pielonefritis y uremia), en vez de por metástasis a distancia. Sin embargo, como se ha comentado antes, la detección precoz ha reducido el número de pacientes con cáncer en estadio IV en más de las dos terceras partes durante los 50 últimos años.

Detección selectiva y prevención del cáncer cervical

La prevención y el control del cáncer cervical se pueden dividir en varios componentes. Uno incluye la detección selectiva citológica

y el control de las anomalías en la triple toma cervicovaginal. Otro es el diagnóstico histológico y la extirpación de las lesiones precancerosas. Otro componente adicional es la extirpación quirúrgica de los cánceres infiltrantes con radioterapia y quimioterapia complementarias. Un aspecto nuevo es el programa de vacunación contra VPH aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense para la prevención de la infección por VPH. También se está valorando la eficacia de las vacunas frente al VPH como un instrumento terapéutico en las lesiones precancerosas de cérvix.

La razón por la que la detección selectiva citológica resulta tan eficaz para la prevención del cáncer cervical es que la mayoría de esos cánceres están precedidos por una lesión precancerosa de larga evolución. Tal lesión puede persistir en la fase no invasiva durante años y desprender células anormales que pueden ser detectadas en el estudio citológico. Las triples tomas cervicovaginales son preparaciones citológicas de células exfoliadas desde la zona de transformación cervical, teñidas con el método de Papanicolaou. Con una espátula o un cepillo, se raspa la zona de transformación del cérvix en toda su circunferencia y las células se extienden o centrifugan en una placa. Después de la fijación y la tinción, el citólogo, un especialista en la identificación de anomalías citológicas, examina las extensiones. La figura 22-21 ilustra cambios celulares en la triple toma que abarcan desde la normalidad hasta la SIL-L y la SIL-H.

La tasa de resultados negativos falsos de la prueba de Papanicolaou oscila entre el 10 y el 20%. La mayoría de esos resultados negativos

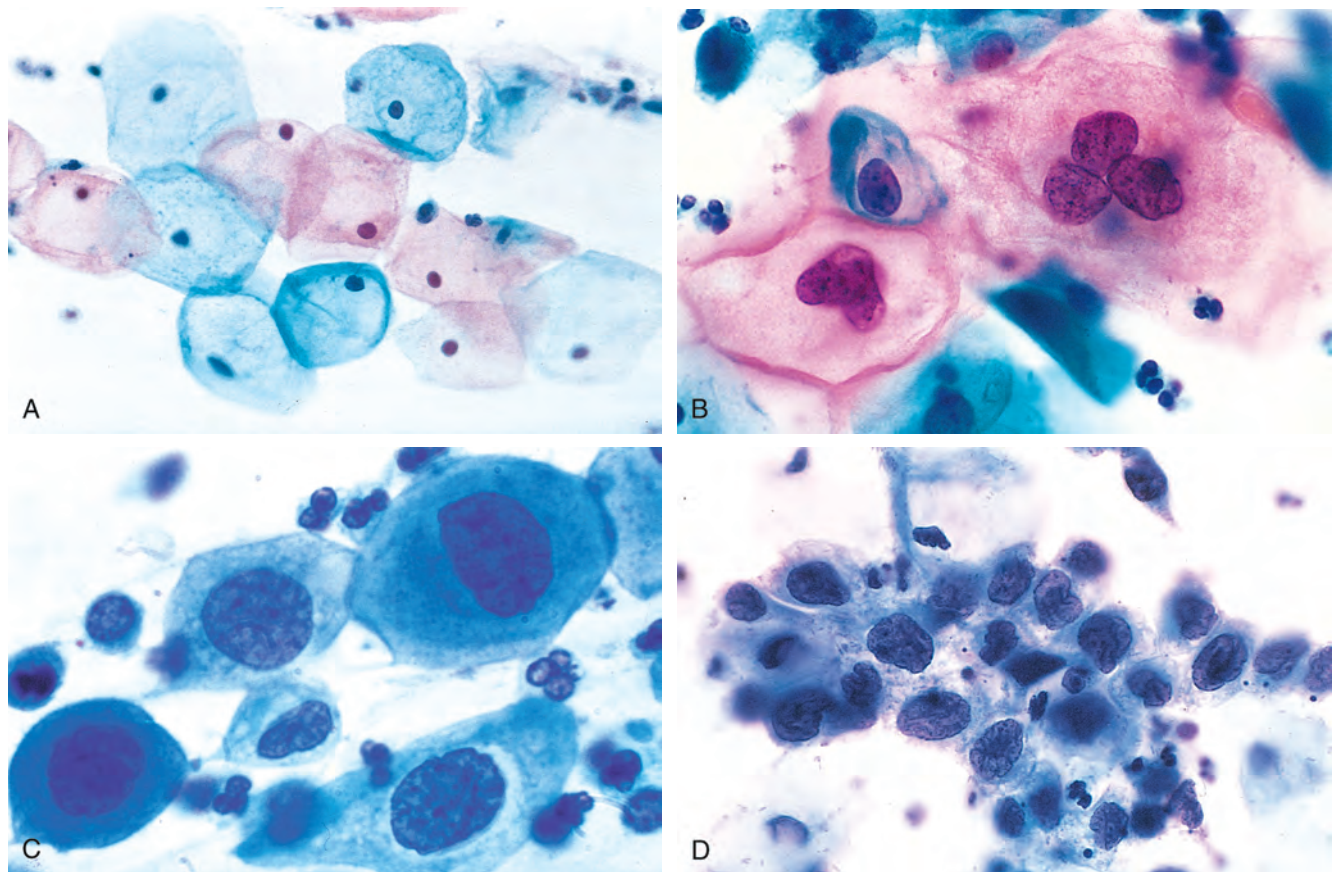


FIGURA 22-21 Citología de la neoplasia intraepitelial cervical según se ve en la triple toma cervicovaginal. La tinción citoplásmica normal en las células superficiales (**A** y **B**) puede ser roja o azul. **A.** Células escamosas superficiales exfoliadas normales. **B.** SIL-L: coilocitos. **C.** SIL-H (CIN II). **D.** SIL-H (CIN III). Obsérvense la reducción del citoplasma y el aumento de la relación núcleo-citoplasma, que ocurre cuando aumenta el grado de la lesión. Eso refleja la pérdida progresiva de diferenciación celular en la superficie de las lesiones desde las que se desprenden las células. (Por cortesía del Dr. Edmund S. Cibas, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

falsos se deben a errores en la toma de muestras. Las recomendaciones para la frecuencia de detección selectiva mediante triple toma varían, pero en general la primera extensión se debe realizar a los 21 años de edad o en los 3 años siguientes al comienzo de la actividad sexual, y la prueba se repite a partir de entonces cada año. Después de los 30 años, las mujeres que han tenido tres citologías normales consecutivas pueden ser evaluadas cada 2 o 3 años.²⁷

Como un complemento de la citología, se puede añadir a la citología cervical la prueba para determinación del ADN del VPH para la detección selectiva en mujeres con 30 o más años de edad. Las mujeres con resultados normales de la citología y prueba de ADN de VPH negativa pueden ser reevaluadas cada 3 años. En las mujeres con resultados normales de la citología pero prueba positiva para ADN de VPH de alto riesgo, se debe repetir la citología vaginal a los 6-12 meses.²⁸ La prueba de VPH no se recomienda en mujeres menores de 30 años dada la alta prevalencia de infección por VPH en ese grupo de edad y la especificidad baja del resultado positivo (v. fig. 22-15).

Cuando la triple toma es anormal se realiza un examen colposcópico del cérvix y la vagina para definir la extensión de la lesión y elegir las áreas de biopsia. La aplicación de ácido acético al cérvix resalta las áreas anormales. Después de la confirmación mediante biopsia tisular, las mujeres con SIL-L pueden ser seguidas de forma conservadora con citologías repetidas y seguimiento estrecho. Algunos ginecólogos usan medidas ablativas locales basadas en su

experiencia sobre la enfermedad y en la fiabilidad del seguimiento de la paciente. Los SIL-H son tratados con una conización cervical (resección).²⁹ Las citologías y la exploración clínica de seguimiento deben continuar durante toda la vida, dada la posibilidad de desarrollo posterior de lesiones precancerosas y cánceres vaginales, vulvares o cervicales.

La FDA aprobó en 2006 una vacuna profiláctica cuadrivalente para los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18. Esa vacuna está diseñada para reducir la incidencia de cáncer cervical causado por VPH 16 y VPH 18 (que en conjunto son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales)²² y de condilomas vulvares (VPH 6 y 11). En ensayos fase III la vacuna previno el 100% de las SIL-H relacionadas con los VPH 16/18. La vacuna se prepara con partículas similares a virus carentes de ADN, producidas mediante tecnología recombinante. Genera unas elevadas concentraciones de anticuerpos séricos en todas las pacientes vacunadas. En las mujeres sin indicios de infección pasada o actual por los genotipos de VPH incluidos en la vacuna, se obtiene protección frente a la infección por VPH durante un máximo de 5 años después de la vacunación; se están realizando estudios de seguimiento a más largo plazo. Puesto que la vacuna de VPH no elimina el riesgo de cáncer cervical debido a otros tipos de VPH oncogénicos, los programas de detección selectiva del cáncer cervical deben continuar igual que hasta ahora para minimizar la incidencia de la neoplasia.³⁰

CUERPO DEL ÚTERO Y ENDOMETRIO



El útero tiene dos componentes principales: miometrio y endometrio. El miometrio se compone de haces densamente entrelazados de músculo liso que forman la pared del útero. La cavidad interna del útero está tapizada por endometrio compuesto de glándulas embebidas en un estroma celular. El útero está expuesto a una variedad de trastornos, los más comunes de los cuales obedecen a desequilibrios endocrinos, complicaciones del embarazo y proliferación neoplásica. Junto con las lesiones que afectan al cérvix (y causan anomalías en la triple toma cervicovaginal), las lesiones del cuerpo del útero y el endometrio (que producen hemorragia vaginal anormal) motivan la mayoría de las visitas de pacientes a consultas de ginecología.

Histología endometrial en el ciclo menstrual

El endometrio es un tejido dinámico que experimenta cambios fisiológicos y morfológicos característicos durante el ciclo menstrual, como resultado del efecto de las hormonas esteroideas sexuales producidas coordinadamente en el ovario. El ovario, a su vez, es influido por hormonas producidas en la hipófisis. El conjunto de factores hipotálamicos, hipofisarios y ováricos y sus interacciones regulan la maduración de los folículos ováricos, la ovulación y la menstruación.

La «datación» (evaluación cronológica) del endometrio por su aspecto histológico se usa con frecuencia en clínica para estudiar la situación hormonal, documentar la ovulación y determinar las causas de la hemorragia endometrial y la infertilidad (fig. 22-22). El ciclo comienza con el desprendimiento de la mitad a los dos tercios superiores del endometrio, conocidos como zona funcional (zona superior con respuesta a las hormonas), durante la regla. Bajo la influencia de los estrógenos producidos por las células granulosas del folículo en desarrollo dentro del ovario, el tercio restante del endometrio (capa basal) experimenta un crecimiento extraordinariamente rápido tanto de las glándulas como del estroma (*fase proliferativa*). Durante la fase proliferativa las glándulas aparecen como estructuras tubulares rectas tapizadas por células cilíndricas pseudoestratificadas, altas y regulares. Las figuras mitóticas son numerosas y no existen signos de secreción de moco ni de vacuolación. El estroma endometrial está compuesto de células fusiformes densamente apiladas, con citoplasma escaso y abundante actividad mitótica (v. fig. 22-22A).

En el momento de la ovulación el endometrio frena su crecimiento y la actividad mitótica cesa en los días siguientes a la ovulación, momento en el que el cuerpo amarillo está produciendo progesterona además de estrógenos. El endometrio postovulatorio se caracteriza inicialmente por vacuolas secretoras debajo de los núcleos en el epitelio glandular (v. fig. 22-22B). Esa *actividad secretora* es más

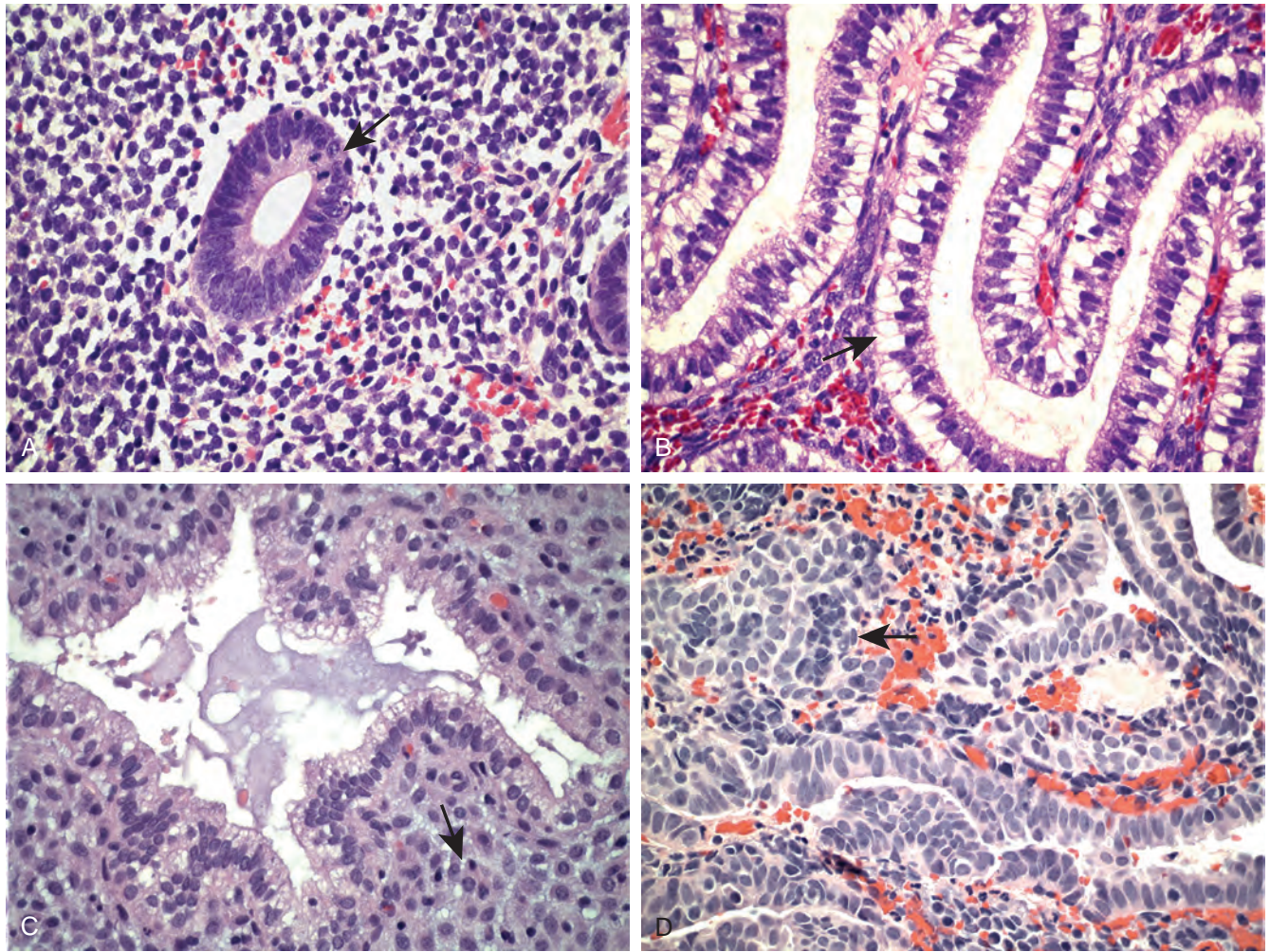


FIGURA 22-22 Histología del ciclo menstrual. **A.** Fase proliferativa con mitosis (flecha). **B.** Fase secretora precoz con vacuolas subnucleares (flecha). **C.** Agotamiento secretor tardío y cambios predeciduales (flecha). **D.** Endometrio menstrual con rotura del estroma (flecha) (v. texto).

prominente durante la tercera semana del ciclo menstrual, cuando las vacuolas basales son empujadas progresivamente por encima de los núcleos. Hacia la cuarta semana las secreciones son descargadas en las luces glandulares. Cuando la secreción es máxima, entre los días 18 y 24, las glándulas aparecen dilatadas. Hacia la cuarta semana las glándulas son tortuosas y producen un aspecto «aserrado» cuando son cortadas por su eje longitudinal. Ese aspecto aserrado es acentuado por el agotamiento secretor y la retracción de las glándulas.

Los cambios del estroma en la fase secretora tardía, debidos predominantemente a la progesterona, son importantes para la datación del endometrio y consisten en el desarrollo de arteriolas espirales prominentes en los días 21 a 22. Se observa aumento considerable de la sustancia fundamental y edema entre las células del estroma, y es seguido en los días 23 a 24 por hipertrofia de esas células con acumulación de eosinofilia citoplásmica (cambio predecidual) y reaparición de las mitosis en el estroma (v. fig. 22-22C). Los cambios predeciduales se extienden a través de la capa funcional durante los días 24 a 28 del ciclo y están acompañados por neutrófilos diseminados y linfocitos ocasionales, que en este contexto no implican inflamación. Con la disolución del cuerpo amarillo y la ausencia subsiguiente de progesterona comienza la desintegración de la capa funcional y la salida de sangre hacia el estroma, que marcan el comienzo del desprendimiento menstrual (v. fig. 22-22D).

Aunque no se conocen bien los mecanismos moleculares por los que los estrógenos y la progesterona causan tales cambios profundos en el endometrio, se sabe que esas hormonas inducen producción local de moléculas que actúan de una forma autocrina y paracrina.³¹ Gran parte de la acción hormonal ocurre a través de sus receptores nucleares afines (receptor α de los estrógenos, receptor A de la progesterona y receptor B de la progesterona). Sin embargo también pueden intervenir receptores alternativos y quizás incluso vías independientes de los receptores.³² Además, existe una interacción transversal considerable entre las glándulas y el estroma. Por ejemplo, gran parte del efecto de los estrógenos sobre la proliferación glandular se produce a través de las células del estroma, que en respuesta a los estrógenos producen factores de crecimiento (p. ej., factor de crecimiento 1 similar a la insulina y factor de crecimiento epidérmico) que se unen a receptores expresados en las células epiteliales. En la fase secretora, la progesterona inhibe inicialmente proliferación tanto de las glándulas como del estroma. También favorece la diferenciación de las glándulas y causa alteraciones profundas del estroma. De modo interesante, la secreción de progesterona determina la disminución de la expresión de receptores de estrógenos tanto en las glándulas como en el estroma, lo que convierte el endometrio en relativamente insensible a los estrógenos que están siendo producidos todavía por el ovario. Para aclarar mejor

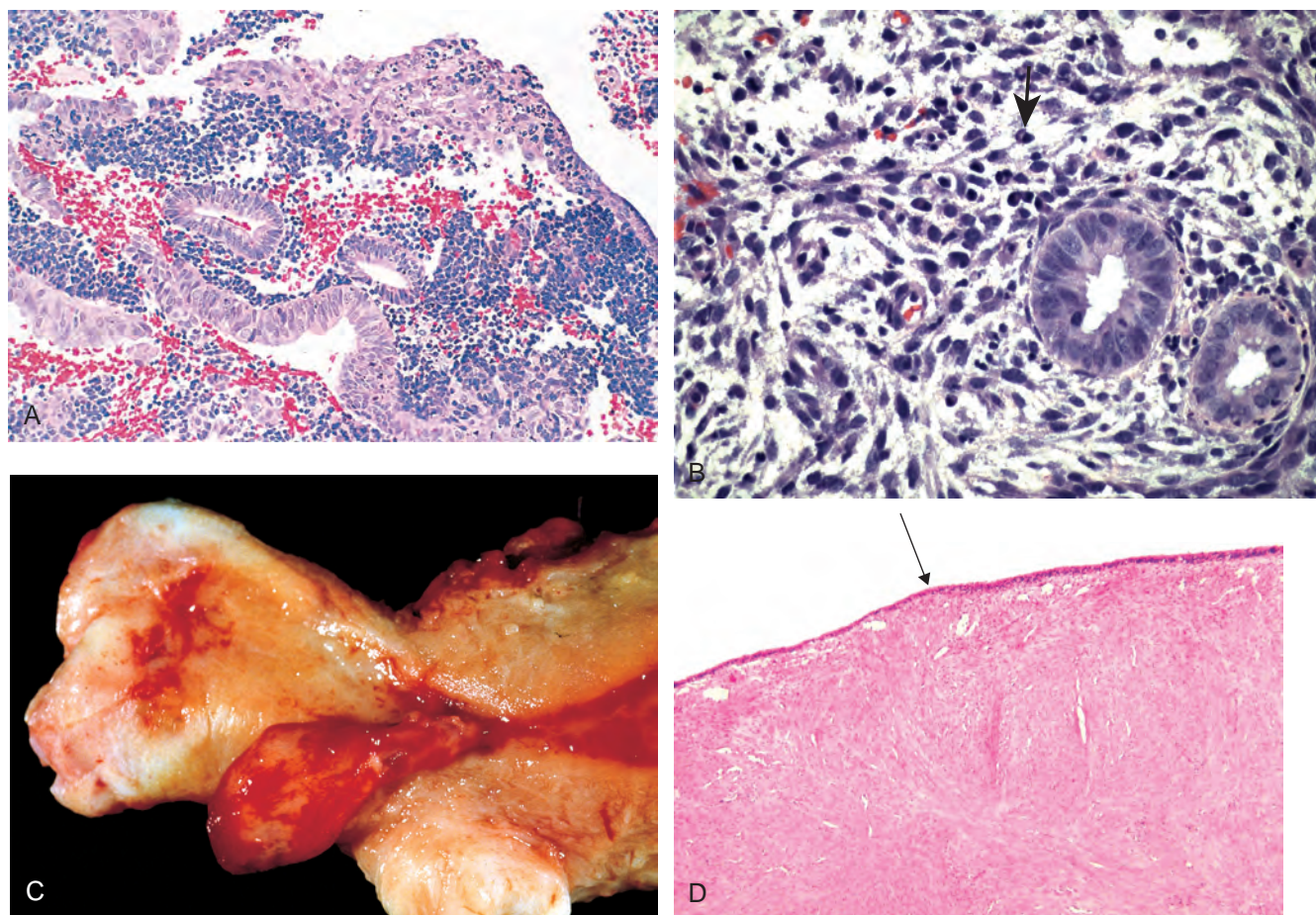


FIGURA 22-23 Causas comunes de hemorragia uterina anormal. **A.** La más común es la hemorragia uterina disfuncional, mostrada aquí como endometrio anovulatorio con rotura del estroma. Obsérvese la rotura asociada a glándulas proliferativas. **B.** Endometritis crónica con numerosas células plasmáticas (flecha). **C.** Pólipo endometrial. **D.** Leiomioma submucoso con atenuación del tapizado endometrial (flecha).

los mecanismos responsables de los efectos hormonales se están usando estudios de expresión de genes globales.³³ Se cree que tal información contribuirá al tratamiento de las mujeres con diversos trastornos del endometrio desde la infertilidad al cáncer, como veremos a continuación.

Trastornos endometriales funcionales (hemorragia uterina disfuncional)

Durante la edad fértil el endometrio se encuentra en un estado dinámico de proliferación, diferenciación y descamación como preparación para la implantación de un embrión. Según se comentó antes, ese ciclo está controlado de forma exquisita por el aumento y la disminución de hormonas hipofisarias y ováricas, que se consiguen gracias a una mediación cronológica correcta de la liberación de hormonas en cantidades apropiadas tanto absolutas como relativas. Las anomalías de ese sistema provocan la hemorragia uterina anormal.

Aunque la hemorragia uterina anormal puede ser causada por trastornos patológicos orgánicos bien definidos, como endometritis crónica, pólipos endometriales (fig. 22-23C), leiomiomas submucosos (fig. 22-23D) o neoplasias endometriales, el grupo mas grande

por sí mismo incluye una serie de anomalías funcionales, conocidas como hemorragia uterina disfuncional (HUD; tabla 22-3). La HUD es un término clínico que designa la hemorragia uterina no causada por alguna anomalía orgánica (estructural). Presentaremos las causas más comunes de HUD.

CICLO ANOVULATORIO

La hemorragia disfuncional se debe en la mayoría de los casos a la existencia de un ciclo anovulatorio. La anovulación provoca una estimulación estrogénica excesiva y prolongada, sin el efecto compensador de la fase progestacional que sigue con regularidad a la ovulación. Los ciclos anovulatorios no tienen causas obvias en la mayoría de las mujeres y se deben probablemente a desequilibrios hormonales sutiles. Los ciclos anovulatorios son más comunes en la menarquia y en el período perimenopáusico. Con menos frecuencia, la falta de ovulación es el resultado de: 1) un trastorno endocrino, como enfermedad tiroidea, enfermedad suprarrenal o tumores hipofisarios; 2) una lesión primaria del ovario, como un tumor ovárico funcionante (tumores de células de la granulosa-teca) u ovarios poliquísticos (v. «Ovarios»), o 3) un trastorno metabólico generalizado, como obesidad marcada, desnutrición grave o cualquier enfermedad sistémica crónica.

TABLA 22-3 Causas de hemorragia uterina anormal por grupo de edad

Grupo de edad	Causas
Prepubertad	Pubertad precoz (origen hipotalámico, hipofisario u ovárico)
Adolescencia	Ciclo anovulatorio, trastornos coagulación
Edad fértil	Complicaciones del embarazo (aborto, enfermedad trofoblástica, embarazo ectópico) Lesiones orgánicas (leiomioma, adenomiosis, pólipos, hiperplasia endometrial, carcinoma) Hemorragia uterina disfuncional Ciclo anovulatorio Hemorragia disfuncional ovulatoria (p. ej., fase luteínica inadecuada)
Perimenopáusica	Hemorragia uterina disfuncional Ciclo anovulatorio Descamación irregular Lesiones orgánicas (carcinoma, hiperplasia, pólipos)
Posmenopáusica	Atrofia endometrial Lesiones orgánicas (carcinoma, hiperplasia, pólipos)

El fracaso de la ovulación conduce a estimulación endometrial excesiva prolongada por estrógenos. Bajo esas circunstancias las glándulas endometriales experimentan cambios, entre ellos dilatación quística, usualmente autolimitados por la ocurrencia del ciclo ovulatorio siguiente. Puede aparecer también una rotura no programada del estroma («menstruación anovulatoria»), sin signos de actividad secretora endometrial (fig. 22-23A). Las consecuencias más graves de la anovulación repetida se describen en el epígrafe «hiperplasia endometrial».

FASE LUTEÍNICA INADECUADA

Ese término designa un proceso atribuido a función inadecuada del cuerpo amarillo, que determina una producción baja de progesterona, con reglas precoces subsiguientes. El trastorno se manifiesta con frecuencia en clínica como infertilidad, con hemorragia aumentada o amenorrea. La biopsia endometrial realizada en una fecha postovulatoria estimada muestra un endometrio secretor, que sin embargo carece de las características secretoras esperadas en esa fecha.

CAMBIOS ENDOMETRIALES INDUCIDOS POR LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES

Como era de esperar, los anticonceptivos orales que contienen esteroides ováricos sintéticos o derivados inducen una amplia variedad de cambios endometriales, dependiendo de los esteroides usados, el método de administración (pauta combinada o secuencial) y la dosis. Un patrón de respuesta común es el aspecto discordante entre las glándulas y el estroma, usualmente con glándulas inactivas en un estroma que muestra células grandes con citoplasma abundante similar a la decidua del embarazo. Cuando este tratamiento se interrumpe, el endometrio se normaliza. Todos esos cambios han sido minimizados con los anticonceptivos más nuevos de dosis bajas.

CAMBIOS MENOPÁUSICOS Y POSMENOPÁUSICOS

Puesto que la menopausia se caracteriza por ciclos anovulatorios, las alteraciones arquitecturales en las glándulas endometriales pueden

ser transitorias, seguidas por insuficiencia ovárica y atrofia del endometrio. Como se describe más adelante en este capítulo, los ciclos anovulatorios y la producción ininterrumpida de estrógenos pueden inducir una hiperplasia leve con dilatación quística de las glándulas. Si esa situación es seguida por una atrofia ovárica completa y pérdida de estimulación, la dilatación quística puede permanecer, mientras que el estroma ovárico y el epitelio glandular experimentan atrofia. En ese caso se origina la llamada atrofia quística. Tales cambios quísticos no se deben confundir con la hiperplasia simple, que muestra signos de proliferación glandular y estromal.

Inflamación

El endometrio y el miometrio son relativamente resistentes a las infecciones, sobre todo porque el endocérnix forma normalmente una barrera para la infección ascendente. Así pues, mientras que la inflamación crónica del cérvix es un dato esperado y con frecuencia insignificante, constituye un motivo de preocupación en el endometrio si se excluye la fase menstrual.

ENDOMETRITIS AGUDA

La endometritis aguda es rara y limitada a las infecciones bacterianas que aparecen después del parto o el aborto. Los productos retenidos de la concepción son la influencia predisponente usual; los gérmenes causales incluyen estreptococos hemolíticos grupo A, estafilococos y otras bacterias. La respuesta inflamatoria se limita principalmente al intersticio y es por completo inespecífica. La eliminación de los fragmentos gestacionales retenidos mediante legrado, acompañada de antibióticos, consigue en poco tiempo la remisión de la infección.

ENDOMETRITIS CRÓNICA

La inflamación crónica del endometrio ocurre en los contextos siguientes: 1) pacientes con EIP crónica; 2) período posparto o posaborto con retención de tejido gestacional; 3) mujeres con dispositivos intrauterinos anticonceptivos, y 4) mujeres con tuberculosis, por diseminación miliar o más comúnmente por drenaje de una

salpingitis tuberculosa. Esta última es claramente rara en los países occidentales. La endometritis crónica se considera secundaria en todos esos casos a otra causa subyacente.

En alrededor del 15% de los casos no existen causas obvias, pero se ven células plasmáticas (que no existen en el endometrio normal) junto con macrófagos y linfocitos (fig. 22-23B). Algunas mujeres con esa llamada endometritis crónica inespecífica, tienen anomalías ginecológicas como hemorragia anormal, dolor, exudado e infertilidad. Pueden participar las clamidias que se asocian frecuentemente a infiltrados de células inflamatorias tanto agudas (p. ej., leucocitos polimorfonucleares) como crónicas (p. ej., linfocitos, células plasmáticas). Los gérmenes se pueden cultivar o no.³⁴ Es importante recordar que el tratamiento antibiótico está indicado, ya que puede prevenir otras secuelas (p. ej., salpingitis).

Endometriosis y adenomiosis

La *endometriosis* consiste en la presencia de tejido endometrial fuera del útero. La mayoría de las veces ese tejido contiene glándulas endometriales y estroma, aunque rara vez contiene sólo estroma endometrial. Ocurre en los sitios siguientes, por orden descendente de frecuencia: 1) ovarios; 2) ligamentos uterinos; 3) tabique rectovaginal; 4) fondo de saco; 5) peritoneo pélvico; 6) intestino delgado y grueso y apéndice; 7) mucosa del cérvix, vagina y trompas de Falopio, y 8) cicatrices de laparotomía.

La endometriosis es una entidad clínica importante que causa con frecuencia *infertilidad*, *dismenorrea* (*menstruación dolorosa*), *dolor pélvico* y otros problemas. Se encuentra sobre todo en mujeres de edad fértil, con más frecuencia en las décadas tercera y cuarta de la vida, y afecta aproximadamente al 10% de las mujeres. Con poca frecuencia, la endometriosis puede mostrar características similares a las de los tumores malignos (metástasis e invasión). Cuando existen esas características contribuyen con frecuencia a complicaciones significativas. Por ejemplo, la invasión de la pared muscular del intestino puede causar síntomas intestinales (fig. 22-24).

Se han propuesto dos teorías principales para explicar el desarrollo de endometriosis.⁷

1. *Teoría metastásica*. De acuerdo con ella, el tejido endometrial se implanta en localizaciones anormales. La menstruación retró-

grada a través de las trompas de Falopio ocurre con regularidad incluso en mujeres normales y puede permitir la diseminación de tejido endometrial hacia la cavidad peritoneal. La endometriosis se encuentra también en la mucosa cervical, sobre todo después de intervenciones quirúrgicas, lo que apoya la implantación desde arriba. Además, esta teoría puede explicar la «diseminación» de la endometriosis hasta sitios distantes a través de «metástasis» hematógenas y linfáticas. En el contexto de la endometriosis el término *metastásico* se refiere simplemente a la aparición de tejido endometrial en localizaciones extrauterinas, pero no implica un mecanismo subyacente.

2. *Teoría metaplásica*. El endometrio puede surgir directamente del epitelio celómico (mesotelio de la pelvis o del abdomen), a partir del cual se originan los conductos de Müller y en último término el endometrio mismo durante el desarrollo embrionario.

La teoría metastásica es aceptada más ampliamente y proporciona una explicación aceptable para la mayoría de los casos de endometriosis. Sin embargo, no explica algunas situaciones en las que aparece la endometriosis. Por ejemplo, la presencia de endometriosis en mujeres amenorreicas debido a una variedad de etiologías subyacentes (p. ej., disgenesia gonadal), no se puede deber a endometrio menstrual desplazado. Además, la incidencia relativamente baja de endometriosis a pesar de la ocurrencia común de menstruación retrógrada (76 a 90% de las mujeres) sugiere la intervención de factores individuales específicos predisponentes. También se han postulado otros factores genéticos, hormonales o inmunitarios.³⁵ El análisis molecular, incluyendo el perfil de expresión genética, ha proporcionado nueva luz sobre la patogenia de la endometriosis. A continuación se resaltan algunas anomalías específicas que distinguen al endometrio normal del tejido endometriótico.³⁵

- Existe una activación profunda de la *cascada inflamatoria* en la endometriosis, caracterizada por concentraciones altas de prostaglandina E2, IL-1 β , FNT e IL-6. El papel clave interpretado por las prostaglandinas en la endometriosis es apoyado por los efectos beneficiosos de los inhibidores de la COX-2 sobre el dolor pélvico, una manifestación clínica importante de ese trastorno.
- La *producción de estrógenos* por las células estromales endometrióticas experimenta una notable regulación al alza, debido en

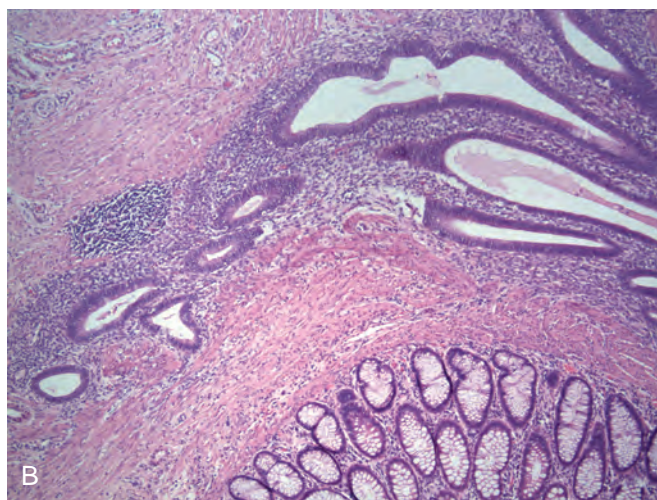
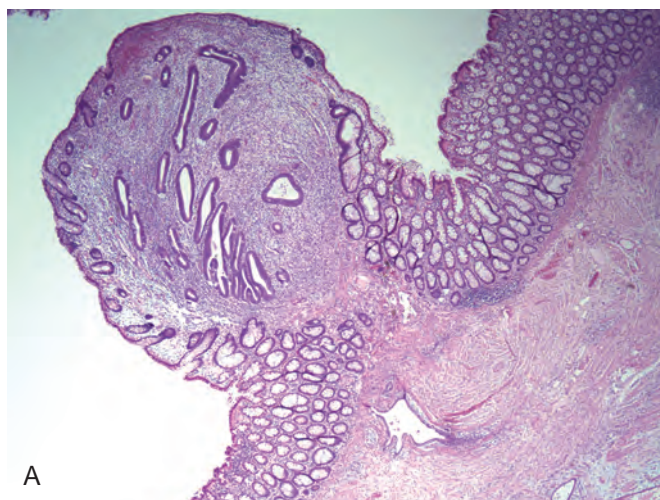


FIGURA 22-24 Endometriosis. **A.** Existe endometriosis en la mucosa del colon. **B.** A mayor aumento se muestra presencia de glándulas y estroma endometriales.

gran parte a las concentraciones altas de la enzima esteroideogénica clave aromatasa.³⁶ Esa enzima falta en el estroma endometrial normal. Los estrógenos potencian la supervivencia y la persistencia del tejido endometriósico; así pues, los inhibidores de la aromatasa son beneficiosos en el tratamiento de la endometriosis. Una relación entre activación de la inflamación y producción de estrógenos es sugerida por la capacidad de la prostaglandina E_2 para estimular la síntesis local de estrógenos. De forma interesante, el tejido endometriósico se muestra resistente al efecto antiestrogénico de la progesterona,³⁷ lo que sugiere que la resistencia a la progesterona también interpreta un papel en la endometriosis.

Esas anomalías parecen relacionadas con cambios epigenéticos en genes clave que codifican dos receptores nucleares: factor-1 esteroideogénico y receptor- β de los estrógenos. La metilación sustancialmente disminuida de los promotores de esos genes causa su sobreexpresión patológica, que conduce a la activación de una cascada molecular descendente favorecedora de la sobreproducción de estrógenos y prostaglandinas y de la resistencia a la acción de la progesterona. Esos defectos están presentes no sólo en el tejido endometriósico ectópico, sino también, en menor grado, en el endometrio que reviste el útero de las pacientes con endometriosis, lo que sugiere que esta no es secundaria a localización anormal del endometrio.

Algunos estudios han sugerido que la endometriosis es clonal, pero otros han demostrado policlonalidad.^{38,39} Además, estudios recientes han detectado mutaciones en quistes endometriósicos que son similares a las encontradas en el adenocarcinoma endometrial ovárico⁴⁰ y estudios clínico-patológicos han descrito hace tiempo una asociación entre los dos trastornos. El conjunto de esas observaciones sugiere que la endometriosis puede dar lugar a un carcinoma.

Morfología. Los focos de endometriosis responden a estimulación hormonal intrínseca y cíclica extrínseca (ovárica) con hemorragia periódica. Eso produce nódulos con aspecto rojo-azulado o amarillo-pardo, justo debajo de las superficies mucosas y/o serosas de la zona con afectación. Cuando la enfermedad es extensa, la hemorragia organizada causa adherencias fibrosas extensas entre las trompas, los ovarios y otras estructuras y oblitera la bolsa de Douglas. Los ovarios pueden experimentar distorsión marcada por grandes masas quísticas (3 a 5 cm de diámetro) llenas con líquido pardo procedente de la hemorragia previa; esas formaciones se conocen en clínica con frecuencia como quistes de chocolate o endometriomas. Las formas agresivas de endometriosis pueden infiltrar los tejidos y causar fibrosis y adherencias subsiguientes.

El diagnóstico histológico de endometriosis suele ser sencillo, pero puede resultar difícil en los casos de larga evolución, en los que el tejido endometrial se encuentra oscurecido por la fibrosis secundaria. Se puede establecer con facilidad un diagnóstico cuando están presentes tanto estroma como glándulas endometriales (v. fig. 22-24B), con o sin depósito de hemosiderina. En casos raros sólo se identifica estroma; sin embargo, si sólo están presentes glándulas la endometriosis se debe distinguir de otras entidades, como la endosalpingiosis, que tienen implicaciones clínicas diferentes.

Características clínicas. Los signos y síntomas clínicos suelen incluir una dismenorrea intensa, dispareunia (dolor con el coito) y dolor pélvico debido a hemorragia intrapélvica y adherencias periuterinas.

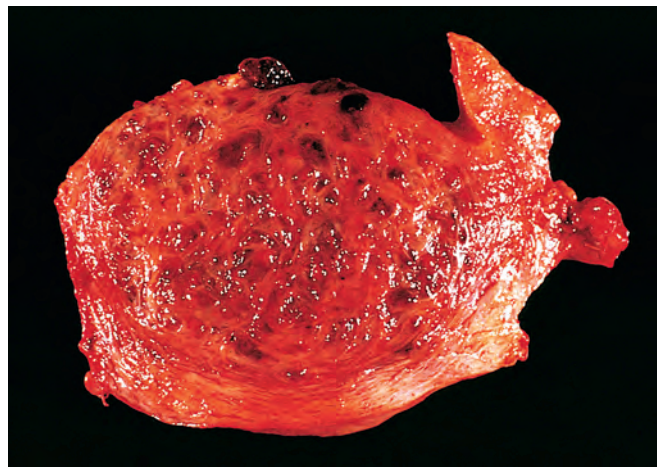


FIGURA 22-25 Adenomiosis. El trastorno se caracteriza por nidos endometriales funcionales dentro del miometrio, que producen focos de quistes hemorrágicos dentro de la pared uterina.

El dolor con la defecación indica afectación de la pared rectal y la disuria se produce por afectación de la serosa de la vejiga. Pueden aparecer trastornos intestinales cuando se afecta el intestino delgado. Son comunes las irregularidades menstruales y la infertilidad constituye la forma de presentación en el 30-40% de las mujeres afectadas. Además, aunque inusual, es posible la degeneración maligna en este contexto, lo que sugiere que la endometriosis contiene epitelio «de riesgo».

Un trastorno íntimamente relacionado, la *adenomiosis*, se define por la *presencia de tejido endometrial dentro de la pared uterina* (miometrio). La adenomiosis guarda continuidad con el endometrio, lo que probablemente significa un crecimiento descendente del tejido endometrial en y entre los fascículos de músculo liso del miometrio. La adenomiosis ocurre en hasta el 20% de los úteros (fig. 22-25). En el examen microscópico, los nidos irregulares de estroma endometrial, con o sin glándulas, están dispuestos dentro del miometrio separados de la capa basal del endometrio por al menos 2-4 mm. Como la endometriosis, los síntomas clínicos de adenomiosis incluyen menometrorragia (reglas irregulares e intensas), dismenorrea cólica, dispareunia y dolor pélvico, en particular durante el período premenstrual.

Pólipos endometriales

Los pólipos endometriales son masas exofíticas de tamaño variable que se proyectan en la cavidad endometrial. Pueden ser únicos o múltiples y usualmente son sésiles; miden desde 0,5 hasta 3 cm de diámetro, pero en ocasiones son grandes y pediculados. Los pólipos pueden permanecer asintomáticos o causar hemorragia anormal (intramenstrual, menometrorragia o posmenopáusica) si se ulceran o experimentan necrosis. La mayoría de las veces las glándulas que constituyen los pólipos son hiperplásicas o atroficas, pero en ocasiones pueden mostrar cambios secretores (pólipos funcionales). Los pólipos hiperplásicos se pueden asociar a hiperplasia endometrial generalizada y responden al efecto favorecedor del crecimiento de los estrógenos, mientras que muestran una respuesta escasa o nula a la progesterona (v. fig. 22-23C). Los pólipos atroficos, que se producen sobre todo en mujeres menopáusicas, representan probablemente la atrofia de un pólipo hiperplásico. Rara vez se originan adenocarcinomas dentro de pólipos endometriales. Los pólipos

endometriales se han observado en relación con la administración de tamoxifeno. Este fármaco es usado con frecuencia como tratamiento del cáncer de mama debido a su actividad antiestrogénica en la mama.⁴¹ Sin embargo, el tamoxifeno tiene efectos estrogénicos débiles en el endometrio. Los estudios citogénicos indican que las células estromales de los pólipos endometriales contienen reordenamientos de un cromosoma (6p21) que afectan al gen *HMG1Y*, que también experimenta reordenamientos en una serie de tumores mesenquimatosos benignos.⁴²

Hiperplasia endometrial

La hiperplasia endometrial, una causa importante de hemorragia anormal, se define como una proliferación aumentada de las glándulas endometriales en relación con el estroma, que conduce a relación glándula-estroma aumentada en comparación con el endometrio proliferativo normal. La hiperplasia endometrial merece atención especial dada su *relación con el carcinoma endometrial*. Los estudios clínico-patológicos y epidemiológicos han apoyado el potencial maligno de la hiperplasia endometrial y el concepto de un continuo de lesiones glandulares proliferativas que culmina a veces en el carcinoma.⁴³ Los estudios moleculares han confirmado su relación, puesto que la hiperplasia endometrial y el carcinoma comparten alteraciones genéticas moleculares específicas.

La hiperplasia endometrial se asocia a *estimulación estrogénica prolongada del endometrio*, que se puede deber a anovulación, producción aumentada de estrógenos endógenos o administración de estrógenos exógenos. Así pues, los procesos relacionados con hiperplasia incluyen obesidad, menopausia, enfermedad de los ovarios poliquísticos (incluyendo síndrome de Stein-Leventhal), tumores de células de la granulosa del ovario funcionantes, función cortical excesiva (hiperplasia estromal cortical) y administración prolongada de sustancias estrogénicas (tratamiento de sustitución con estrógenos). Estas influencias coinciden con las postuladas en algunos carcinomas endometriales, estudiados más adelante.

Una alteración genética común hallada en un número significativo de hiperplasias y carcinomas endometriales relacionados es la *inactivación del gen supresor tumoral PTEN*.⁴⁴ El *PTEN* está localizado en el cromosoma 10q23.3 y codifica una fosfatasa específica doble capaz de inducir desfosforilación de moléculas tanto de lípidos como de proteínas. Su función principal en oncogenia, según se entiende en la actualidad, es la desfosforilación de la molécula lipídica fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP₃), que bloquea la fosforilación del AKT, un factor central en la vía reguladora del crecimiento fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K). Cuando el *PTEN* es inactivado, la fosforilación de AKT aumenta y estimula la síntesis de proteínas y la proliferación celular e inhibe la apoptosis. Se han encontrado mutaciones del gen *PTEN* en más del 20% de las hiperplasias, con y sin atipia, y en el 30-80% de los carcinomas endometriales, lo que sugiere que las alteraciones del *PTEN* ocurren en una fase relativamente precoz de la oncogenia endometrial.^{45,46} Conviene recordar que las pacientes con síndrome de Cowden, que está causado por mutaciones de la línea germinal del *PTEN*, tienen una incidencia alta de carcinoma endometrial. Aunque está claro que el *PTEN* interpreta un papel central en el desarrollo de hiperplasia y carcinoma, todavía no se conoce bien el mecanismo por el que su pérdida contribuye a la oncogenia endometrial. Se ha demostrado que la pérdida de *PTEN*, que origina activación de AKT, puede ocasionar una fosforilación del receptor de estrógenos por un mecanismo independiente del ligando (estrógenos).⁴⁷ Así pues, la

pérdida de función del *PTEN* puede activar las vías activadas normalmente por los estrógenos.

Morfología. Según las características arquitecturales y citológicas, la hiperplasia endometrial se divide en cuatro categorías principales:

La **hiperplasia simple sin atipia**, conocida también como hiperplasia quística o leve, se caracteriza por glándulas con varios tamaños y formas irregulares, con dilatación quística. Existe un aumento leve de la relación glándulas-estroma. El patrón de crecimiento epitelial y la citología son similares a los del endometrio proliferativo, aunque las mitosis no son tan prominentes (fig. 22-26A). Esas lesiones progresan rara vez al adenocarcinoma (aproximadamente el 1%) y reflejan en gran parte una respuesta a la estimulación persistente por estrógenos. La hiperplasia simple puede evolucionar a la atrofia quística cuando se suspende la estimulación con estrógenos.

La **hiperplasia simple con atipia** es poco frecuente. Desde el punto de vista arquitectural tiene el aspecto de la hiperplasia simple, pero existe atipia citológica dentro de las células epiteliales glandulares, definida por pérdida de polaridad, núcleos vesiculosos y nucléolos prominentes. En el aspecto morfológico las células se hacen redondeadas y pierden la orientación perpendicular normal respecto de la membrana basal. Además, los núcleos tienen un patrón de cromatina abierto y nucléolos llamativos. Aproximadamente el 8% de estas lesiones progresan al carcinoma.

La **hiperplasia compleja sin atipia** muestra un aumento del número y el tamaño de las glándulas endometriales, apiñamiento glandular marcado y ramificación de las glándulas. Como resultado, las glándulas se pueden apiñar «espalda contra espalda» con poco estroma intermedio y figuras mitóticas abundantes (fig. 22-26B). Sin embargo, las glándulas siguen siendo delimitadas y no confluyen, y las células epiteliales son citológicamente normales. Esta clase de lesiones muestra un 3% de progresión al carcinoma, menos que la hiperplasia simple con atipia.

La **hiperplasia compleja con atipia** muestra una superposición morfológica considerable con el adenocarcinoma endometrioide bien diferenciado (como explicaremos más abajo) y sin la histerectomía quizás no sea posible la distinción segura entre hiperplasia compleja con atipia y cáncer (figs. 22-26C y D).⁴⁸ Se ha encontrado que aproximadamente del 23 al 48% de las mujeres con un diagnóstico de hiperplasia compleja con atipia, presentan un carcinoma cuando se realiza una histerectomía poco después de la biopsia endometrial o el legrado.⁴⁹ En un estudio durante el que las mujeres con hiperplasia compleja y atipia fueron tratadas mediante progesterona sola, el 50% exhibieron enfermedad persistente, el 25% recidivaron y el 25% restante progresaron a carcinoma.⁵⁰ En la actualidad, la hiperplasia compleja con atipia se trata mediante histerectomía o, en mujeres jóvenes, mediante un ensayo de tratamiento con progesterona y seguimiento estrecho. La baja frecuencia de regresión suele obligar a extirpar el útero.

Un porcentaje de las hiperplasias endometriales resultan más difíciles de clasificar, entre ellas las lesiones complejas sin atipia celular (infrecuentes) y aquellas con diferenciación celular alterada

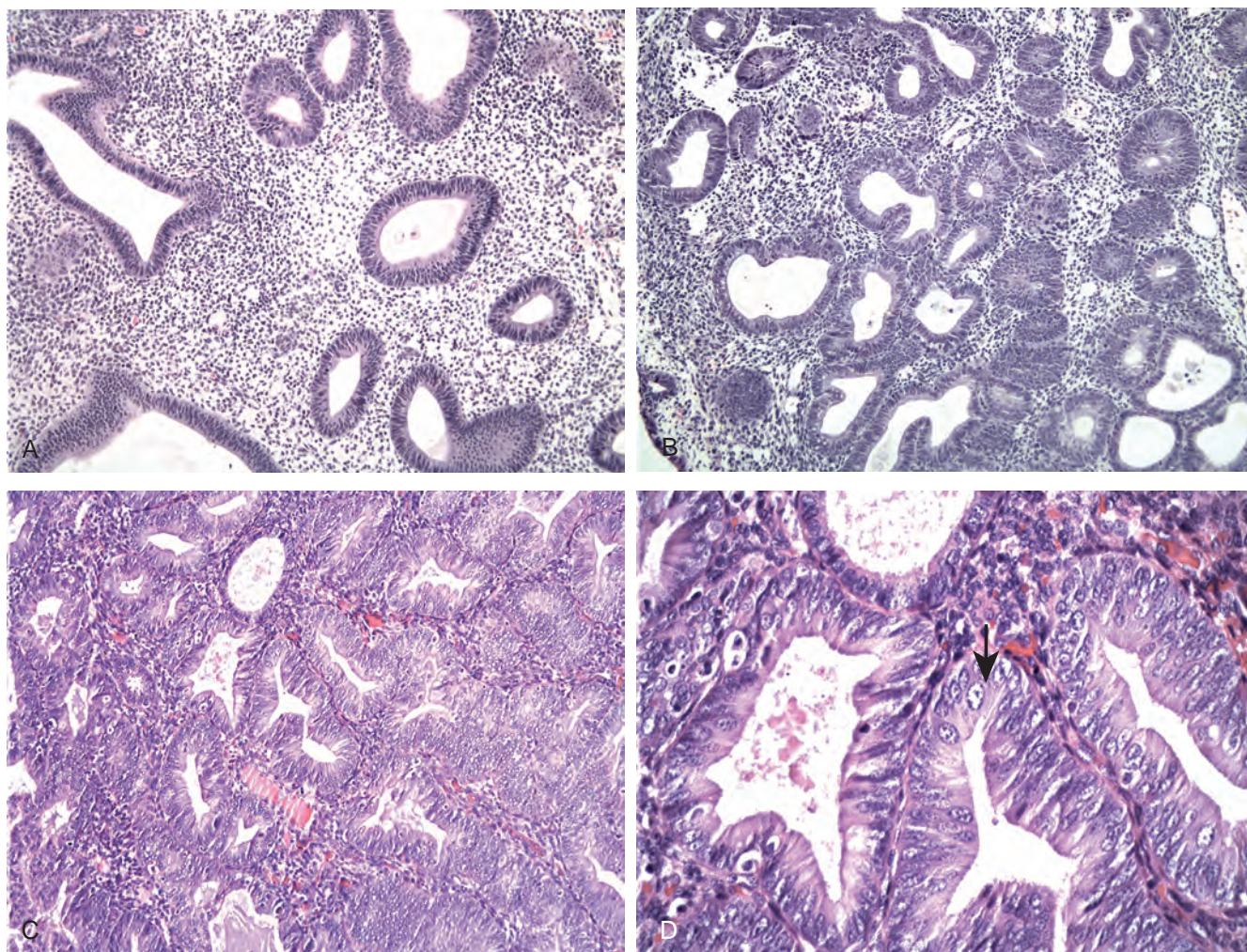


FIGURA 22-26 **A.** Hiperplasia simple sin atipia con anomalías arquitectónicas, incluyendo apiñamiento glandular leve y dilatación glandular quística. **B.** Hiperplasia compleja sin atipia que demuestra apiñamiento glandular con áreas de glándulas en contacto directo, y características citológicas similares a las del endometrio proliferativo. **C.** La hiperplasia compleja con atipia tiene características arquitecturales similares a las de la hiperplasia compleja sin atipia, pero las características citológicas han cambiado. **D.** Ampliación alta de hiperplasia compleja con atipia que muestra núcleos vesiculosos redondeados con nucléolos prominentes (flecha).

(metaplasia), como la metaplasia escamosa, de células ciliadas y mucinosa. Esta última puede deberse a alteraciones en las interacciones epitelio-estroma que inducen a las células endometriales basales hacia vías de diferenciación diferentes.⁵¹ Debido a esos matices del crecimiento y la diferenciación celulares, la interpretación de la hiperplasia endometrial puede ser altamente subjetiva y, por tanto, no es posible la clasificación precisa de todos los cambios. Cualquier evaluación de una hiperplasia sospechosa debe incluir el grado de atipia de una manera claramente comprensible por el clínico, debido a que el impacto sobre el tratamiento es grande. Para la paciente puede significar la diferencia entre un tratamiento cíclico con progesterona por un lado, y el tratamiento con dosis altas continuas de progesterona o la histerectomía (o ambas) por el otro.

Tumores malignos del endometrio

CARCINOMA DEL ENDOMETRIO

El carcinoma endometrial es el cáncer infiltrante más común del aparato genital femenino y representa el 7% de todos los cánceres infiltrantes en las mujeres, excluyendo el cáncer de piel. En otros

tiempos era mucho menos común que el cáncer de cérvix, pero la detección más temprana y la erradicación de las lesiones intraepiteliales escamosas, así como el aumento de los carcinomas endometriales en grupos de edad más jóvenes, han invertido esa relación. Ahora se detectan 39.000 cánceres endometriales nuevos por año, en comparación con 11.000 nuevos cánceres cervicales invasivos. Aunque ocurren con mucha frecuencia, los cánceres endometriales se encuentran principalmente en mujeres posmenopáusicas. Como causan hemorragia anormal (posmenopáusica), son posibles la detección precoz y la curación.

Patogenia molecular. El carcinoma del endometrio es raro en mujeres menores de 40 años. La incidencia máxima se observa en el grupo de edad comprendido entre los 55 y los 65 años. Los estudios clínico-patológicos y los análisis moleculares proporcionan soporte a la clasificación del carcinoma endometrial en dos categorías amplias, designadas como tipos I y II, según resume la tabla 22-4.⁵² Debido a su patogenia distinta, describiremos los dos tipos por separado.

Carcinomas tipo I. Este es el tipo más común y comprende más del 80% de todos los casos. La mayoría de estos tumores son bien diferenciados e imitan a las glándulas endometriales proliferativas, por lo que se conocen como *carcinomas endometrioides*. De acuerdo

TABLA 22-4 Características del carcinoma endometrial tipo I y tipo II

Características	Tipo I	Tipo II
Edad	55-65 años	65-75 años
Contexto clínico	Estrógenos sin oposición Obesidad Hipertensión Diabetes	Atrofia Constitución delgada
Morfología	Endometriode	Serosa Células claras Tumor mülleriano mixto
Precursor	Hiperplasia	Carcinoma intraepitelial endometrial
Genética molecular	<i>PTEN</i> <i>PIK3CA</i> <i>KRAS</i> <i>IMS*</i> <i>β-catenina</i> <i>p53</i>	<i>p53</i> Aneuploidia <i>PIK3CA</i>
Comportamiento	Indolente Extensión a través de los linfáticos	Agresivo Extensión intraperitoneal y linfática

*IMS, inestabilidad microsatélite.

con lo dicho más arriba, se originan típicamente en el contexto de la hiperplasia endometrial y al igual que la hiperplasia endometrial guardan relación con: 1) obesidad; 2) diabetes (la tolerancia a la glucosa es anormal en más del 60% de las pacientes); 3) hipertensión; 4) infertilidad (las mujeres que desarrollan cáncer de endometrio tienden a ser nulíparas y tienen antecedentes de irregularidades menstruales funcionales sugestivas de ciclos anovulatorios), y 5) estimulación estrogénica sin oposición. Estudios moleculares recientes han proporcionado más pruebas de que la hiperplasia endometrial es un precursor del carcinoma endometriode (fig. 22-27).⁵³

Como se ha mencionado antes, las mutaciones en el gen supresor tumoral *PTEN* han sido identificadas en el 30-80% de los carcinomas endometriales y en aproximadamente el 20% de las hiperplasias endometriales con y sin atipia. En las piezas de histerectomía que contenían hiperplasia compleja con atipia y carcinoma, se han identificado mutaciones idénticas del *PTEN* en cada componente.⁵⁴ Esas observaciones apoyan que la hiperplasia compleja con atipia es un precur-

sor del carcinoma y demuestran que las mutaciones del *PTEN* ocurren antes del desarrollo de invasión. De forma interesante, recientemente se han descrito mutaciones del gen *PIK3CA* en aproximadamente el 39% de los carcinomas endometrioides, y se han encontrado en tumores con y sin mutaciones del *PTEN*.⁵⁵ La proteína *PIK3CA* es la subunidad catalítica de la *PI3K*, una cinasa lipídica que fosforiliza la *PIP*₂ a *PIP*₃, con lo que antagoniza directamente la acción del *PTEN*. Sin embargo, en contraste con las mutaciones del *PTEN*, las del *PIK3CA* ocurren rara vez en la hiperplasia compleja con atipia, lo que sugiere que las mutaciones del *PIK3CA* interpretan un papel en la invasión.⁵⁶ Los cambios moleculares adicionales que son comunes en los carcinomas de tipo I incluyen inestabilidad de microsatélites y mutaciones en los oncogenes *KRAS* y *β-catenina*. La inestabilidad de microsatélites ocurre en alrededor del 20% de los tumores esporádicos, pero también se encuentra en tumores de mujeres pertenecientes a familias con carcinoma colorrectal hereditario no polipósico (CCRNP), como se dijo en el capítulo 17. Mientras que la inestabilidad microsatélite en los carcinomas relacionados con CCRNP está causada por mutaciones de la línea germinal, en los carcinomas endometrioides esporádicos se debe con más frecuencia a silenciamiento epigenético (a través de la hipermetilación del promotor) de uno de los genes de reparación de errores del ADN. Las mutaciones del *KRAS* se encuentran en aproximadamente el 25% de los casos y se han encontrado también, aunque con menos frecuencia, en la hiperplasia atípica compleja. Esas alteraciones genéticas moleculares en el carcinoma endometriode se encuentran rara vez o nunca en los carcinomas de tipo II. Uno de los genes alterados en ambos tipos de tumores es el *p53*. Se pueden encontrar mutaciones del *p53* en hasta el 50% de los carcinomas endometrioides peor diferenciados. No se identificaron en tumores bien diferenciados ni en las hiperplasias atípicas complejas. Así pues, se cree que las mutaciones del *p53* son un acontecimiento tardío en el carcinoma endometriode, al contrario de lo observado en el carcinoma seroso endometrial, descrito más abajo.

Morfología. A la inspección macroscópica, el carcinoma endometrial puede ser un tumor polipoide localizado o un tumor difuso que afecta a la superficie endometrial (fig. 22-28A). La extensión ocurre en general por invasión directa del miometrio con extensión eventual a las estructuras periuterinas por continuidad directa. La extensión hacia los ligamentos anchos puede crear una masa palpable. La lesión se acaba

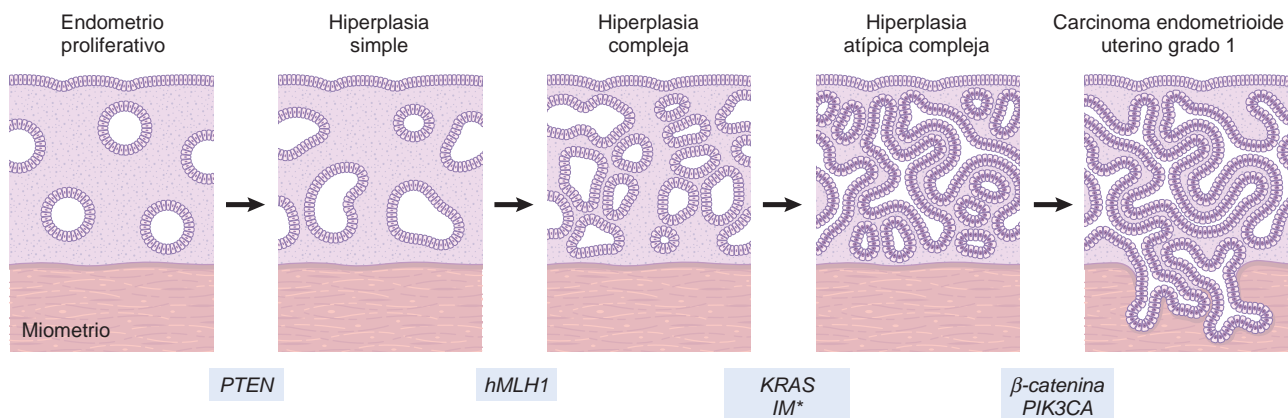


FIGURA 22-27 Dibujo esquemático que muestra el desarrollo del carcinoma endometrial tipo I originado en el contexto de la hiperplasia. Se muestran las alteraciones genéticas moleculares más comunes en el momento donde es más probable que ocurran durante la progresión de la enfermedad.

*IM, inestabilidad de microsatélites.

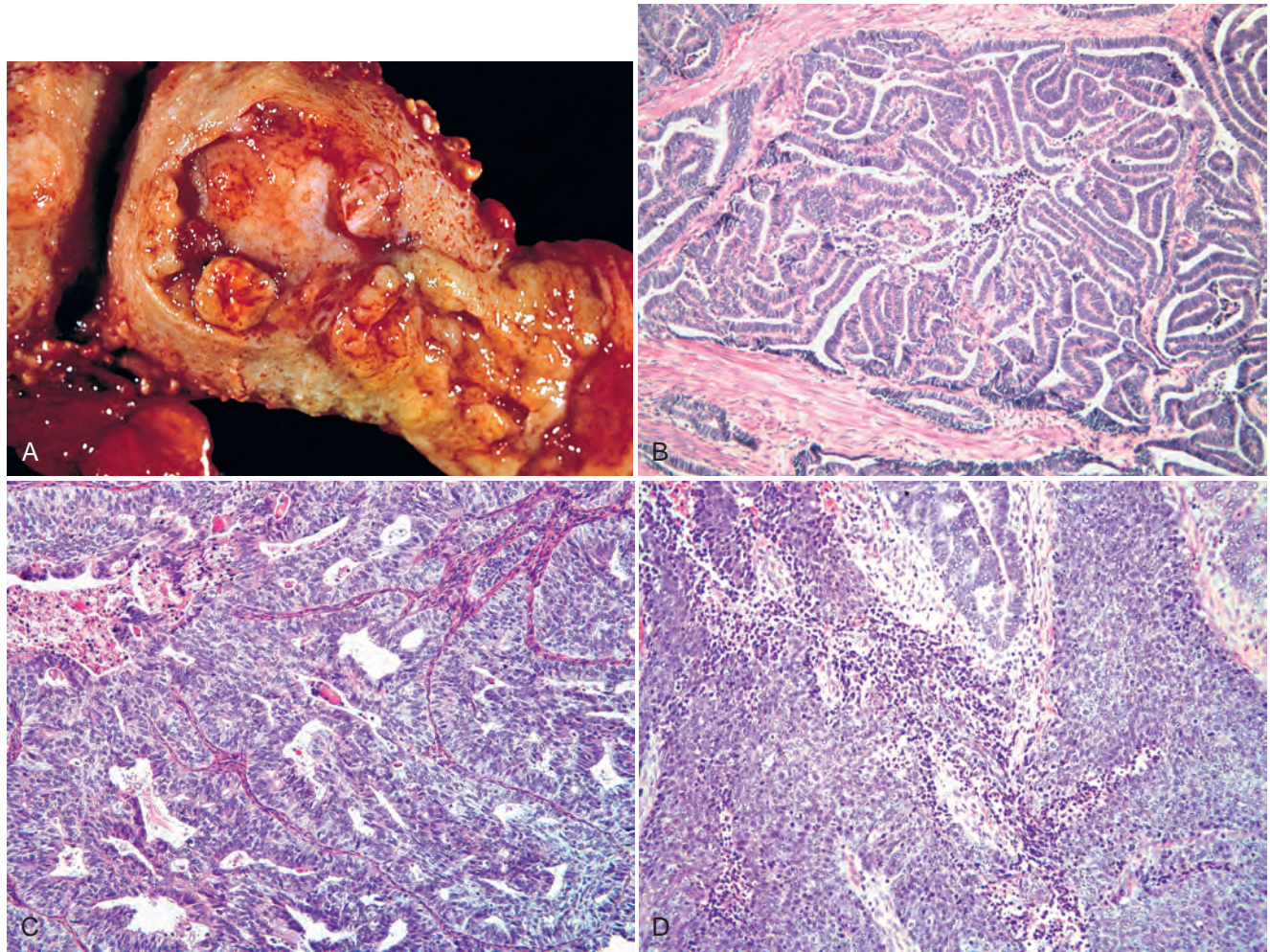


FIGURA 22-28 Carcinoma tipo I. **A.** El adenocarcinoma endometrial se presenta como una masa fungosa en el fondo del útero. **B.** Adenocarcinoma endometriode bien diferenciado (grado 1) con arquitectura glandular conservada pero carente de estroma intermedio, lo que lo diferencia de la hiperplasia. **C.** Adenocarcinoma endometriode moderadamente diferenciado (grado 2) que muestra arquitectura glandular mezclada con áreas macizas. **D.** Adenocarcinoma endometriode poco diferenciado (grado 3) con crecimiento predominantemente sólido.

diseminando a los ganglios linfáticos regionales, y en las fases tardías se pueden producir metástasis en los pulmones, el hígado, los huesos y otros órganos.

En el examen histológico, la mayoría de los carcinomas endometriales (alrededor del 85%) son **adenocarcinomas endometrioides** caracterizados por patrones glandulares que recuerdan al epitelio endometrial normal. A los tumores endometrioides se les aplica un sistema de gradación en tres grados: bien diferenciado (grado 1) (fig. 22-28B), con patrones glandulares fácilmente reconocibles, moderadamente diferenciado (grado 2) (fig. 22-28C), que muestra glándulas bien formadas mezcladas con láminas sólidas de células malignas, o poco diferenciado (grado 3) (fig. 22-28D), caracterizado por láminas sólidas de células con glándulas apenas reconocibles y mayor grado de atipia nuclear y actividad mitótica (v. más adelante).

- G1.** Adenocarcinoma bien diferenciado, menos del 5% de crecimiento sólido.
- G2.** Adenocarcinoma moderadamente diferenciado con crecimiento sólido parcial (menos del 50%).
- G3.** Adenocarcinoma poco diferenciado con crecimiento predominantemente sólido (más del 50%).

Hasta el 20% de los carcinomas endometrioides contienen focos de diferenciación escamosa. Los elementos escamosos pueden tener aspecto histológico benigno cuando se asocian al adenocarcinoma bien diferenciado. Con menos frecuencia, los carcinomas endometrioides moderadamente o poco diferenciados contienen elementos escamosos con aspecto francamente maligno. Los sistemas de clasificación actuales gradan los carcinomas según la diferenciación glandular sola, y no incluyen las áreas de diferenciación escamosa sólida de cara a la gradación.

Carcinomas de tipo II. Aparecen en general una década más tarde que los carcinomas de tipo I, y al contrario que ellos *suelen aparecer en el contexto de atrofia endometrial* (fig. 22-29). Los tumores de tipo II son por definición poco diferenciados (grado 3) y representan aproximadamente el 15% de los casos de carcinoma endometrial. El subtipo más común es el carcinoma seroso, designado así por la superposición morfológica y biológica con el carcinoma seroso ovárico. Existen subtipos histológicos menos comunes (carcinoma de células claras y tumor mülleriano mixto maligno) dentro de esa categoría, pero se conoce muy poco sobre su patogenia. La alteración más frecuente descrita hasta ahora en el carcinoma seroso

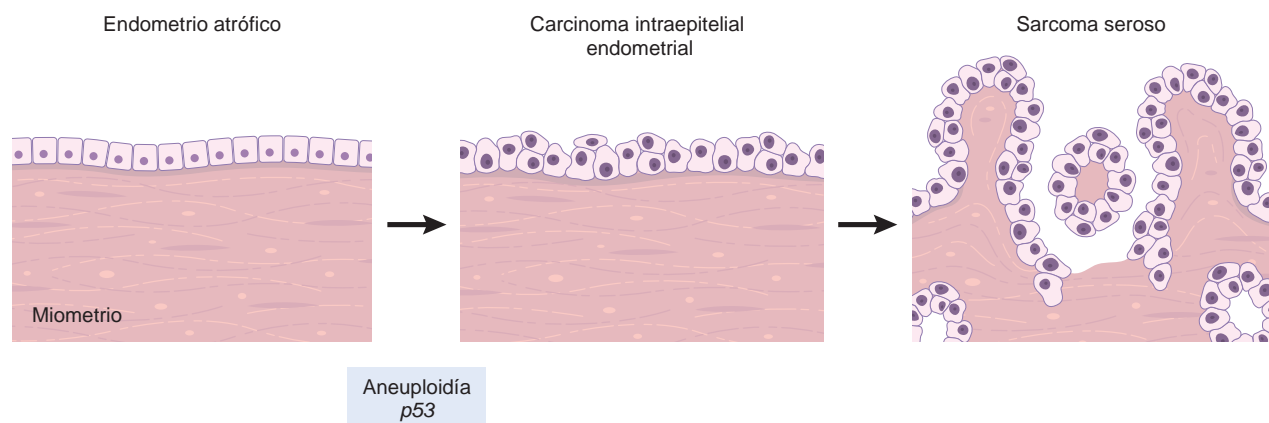


FIGURA 22-29 Representación esquemática del desarrollo del carcinoma endometrial tipo II.

endometrial es la mutación del gen supresor tumoral *p53*. Se han descrito alteraciones en otros genes, pero con una frecuencia mucho menor. Las mutaciones del *p53* están presentes en al menos el 90% de los carcinomas endometriales serosos.⁵⁷ La mayoría de las mutaciones son mutaciones de sentido erróneo que conducen a la acumulación de la proteína alterada, y esa proteína se puede detectar con inmunohistoquímica como una tinción fuerte y difusa de los núcleos de las células tumorales (fig. 22-30B y D).

El precursor del carcinoma seroso, el carcinoma intraepitelial endometrial (CIE), está constituido por células idénticas a las del carcinoma seroso, pero sin invasión identificable del estroma. Se encuentran mutaciones de *p53* en aproximadamente el 75% de esas lesiones, lo que sugiere que la *mutación del gen p53 es un acontecimiento temprano en el carcinoma seroso endometrial*. Así pues, el carcinoma seroso comienza presumiblemente como una neoplasia epitelial superficial que se extiende en las estructuras glandulares adyacentes y más tarde invade el estroma endometrial. Se cree que su pronóstico, en general peor, es consecuencia de la tendencia a experimentar exfoliación, diseminación transtubárica e implantación en las superficies peritoneales como sus equivalentes ováricos. Muchas veces se han extendido fuera del útero en el momento del diagnóstico.

Morfología. En general, los carcinomas serosos aparecen en úteros atróficos pequeños y son con frecuencia tumores voluminosos grandes o producen invasión profunda del miometrio. La lesión precursora, el carcinoma intraepitelial endometrial, está constituido por células malignas idénticas a las del carcinoma seroso, pero que permanecen contenidas en la superficie glandular sin invasión identificable del estroma (fig. 22-30A; v. fig. 22-30B). Las lesiones invasivas pueden mostrar un patrón de crecimiento papilar compuesto de células con atipia citológica marcada, que incluye relación núcleo-citoplasma alta, figuras mitóticas atípicas, heterocromatismo y nucléolos prominentes (fig. 22-30C; v. fig. 22-30D). Sin embargo, estos tumores pueden tener un patrón de crecimiento predominantemente glandular que se puede diferenciar del carcinoma endometriode por la atipia citológica marcada. Todos los carcinomas no endometrioides se clasifican como grado 3 con independencia del patrón histológico. El carcinoma seroso, a pesar de la afectación endometrial relativamente superficial, se puede asociar a

enfermedad peritoneal extensa, lo que sugiere extensión por rutas distintas de la invasión directa (p. ej., extensión tubárica o linfática).

Evolución clínica. En la actualidad no existe prueba de detección selectiva disponible para el carcinoma de endometrio. Aunque puede permanecer asintomático durante un período de tiempo, suele producir hemorragia vaginal irregular o posmenopáusica con leucorrea excesiva. El agrandamiento uterino puede faltar en las fases precoces. En último término, el diagnóstico de cáncer endometrial se debe establecer mediante biopsia o legrado y examen histológico del tejido.

Como se podría anticipar, el pronóstico depende mucho del estadio clínico de la enfermedad cuando se descubre, y de su grado y tipo histológicos. En EE. UU. la mayoría de las mujeres afectadas (alrededor del 80%) se presentan en estadio I y los carcinomas son de tipo endometriode, bien o moderadamente diferenciados. La cirugía sola o en combinación con radioterapia se asocia a una supervivencia a los 5 años alrededor del 90% en estadio I (grado 1 o 2). Esa cifra cae aproximadamente al 75% para el grado 3/estadio I y al 50% o menos para los carcinomas endometriales en estadios II y III.

Como se ha mencionado, el carcinoma seroso tiene tendencia a la extensión extrauterina (linfática o transtubárica), incluso cuando está limitado en apariencia al endometrio o al epitelio superficial. En conjunto, menos del 50% de las pacientes con esos tumores siguen vivas a los 3 años después del diagnóstico, y la cifra disminuye hasta el 35% después de los 5 años. Si la citología peritoneal y el examen histológico de los anejos son negativos, la supervivencia a los 5 años de las pacientes con enfermedad en estadio I es de aproximadamente del 80 al 85%.⁵⁸ No está clara la ventaja adicional de la radiación profiláctica o la quimioterapia para la enfermedad en estadio precoz.^{59,60}

TUMORES MÜLLERIANOS MIXTOS MALIGNOS

Los TMMM (conocidos antes como carcinosarcomas) son adenocarcinomas endometriales con cambios malignos en el estroma.⁶¹ El estroma tiende a diferenciarse en una variedad de componentes mesodérmicos malignos, entre ellos músculo, cartílago e incluso osteoide. Los componentes epiteliales y estromales proceden

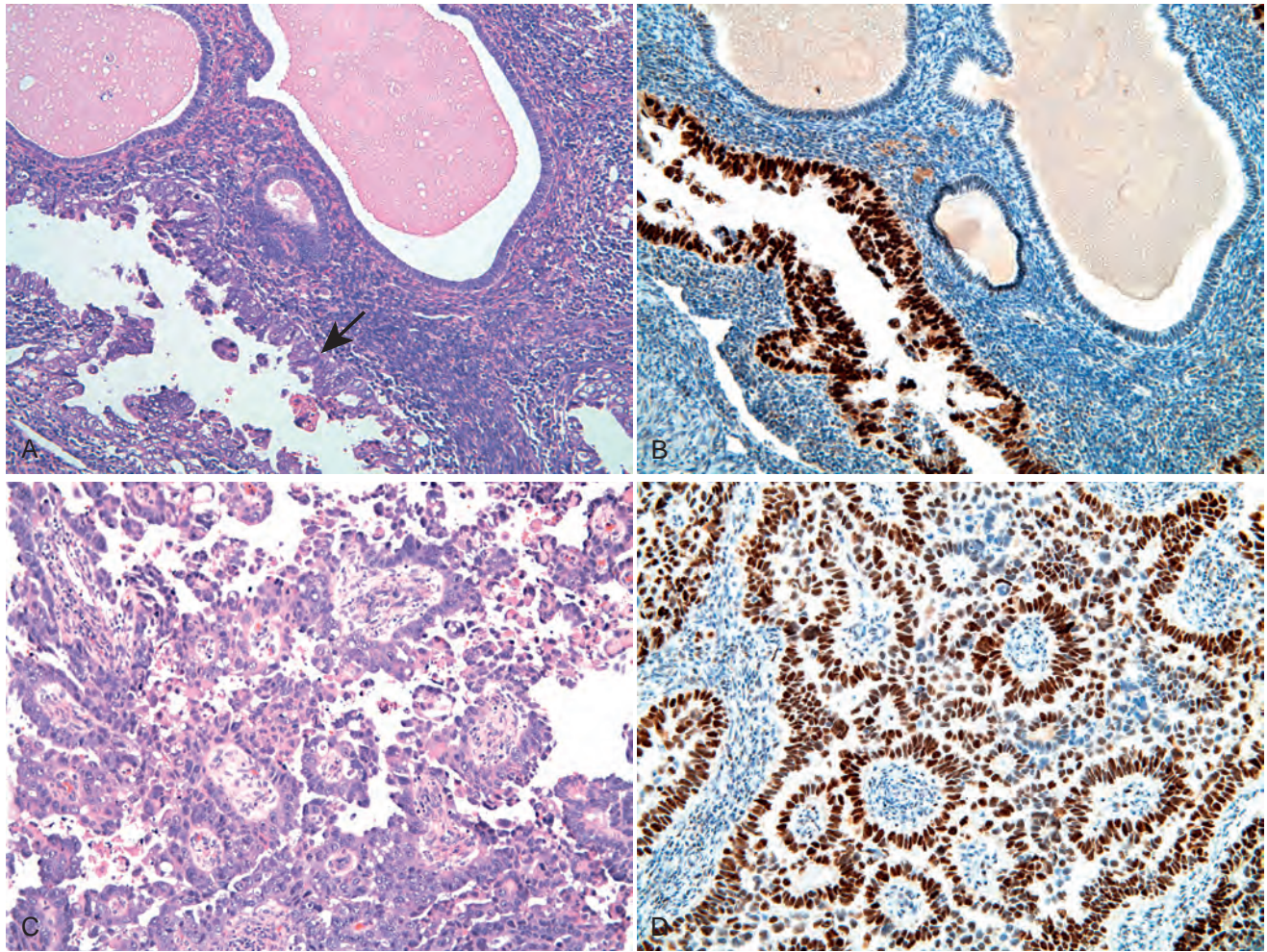


FIGURA 22-30 Carcinoma tipo II. **A.** Carcinoma intraepitelial endometrial, el precursor del carcinoma seroso; muestra células malignas (*flecha*) con características morfológicas idénticas a las del carcinoma seroso, que recubren las superficies de las glándulas endometriales sin invasión obvia del estroma. **B.** Expresión difusa fuerte de p53 detectada por inmunohistoquímica en el carcinoma intraepitelial endometrial. **C.** Carcinoma seroso del endometrio con patrón de crecimiento papilar consistente en células malignas con atipia citológica marcada que incluye relación nuclear-citoplásmica alta, figuras mitóticas atípicas e hiperchromasia. **D.** Como en la lesión previa, existe una acumulación de proteína p53 en el núcleo.

presumiblemente de la misma célula, un concepto soportado por estudios inmunohistoquímicos y moleculares.⁶² Los estudios clínico-patológicos y moleculares sugieren que la gran mayoría de esos tumores son carcinomas con diferenciación sarcomatosa. Se desconocen los mecanismos subyacentes a la transformación sarcomatosa. Los TMMM ocurren en mujeres posmenopáusicas y se presentan con hemorragia posmenopáusica.

Morfología. En el aspecto macroscópico, los TMMM son más carnosos que los adenocarcinomas, pueden ser voluminosos y polipoides y a veces sobresalen a través del orificio cervical. En cuanto a la histología, los tumores corresponden a adenocarcinoma (endometrioides, seroso o de células claras) mezclado con elementos mesenquimatosos malignos (sarcoma) (fig. 22-31A); como alternativa, el tumor puede contener dos componentes epiteliales y mesenquimatosos distintos y separados. Los componentes sarcomatosos también pueden imitar tejidos extrauterinos (p. ej.,

músculo estriado, cartilago, tejido adiposo y hueso). Las metástasis sólo suelen contener componentes epiteliales (fig. 22-31B).

La evolución de los TMMM está determinada de forma primaria por la profundidad de la invasión y el estadio. Como en los carcinomas endometriales, el pronóstico está influenciado por el grado y el tipo del adenocarcinoma y es más desfavorable con la diferenciación serosa. Esos tumores son muy malignos, con tasa de supervivencia a los 5 años del 25-30%.⁶¹

La estadificación de los tipos I y II del adenocarcinoma endometrial y los TMMM es la siguiente:

- Estadio I.** Carcinoma limitado al cuerpo del útero mismo.
- Estadio II.** El carcinoma afecta al cuerpo y el cérvix.
- Estadio III.** El carcinoma se extiende fuera del útero, pero no fuera de la pelvis verdadera.
- Estadio IV.** El carcinoma se extiende fuera de la pelvis verdadera o afecta a la mucosa de la vejiga o el recto.

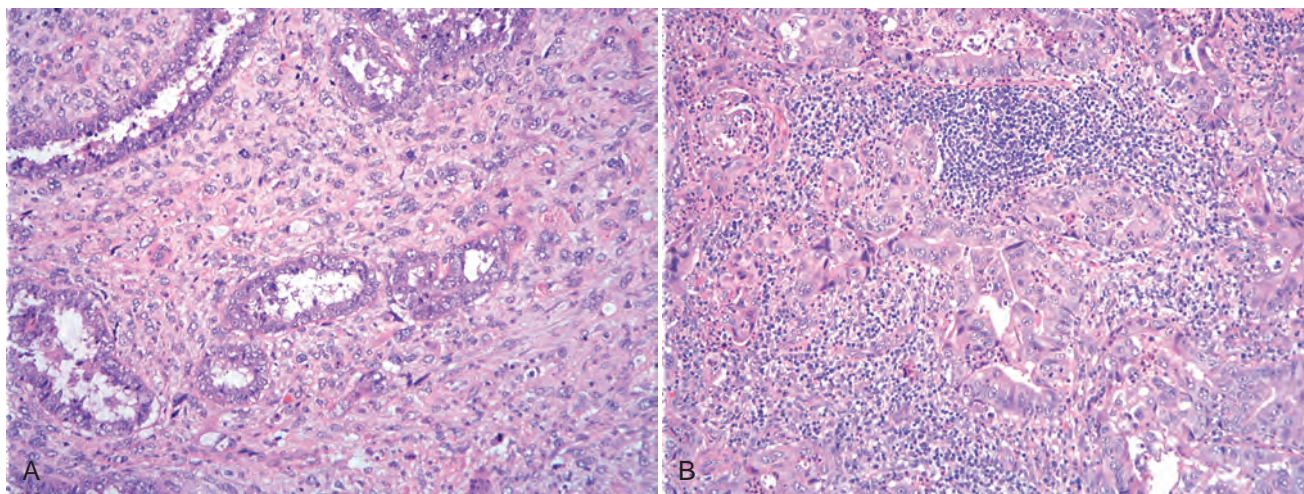


FIGURA 22-31 A. Tumor mülleriano mixto maligno (TMMM) que muestra componentes malignos epitelial y estromático. B. Metástasis en los ganglios linfáticos de un TMMM que muestra sólo el componente epitelial observado en los casos típicos.

Tumores del endometrio con diferenciación estromal

Estos tumores son relativamente raros y representan menos del 5% de los cánceres endometriales. Un grupo corresponde a neoplasias estromales asociadas a glándulas benignas (adenosarcomas). El otro grupo consiste en neoplasias estromales puras, variables desde benignas (nódulo estromal) hasta malignas (sarcoma del estroma endometrial).

ADENOSARCOMAS

Los adenosarcomas se presentan más frecuentemente como crecimientos polipoides endometriales grandes de base amplia, que se pueden prolapsar a través del orificio cervical. El diagnóstico se basa en el estroma de aspecto maligno que coexiste con glándulas endometriales benignas, pero de forma anormal. Esos tumores predominan en mujeres entre la cuarta y la quinta décadas de la vida, y son considerados en general como de malignidad baja; se producen recidivas en la cuarta parte de los casos y casi la mitad se limitan a la pelvis.⁶³ El principal dilema diagnóstico es la distinción entre esos tumores y los pólipos benignos grandes. La diferencia es importante, puesto que en los casos de adenosarcoma se realiza típicamente una ovariectomía, dada la sensibilidad de la neoplasia a los estrógenos.

TUMORES ESTROMALES

El estroma endometrial da lugar en ocasiones a neoplasias que pueden recordar a las células estromales normales. De modo similar a la mayoría de las neoplasias, pueden estar bien o mal diferenciadas. Las neoplasias estromales se dividen en dos categorías: 1) nódulos estromales benignos, y 2) sarcomas del estroma endometrial.

Morfología. El **nódulo estromal** es un agregado bien circunscrito de células estromales endometriales en el miometrio que no penetra el miometrio y tiene pocas consecuencias. El **sarcoma del estroma** corresponde a estroma

endometrial neoplásico situado entre fascículos musculares del miometrio y se distingue de los nódulos estromales por la infiltración difusa del tejido miometrial o la invasión de los canales linfáticos (conocida previamente como **miosis estromal endolinfática**).

Alrededor de la mitad de los sarcomas del estroma recidivan, con tasas de recidiva entre el 36 y más del 80% para los tumores en estadios I y III/IV, respectivamente; la recidiva no se puede predecir por el índice mitótico o el grado de atipia citológica.⁶⁴ Las metástasis a distancia pueden ocurrir décadas después del diagnóstico inicial, y la muerte por tumor metastásico se produce en alrededor del 15% de los casos. Hay una tasa de supervivencia a los 5 años del 50% como media. En el sarcoma del estroma endometrial ocurre una translocación cromosómica recurrente: t(7;17)(p15;q21). Esa translocación provoca la fusión de dos genes del grupo *polycomb*, *JAZF1* y *JJAZ1*, con producción de un transcrito de fusión con propiedades antiapoptóticas.⁶⁵ De forma interesante, incluso las células estromales endometriales normales expresan el gen de fusión, que se genera no por translocación sino por un «hilván» de los m-ARN. Así pues, parece que un gen prosupervivencia del endometrio normal se altera de alguna forma para convertirse en proneoplásico.

Tumores del miometrio

LEIOMIOMAS

Los leiomiomas uterinos (llamados comúnmente *fibromas*) quizás sean los tumores más frecuentes de las mujeres. Son neoplasias benignas de músculo liso que pueden aparecer aisladas, pero con más frecuencia tienen carácter múltiple. La mayoría de los leiomiomas contienen cariotipos normales, pero aproximadamente el 40% exhiben una anomalía cromosómica simple. Se han reconocido varios grupos citogenéticos: una translocación equilibrada entre los cromosomas 12 y 14 (es decir, t(12;14)(q14-q15;q23-q24)), trisomía 12 y reordenamientos 6p, 3q y 10q. Los reordenamientos de 12q14 y 6p que afectan a los genes *HMGIC* y *HMGIIY*, respectivamente,

han sido implicadas también en otra serie de neoplasias benignas. Ambos genes codifican factores de unión al ADN íntimamente relacionados que regulan la estructura de la cromatina.^{66,67}

Morfología. Los leiomiomas son tumores bien delimitados, definidos, redondos, firmes, de color blanco grisáceo y tamaño variable entre nódulos pequeños apenas visibles hasta tumores masivos que llenan la pelvis. Excepto en raros casos se encuentran dentro del miometrio del cuerpo uterino. Sólo rara vez afectan a los ligamentos uterinos, el segmento inferior del útero o el cérvix. Se pueden localizar dentro del miometrio (intramurales), justo debajo del endometrio (submucosos) (fig. 22-32A; v. también fig. 22-23D) o debajo de la serosa (subserosos).

Con independencia del tamaño, el patrón arremolinado característico de los haces de músculo liso al corte suele permitir la identificación fácil de estas lesiones mediante inspección macroscópica. Los tumores grandes pueden desarrollar áreas de ablandamiento con color entre pardo-amarillo y rojo (degeneración roja).

En el examen histológico, el leiomioma se compone de fascículos arremolinados de células de músculo liso que recuerdan al miometrio normal (fig. 22-32B). Usualmente las células musculares individuales son uniformes en tamaño y forma, y tienen un núcleo oval característico y prolongaciones citoplásmicas bipolares, delicadas y largas. Las figuras mitóticas son escasas. Las variantes benignas del leiomioma incluyen tumores atípicos o bizarros (simplásticos) con atipia nuclear y células gigantes, y leiomiomas celulares. Es importante recordar que ambos tipos tienen un índice mitótico bajo. Una variante extremadamente rara, el **leiomioma**

metastatizante benigno, corresponde a un tumor uterino que se extiende en los vasos y emigra a otros sitios, con más frecuencia al pulmón. Otra variante, la **leiomiomatosis peritoneal diseminada**, se presenta como múltiples nódulos pequeños sobre el peritoneo. Ambos tipos son considerados benignos a pesar de su comportamiento inusual.

Los leiomiomas del útero, aunque sean extensos, pueden permanecer asintomáticos. Los síntomas más importantes comprenden hemorragia anormal, compresión de la vejiga (frecuencia urinaria), dolor súbito si se produce interrupción del suministro sanguíneo, y fertilidad alterada. Los miomas en mujeres embarazadas aumentan la frecuencia de aborto espontáneo, mala presentación fetal, inercia uterina y hemorragia posparto. La transformación maligna (leiomiosarcoma) dentro de un leiomioma es extremadamente rara.

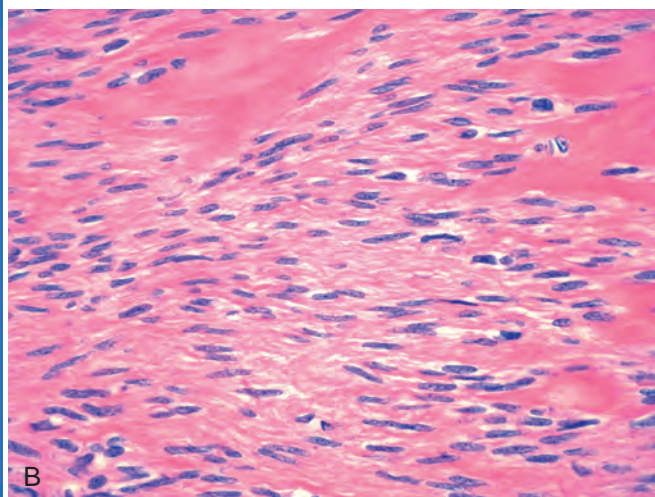
LEIOMIOSARCOMAS

Esas neoplasias malignas poco frecuentes se originan *de novo* a partir del miometrio o de las células precursoras estromales endometriales. En contraste con los leiomiomas, los leiomiosarcomas tienen cariotipos complejos, altamente variables, que con frecuencia incluyen deleciones.⁶⁸

Morfología. Los leiomiosarcomas crecen dentro del útero según dos patrones característicos: masas carnosas voluminosas que invaden la pared uterina, o masas polipoides que se proyectan en la luz uterina (fig. 22-33A). En el examen histológico contienen una amplia gama de atipias, desde



FIGURA 22-32 **A.** Leiomiomas del miometrio. El útero se ha abierto para mostrar múltiples tumores en la submucosa (que sobresalen en la cavidad endometrial), intramurales y subserosos, con lesiones que muestran un aspecto firme blanquecino al corte. **B.** Leiomioma que muestra células fusiformes bien diferenciadas y regulares de hábito muscular liso, asociadas a hialinización.



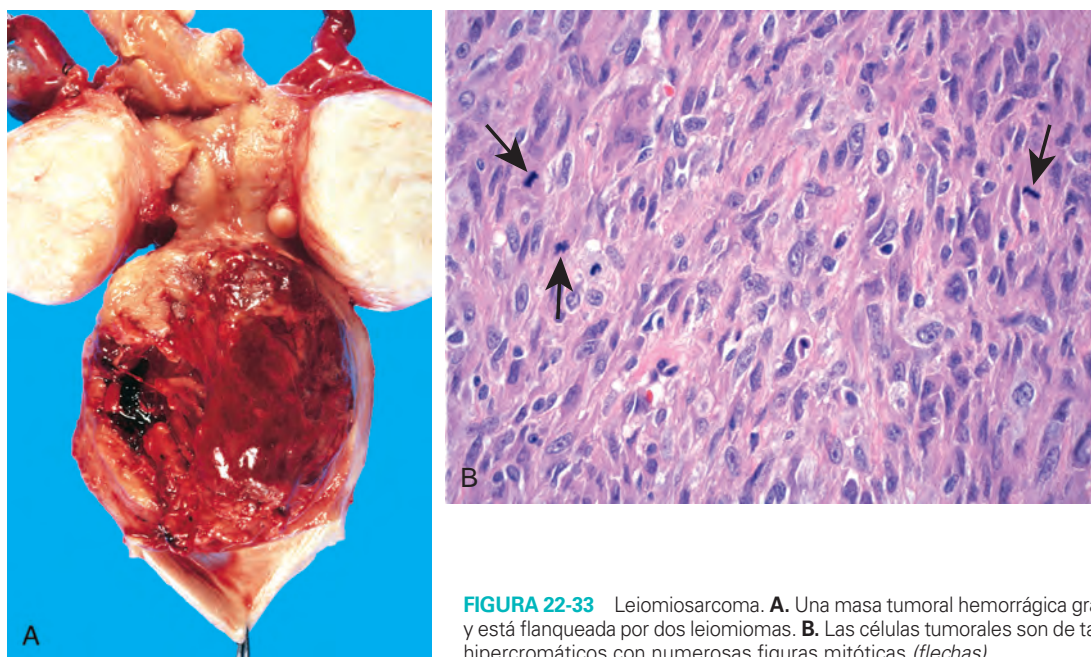


FIGURA 22-33 Leiomyosarcoma. **A.** Una masa tumoral hemorrágica grande distiende el cuerpo inferior y está flanqueada por dos leiomiomas. **B.** Las células tumorales son de tamaño irregular y tienen núcleos hiper cromáticos con numerosas figuras mitóticas (flechas).

tumores extremadamente bien diferenciados hasta lesiones pleomórficas altamente anaplásicas (fig. 22-33B). La distinción respecto a los leiomiomas se basa en la atipia nuclear, el índice mitótico y la necrosis zonal. Con pocas excepciones, la presencia de 10 o más mitosis por 10 campos de gran aumento (400x) indica malignidad, en particular si se acompaña de atipia citológica y/o necrosis. Si el tumor contiene atipia nuclear o células grandes (epitelioides), 5 mitosis por 10 campos de gran aumento (400x) son suficientes para justificar un diagnóstico de malignidad.⁶⁹ Las excepciones raras incluyen leiomiomas mitóticamente activos en mujeres jóvenes o embarazadas, pero se debe tener precaución en la interpretación de tales neoplasias como malignas. Una serie de neoplasias de músculo liso podrían ser imposibles

de clasificar, y son conocidas como tumores de músculo liso de «potencial maligno incierto».⁶⁹

Los leiomyosarcomas son igualmente comunes antes y después de la menopausia, y tienen una incidencia máxima entre los 40 y los 60 años de edad. Estos tumores tienen una notable tendencia a recurrir después de la extirpación, y más de la mitad acaban por producir metástasis a través del torrente sanguíneo hasta órganos alejados, como pulmones, huesos y encéfalo. También se produce diseminación a través de la cavidad abdominal. La supervivencia media a los 5 años oscila alrededor del 40%. Las lesiones bien diferenciadas tienen mejor pronóstico que las anaplásicas, que presentan una supervivencia a los 5 años de sólo el 10 al 15%.

TROMPAS DE FALOPIO



Los trastornos más comunes de estas estructuras son las infecciones que determinan un proceso inflamatorio, seguidas en frecuencia por el embarazo ectópico (tubárico) (v. más adelante en este capítulo) y la endometriosis.

Inflamaciones

La *salpingitis supurada* puede estar causada por cualquiera de los gérmenes piogénicos, aunque con frecuencia participa más de uno de ellos. El gonococo todavía representa más del 60% de los casos de salpingitis supurada, y las clamidias son responsables con menos frecuencia. Esas infecciones tubáricas constituyen una parte de la enfermedad inflamatoria, descrita antes en este capítulo.

La *salpingitis tuberculosa* es extremadamente rara en EE. UU. y probablemente representa no más del 1 al 2% de todos los casos de salpingitis. Resulta más frecuente, sin embargo, en regiones del mundo donde la tuberculosis es prevalente, y constituye una causa importante de infertilidad en esas zonas.

Tumores y quistes

Las lesiones primarias más comunes de las trompas de Falopio (excluyendo la endometriosis) son quistes diminutos, de 0,1 a 2 cm, translúcidos llenos de líquido seroso claro, llamados *quistes tubáricos*. Se encuentran variedades mayores cerca del extremo con fimbrias de la trompa o en los ligamentos anchos, y se conocen como

hidátides de Morgagni. Se presume que esos quistes proceden de restos del conducto de Müller y tienen poco significado.

Los tumores de la trompa de Falopio son poco frecuentes. Los tumores benignos comprenden *tumores adenomatoides* (mesoteliomas), que se desarrollan en la subserosa de la trompa o a veces en el mesosálpinx. Esos nódulos pequeños son los equivalentes exactos de los ya descritos en relación con el testículo o el epidídimo (v. capítulo 21) y tienen carácter benigno. El *adenocarcinoma* primario de las trompas de Falopio es raro, y se define como un adenocarcinoma con una masa tubárica dominante y afectación

luminal y serosa. Esos tumores son detectados por exploración pélvica, exudado anormal o hemorragia, y en ocasiones en la citología de triple toma. Alrededor de la mitad de ellos se encuentran en estadio I al hacer el diagnóstico, pero casi el 40% de las pacientes afectadas no sobreviven 5 años. Los tumores en estadios más avanzados tienen peor pronóstico.⁷⁰ El tratamiento típico se basa en protocolos de quimioterapia para el cáncer de ovario. El carcinoma oculto de la trompa de Falopio ha sido asociado recientemente a mutaciones de la línea germinal del gen *BRCA*, como veremos más adelante.⁷¹

OVARIOS



Los tipos más comunes de lesiones encontrados en el ovario comprenden quistes funcionales o benignos y tumores. Las inflamaciones intrínsecas de ovario (ovaritis) son poco frecuentes y habitualmente acompañan a la inflamación tubárica. Rara vez se produce un trastorno inflamatorio primario que afecta a los folículos ováricos (ovaritis autoinmunitaria) y se asocia a infertilidad. El ovario tiene tres compartimentos histológicos principales: 1) epitelio de superficie de origen mülleriano; 2) células germinales, y 3) células de los cordones sexuales-estromales. Cada compartimento da lugar a distintas entidades no neoplásicas y neoplásicas, según veremos más adelante.

Quistes no neoplásicos y funcionales

QUISTES FOLICULARES Y LUTEÍNICOS

Los *folículos quísticos* del ovario son tan comunes que se consideran prácticamente normales. Se originan en folículos de Graaf no rotos o en folículos rotos que se han sellado inmediatamente.

Morfología. Esos quistes suelen ser múltiples. Varían de tamaño hasta los 2 cm de diámetro, están llenos de un líquido seroso claro y se encuentran revestidos por una membrana gris brillante. En ocasiones, los quistes que superan los 2 cm (quistes foliculares) se pueden diagnosticar por palpación o ecografía y pueden causar dolor pélvico. Las células granulosa del revestimiento se pueden identificar histológicamente si la presión intraluminal no ha sido demasiado grande. Las células exteriores de la teca pueden ser llamativas por la gran cantidad de citoplasma pálido (luteinizado). Como veremos a continuación, cuando esa alteración es pronunciada (hipertecosis), se puede asociar a una producción aumentada de estrógenos y anomalías endometriales.

Los **quistes luteínicos** de granulosa (cuerpos amarillos) están presentes normalmente en el ovario. Esos quistes se encuentran tapizados por un margen de tejido amarillo brillante que contienen células granulosa luteinizadas. En ocasiones se rompen y causan una reacción peritoneal. A veces la combinación de hemorragia antigua y fibrosis puede dificultar la distinción respecto de los quistes endometriósicos.

OVARIOS POLIQUÍSTICOS E HIPERTECOSIS ESTROMAL

La *enfermedad ovárica poliquística* (EOPQ; llamada antes *síndrome de Stein-Leventhal*) afecta al 3-6% de las mujeres en edad fértil. La característica morfológica esencial consiste en numerosos folículos quísticos o quistes foliculares, frecuentemente asociados a oligomenorrea. Las mujeres con EOPQ tienen anovulación persistente, obesidad (40%), hirsutismo (50%) y, rara vez, virilismo.^{72,73}

Morfología. Los ovarios suelen ser el doble de lo normal, con una corteza externa lisa de color blanco-grisáceo, tachonada con quistes subcorticales de 0,5 a 1,5 cm de diámetro. En el examen histológico existe una corteza superficial fibrosa engrosada debajo de la cual se encuentran innumerables quistes foliculares asociados a hiperplasia de la teca folicular (hipertecosis folicular) (fig. 22-34). Los cuerpos amarillos faltan con frecuencia, pero no siempre.

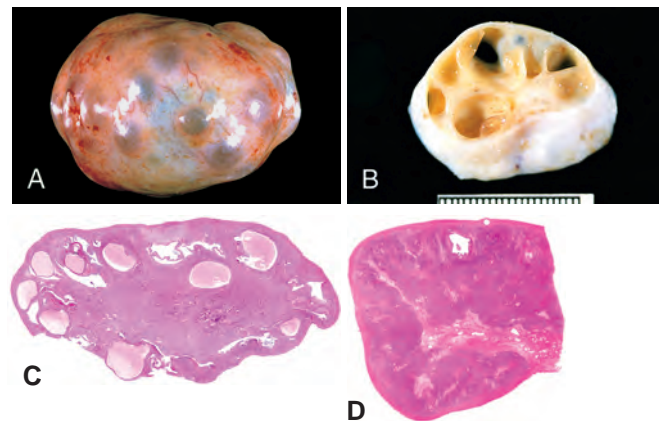


FIGURA 22-34 Enfermedad ovárica poliquística e hiperplasia estromática cortical. **A.** La corteza ovárica revela numerosos quistes claros. **B.** La sección de la corteza muestra varios folículos quísticos subcorticales. **C.** Folículos quísticos observados en la microfotografía a bajo aumento. **D.** La hiperplasia estromática cortical se manifiesta como proliferación difusa del estroma con agrandamiento simétrico del ovario.

No está claro el acontecimiento iniciador de la EOPQ. La secreción aumentada de hormona luteinizante puede estimular las células de la teca-luteínicas de los folículos para producir exceso de andrógenos (androstenediona) que se convierte en estrona. Durante años esas anomalías endocrinas fueron atribuidas a una disfunción ovárica primaria, debido a que las resecciones en cuña amplias de los ovarios restauran a veces la fertilidad. Ahora se cree que *diversas enzimas implicadas en la biosíntesis de andrógenos están mal reguladas en la EOPQ*. Estudios recientes relacionan la EOPQ, al igual que la diabetes tipo 2, con la resistencia a la insulina. El tratamiento de la resistencia a la insulina consigue en ocasiones la reanudación de la ovulación.⁷⁴

La *hipertecosis estromal*, también llamada hiperplasia estromal cortical, es un trastorno del estroma ovárico encontrado con más frecuencia en mujeres menopáusicas, pero que se puede mezclar con la EOPQ en pacientes más jóvenes. El trastorno se caracteriza por un agrandamiento uniforme del ovario (hasta 7 cm), que tiene un aspecto entre blanco y bronceado en la sección. La afectación suele ser bilateral y al microscopio muestra estroma hiper celular y luteinización de las células estromales, que son visibles como nidos definidos de células con citoplasma vacuolado. La presentación clínica y los efectos sobre el endometrio son similares a los de la EOPQ, aunque la virilización puede ser notable.⁷²

Un proceso fisiológico que imita a los síndromes anteriores es la *hiperplasia de la teca-luteínica del embarazo*. En respuesta a las hormonas del embarazo (gonadotrofinas) se producen proliferación de células tecales y expansión de la zona perifolicular. Cuando los folículos regresan, la hiperplasia de la teca-luteínica concéntrica puede parecer nodular. Ese cambio no se debe confundir con los luteomas verdaderos del embarazo (v. más adelante).

Tumores ováricos

Existen numerosos tipos de tumores ováricos que en conjunto se clasifican en las categorías benigna, intermedia (*borderline*) y maligna. Alrededor del 80% son benignos y afectan sobre todo a mujeres jóvenes entre 20 y 45 años. Los tumores de potencial maligno intermedio ocurren a edades ligeramente mayores. Los tumores malignos son más comunes en las mujeres mayores, entre 45 y 65 años. El cáncer ovárico representa el 3% de todas las neoplasias malignas en las mujeres y es la quinta causa más común de muerte por cáncer en las mujeres de EE. UU. Entre los cánceres del aparato genital femenino, la incidencia del cáncer ovárico sólo es superada por la de los carcinomas de cérvix y endometrio. Además, puesto que *la mayoría de los cánceres ováricos se detectan cuando ya se han extendido fuera del ovario, producen un número desproporcionado de muertes por cáncer del aparato genital femenino*.

Clasificación. La clasificación de los tumores ováricos ofrecida en la tabla 22-5 y la figura 22-35 es una versión simplificada de la clasificación histológica propuesta por la Organización Mundial de la Salud, que divide las neoplasias de ovario de acuerdo con el tejido de origen más probable. Ahora se cree que los tumores del ovario se originan en último término de uno de los tres componentes ováricos: 1) epitelio de superficie derivado del epitelio celómico; 2) células germinales, que emigran hasta el ovario desde el saco vitelino y son pluripotenciales, y 3) estroma de los ovarios, incluyendo los cordones sexuales, que son los precursores del aparato endocrino del ovario posnatal. También existe un grupo de tumores de difícil clasificación y finalmente se encuentran tumores secundarios o metastásicos en el ovario.

TABLA 22-5 Clasificación de la OMS de las neoplasias ováricas

TUMORES DEL EPITELIO DE SUPERFICIE (TUMOR DEL ESTROMA)

Tumores serosos
Benignos (cistoadenoma)
Intermedios (tumor intermedio seroso)
Malignos (adenocarcinoma seroso)
Tumores mucinosos, tipos similar a endocervical e intestinal
Benignos (cistoadenoma)
Tumores intermedios (tumor intermedio mucinoso)
Malignos (adenocarcinoma mucinoso)
Tumores endometrioides
Benignos (cistoadenoma)
Tumores intermedios (tumor intermedio endometriode)
Malignos (adenocarcinoma endometriode)
Tumores de células tumorales
Tumor de Brenner
Tumor de Brenner de malignidad intermedia
Tumor de Brenner maligno
Carcinoma de células transicionales (tipo no Brenner)
Epitelio (estroma)
Adenosarcoma
Tumor mülleriano mixto maligno

TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES (TUMOR DEL ESTROMA)

Tumores de la granulosa
Fibromas
Fibrotecomas
Tecomas
Tumores de células de Sertoli
Tumores de células de Leydig
Tumores de los cordones sexuales con túbulos anulares
Ginandroblastomas
Tumores de células esteroideas (lípidos)

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

Teratoma
Inmaduro
Maduro
Sólido
Quístico
Monodérmico (p. ej., estruma ovárico, carcinoide)
Disgerminoma
Tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico)
Tumores de células germinales mixtas

MALIGNOS NO ESPECIFICADOS DE OTRA FORMA

CÁNCER METASTÁSICO DESDE NEOPLASIAS PRIMARIAS NO OVÁRICAS

Colon, apéndice
Estómago
Mama

Aunque algunos de los tumores específicos tienen características distintivas y son hormonalmente activos, la mayoría son no funcionantes y tienden a producir síntomas relativamente leves hasta que alcanzan un tamaño grande. De modo habitual, los tumores malignos se han extendido fuera del ovario en el momento del diagnóstico definitivo. Algunos de esos tumores, principalmente los epiteliales, tienden a ser bilaterales. La tabla 22-6 enumera los tumores y sus subtipos. El dolor y la distensión del abdomen, los síntomas urinarios y del tracto digestivo debidos a compresión o invasión por el cáncer, y la hemorragia vaginal son los síntomas más frecuentes. Las formas benignas pueden ser por completo asintomáticas y en ocasiones se encuentran como hallazgos incidentales en la exploración abdominal o pélvica o durante la cirugía.

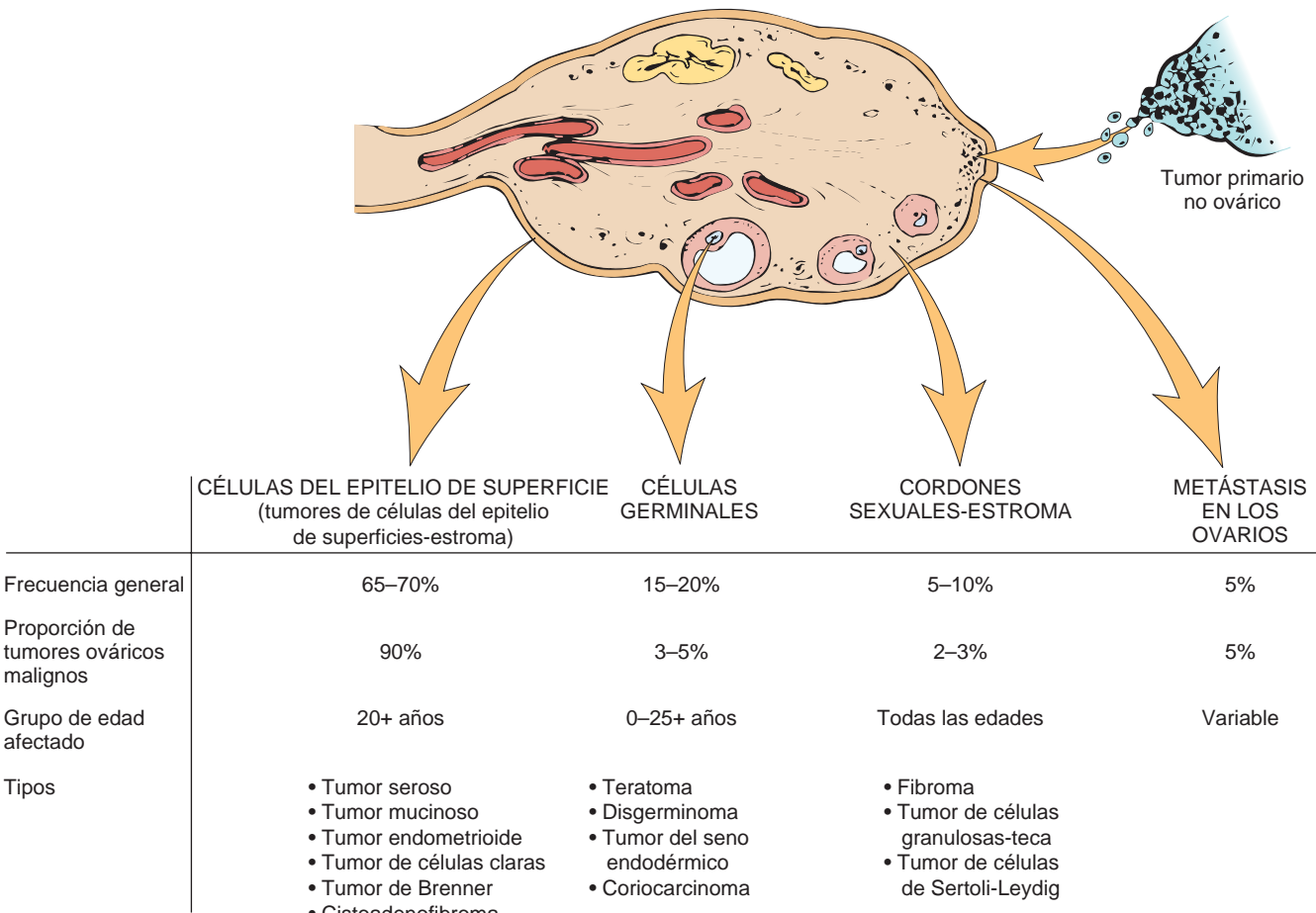


FIGURA 22-35 Origen de varias neoplasias ováricas y algunos datos sobre frecuencia y distribución por edades.

TABLA 22-6 Frecuencia de los tumores ováricos principales

Tipo	Porcentaje de tumores ováricos malignos	Porcentaje de bilaterales
Seroso		
Benigno (60%)		25
Intermedio (15%)		30
Maligno (25%)	45	65
Mucinoso		
Benigno (80%)		5
Intermedio (10%)		10
Maligno (10%)	5	<5
Carcinoma endometriode	20	40
Carcinoma indiferenciado	10	–
Carcinoma de células claras	6	40
Tumores de células de la granulosa	5	5
Teratoma		15
Benigno (96%)		
Maligno (4%)	1	Raro
Metastásico	5	>50
Otros	3	–

TUMORES DEL EPITELIO SUPERFICIAL (MÜLLERIANO)

La mayoría de las neoplasias primarias del ovario entran dentro de esta categoría. La clasificación de los tumores epiteliales del ovario se basa en la diferenciación y la extensión de la proliferación del epitelio. Existen tres tipos histológicos principales basados en la diferenciación del epitelio neoplásico: tumores serosos, mucinosos y endometrioides.⁷⁵ La extensión de la proliferación epitelial se asocia al comportamiento biológico del tumor, que es clasificado como benigno (proliferación epitelial mínima), intermedio (proliferación epitelial moderada) y maligno (proliferación epitelial marcada con invasión estromal). Los tumores benignos se subclasifican con frecuencia según sus componentes, que pueden incluir áreas quísticas (cistoadenomas), áreas quísticas y fibrosas (cistoadenofibromas) y zonas predominantemente fibrosas (adenofibromas). Los tumores intermedios y los malignos pueden tener también un componente quístico, y cuando son malignos se pueden llamar cistoadenocarcinomas. Los tumores ováricos pueden ser relativamente pequeños o crecer hasta llenar la pelvis completa antes de su detección.

En la actualidad no se conoce el origen de los tumores epiteliales ováricos. Eso se debe en gran parte a que la mayoría de esos tumores son detectados relativamente tarde, lo que dificulta la identificación de una posible lesión precursora. La teoría más ampliamente aceptada sobre el origen de los tumores epiteliales müllerianos es la transformación del epitelio celómico. Esa opinión se basa en la

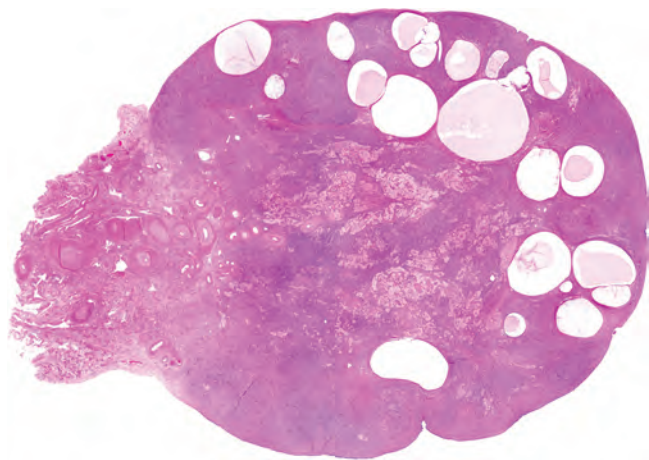


FIGURA 22-36 Quistes de inclusión corticales del ovario. Esos quistes parecen originarse en el mesotelio sobreyacente y se presume que constituyen el lugar de origen de muchas neoplasias epiteliales ováricas.

vía embriológica por la que *se forman los conductos müllerianos a partir del epitelio celómico, y evolucionan hacia los epitelios seroso (tubárico), endometriode (endometrial) y mucinoso (cervical)*, presentes en el aparato genital femenino normal. Se cree que tales tumores ocurren predominantemente en el ovario, debido a que el epitelio celómico se incorpora al ovario para formar los quistes de inclusión epiteliales (también conocidos como quistes de inclusión mesoteliales, corticales o germinales) (fig. 22-36). No se conoce el mecanismo exacto por el que se desarrollan los quistes, pero se cree que proceden de invaginaciones del epitelio superficial que posteriormente pierden su conexión con la superficie.⁷⁶ Los quistes están tapizados más frecuentemente por epitelio de tipo mesotelial o tubárico. La relación íntima de los carcinomas ováricos con el epitelio superficial ovárico o los quistes de inclusión, puede explicar el desarrollo de carcinomas extraováricos con histología similar a partir de restos epiteliales celómicos (la llamada endosalpingiosis) presentes en el mesenterio.⁷⁵ Sin embargo, ese concepto representa una simplificación claramente excesiva de la patogenia del cáncer ovárico.

Con independencia de sus orígenes específicos, los tumores epiteliales ováricos compuestos por los tipos celulares serosos, mucinosos y endometrioides son emblemáticos de la plasticidad del epitelio mülleriano, y oscilan desde claramente benignos hasta malignos.⁷⁵ Varios estudios recientes han sugerido que los carcinomas ováricos pueden ser clasificados de forma amplia en dos tipos diferentes basados en la patogenia: 1) los originados en relación con tumores de malignidad intermedia, y 2) los que nacen como carcinomas *«de novo»*. Los estudios clínico-patológicos han demostrado que los carcinomas bien diferenciados serosos, endometrioides y mucinosos contienen con frecuencia áreas de tumores intermedios del mismo tipo de células epiteliales, mientras que esa asociación se ve rara vez en el carcinoma seroso con diferenciación moderada o escasa o en los TMMM. Estudios moleculares recientes han proporcionado soporte a ese esquema de clasificación, como veremos más adelante en las secciones correspondientes.

Tumores serosos

Estas neoplasias quísticas frecuentes están tapizadas por células epiteliales altas, cilíndricas, ciliadas y no ciliadas, y aparecen llenas de líquido seroso claro. Aunque el término *seroso* describe apropiadamente el líquido del quiste, se ha convertido en sinónimo del epitelio similar al tubárico en esos tumores. Las variantes benigna, intermedia y maligna representan en conjunto alrededor del 30% de todos los tumores del ovario y algo más del 50% de los tumores epiteliales ováricos. Alrededor del 70% son benignos o intermedios y el 30% son malignos. Los carcinomas serosos representan aproximadamente el 40% de todos los cánceres de ovario y son los tumores ováricos malignos más frecuentes. Los tumores benignos e intermedios son más comunes entre los 20 y 45 años de edad. Los carcinomas serosos ocurren como media en épocas más avanzadas de la vida, aunque lo hacen un poco antes en los casos familiares.

Patogenia molecular. Se conoce poco sobre los factores de riesgo para el desarrollo de tumores benignos e intermedios. Los factores de riesgo para los tumores serosos malignos (carcinomas serosos) también son mucho menos claros que en otros tumores genitales, pero la nuliparidad, los antecedentes familiares y las mutaciones hereditarias desempeñan un papel en el desarrollo tumoral.^{71,77} Existe una frecuencia más alta de carcinoma en mujeres con paridad baja. La disgenesia gonadal de las niñas se asocia a riesgo más alto de cáncer ovárico. Las mujeres de 40 a 59 años de edad que toman anticonceptivos orales o se someten a ligadura tubárica experimentan un riesgo menor de desarrollo de cáncer ovárico.^{78,79} Los factores de riesgo más intrigantes son genéticos. Como se describe en los capítulos 7 y 23, las mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2* aumentan la susceptibilidad al cáncer ovárico.^{71,77} Las mutaciones de *BRCA1* ocurren en alrededor del 50% de las pacientes menores de 70 años de edad con cáncer ovárico. El riesgo estimado de cáncer de ovario en las mujeres portadoras de mutaciones del gen *BRCA1* o del *BRCA2* es del 20 al 60% a los 70 años.⁷⁷

Según estudios clínico-patológicos y moleculares, recientemente se ha propuesto la división del carcinoma ovárico seroso en dos grupos principales: 1) carcinoma de grado bajo (bien diferenciado), y 2) carcinoma de grado alto (moderada o pobremente diferenciado). Esa distinción se puede establecer sobre la base de la atipia nuclear y guarda relación con la supervivencia de las pacientes.⁸⁰ Algunos carcinomas de grado bajo se originan en relación con tumores intermedios serosos, mientras que la mayoría de los carcinomas de grado alto parecen nacer *«de novo»* sin una lesión precursora reconocible.⁸¹

Los estudios moleculares de los carcinomas serosos de grados bajo y alto han revelado cambios genéticos moleculares distintos en los dos tipos de carcinomas.⁸² Los tumores de grado bajo originados a partir de tumores intermedios serosos tienen mutaciones en los oncogenes *KRAS* o *BRAF*, con mutaciones raras en *p53*. En contraste, los tumores de grado alto tienen una frecuencia elevada de mutaciones en el gen *p53*, pero carecen de mutaciones en el *KRAS* o el *BRAF*. Casi todos los casos publicados de carcinomas de ovario en mujeres con mutaciones del *BRCA1* o el *BRCA2* son carcinomas serosos de grado alto y suelen presentar mutaciones del *p53*. El examen cuidadoso de esos tumores ha sugerido que un porcentaje significativo de tumores relacionados con los genes *BRCA1* y *BRCA2* se originan en el epitelio que tapiza el extremo con fimbrias de las trompas de Falopio. Esa observación ha conducido a plantear que por lo menos algunos tumores ováricos de grado alto esporádicos y los llamados carcinomas serosos peritoneales primarios pueden proceder también de la porción distal de la trompa de Falopio, un tema de investigación actual.

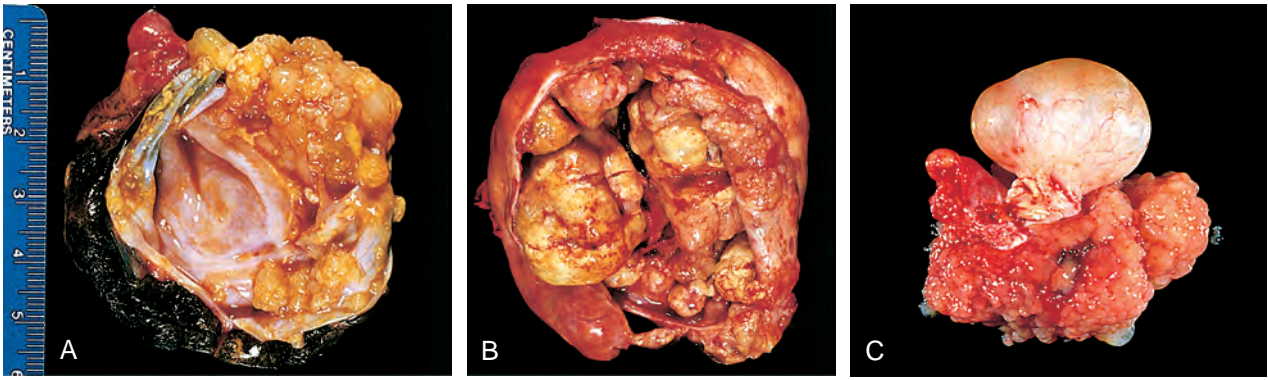


FIGURA 22-37 **A.** Tumor intermedio seroso abierto para mostrar una cavidad quística tapizada por crecimientos tumorales papilares delicados. **B.** Cistoadenocarcinoma. El quiste se ha abierto para revelar una masa tumoral voluminosa grande. **C.** Otro tumor intermedio que crece sobre la superficie ovárica (inferior).

Morfología. El tumor seroso característico se puede presentar en el examen macroscópico como una lesión quística en la que el epitelio papilar está contenido dentro de unos pocos quistes con paredes fibrosas (intraquístico) (fig. 22-37A), o como una proyección de la superficie ovárica. Los tumores benignos se presentan en los casos típicos como una pared quística lisa reluciente sin engrosamiento epitelial o con proyecciones papilares muy pequeñas. Los tumores intermedios contienen un número aumentado de proyecciones papilares (fig. 22-37C; v. fig. 22-37A). La bilateralidad es común y ocurre en el 20% de los cistoadenomas serosos

benignos, el 30% de los tumores intermedios serosos y aproximadamente el 66% de los carcinomas serosos. Una proporción significativa de tumores serosos intermedios y malignos afectan a (o se originan en) la superficie del ovario (v. fig. 22-37C). En el examen histológico los quistes están tapizados por epitelio cilíndrico, que tiene cilios abundantes en el caso de los tumores benignos (fig. 22-38A). Se pueden encontrar papilas microscópicas. Los tumores intermedios serosos exhiben una mayor complejidad de las papilas estromales, estratificación del epitelio y atipia nuclear leve, pero no se observa crecimiento infiltrante destructor en el

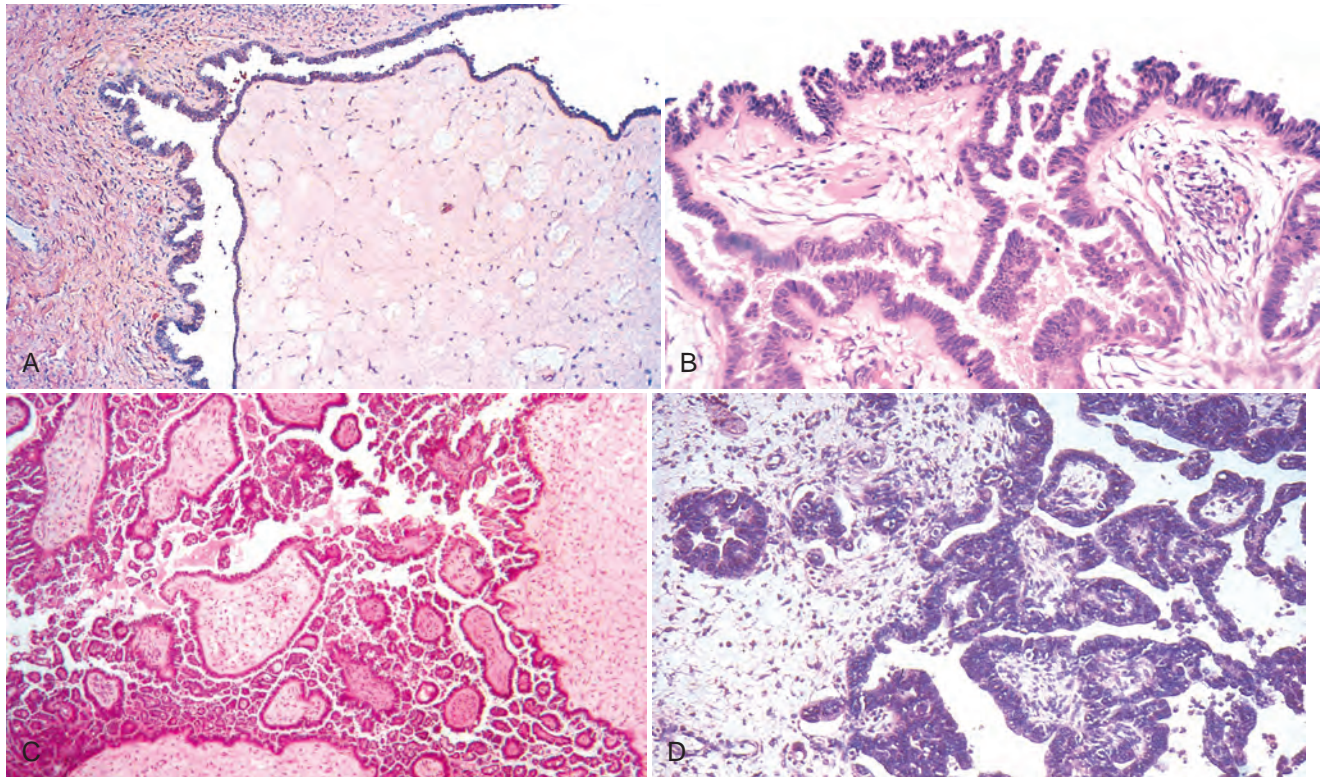
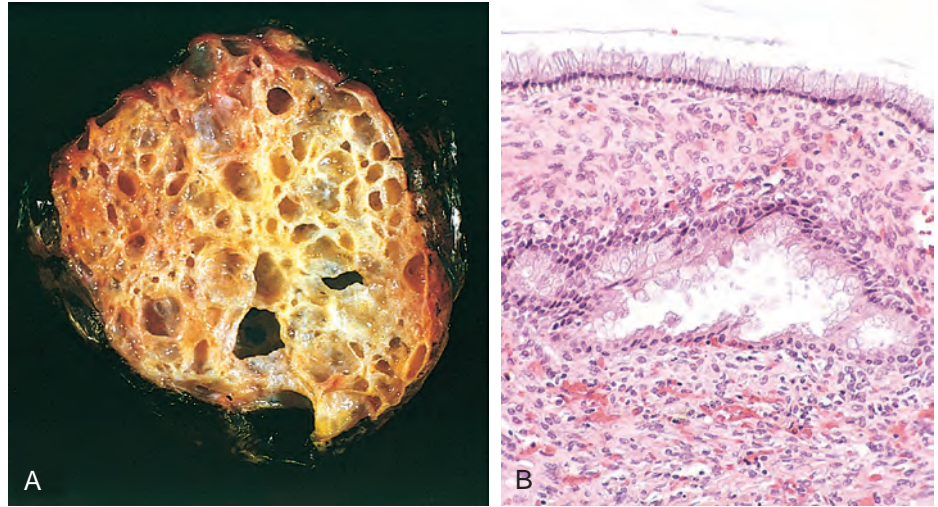


FIGURA 22-38 Cistoadenomas serosos. **A.** Cistoadenoma seroso papilar que revela papilas estromáticas con un epitelio cilíndrico. **B.** Tumor seroso intermedio que muestra complejidad arquitectural aumentada y estratificación de las células epiteliales. **C.** El crecimiento micropapilar complejo define un carcinoma seroso «micropapilar» de grado bajo. **D.** Cistoadenocarcinoma seroso papilar del ovario con invasión del estroma subyacente.

FIGURA 22-39 **A.** Cistoadenoma mucinoso con aspecto multiquistico y tabiques delicados. Obsérvese la presencia de mucina reluciente dentro de los quistes. **B.** Tapizado de células cilíndricas de cistoadenoma mucoso.



intermedios y malignos forman glándulas complejas en el estroma, resulta más difícil demostrar una invasión estromal clara, que se establece con facilidad en los tumores serosos. Algunos autores describen una categoría de carcinomas mucinosos «no invasivos» (carcinomas intraepiteliales) para unos tumores con atipia epitelial marcada sin alteraciones estromales obvias.⁸⁶ Las tasas aproximadas de supervivencia a los 10 años para los «carcinomas intraepiteliales» no invasivos fase I y para los tumores malignos francamente invasivos superan el 95 y el 90%, respectivamente.⁸⁷ Los carcinomas mucinosos que tienen extensión extraovárica suelen causar la muerte, pero como se ha dicho previamente, esos tumores son infrecuentes.

Una entidad clínica conocida como *seudomixoma peritoneal* se define por una ascitis mucinosa extensa, implantes epiteliales quísticos en las superficies peritoneales, adherencias y con frecuencia tumor mucinoso que afecta a los ovarios (fig. 22-40). El pseudomixoma peritoneal, si es extenso, puede causar una obstrucción intestinal

y la muerte. Desde el punto de vista histórico se pensó que muchos casos de pseudomixoma peritoneal en mujeres se debían a neoplasias mucinosas ováricas primarias. Sin embargo, datos recientes sugieren la presencia en la mayoría de los casos de un tumor mucinoso primario extraovárico (usualmente apendicular) con extensión secundaria ovárica y peritoneal (v. capítulo 17).⁸⁸ Como la mayoría de los tumores ováricos mucinosos primarios son unilaterales, la presentación bilateral de los tumores mucinosos requiere siempre exclusión de un origen no ovárico.

Tumores endometrioides

Los tumores endometrioides benignos, llamados *adenofibromas endometrioides*, y los tumores endometrioides intermedios son inusuales. Sin embargo, los *carcinomas endometrioides* representan aproximadamente el 20% de todos los cánceres ováricos. Los tumores endometrioides se distinguen de los tumores serosos y mucinosos por la presencia de glándulas tubulares que muestran semejanza estrecha con el endometrio benigno o maligno. Los carcinomas endometrioides pueden aparecer en el contexto de la endometriosis y se asocian en ocasiones áreas de tumor intermedio. Aunque esos tumores son menos frecuentes que los serosos y los mucinosos, se sabe más sobre las alteraciones genéticas moleculares relacionadas con su desarrollo. Eso se debe al diseño reciente de modelos murinos que imitan íntimamente a la enfermedad humana, y a la superposición de la genética molecular con la de los carcinomas endometrioides del endometrio. De hecho, un 15-30% de los carcinomas endometrioides ováricos se acompañan de carcinoma del endometrio, y el pronóstico relativamente bueno de tales casos sugiere que los dos tumores se pueden originar de forma independiente en vez de por extensión metastásica de uno en el otro.⁸⁹

Patogenia. Alrededor del 15 al 20% de los casos de carcinoma endometriode coexisten con endometriosis, aunque también es posible el origen directamente desde el epitelio superficial ovárico. Las mujeres con endometriosis asociada suelen ser alrededor de una década más jóvenes que aquellas con carcinoma endometriode no asociado a endometriosis. Los estudios moleculares han encontrado mutaciones relativamente frecuentes en el *gen supresor tumoral PTEN* y los *oncogenes KRAS* y *b-catenina*, así como *inestabilidad de microsatélites*.⁹⁰ De forma similar a los carcinomas endometrioides del endometrio, las mutaciones de *p53* son comunes en los tumores poco diferenciados.

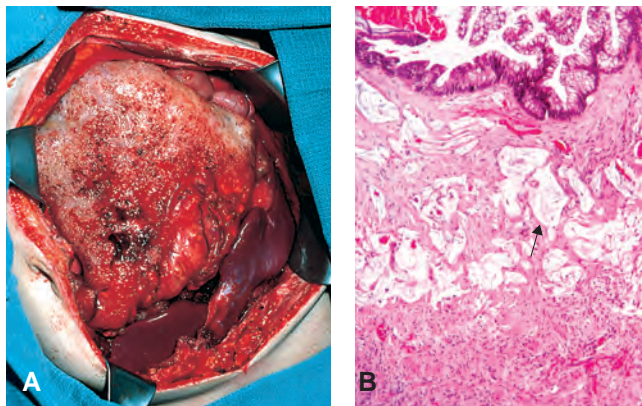


FIGURA 22-40 **A.** Seudomixoma peritoneal visto en la laparotomía que revela sobrecrecimiento masivo de un tumor metastásico gelatinoso procedente del apéndice. **B.** Histología de implantes peritoneales de un tumor apendicular que muestra epitelio productor de mucina y mucina libre (flecha). (A, por cortesía del Dr. Paul H. Sugarbaker, Washington Hospital Cancer Center, Washington, DC.)

De forma interesante, en los carcinomas endometrioides asociados a endometriosis se han detectado mutaciones del gen *PTEN* idénticas tanto en el carcinoma como en la endometriosis, lo que sugiere que las mutaciones de *PTEN* pueden preceder al desarrollo de malignidad.⁹¹

Morfología. En el aspecto macroscópico, los carcinomas endometrioides se presentan como una combinación de áreas sólidas y quísticas, similar a la de otros cistoadenocarcinomas. El 40% afecta a ambos ovarios y tal bilateralidad implica usualmente, aunque no siempre, extensión extragenital de la neoplasia. Existen tumores de grado bajo que revelan patrones glandulares muy similares a los de origen endometrial. La tasa de supervivencia a los 5 años para las pacientes con tumores en estadio I es de aproximadamente el 75%.

Adenocarcinoma de células claras

Los tumores de células claras benignos e intermedios son muy raros y los carcinomas de células claras son poco frecuentes. Se caracterizan por células epiteliales grandes con citoplasma claro abundante, similar al endometrio gestacional hipersecretor. Debido a que esos tumores ocurren a veces en asociación con endometriosis o carcinoma endometrioide del ovario y recuerdan al carcinoma de células claras del endometrio, ahora se considera que tienen un origen mülleriano y son variantes del adenocarcinoma endometrioide.⁷⁵ En la actualidad se conoce poco sobre las alteraciones moleculares que subyacen a la patogenia de esos tumores. Los tumores de células claras del ovario pueden ser predominantemente sólidos o quísticos. En la neoplasia sólida, las células claras se disponen en láminas o túbulos. En la variedad quística, las células neoplásicas tapizan los espacios. La tasa de supervivencia a los 5 años es de aproximadamente el 65% cuando los tumores se limitan a los ovarios; sin embargo, esos tumores tienden a ser agresivos y cuando se diseminan a zonas extraováricas es excepcional la supervivencia a los 5 años.

Cistoadenofibroma

Los cistoadenofibromas son variantes en las que existe proliferación más pronunciada del estroma fibroso que subyace al epitelio de

revestimiento cilíndrico. Esos tumores benignos suelen ser pequeños y multiloculares, y tienen prolongaciones papilares simples que no llegan a ser tan extensas y ramificadas como las del cistoadenoma ordinario. Pueden estar compuestos de epitelio mucinoso, seroso, endometrioide y transicional (tumor de Brenner). Existen lesiones intermedias con atipia celular y en raras ocasiones se encuentran tumores con carcinoma focal, pero la diseminación metastásica de cualquiera de ellos es extremadamente infrecuente.

Tumor de Brenner

Los tumores de Brenner se clasifican como *adenofibromas cuyo componente epitelial corresponde a nidos de células epiteliales de tipo transicional, que recuerdan al revestimiento de la vejiga urinaria*. Con menos frecuencia, los nidos contienen microquistes o espacios glandulares tapizados por células cilíndricas secretoras de mucina.

Morfología. Esas neoplasias pueden ser sólidas o quísticas, suelen ser unilaterales (aproximadamente el 90%), y varían de tamaño desde lesiones menores de 1 cm de diámetro hasta tumores masivos que alcanzan los 20 o 30 cm (fig. 22-41A). El estroma fibroso, que recuerda al del ovario normal, presenta nidos bien delimitados de células epiteliales que recuerdan al epitelio del tracto urinario, muchas veces con glándulas mucinosas en su centro (fig. 22-41B). Con poca frecuencia, el estroma se compone de fibroblastos algo rechonchos que recuerdan a las células de la teca; tales neoplasias pueden tener actividad hormonal. La mayoría de los tumores de Brenner son benignos, pero se han descrito equivalentes intermedios (tumor de Brenner proliferativo) y malignos.

Varios informes han resaltado la ocurrencia de tumores ováricos compuestos en parte o totalmente de epitelio neoplásico similar al carcinoma transicional de la vejiga, pero sin un componente de Brenner coexistente. Aunque muchas veces se han llamado *carcinomas de células transicionales*, esos tumores se ven con frecuencia asociados a carcinomas convencionales serosos o endometrioides, y probablemente representan patrones de diferenciación alterada de las células tumorales.

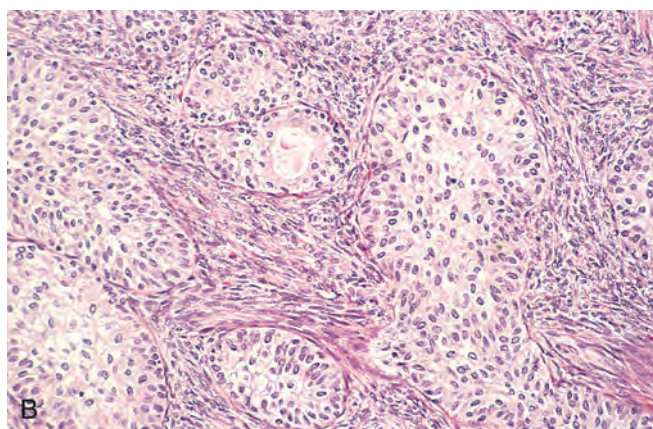


FIGURA 22-41 A. Tumor de Brenner (*derecha*) asociado a un teratoma quístico benigno (*izquierda*). B. Detalle histológico de nidos epiteliales característicos dentro del estroma ovárico. (Por cortesía del Dr. M. Nucci, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Comportamiento clínico, detección y prevención de los tumores epiteliales superficiales

Todos los carcinomas epiteliales ováricos producen manifestaciones clínicas similares, con más frecuencia dolor abdominal bajo y abombamiento abdominal. Pueden aparecer molestias digestivas, frecuencia urinaria, disuria, presión pélvica y otros muchos síntomas. Las lesiones benignas se resecan y curan con facilidad. Las formas malignas tienden a causar debilidad progresiva, pérdida de peso y caquexia característica de todas las neoplasias malignas. Si los carcinomas se extienden a través de la cápsula del tumor para sembrar la cavidad peritoneal, la ascitis masiva es común. De forma característica, el líquido ascítico está lleno de células tumorales exfoliadas diagnósticas. El patrón de extensión peritoneal es distintivo: todas las superficies serosas experimentan una siembra difusa con nódulos tumorales de 0,1 a 0,5 cm. Esos implantes superficiales invaden rara vez la profundidad del parénquima subyacente. Los ganglios regionales se afectan con frecuencia y se pueden encontrar metástasis en el hígado, los pulmones, el tubo digestivo y otros lugares. Las metástasis a través de la línea media hasta el ovario opuesto se descubren en alrededor de la mitad de los casos al hacer la laparotomía, y anuncia un curso con deterioro progresivo hasta la muerte en cuestión de pocos meses o años.

Como los carcinomas ováricos no se diagnostican con frecuencia hasta que son grandes o se originan en la superficie ovárica desde donde se extienden con facilidad a la pelvis, muchas pacientes presentan lesiones no limitadas al ovario cuando son vistas por primera vez. Esta quizás sea la principal razón que explica las *malas tasas de supervivencia a los 5 años y los 10 años relativamente* de esas pacientes, comparadas con las tasas halladas en el carcinoma cervical y endometrial. Por esas razones, tanto el diagnóstico precoz como la prevención adquieren prioridad máxima. Se están buscando con interés marcadores bioquímicos específicos para antígenos tumorales o productos tumorales en el plasma de esas pacientes. Uno de esos marcadores, conocido como CA-125, es una glucoproteína de peso molecular alto presente en el suero de más del 80% de las pacientes con carcinomas serosos y endometrioides. Aunque ese marcador se usa con frecuencia para vigilar la progresión de la enfermedad después del diagnóstico, no se ha demostrado que sea un marcador fiable debido a que la elevación del CA-125 puede ocurrir en casos de irritación inespecífica del peritoneo (p. ej., endometriosis, inflamación).⁹² Los biomarcadores identificados recientemente como la osteopontina, que se expresa en una concentración significativamente más alta en las pacientes con cáncer ovárico, pueden mejorar la detección precoz.⁹³ Otros intentos para diferenciar entre pacientes con cáncer e individuos no afectados se basan en patrones de proteínas circulantes generados por análisis de espectrometría de masa de los sueros de las pacientes.⁹⁴ Esas y otras estrategias pueden crear en el futuro un método no invasivo más rentable para la detección selectiva del cáncer de ovario.

La prevención del cáncer de ovario sigue siendo un objetivo esquivo, pero tanto la ligadura de las trompas de Falopio como los anticonceptivos orales se asocian a reducciones significativas del riesgo relativo. El uso de anticonceptivos a largo plazo ha reducido el riesgo a la mitad en las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de ovario.⁷⁸ La ligadura tubárica reduce el riesgo en más de la mitad y puede ser eficaz en subgrupos de mujeres con mutaciones del gen *BRCA* y antecedentes familiares de cáncer de ovario.^{77,79,95} Los programas de detección selectiva basados en la identificación de mujeres en riesgo (positivas para mutaciones del *BRCA*) y uso de la ovariectomía profiláctica son actualmente estándar, pero todavía se desconoce el impacto a largo plazo de esas estrategias sobre las tasas de mortalidad por cáncer de ovario.

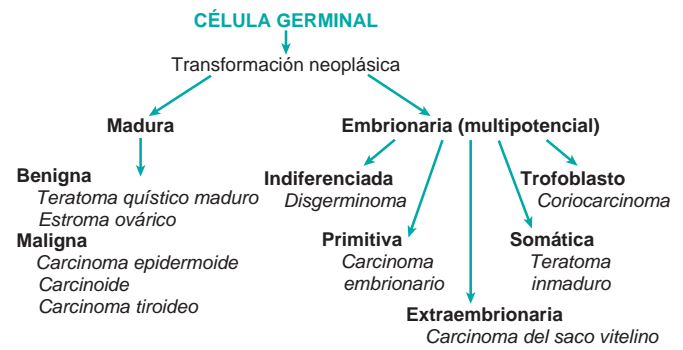


FIGURA 22-42 Histogénesis e interrelaciones de los tumores procedentes de las células germinales.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

Los tumores de células germinales constituyen del 15 al 20% de todos los tumores ováricos.⁷⁵ La mayoría son teratomas quísticos benignos, pero el resto, que se encuentran principalmente en niñas y mujeres jóvenes, tienen una incidencia más alta de comportamiento maligno y plantean problemas respecto al diagnóstico histológico y el tratamiento. Muestran una semejanza notable con los tumores de células germinales en el testículo masculino (v. capítulo 21) y aparecen de una manera similar (fig. 22-42).

Teratomas

Los teratomas se dividen en tres categorías: 1) maduros (benignos); 2) inmaduros (malignos), y 3) monodérmicos o altamente especializados.

Teratomas maduros (benignos). La mayoría de los teratomas benignos son quísticos y en el lenguaje clínico se suelen llamar *quistes dermoides*. Los teratomas quísticos afectan principalmente a mujeres jóvenes durante los años fértiles activos.⁷⁵ Se pueden descubrir de forma incidental, pero en ocasiones se asocian a síndromes paraneoplásicos clínicamente importantes, como la encefalitis límbica inflamatoria que puede remitir al extirpar el tumor.

Morfología. Los teratomas benignos son bilaterales en el 10-15% de los casos. De forma característica aparecen como quistes uniloculares que contienen pelos y material sebáceo caseoso (fig. 22-43). Al corte se reconoce una pared fina tapizada por una epidermis arrugada, blanco-grisácea, opaca. Desde esa epidermis sobresalen con frecuencia tallos pilosos. Dentro de la pared es frecuente encontrar estructuras dentales y áreas de calcificación.

En el examen histológico la pared quística está compuesta de epitelio escamoso estratificado con glándulas sebáceas subyacentes, tallos capilares y otras estructuras anexas cutáneas (fig. 22-44). En la mayoría de los casos se pueden identificar estructuras de otras capas germinales, como cartilago, hueso, tejido tiroideo y tejidos neurales. Los quistes dermoides están incorporados a veces dentro de la pared de un cistoadenoma mucinoso. **Alrededor del 1% de los dermoides experimentan transformación maligna (p. ej., carcinoma tiroideo, melanoma y más frecuentemente carcinoma epidermoide).**

En casos raros un teratoma benigno es macizo y está compuesto por completo de colecciones heterogéneas con

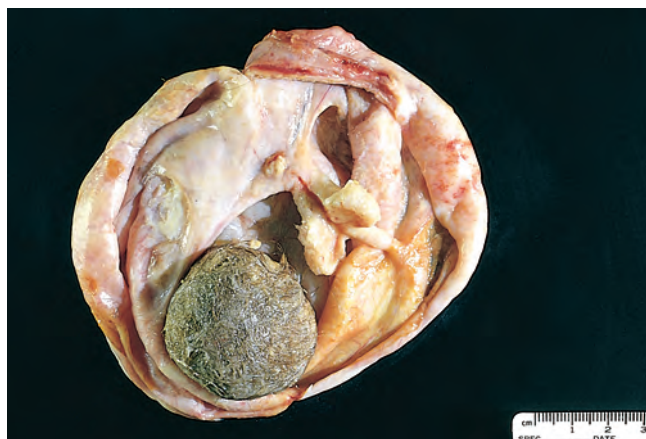


FIGURA 22-43 Teratoma quístico maduro abierto (quiste dermoide) del ovario. Se aprecian pelo (abajo) y una mezcla de tejidos.

aspecto benigno de tejidos y estructuras organizadas, procedentes de las tres capas germinales. Esos tumores tienen presumiblemente el mismo origen histogénico que los quistes dermoides, pero carecen de diferenciación preponderante en derivados ectodérmicos. Esas neoplasias pueden ser difíciles de diferenciar en la inspección macroscópica, de los teratomas inmaduros malignos.

El origen de los teratomas ha sido un tema fascinante durante siglos. Algunas creencias comunes los atribuían a brujas, pesadillas o adulterio con el demonio. El cariotipo de casi todos los teratomas ováricos benignos es 46,XX. De acuerdo con los resultados de las técnicas de bandeo cromosómico y la distribución de las variantes electroforéticas de las enzimas en células normales y de teratomas, se ha sugerido que los tumores se originan en el óvulo después de la primera división meiótica.⁹⁶ También se han propuesto otros orígenes.⁹⁷

Teratomas monodérmicos o especializados. Los teratomas especializados forman un grupo notable de tumores raros, *los más comunes de los cuales son el estroma ovárico y el carcinoide*. Son siempre unilaterales, aunque es posible la presencia de un teratoma contralateral. El estroma ovárico se compone por completo de tejido tiroideo maduro. De forma interesante, esas neoplasias tiroideas

pueden ser hiperfuncionantes y causar hipertiroidismo. El carcinoide de ovárico, que probablemente procede del epitelio intestinal en un teratoma, también puede ser funcionante y particularmente grande (>7 cm), y producir 5-hidroxitriptamina y síndrome carcinoide. El carcinoide ovárico primario se puede diferenciar del carcinoide intestinal metastásico, que es prácticamente siempre bilateral. Todavía más raro es el estroma carcinoide, una combinación de estroma ovárico y carcinoide en el mismo ovario. Sólo alrededor del 2% de los carcinoides producen metástasis.

Teratomas malignos inmaduros. Son tumores raros que se diferencian de los teratomas benignos porque los tejidos componentes recuerdan al tejido embrionario y fetal inmaduro. El tumor se encuentra sobre todo en adolescentes prepuberales y mujeres jóvenes, con una edad media de 18 años.⁹⁸

Morfología. Los tumores son voluminosos y tienen una superficie externa lisa. Al corte presentan una estructura maciza (o predominantemente maciza). Existen áreas de necrosis y hemorragia. Pueden existir pelos, material sebáceo, cartilago, hueso y calcificación. El examen microscópico revela cantidades variables de neuroepitelio inmaduro, cartilago, hueso, músculo y otros. Un riesgo importante para extensión extraovárica subsiguiente es el grado histológico del tumor (I a III), que se basa en la proporción de tejido con neuroepitelio inmaduro (fig. 22-45).

Los teratomas inmaduros crecen con rapidez, penetran con frecuencia la cápsula y experimentan extensión local o a distancia. Los tumores en estadio I, sin embargo, en particular aquellos con histología de grado bajo (grado 1), tienen un pronóstico excelente. Los tumores de grado alto confinados al ovario son tratados en general con quimioterapia profiláctica. La mayoría de las recidivas ocurren durante los dos primeros años y la ausencia de enfermedad después de ese período conlleva una probabilidad excelente de curación.

Disgerminoma

El disgerminoma se debe considerar un *equivalente ovárico del seminoma de testículo*. De modo similar al seminoma, se compone de células vesiculosas grandes con citoplasma claro, límites celulares

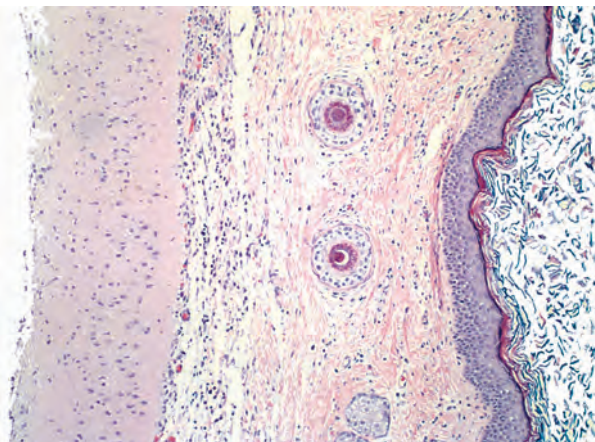


FIGURA 22-44 Teratoma quístico benigno. Vista a bajo aumento de la piel (borde derecho), debajo de la que se aprecia tejido encefálico (borde izquierdo).

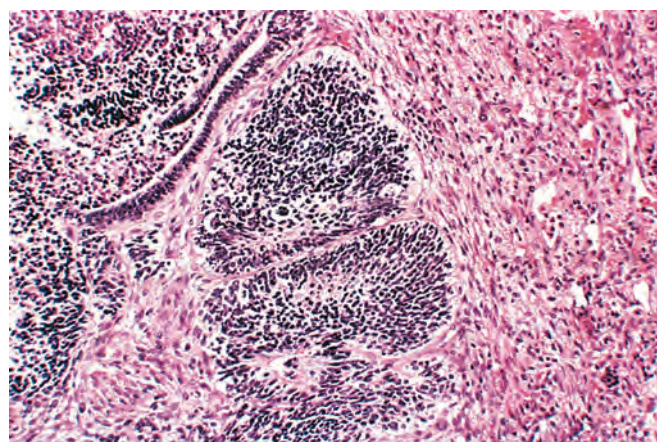


FIGURA 22-45 Teratoma inmaduro del ovario que contiene neuroepitelio primitivo.

bien definidos y núcleos regulares de posición central. Los disgerminomas representan alrededor del 2% de todos los cánceres ováricos y aproximadamente la mitad de los tumores de células germinales malignos. Pueden ocurrir durante la niñez, pero el 75% se encuentran en las décadas segunda y tercera. Algunos se detectan en pacientes con disgenesia gonadal, incluyendo pseudohermafroditismo. La mayoría de esos tumores no tienen función endocrina. Unos pocos producen concentraciones elevadas de gonadotropina coriónica y pueden mostrar células gigantes sincitiotrofoblásticas en el examen histológico. Como los seminomas, los disgerminomas expresan Oct3, Oct4 y Nanog.⁹⁹ Esos factores de transcripción se implican en el mantenimiento de la capacidad pluripotencial. También expresan el receptor de tirosina-cinasa c-KIT. Esas proteínas son marcadores diagnósticos útiles, y en el caso del c-KIT pueden actuar también como diana terapéutica.¹⁰⁰

Morfología. Por lo general unilaterales (80 a 90%), la mayoría son tumores sólidos con tamaño variable desde nódulos apenas visibles hasta masas que llenan virtualmente todo el abdomen. En la superficie de corte tienen un aspecto entre amarillo-blanco y gris-rosado, y son con frecuencia blandos y carnosos. En el examen histológico, las células del disgerminoma se disponen en láminas o cordones separados por estroma fibroso escaso (fig. 22-46). Como en el seminoma, el estroma fibroso está infiltrado por linfocitos maduros y granulomas ocasionales. A veces se encuentran nódulos pequeños de disgerminoma en la pared de un teratoma quístico por lo demás benigno; a la inversa, un tumor predominantemente disgerminomatoso puede contener un teratoma quístico pequeño.

Todos los disgerminomas son malignos, pero el grado de atipia histológica es variable y sólo alrededor de la tercera parte son agresivos. Así pues, un tumor unilateral que no ha roto la cápsula y no se ha extendido tiene un pronóstico excelente (tasa de curación de hasta el 96%) después de la ovariectomía simple. *Esas neoplasias responden a la quimioterapia*, e incluso aquellas que se han extendido de forma extraovárica se pueden curar con frecuencia.¹⁰¹ En conjunto, la supervivencia supera el 80%.

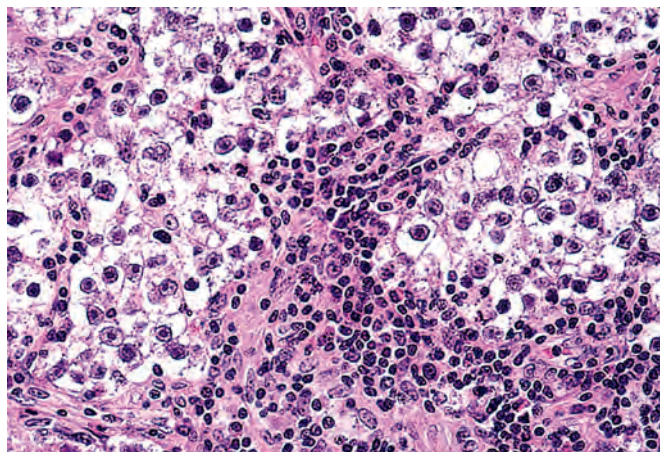


FIGURA 22-46 Disgerminoma que muestra células tumorales polidrícas con núcleos redondos e inflamación adyacente.

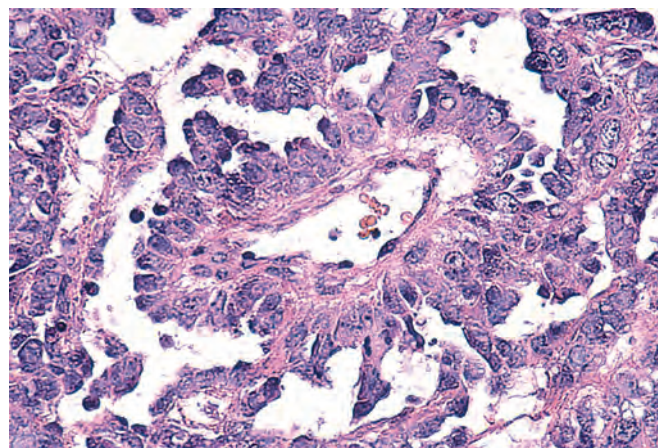


FIGURA 22-47 Cuerpo de Schiller-Duval en carcinoma del saco vitelino.

Tumor del seno endodérmico (saco vitelino)

Este tumor es raro, pero constituye el segundo tumor maligno más común originado en las células germinales. Se cree que deriva de la diferenciación de células germinales malignas a lo largo del linaje del saco vitelino extraembrionario (v. fig. 22-42). De modo similar al saco vitelino normal, el tumor es rico en α -fetoproteína y α_1 -antitripsina. El dato histológico característico es una estructura similar al glomérulo, con un vaso sanguíneo central rodeado de células germinales dentro de un espacio tapizado por células germinales (cuerpo de Schiller-Duval) (fig. 22-47). Todos estos tumores presentan gotitas hialinas llamativas, intracelulares y extracelulares, y algunos de ellos se tiñen para α -fetoproteína mediante técnicas de inmunoperoxidasa.

La mayoría de las pacientes son niñas o mujeres jóvenes que se presentan con dolor abdominal y desarrollo rápido de una masa pélvica. Los tumores suelen afectar a un solo ovario, pero crecen con rapidez y de forma agresiva. En tiempos eran casi uniformemente fatales durante los 2 años siguientes al diagnóstico, pero la quimioterapia combinada ha mejorado la evolución de forma notable.

Coriocarcinoma

Más comúnmente de origen placentario, el coriocarcinoma, como el tumor del seno endodérmico, es un ejemplo de diferenciación extraembrionaria de las células germinales malignas. En general se mantiene que el origen desde las células germinales sólo se puede confirmar en la niña prepuberal, debido a que después de esa edad no es posible excluir el origen desde un embarazo ectópico ovárico.

La mayoría de los coriocarcinomas ováricos existen en combinación con otros tumores de células germinales, y los coriocarcinomas puros resultan extremadamente raros. Son histológicamente idénticos a las lesiones placentarias más comunes, descritas más adelante. Los tumores ováricos primarios son *neoplasias agresivas* que generalmente han producido metástasis amplias a través del torrente sanguíneo en los pulmones, el hígado, el hueso y otras vísceras en el momento del diagnóstico. Como todos los coriocarcinomas, elaboran *concentraciones altas de gonadotropinas coriónicas*, lo que a veces es útil para establecer el diagnóstico o detectar las recidivas. En contraste con los coriocarcinomas originados en el tejido placentario, los ováricos no responden en general a la quimioterapia y resultan con frecuencia mortales.

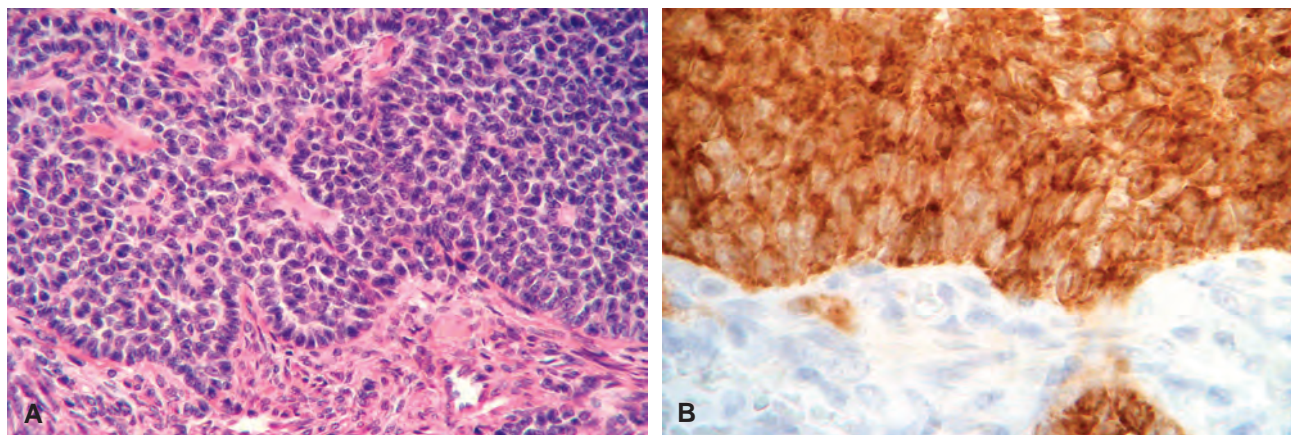


FIGURA 22-48 Tumor de células granulosas. **A.** Las células tumorales están dispuestas en láminas puntuadas por estructuras pequeñas similares a folículos (cuerpos de Call-Exner). **B.** Estos tumores se caracterizan por la intensa positividad inmunohistoquímica con un anticuerpo contra la inhibina.

Otros tumores de células germinales

Este grupo incluye: 1) carcinoma embrionario, otro tumor altamente maligno de elementos embrionarios primitivos, similar desde el punto de vista histológico a los tumores originados en los testículos (v. capítulo 21);⁷⁵ 2) poliembrioma, un tumor maligno que contiene los llamados cuerpos embrioides, y 3) tumores de células germinales mixtos que contienen diversas combinaciones de disgerminoma, teratoma, tumor del seno endodérmico y coriocarcinoma.

TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES Y EL ESTROMA

Estas neoplasias ováricas derivan del estroma ovárico, que a su vez procede de los cordones sexuales de la gónada embrionaria. Como el mesénquima gonadal indiferenciado produce eventualmente estructuras de tipo celular específico en las gónadas tanto masculinas (Sertoli y Leydig) como femeninas (granulosa y teca), en el ovario se pueden identificar tumores que recuerdan a todos esos tipos de células.¹⁰² Además, puesto que algunas de esas células segregan normalmente estrógenos (células granulosas y tecales) o andrógenos (células de Leydig), los tumores correspondientes pueden ser feminizantes (tumores de células de la granulosa-teca) o masculinizantes (tumores de células de Leydig).

Tumores de células de la granulosa-tecal

Esta designación abarca neoplasias ováricas compuestas por proporciones variables de células con diferenciación a células granulosas o de la teca. Se pueden componer casi por completo de células granulosas o de una mezcla de células granulosas y de la teca. En conjunto, esas neoplasias representan alrededor del 5% de todos los tumores ováricos. Aunque se pueden descubrir a cualquier edad, alrededor de las dos terceras partes ocurren en mujeres posmenopáusicas.

Morfología. Los tumores de células de la granulosa son usualmente unilaterales y varían desde focos microscópicos hasta grandes masas macizas o quísticas encapsuladas. Los tumores con actividad hormonal presentan color amarillo de las superficies de corte, debido a los lípidos intracelulares. Los tecomas puros son tumores macizos firmes.

El componente de células granulosas de esos tumores adopta uno de varios patrones histológicos. Las células pequeñas, entre cúbicas y poligonales, pueden crecer en cordones anastomosados, láminas o hileras (fig. 22-48A). En algunos casos las estructuras pequeñas, distintivas, similares a glándulas y llenas de material acidófilo, recuerdan a folículos inmaduros (cuerpos de Call-Exner). El diagnóstico es claro cuando existen esas estructuras. El componente de teca consiste en grupos o láminas de células entre cúbicas y poligonales. En algunos tumores, las células granulosas o tecales pueden aparecer más rechonchas y tienen citoplasma amplio característico de la luteinización (es decir, tumores de células de la granulosa-teca luteinizados).

Los tumores de células de la granulosa tienen importancia clínica por dos razones: 1) *capacidad para elaborar grandes cantidades de estrógenos*, y 2) *peligro pequeño, pero definido, de malignidad* en las formas de células granulosas. Desde el punto de vista funcional, los tumores activos en las chicas jóvenes (tumores de células de la granulosa juveniles) pueden producir desarrollo sexual precoz en niñas prepuberales. En las mujeres adultas se pueden asociar a hiperplasia endometrial, enfermedad quística de la mama y carcinoma endometrial. Alrededor del 10 al 15% de las mujeres con tumores productores de esteroides acaban por desarrollar un carcinoma endometrial. En ocasiones los tumores de células de la granulosa producen andrógenos y masculinizan a las pacientes.

Todos los tumores de células de la granulosa son potencialmente malignos. Es difícil predecir su comportamiento biológico a partir de la histología.¹⁰² Las estimaciones de la malignidad (recidiva, extensión) oscilan entre el 5 y el 25%. En general, los tumores malignos tienen un comportamiento indolente en el que las recidivas locales pueden ser asequibles al tratamiento quirúrgico. Las recidivas dentro de la pelvis y el abdomen pueden aparecer 10 a 20 años después de la resección del tumor original. La tasa de supervivencia a los 10 años es de aproximadamente el 85%. Los tumores compuestos predominantemente por células de la teca no son casi nunca malignos.

Las concentraciones elevadas en tejidos y suero de *inhibinas*, un producto de las células granulosas, se asocian a tumores de células de la granulosa. Ese biomarcador puede ser útil para la identificación de los tumores de células de la granulosa y de otros tumores de los cordones sexuales-estroma, y para la vigilancia de las pacientes tratadas por esas neoplasias (fig. 22-48B).¹⁰³

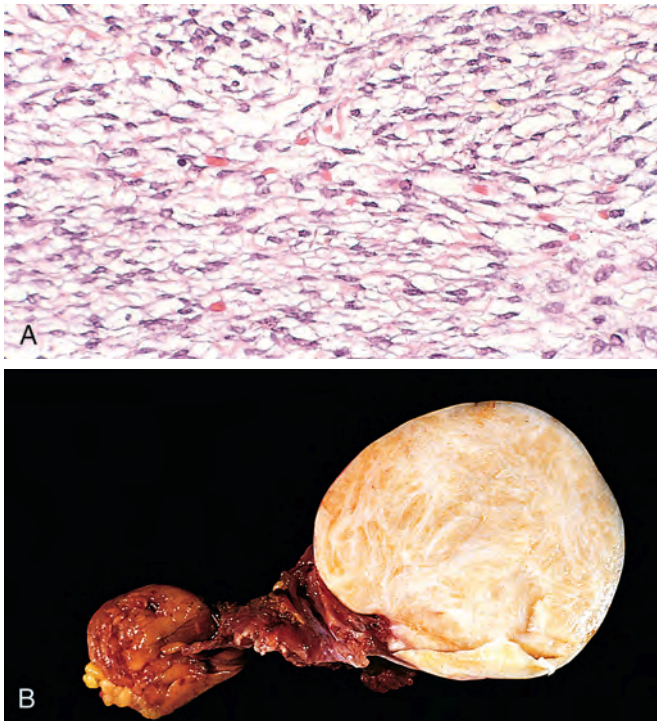


FIGURA 22-49 **A.** Tecoma-fibroma compuesto de células estromales diferenciadas rechonchas con aspecto tecal. **B.** Fibroma biseccionado grande del ovario, que aparece como una masa firme blanca (*derecha*). La trompa de Falopio está unida.

Fibromas, tecomas y fibrotecomas

Los tumores originados en el estroma ovárico, compuestos de fibroblastos (fibromas) o de células fusiformes rechonchas con gotitas de lípidos (tecomas), son relativamente comunes y representan alrededor del 4% de todas las neoplasias ováricas (fig. 22-49A). Muchos tumores contienen una mezcla de esas células y son llamados *fibromatecomas*. Los tecomas puros son raros, pero los tumores en los que predominan esas células pueden tener actividad hormonal.

Los fibromas del ovario son unilaterales en alrededor del 90% de los casos, y suelen ser masas macizas, esféricas o ligeramente lobu-

ladas, encapsuladas, duras, de color blanco grisáceo y cubiertas por serosa ovárica reluciente intacta (fig. 22-49B). En el examen histológico están compuestos de fibroblastos bien diferenciados y escaso tejido conjuntivo colágeno entremezclado. Se pueden identificar áreas focales de diferenciación tecal.

La mayoría de esos tumores son fibromas puros carentes de actividad hormonal. Esas neoplasias suelen debutar como una masa pélvica, acompañada a veces por dolor y por otras dos asociaciones curiosas. La primera es la ascitis, que se encuentra en alrededor del 40% de los casos cuando los tumores miden más de 6 cm de diámetro. Con poca frecuencia existe también un hidrotórax, usualmente sólo del lado derecho. *Esa combinación de observaciones (tumor ovárico, hidrotórax y ascitis) es designada síndrome de Meigs*. Se desconoce su génesis. La segunda asociación se establece con el síndrome de nevos basocelulares, descrito en el capítulo 25. La gran mayoría de fibromas, fibrotecomas y tecomas son benignos. Rara vez se identifican fibromas celulares con actividad mitótica y relación núcleo-citoplasma aumentada; debido a que pueden seguir un curso maligno, se conocen como *fibrosarcomas*.¹⁰⁴

Tumores de células de Sertoli-Leydig (androblastomas)

Esos tumores recapitulan hasta cierto punto las células del testículo en varias fases de desarrollo.¹⁰⁵ Habitualmente producen *masculinización o por lo menos desfeminización, pero unos pocos tienen efectos estrogénicos*. Ocurren en mujeres de todas las edades, aunque la incidencia máxima corresponde a las décadas segunda y tercera de la vida. La embriogenia de tales células estromales de orientación masculina sigue siendo un rompecabezas. Los tumores son *unilaterales* y pueden recordar a neoplasias de células de la granulosa-teca.

Morfología. La superficie de corte suele ser sólida y su aspecto varía desde gris hasta pardo dorado (fig. 22-50A). En el examen histológico los tumores bien diferenciados muestran túbulos compuestos de células de Sertoli o células de Leydig interpuestas en el estroma (fig. 22-50B). Las formas intermedias sólo muestran contornos de túbulos inmaduros y grandes células de Leydig eosinófilas. Los tumores poco diferenciados

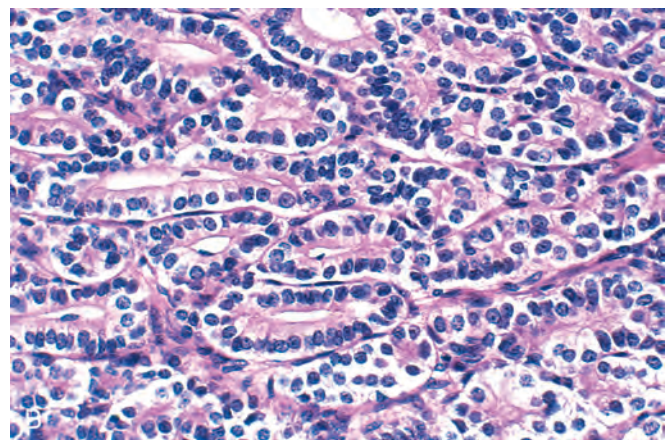


FIGURA 22-50 Tumor de células de Sertoli. **A.** La fotografía macroscópica ilustra el aspecto amarillo dorado característico del tumor. **B.** La microfotografía muestra túbulos de células de Sertoli bien diferenciadas. (Por cortesía del Dr. William Welch, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

tienen un patrón sarcomatoso con disposición desordenada de cordones de células epiteliales. Pueden faltar las células de Leydig. En algunos tumores pueden existir elementos heterólogos, como glándulas mucinosas, hueso y cartílago.

La incidencia de recidivas o metástasis es inferior al 5% en los tumores de células de Sertoli-Leydig. Esas neoplasias pueden bloquear el desarrollo sexual femenino normal en las niñas y pueden causar desfeminización de las mujeres, manifestada por atrofia de las mamas, amenorrea, esterilidad y pérdida de vello. El síndrome puede progresar a la virilización notable (hirsutismo) asociada a distribución masculina del pelo, hipertrofia del clitoris y cambio de la voz.

Otros tumores de los cordones sexuales y el estroma

El hilio ovárico contiene normalmente grupos de células poligonales dispuestas alrededor de los vasos (células hiliares). Los *tumores de células del hilio* (*tumores de células de Leydig puros*) derivan de esas células y son raros, unilaterales y caracterizados desde el punto de vista histológico por células grandes cargadas de lípidos con bordes nítidos. Suele estar presente una estructura citoplásmica típica característica de las células de Leydig (cristaloides de Reinke). Las mujeres con tumores de células del hilio se suelen presentar con signos de masculinización como hirsutismo, cambios de voz y agrandamiento del clitoris. Los tumores son unilaterales. El dato de laboratorio más consistente es una excreción elevada de 17-cetosteroides que no responde a la supresión con cortisona. El tratamiento se basa en la escisión quirúrgica. Los tumores de células del hilio verdaderas son casi siempre benignos. En ocasiones se forman tumores histológicamente idénticos en el estroma cortical (*tumores de células de Leydig no hiliares*).

Además de los tumores de las células de Leydig, el estroma rara vez puede dar lugar a tumores compuestos de células luteinizadas puras, que cursan como tumores benignos pequeños, generalmente

menores de 3 cm de diámetro. El tumor puede producir los efectos clínicos de la estimulación por andrógenos, estrógenos o progesterona.

Como se ha mencionado antes, el ovario del embarazo puede mostrar una proliferación nodular microscópica de células de la teca en respuesta a las gonadotropinas. Rara vez se puede desarrollar un tumor franco (denominado *luteoma del embarazo*) que recuerda mucho a un cuerpo amarillo del embarazo. Esos tumores han sido asociados con virilización de las pacientes embarazadas y de sus hijas recién nacidas.

El *gonadoblastoma* es un tumor raro que se considera formado por células germinales y derivado de los cordones sexuales y el estroma. Ocurre en individuos con desarrollo sexual anormal y en gónadas de naturaleza indeterminada. El 80% de los pacientes son hembras fenotípicas y el 20% son varones fenotípicos con testículos no descendidos y órganos secundarios internos femeninos. En el examen microscópico el tumor muestra una mezcla de células germinales y derivadas de los cordones sexuales que recuerdan a células de Sertoli y granulosa inmaduras dispuestas en nidos. En el 50% de los casos coexiste un disgerminoma. Es pronóstico es excelente si el tumor se extirpa por completo.¹⁰⁶

Tumores metastásicos

Los tumores metastásicos más comunes en el ovario proceden de neoplasias de origen mülleriano: el útero, la trompa de Falopio, el ovario contralateral o el peritoneo pélvico. Los tumores extramüllerianos más frecuentes que producen metástasis en el ovario son los carcinomas de mama y los del tubo digestivo, incluyendo el colon, el estómago, la vía biliar y el páncreas. También se incluyen en este grupo los casos raros de pseudomixoma peritoneal, derivado de tumores apendiculares. Un ejemplo clásico de neoplasia gastrointestinal metastásica en los ovarios es el llamado *tumor de Krukenberg*, caracterizado por metástasis bilaterales compuestas de células cancerosas en anillo de sello productoras de mucina, la mayoría de las veces de origen gástrico.⁷

TRASTORNOS GESTACIONALES Y PLACENTARIOS



Las enfermedades del embarazo y los trastornos patológicos de la placenta son causas importantes de muerte intrauterina o perinatal, malformaciones congénitas, retraso del crecimiento intrauterino, muerte materna y gran cantidad de morbilidad tanto materna como infantil.⁸ Aquí nos ocuparemos sólo de un número limitado de trastornos en los que el conocimiento de las lesiones morfológicas contribuye a la comprensión del problema clínico. Esta exposición se divide en trastornos seleccionados del embarazo precoz, embarazo tardío y neoplasia trofoblástica. Pero primero revisaremos la estructura única de la placenta para facilitar una comprensión de los cambios placentarios que subyacen a varios de estos procesos.

La placenta se compone de vellosidades coriónicas (fig. 22-51) que brotan del corion para proporcionar un área de contacto grande

entre las circulaciones fetal y materna. En la placenta madura la sangre materna entra en el espacio intervillósario a través de las arterias endometriales (arterias espirales) y circula alrededor de las vellosidades para permitir el intercambio de gases y nutrientes (fig. 22-52). La sangre desoxigenada fluye hacia atrás desde el espacio intervillósario hasta la decidua y entra en las venas endometriales. La sangre fetal desoxigenada entra en la placenta a través de dos arterias umbilicales que producen ramas radiales para formar arterias coriónicas. Las arterias coriónicas experimentan ramificación adicional al entrar en las vellosidades. En las vellosidades coriónicas se forma un sistema capilar extenso, que aporta sangre fetal en proximidad íntima a la sangre materna. La difusión de gases y nutrientes ocurre a través de las células endoteliales capilares vellosas,

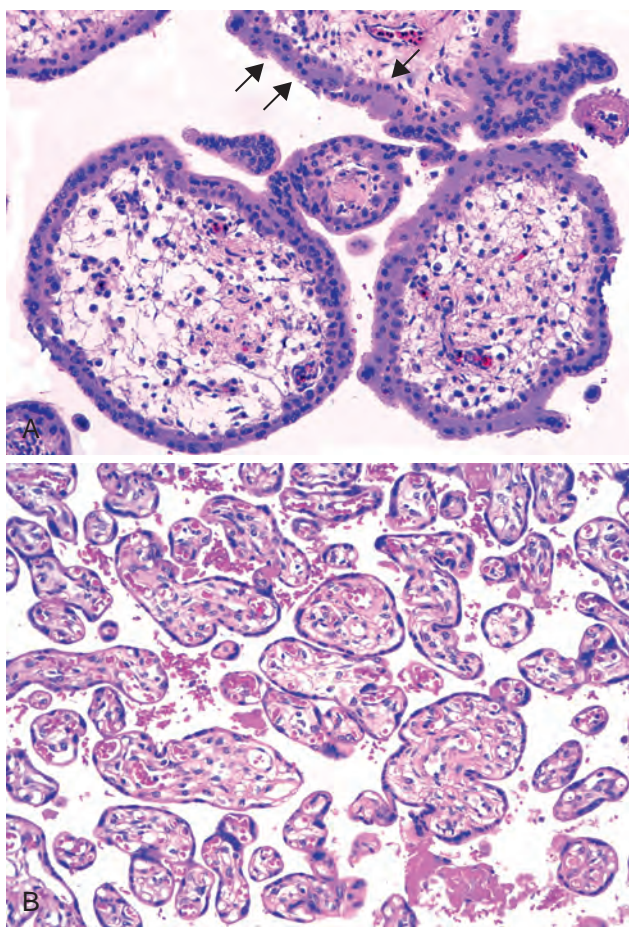


FIGURA 22-51 A. Vellosidades coriónicas del primer trimestre compuestas de una malla delicada de estroma central rodeado por dos capas discretas de epitelio: la capa externa consistente en sincitiotrofoblasto (dos flechas) y la capa interna consistente en citotrofoblasto (flecha). B. Vellosidades coriónicas del tercer trimestre compuestas de estroma con red densa de capilares dilatados rodeados de sincitiotrofoblasto muy fino y citotrofoblasto (la misma ampliación que en A).

y las estructuras finas de sincitio-trofoblasto y citotrofoblasto. En circunstancias normales no existe mezcla entre la sangre fetal y materna. La sangre oxigenada en la placenta retorna al feto a través de la única vena umbilical.

Trastornos del embarazo precoz

ABORTO ESPONTÁNEO

El aborto espontáneo se define como la pérdida del embarazo antes de las 20 semanas de gestación. La mayoría de estos abortos ocurren antes de las 12 semanas. Entre el 10 y el 15% de los embarazos reconocidos clínicamente terminan en aborto espontáneo. Sin embargo, con el uso de análisis sensibles de gonadotropina coriónica se ha encontrado que un 22% adicional de los embarazos precoces en mujeres por lo demás sanas terminan espontáneamente.¹⁰⁷ Las causas del aborto espontáneo pueden ser fetales y maternas. Las anomalías cromosómicas, como aneuploidía, poliploidía y translocaciones están presentes en aproximadamente el 50% de los abortos precoces. Los defectos genéticos más sutiles, para los que no se dispone con facilidad de pruebas genéticas, representan una fracción adicional de

abortos. Los factores maternos comprenden defecto de la fase lútea, diabetes mal controlada y otros trastornos endocrinos no corregidos. Las anomalías físicas del útero, como leiomiomas submucosos, pólipos uterinos o malformaciones uterinas, pueden impedir una implantación adecuada para proporcionar soporte al desarrollo fetal. Los trastornos sistémicos que afectan a la vascularización materna, como síndrome de anticuerpos contra los fosfolípidos, coagulopatías e hipertensión, pueden predisponer al aborto. Por último, las infecciones por bacterias, como *Toxoplasma*, *Mycoplasma* y *Listeria*, así como infecciones víricas, también han sido implicadas como causas de aborto. La infección ascendente es particularmente frecuente en los abortos del segundo trimestre.⁸ En muchos casos, sin embargo, todavía se desconocen los mecanismos que conducen a la pérdida precoz del embarazo.

EMBARAZO ECTÓPICO

El término *embarazo ectópico* se aplica a la implantación del feto en cualquier sitio distinto de una zona intrauterina normal. El lugar más común es dentro de las trompas de Falopio (~90%). Otros sitios incluyen ovario, cavidad abdominal y porción intrauterina de la trompa de Falopio (embarazo cornual). Los embarazos ectópicos ocurren en alrededor de 1 por cada 150 gestaciones. El proceso predisponente más importante, existente en el 30-50% de las pacientes, es la enfermedad inflamatoria pélvica previa con cicatrización de la trompa de Falopio (salpingitis folicular crónica). Otros factores que provocan fibrosis peritubárica y adherencias son apendicitis, endometriosis y cirugía previa. En algunos casos, sin embargo, las trompas de Falopio son aparentemente normales. Los dispositivos intrauterinos anticonceptivos también aumentan unas 2,5 veces el riesgo de embarazo ectópico.¹⁰⁸

Se presume que el embarazo ovárico se debe a la eventualidad rara de fertilización y atrapamiento del óvulo dentro del folículo justo en el momento de su rotura. Los embarazos abdominales se pueden desarrollar cuando el óvulo fertilizado cae fuera del extremo fimbriado de la trompa. En todos esos lugares anormales, el óvulo fertilizado experimenta su desarrollo usual con formación de tejido placentario, saco amniótico y feto, y el lugar de implantación receptor puede desarrollar cambios deciduales.

Morfología. El embarazo tubárico es la causa más frecuente de **hematosálpinx** (trompa de Falopio llena de sangre) y se debe sospechar siempre que exista un hematoma tubárico. Inicialmente el saco embrionario, rodeado por tejido placentario compuesto de vellosidades coriónicas inmaduras, se implanta en la luz de la trompa de Falopio. Con el paso del tiempo, las células trofoblásticas y las vellosidades coriónicas comienzan a invadir la pared de la trompa, de modo similar a como sucede en el útero durante el embarazo normal. Sin embargo, en la trompa de Falopio falta la decidua-lización normal y el crecimiento del saco gestacional distiende la trompa y causa su adelgazamiento y rotura. La rotura tubárica origina con frecuencia una hemorragia intraperitoneal masiva. Con menos frecuencia el embarazo tubárico puede experimentar regresión espontánea y reabsorción completa del producto de la concepción. Resulta todavía más rara la expulsión del embarazo tubárico a través de las fimbrias hacia la cavidad abdominal (aborto tubárico).

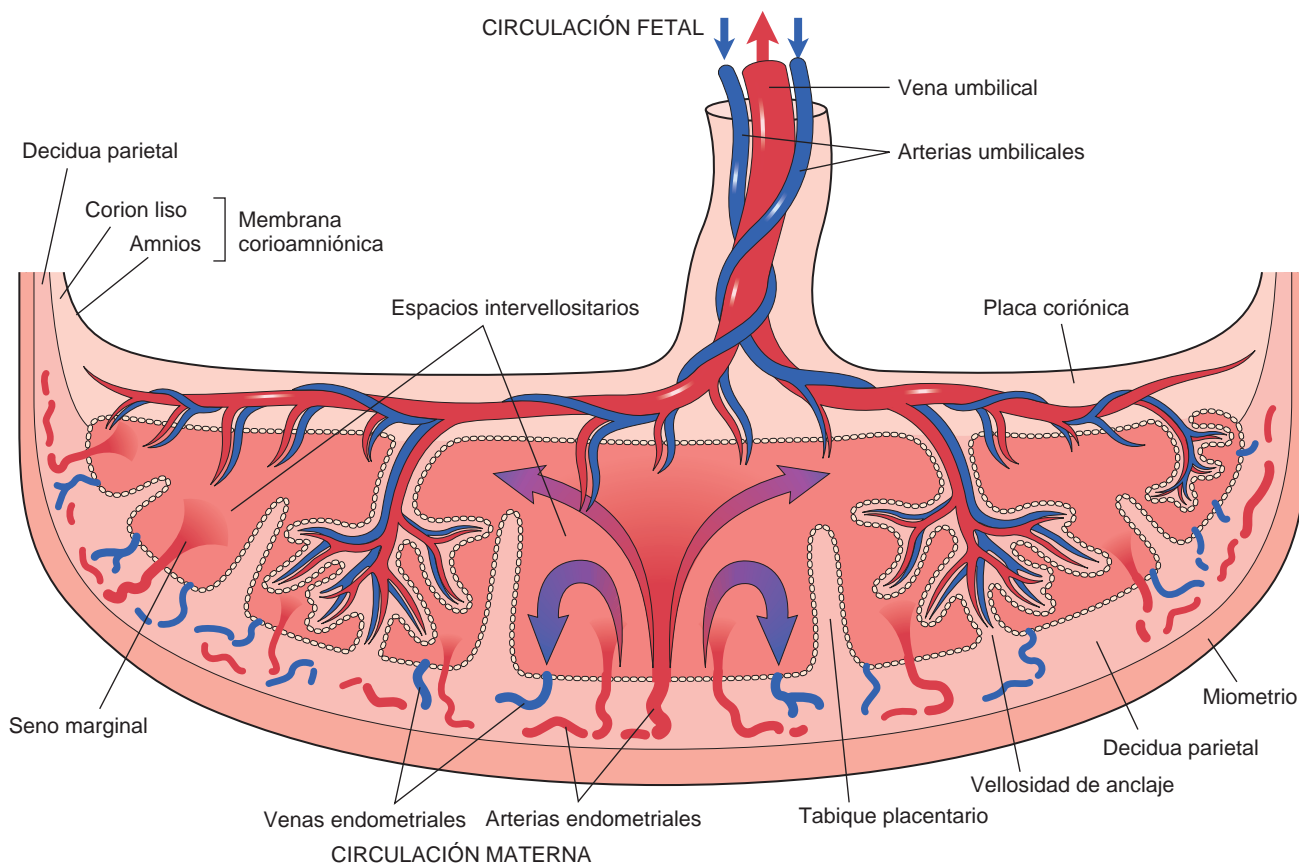


FIGURA 22-52 Esquema de la anatomía placentaria. Dentro del límite externo del miometrio existe una capa de decidua, desde la que se originan los vasos maternos y el suministro de sangre hacia los espacios intervellosarios y desde ellos. Los vasos umbilicales se ramifican y terminan en vellosidades placentarias, donde tiene lugar el intercambio de nutrientes.

Características clínicas. El comportamiento clínico del embarazo ectópico se caracteriza por el comienzo de *dolor abdominal intenso*, la mayoría de las veces unas 6 semanas después de la menstruación normal previa, cuando la rotura de la trompa genera una hemorragia pélvica. La *rotura* de un embarazo tubárico constituye una urgencia médica. En tales casos, la paciente puede desarrollar con rapidez *shock hemorrágico*, con signos de abdomen agudo, y el diagnóstico precoz es crítico. Los análisis de gonadotropina coriónica, los estudios ecográficos y la laparoscopia pueden resultar útiles. Las muestras de biopsia endometrial pueden mostrar o no cambios deciduales, pero salvo en el extremadamente raro embarazo doble, no muestran vellosidades coriónicas ni indicios de un lecho de implantación.

Trastornos del embarazo tardío

La multitud de trastornos que pueden ocurrir en el tercer trimestre están relacionados con la anatomía compleja de la placenta en maduración. La interrupción completa del flujo sanguíneo a través del cordón umbilical por cualquier causa (como nudos constrictores o compresión) puede ser mortal para el feto. Las infecciones ascendentes con afectación de las membranas corioamniónicas pueden conducir a rotura y parto prematuro. La hemorragia retroplacentaria en la interfase de la placenta y el miometrio (desprendimiento placentario) amenaza tanto a la madre como al feto. La alteración de los vasos fetales en las vellosidades terminales puede producir una

pérdida significativa de sangre fetal con lesión o muerte consiguiente del feto. La mala perfusión uteroplacentaria puede ser precipitada por implantación o desarrollo anormal de la placenta o enfermedad vascular materna; los efectos pueden oscilar desde retraso leve del crecimiento intrauterino hasta la isquemia uteroplacentaria grave y la preeclampsia materna.

PLACENTAS GEMELARES

Los embarazos gemelares proceden de la fertilización de dos óvulos (dicigóticos) o de la división de un óvulo fertilizado (monocigóticos). Existen tres tipos básicos de placentas gemelares (fig. 22-53): dicoriónica diamniótica (que puede ser fusionada), monocoriónica diamniótica y monocoriónica monoamniótica. Las placentas monocoriónicas implican gemelos monocigóticos (idénticos) y el momento en el que ocurre la división determina la existencia de uno o dos amnios. La placentación dicoriónica puede ocurrir con gemelos monocigóticos o dicigóticos y no es específica.

Una complicación del embarazo gemelar monocoriónico es el síndrome de transfusión gemelo-gemelar. En todas las placentas gemelares monocoriónicas existen anastomosis vasculares que conectan las circulaciones de los dos gemelos. En algunos casos existe una participación anormal de las circulaciones fetales a través de un cortocircuito arteriovenoso. Si ocurre un desequilibrio en el flujo de sangre, la disparidad marcada en los volúmenes de sangre fetales puede conducir al síndrome de transfusión gemelo-gemelar y a la muerte de uno o de ambos fetos.

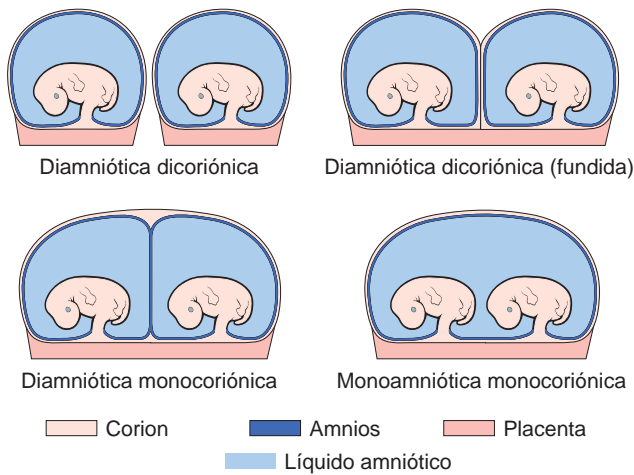


FIGURA 22-53 Representación esquemática de los distintos tipos de placentación gemelar y de las relaciones de las membranas. (Adaptado de Gersell D et al.: Diseases of the placenta. In Kurman R (ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. New York, Springer-Verlag, 1994.)

ANOMALÍAS DE LA IMPLANTACIÓN PLACENTARIA

Las implantaciones placentarias anormales pueden tener consecuencias significativas para la evolución del embarazo. La *placenta previa* es un cuadro en el que la placenta se implanta en el segmento uterino inferior o el cérvix, frecuentemente con hemorragia seria del tercer trimestre. La placenta previa completa cubre el orificio cervical interno y, por tanto, exige parto mediante cesárea para evitar la rotura placentaria y la hemorragia materna fatal durante el parto vaginal. La *placenta accreta* está causada por ausencia parcial o completa de la decidua con adherencia del tejido de las vellosidades placentarias directamente al miometrio y fracaso de la separación placentaria. Es una causa importante de hemorragia posparto que muchas veces

puede amenazar la vida de la madre. Los factores predisponentes comunes son placenta previa (en hasta el 60% de los casos) y los antecedentes de cesárea previa.

INFECCIONES PLACENTARIAS

Las infecciones de la placenta se desarrollan por dos vías: 1) infección ascendente a través del canal del parto, y 2) infección hematogena (transplacentaria). Las infecciones ascendentes son las más comunes con mucho y prácticamente siempre tienen un origen bacteriano; en muchos de tales casos, la infección localizada de las membranas por un microorganismo produce rotura prematura de las membranas y parto pretérmino. El líquido amniótico puede ser un exudado turbio y purulento, y desde el punto de vista histológico el corion-amnion contiene un infiltrado leucocítico polimorfonuclear acompañado de edema y congestión de los vasos (fig. 22-54A y B). La infección provoca muchas veces una respuesta fetal con «vasculitis» de los vasos umbilicales y de la placa coriónica fetal. Con poca frecuencia, las infecciones bacterianas se pueden originar por diseminación hematogena de bacterias directamente en la placenta. Las vellosidades muestran después células inflamatorias agudas (vellositis aguda) (fig. 22-54C).

Varias infecciones hematógenas, clásicamente TORCH (toxoplasmosis y otras [sífilis, tuberculosis, listeriosis], rubéola, citomegalovirus, herpes simple), pueden afectar a la placenta. Cursan con infiltrados inflamatorios en las vellosidades coriónicas, en general por células inflamatorias crónicas (vellositis crónica). Muchas veces la causa de vellositis crónica es oscura y puede incluir fenómenos inmunológicos⁸ (v. capítulo 10).

PREECLAMPSIA Y ECLAMPSIA

El término preeclampsia se refiere a un *síndrome sistémico caracterizado por disfunción endotelial materna generalizada que se manifiesta en clínica con hipertensión, edema y proteinuria durante el embarazo*. Ocurre en el 3-5% de las mujeres embarazadas, usualmente

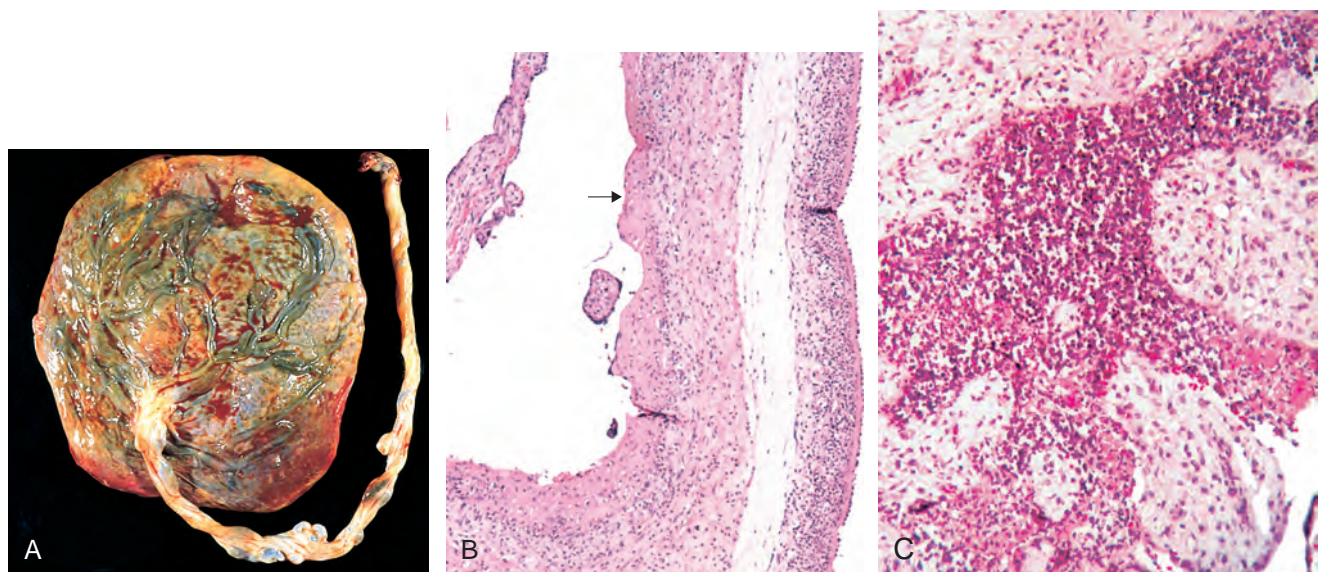


FIGURA 22-54 Infecciones placentarias transmitidas por vía ascendente y por la sangre. Corioamnionitis aguda. **A.** En el examen macroscópico la placenta contiene membranas opacas verdosas. **B.** La microfotografía ilustra un denso exudado inflamatorio en banda sobre la superficie amniótica (flecha). **C.** Intervellositis necrotizante aguda en una infección feto-materna por *Listeria*.

en el último trimestre y más comúnmente en primíparas (mujeres embarazadas por primera vez). Algunas de esas pacientes desarrollan enfermedad más seria y presentan convulsiones; esa forma más grave se conoce como *eclampsia*. Otras complicaciones procedentes de disfunción endotelial sistémica incluyen hipercoagulabilidad, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar. Aproximadamente el 10% de las mujeres con preeclampsia grave desarrollan hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y plaquetas bajas, lo que se conoce como síndrome HELLP (v. capítulo 18). La preeclampsia se debe diferenciar de la hipertensión gestacional que se puede desarrollar en el embarazo sin proteinuria.

Patogenia. Los mecanismos exactos que conducen al desarrollo de la preeclampsia se están investigando todavía; sin embargo, *está claro que la placenta interpreta un papel central en la patogenia del síndrome*, puesto que los síntomas desaparecen con rapidez después de la eliminación de la placenta. *Las anomalías críticas en la preeclampsia son disfunción endotelial difusa, vasoconstricción (que conduce a hipertensión) y permeabilidad vascular aumentada (que conduce a proteinuria y edema)*. Trabajos recientes han demostrado que esos efectos están mediados probablemente por factores derivados de la placenta, liberados en la circulación materna. Aunque la liberación de esos factores y el síndrome clínico aparecen tarde en la gestación, la patogenia de la enfermedad parece estar íntimamente ligada a los eventos más tempranos del embarazo y la placentación. Las aberraciones fisiopatológicas principales parecen ser las siguientes.

- **Vascularización placentaria anormal.** El acontecimiento inicial en la patogenia de la preeclampsia es la implantación trofoblástica anormal y falta de desarrollo de las alteraciones fisiológicas de los vasos maternos requeridas para la perfusión adecuada de la sangre placentaria.¹⁰⁹ En el embarazo normal, las células trofoblásticas extravelosas fetales (células trofoblásticas no asociadas a vellosidades coriónicas) en el sitio de la implantación invaden la decidua materna y los vasos deciduales, destruyen el músculo liso vascular y sustituyen las células endoteliales maternas por células trofoblásticas fetales (para formar vasos sanguíneos fetomaternos híbridos). *Este proceso convierte las arterias espirales deciduales desde vasos de resistencia con calibre pequeño hasta vasos uteroplacentarios grandes de capacidad, carentes de capa de músculo liso* (fig. 22-55). En la preeclampsia no se produce esa remodelación, con lo que la placenta se encuentra mal equipada para cubrir las demandas circulatorias aumentadas de la gestación tardía, y se prepara el escenario para el desarrollo de isquemia placentaria.
- **Disfunción endotelial y desequilibrio de factores angiogénicos y antiangiogénicos.** Aunque no demostrado formalmente, se postula que en respuesta a la hipoxia la placenta isquémica libera factores hacia la circulación materna, que causan un desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos circulantes; eso conduce por su parte a disfunción endotelial materna sistémica y origina los síntomas clínicos de la enfermedad.^{110,111} En apoyo de ese concepto, las concentraciones sanguíneas de dos factores antiangiogénicos derivados de la placenta, la tirosina cinasa similar al fms soluble (sFlt1) y la endoglina, son varios órdenes de magnitud más altos en las mujeres con preeclampsia que en los controles sanos. La hipoxia placentaria causa producción excesiva de sFlt1 por los trofoblastos vellosos; el sFlt1 es una forma soluble truncada del receptor de VEGF que actúa como un receptor señuelo, se une al VEGF y al factor de crecimiento placentario en la circulación y, por tanto, neutraliza su actividad proangiogénica. De modo similar, la endoglina circulante, una forma soluble de un receptor de TGF- β , se puede unir al TGF- β e inhibir la vía de

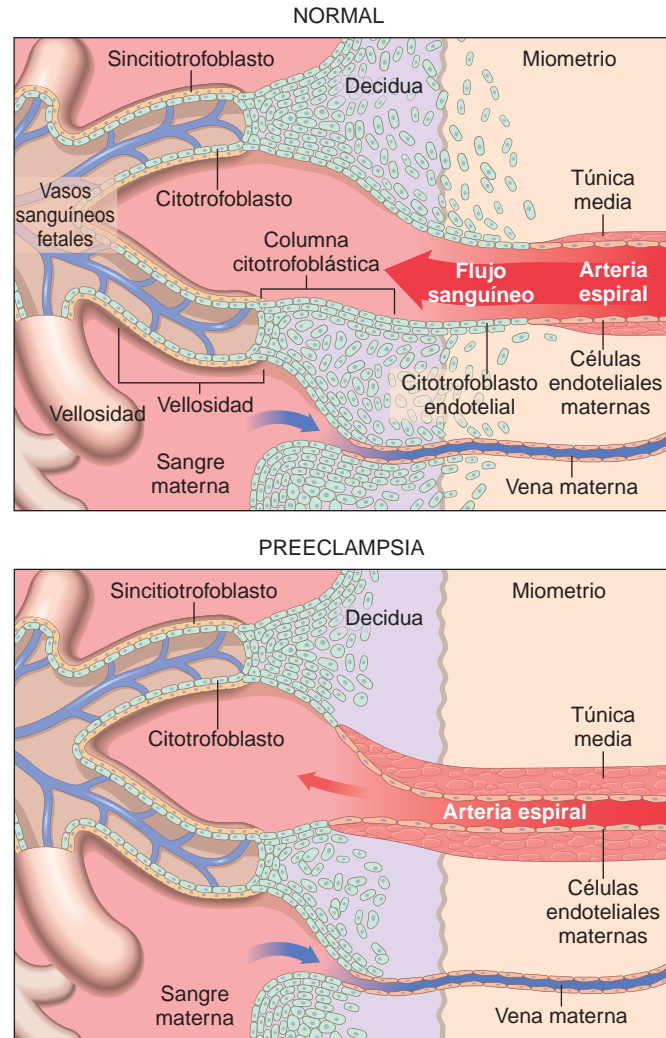


FIGURA 22-55 Alteraciones fisiológicas en las arterias espirales uterinas y fracaso de su remodelación en la preeclampsia. (Modificado de Maynard S, Epstein FH, Karumanchi, SA: Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Ann Rev Med* 59: 61, 2008.)

señales de los receptores de TGF- β celulares. Normalmente, en la gestación tardía aumentan las concentraciones de sFlt1 y de endoglina soluble en la sangre, mientras que disminuye el factor de crecimiento placentario y el factor de crecimiento endotelial vascular, lo que conduce a una reducción de la actividad angiogénica. *En la preeclampsia, las concentraciones altas de sFlt1 y endoglina soluble proporcionan una disminución de la angiogenia mucho más temprana que en el embarazo normal. El resultado es un desarrollo vascular defectuoso en la placenta.*

Los estudios en modelos animales también implican al sFlt1 y la endoglina soluble en la patogenia de la disfunción endotelial. Cuando el sFlt1 y la endoglina son sobreexpresados juntos, las ratas desarrollan proteinuria de rango nefrótico, hipertensión grave y restricción del crecimiento fetal, los datos característicos de la preeclampsia grave, así como las manifestaciones del síndrome HELLP que incluyen enzimas hepáticas elevadas, recuentos de plaquetas disminuidos y hemólisis. Así pues, parece que el sFlt1 y la endoglina soluble son mediadores clave que relacionan la placenta con la disfunción endotelial materna característica de la preeclampsia.¹¹² Esos efectos del sFlt1 y la endoglina parecen

estar relacionados con su inhibición de la producción, mediada por el VEGF y el TGF- β , de óxido nítrico (NO) dependiente del endotelio y de prostaciclina (PGI₂). El endotelio capilar del riñón es extremadamente sensible al VEGF producido localmente, lo que puede explicar por qué la proteinuria y la disfunción renal son marcadores tempranos de la preeclampsia.

- **Anomalías de la coagulación.** La preeclampsia se asocia a un estado de hipercoagulabilidad; pueden ocurrir trombosis de arteriolas y capilares por todo el cuerpo, sobre todo en hígado, riñones, encéfalo e hipófisis. Esa hipercoagulabilidad está relacionada probablemente con producción endotelial reducida de PGI₂, un factor antitrombótico potente, y liberación aumentada de factores procoagulantes. La producción de PGI₂ es estimulada por el VEGF y el TGF- β , y se ha demostrado que las mujeres con preeclampsia tienen una producción endotelial disminuida de PGI₂.

Morfología. La **placenta** revela varios cambios microscópicos, la mayoría de los cuales reflejan mala perfusión, isquemia y lesión vascular. Entre ellos se incluyen: 1) Los infartos placentarios, pequeños y periféricos que pueden ocurrir en placentas normales a término completo, son mayores y más numerosos en la preeclampsia. También existe una exageración de los cambios isquémicos en las vellosidades coriónicas y el trofoblasto. Eso incluye nudos sincitiales aumentados y la aparición de madurez vellosa acelerada. 2) Existe frecuencia aumentada de hematomas retroplacentarios debidos a hemorragia e inestabilidad de los vasos uteroplacentarios. 3) La observación más característica se hace en los vasos deciduales, que reflejan implantación anormal. El defecto puede adoptar la forma de trombosis, falta de conversión fisiológica normal (descrita más arriba), necrosis fibrinoide o depósito de lípidos dentro de la íntima (aterosclerosis aguda) (fig. 22-56). Las lesiones del **hígado**, cuando existen, adoptan la forma de hemorragias irregulares, focales, subcapsulares e intraparenquimatosas. En el examen histológico existen trombos de fibrina dentro de los capilares portales y focos de necrosis hemorrágica.

Las lesiones del **riñón** son variables. Las lesiones glomerulares tienen carácter difuso cuando se evalúan por microscopía electrónica. Consisten en tumefacción marcada de las células endoteliales, depósito de material denso amorfo derivado del fibrinógeno en el lado endotelial de la membrana basal e hiperplasia de células mesangiales. Los estudios de inmunofluorescencia muestran una abundancia de fibrina en los glomerulos. En los casos mejor definidos existen trombos de fibrina dentro de los glomerulos y los capilares de la corteza. Cuando la lesión está bastante avanzada puede producir destrucción completa de la corteza, según el patrón conocido como necrosis cortical renal bilateral (v. capítulo 20). El **encéfalo** puede mostrar focos macroscópicos o microscópicos de hemorragia junto con trombosis de vasos pequeños. Se encuentran con frecuencia cambios similares en el **corazón** y la **hipófisis anterior**.

Características clínicas. La *preeclampsia* suele comenzar después de las 34 semanas de gestación, pero se inicia antes en las mujeres con mola hidatidiforme (estudiada más adelante) o enfermedad renal preexistente, hipertensión o coagulopatías. El comienzo es en los casos

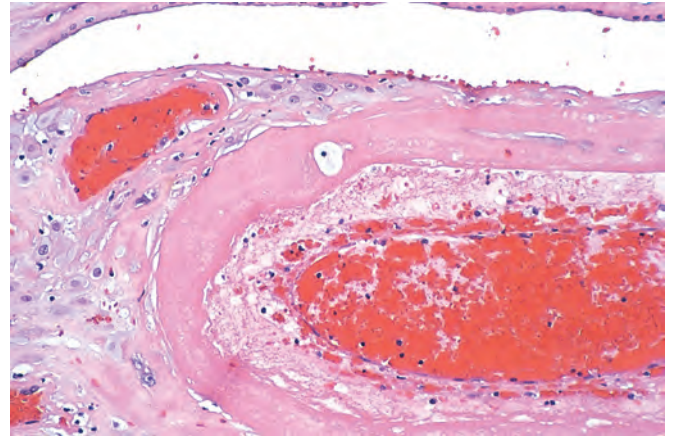


FIGURA 22-56 Aterosis aguda de los vasos uterinos en la eclampsia. Nótese la necrosis fibrinoide de las paredes vasculares, los macrófagos subendoteliales y el infiltrado linfocítico perivascular. (Por cortesía de la Dra. Drucilla J. Roberts, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.)

típicos insidiosos, caracterizado por hipertensión y edema, con proteinuria al cabo de varios días. Las cefaleas y los trastornos visuales son acontecimientos serios e indican preeclampsia grave que muchas veces requiere inducción del parto. La *eclampsia* es anunciada por afectación del sistema nervioso central que incluye convulsiones y coma eventual. El tratamiento de la preeclampsia difiere dependiendo de la edad gestacional y la gravedad de la enfermedad. Para los embarazos a término, el parto es el tratamiento de elección con independencia de la gravedad de la enfermedad. En los embarazos pretérmino, cuando el parto puede no ser la mejor solución para el feto, las pacientes con enfermedad leve pueden ser controladas con expectación bajo vigilancia estrecha de la madre y el feto. Sin embargo, la eclampsia, la preeclampsia grave con disfunción de órganos maternos, el compromiso fetal o el síndrome HELLP son indicaciones para el parto con independencia de la edad gestacional. El tratamiento hipotensor no afecta al curso de la enfermedad ni mejora la evolución. La proteinuria y la hipertensión suelen desaparecer al cabo de 1 a 2 semanas después del parto, excepto cuando anteceden al embarazo. Aunque típicamente se cree que la preeclampsia no tiene secuelas duraderas, estudios recientes indican que alrededor del 20% de las mujeres desarrollan hipertensión y microalbuminuria durante los 7 años siguientes al embarazo complicado con preeclampsia. También se describe un riesgo doble a largo término de enfermedades vasculares del corazón y el encéfalo.

Enfermedad trofoblástica gestacional

La enfermedad trofoblástica gestacional abarca un espectro de tumores y condiciones similares a tumores caracterizados por proliferación de tejido placentario, vellosa o trofoblástica. Las lesiones incluyen mola hidatidiforme (completa o parcial), mola invasiva, el coriocarcinoma francamente maligno y el tumor trofoblástico del sitio placentario.

MOLA HIDATIDIFORME

La mola hidatidiforme se caracteriza desde el punto de vista histológico por tumefacción quística de las vellosidades coriónicas, acompañada por proliferación trofoblástica variable. La razón más importante para el reconocimiento correcto de las molas es que se asocian con riesgo aumentado de enfermedad trofoblástica persistente (mola

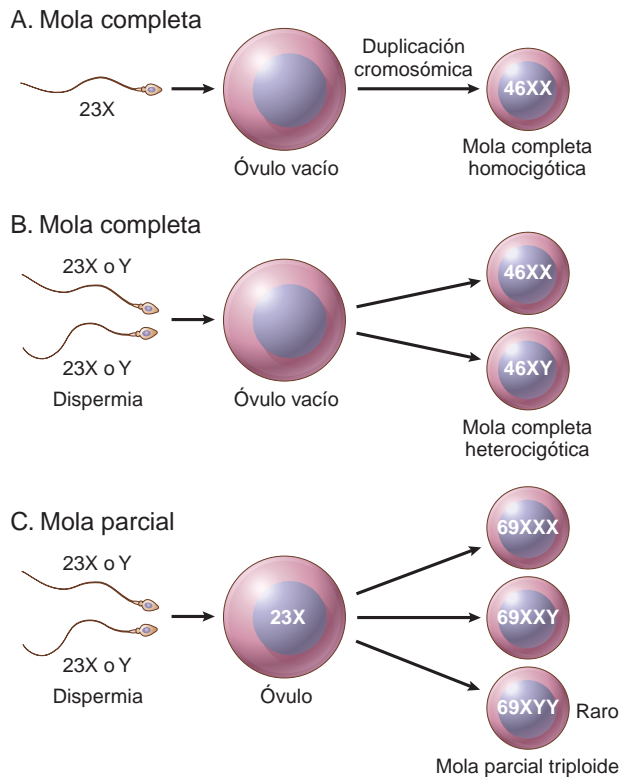


FIGURA 22-57 Origen de las molas hidatiformes completas y parciales. **A.** Las molas completas proceden con más frecuencia de la fecundación de un óvulo vacío por un solo espermatozoide que experimenta duplicación de sus cromosomas. **B.** Con menos frecuencia, las molas completas proceden de dispermia, en la que dos espermatozoides fertilizan un óvulo vacío. **C.** Las molas parciales proceden de dos espermatozoides que fecundan un solo óvulo.

invasiva) o coriocarcinoma. En el pasado, la mayoría de las pacientes se presentaban en el cuarto o el quinto mes de embarazo con hemorragia vaginal. En la actualidad, las molas hidatidiformes están siendo diagnosticadas a edades gestacionales más tempranas (8,5 frente a 17 semanas) gracias a la ecografía sistemática y la vigilancia estrecha del embarazo precoz. El embarazo molar se puede desarrollar en mujeres de cualquier edad, pero el riesgo es más alto en los extremos de la vida fértil: en las adolescentes y entre los 40 y los 50 años. Por razones mal conocidas, la incidencia varía considerablemente en las diferentes regiones del mundo. La mola hidatidiforme es una complicación infrecuente de la gestación en EE. UU., que ocurre en aproximadamente 1 de cada 1.000 a 2.000 embarazos, mientras que resulta bastante común en Extremo Oriente; la incidencia es del 1% en Indonesia.¹¹⁴ Es posible identificar dos tipos de molas benignas no invasivas, completa y parcial, mediante estudios citogenéticos (fig. 22-57) e histológicos.

Mola completa

La mola completa resulta de la fertilización de un óvulo que ha perdido sus cromosomas y el material genético es de origen totalmente paterno (v. fig. 22-57A y B). El 90% tienen un patrón diploide 46,XX, procedente de la duplicación del material genético de un espermatozoide (un fenómeno llamado androgenia). El 10% restante procede de la fertilización de un óvulo vacío por dos espermatozoides (46,XX y 46,XY). Desde el punto de vista histológico, en la mola completa todas o la mayoría de las vellosidades están agrandadas y edematosas, y existe una hiperplasia difusa de los trofoblastos. Aun-

que los vasos y las partes fetales son extremadamente raros en las molas completas, puesto que el embrión muere en una época muy temprana del desarrollo, existen en algunos casos. Las pacientes experimentan un riesgo del 2,5% de coriocarcinoma subsiguiente.

Mola parcial

Las molas parciales proceden de la fertilización de un óvulo por dos espermatozoides (fig. 22-57C). En esas molas el cariotipo es triploide (p. ej., 69,XXY) y en ocasiones incluso tetraploide (92,XXXXY). La presencia de partes fetales es más común que en las molas completas. En las molas parciales algunas de las vellosidades son edematosas y otras sólo muestran cambios menores; la proliferación trofoblástica es focal y menos marcada. Aunque las molas parciales conllevan un riesgo aumentado de enfermedad molar persistente, se considera que no aumentan el riesgo de coriocarcinoma.

Morfología. El aspecto macroscópico clásico es de una masa friable delicada con estructuras similares a racimos, quísticas, translúcidas y de paredes finas, que consisten en vellosidades edematosas tumefactas (hidrópicas) (figs. 22-58 y 22-59). En las molas parciales se observan con frecuencia partes fetales. En el examen histológico, las **molas completas** muestran anomalías que afectan a todo o la mayor parte del tejido vellositario. Las vellosidades coriónicas son agrandadas, de forma festoneada con cavitación central (cisternas) y falta de vasos adecuadamente desarrollados. Sin embargo, la anomalía más impresionante es una extensa proliferación de trofoblastos que afecta a la circunferencia entera de las vellosidades, además de islotes «extravellosos» con proliferación de trofoblastos. El sitio de la implantación muestra con frecuencia atipia y una proliferación exuberante de trofoblastos implantados. En contraste, las **molas parciales** muestran aumento de las vellosidades y trastornos arquitectónicos en solo una porción de las vellosidades. La proliferación trofoblástica resulta moderada, pero a pesar de todo puede ser circunferencial.

La distinción histológica entre mola completa y gestación molar parcial es importante. En los casos equívocos puede

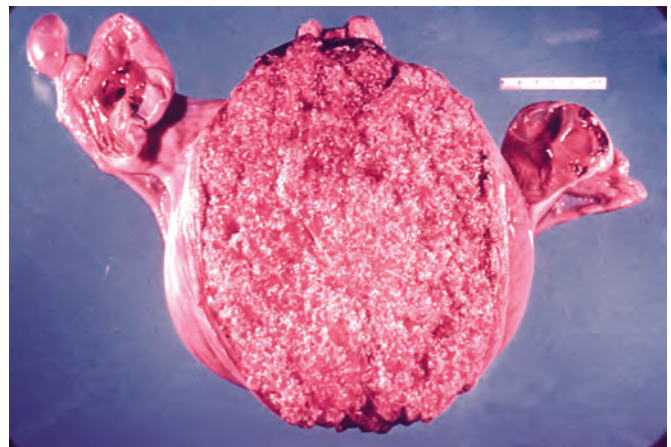


FIGURA 22-58 Mola hidatidiforme completa. Obsérvese la distensión marcada del útero por vellosidades coriónicas vesiculares. Los anejos (ovarios y trompas de Falopio) son visibles en los lados izquierdo y derecho del útero.

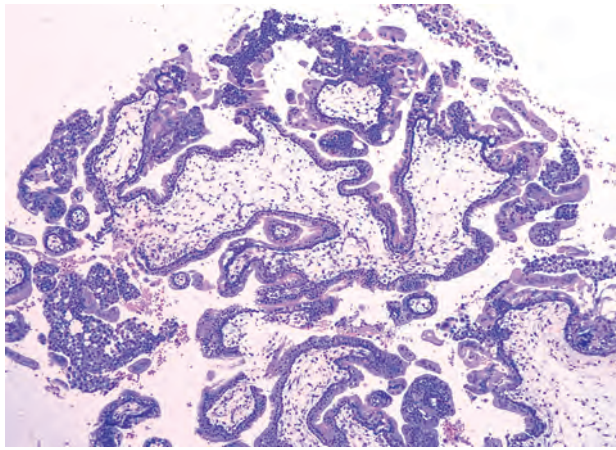


FIGURA 22-59 Mola hidatidiforme completa que muestra aumento marcado de las vellosidades, edema y proliferación circunferencial del trofoblasto.

ayudar al diagnóstico la inmunotinción para p57, un inhibidor del ciclo celular. El gen *p57KIP2* es de transcripción materna pero **impresión paterna**, y muestra expresión en el tejido decidual materno, así como en el citotrofoblasto y las células estromáticas de las vellosidades, cuando existe material genético materno en el *conceptus* (fig. 22-60A). En contraste, puesto que ambos cromosomas X de las molas completas derivan del padre, no existe expresión de la proteína p57 en el citotrofoblasto ni en las células estromales de las vellosidades de las molas completas (fig. 22-60B).

Características clínicas. La mayoría de las mujeres con molas parciales y completas precoces se presentan con un aborto espontáneo o se someten a un legrado a causa de anomalías en la ecografía, y muestran agrandamiento vellosido difuso. En las molas completas, el análisis cuantitativo de la gonadotropina coriónica humana (HCG) muestra concentraciones de hormona muy superiores a las existentes durante un embarazo normal de edad gestacional similar. Las determinaciones hormonales seriadas indican un incremento de las

concentraciones, más rápido que en el embarazo normal único o incluso múltiple. La gran mayoría de las molas son eliminadas mediante legrado concienzudo. La monitorización de las concentraciones séricas de HCG es necesaria para determinar el desarrollo precoz de enfermedad trofoblástica persistente, puesto que hasta el 10% de las molas se transforman en molas persistentes o invasivas.¹¹⁵ Además, el 2,5% de las molas completas se transforman en coriocarcinomas gestacionales. Por tanto, las concentraciones séricas de HCG se suelen vigilar hasta que disminuyen y permanecen en cero durante 6 meses a un año.

MOLA INVASIVA

La mola invasiva se define como una mola que penetra o incluso perfora la pared uterina (fig. 22-61). Existe invasión del miometrio por vellosidades coriónicas hidrópicas, acompañada por proliferación de citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos. El tumor produce destrucción local y puede invadir el tejido parametrial y los vasos sanguíneos. Las vellosidades hidrópicas pueden producir embolias en lugares distantes, como los pulmones y el encéfalo, pero no crecen en esos órganos como verdaderas metástasis, y pueden acabar regresando incluso sin quimioterapia. El tumor se manifiesta en clínica por hemorragia vaginal y agrandamiento uterino irregular. Se asocia siempre a elevación persistente de la HCG sérica y grados variables de luteinización de los ovarios. El tumor responde bien a la quimioterapia, pero puede causar una rotura uterina y necesitar histerectomía.

CORIOCARCINOMA

El coriocarcinoma gestacional es una neoplasia maligna de células trofoblásticas derivadas de un embarazo previamente normal o anormal, que incluso puede ser un embarazo ectópico extrauterino. El coriocarcinoma invade con rapidez y produce metástasis amplias, pero una vez identificado responde bien a la quimioterapia.

Incidencia. El coriocarcinoma gestacional es una neoplasia inusual que se encuentra en 1 de cada 20.000 a 30.000 embarazos en EE. UU. Resulta mucho más frecuente en algunos países africanos; por ejemplo, ocurre en 1 de cada 2.500 embarazos en Ibadan, Nigeria. Está precedido por varias anomalías; el 50% de los casos se

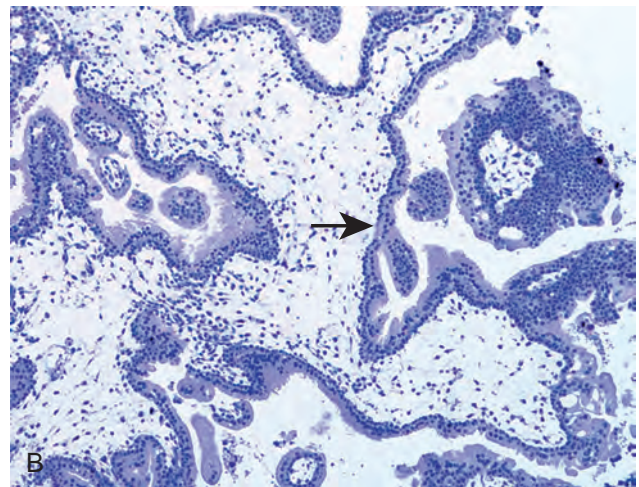
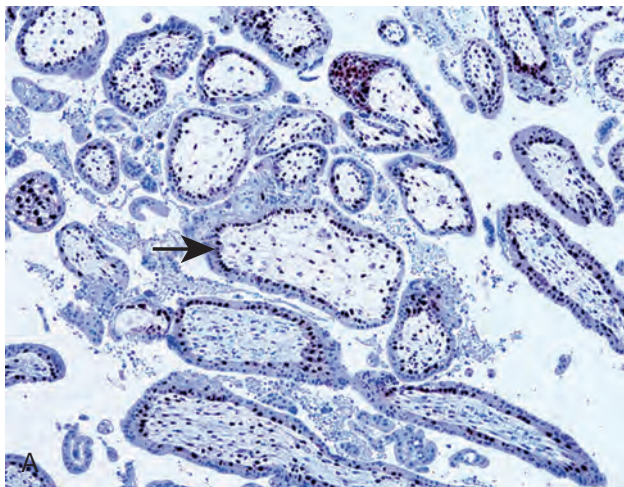


FIGURA 22-60 A. Las vellosidades coriónicas normales inmunoteñidas para p57 muestran tinción de los núcleos tanto del estroma como del citotrofoblasto (flecha). B. Las molas completas no expresan p57 en el citotrofoblasto (flecha) ni en el estroma vellosido.

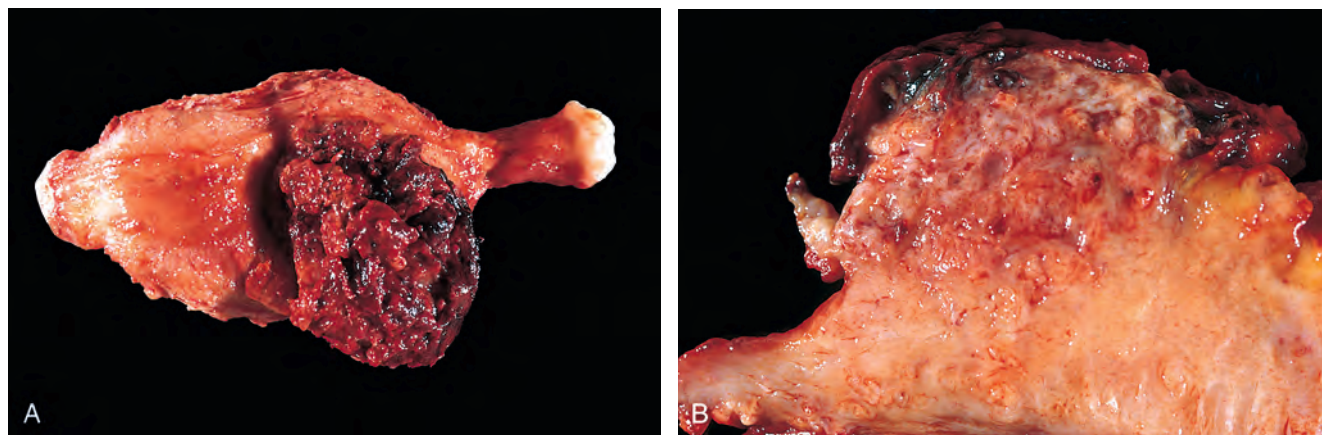


FIGURA 22-61 A. Mola invasiva que se presenta como una masa adherida a la pared uterina. B. En la sección transversal, el tumor invade el miometrio. (Por cortesía del Dr. David R. Genest, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

originan en molas hidatiformes, el 25% en abortos previos, aproximadamente el 22% en embarazos normales (coriocarcinoma intra-placentario) y el resto en embarazos ectópicos. Muy rara vez se puede desarrollar un coriocarcinoma no gestacional a partir de células germinales en los ovarios o el mediastino. Se puede esperar que alrededor de 1 de cada 40 molas hidatiformes completas de lugar a un coriocarcinoma, en contraste con aproximadamente 1 de cada 150.000 embarazos normales.

Morfología. El coriocarcinoma es clásicamente un tumor blando, carnoso y blanco-amarillento, con tendencia marcada a la formación de grandes áreas pálidas de necrosis isquémica, focos de ablandamiento quístico y hemorragia extensa (fig. 22-62A). Desde el punto de vista histológico no produce vellosidades coriónicas y está formado totalmente por una proliferación mixta de sincitiotrofoblastos y citotrofoblastos (fig. 22-62B). Las mitosis son abundantes y a veces anormales. El tumor invade el miometrio subyacente, penetra con frecuencia en los vasos sanguíneos y linfáticos, y en algunos casos se extiende en la serosa uterina y en las estructuras adyacentes. Debido a su crecimiento rápido está expuesto a la hemorragia, la necrosis isquémica y la inflamación secundaria. En los casos mortales se encuentran

metástasis en los pulmones, el encéfalo, la médula ósea, el hígado y otros órganos. En ocasiones se descubre un coriocarcinoma metastásico sin un tumor primario detectable en el útero (o el ovario), probablemente debido a que la neoplasia primaria ha experimentado necrosis completa.

Características clínicas. El coriocarcinoma uterino no suele producir una masa grande voluminosa, sino que se manifiesta como pérdida vaginal irregular de un fluido pardo sanguinolento. Ese exudado puede aparecer en el curso de un embarazo aparentemente normal, después de un aborto o después del legrado. A veces el tumor no aparece hasta meses después de esos acontecimientos. De modo usual, cuando se descubre el tumor las radiografías del tórax y los huesos ya descubren la presencia de lesiones metastásicas. Los títulos de HCG están elevados por encima de los encontrados en las molas hidatiformes. En ocasiones el tumor produce poca hormona y algunas neoplasias experimentan tanta necrosis que se convierten en funcionalmente inactivas. Las metástasis generalizadas son características. Se afectan con frecuencia los pulmones (50%) y la vagina (30-40%), seguidos en orden descendente por el encéfalo, el hígado y el riñón.

El tratamiento del coriocarcinoma gestacional (y el de otras neoplasias trofoblásticas) depende del tipo y la fase del tumor e incluye evacuación del contenido del útero, cirugía y quimioterapia. Los

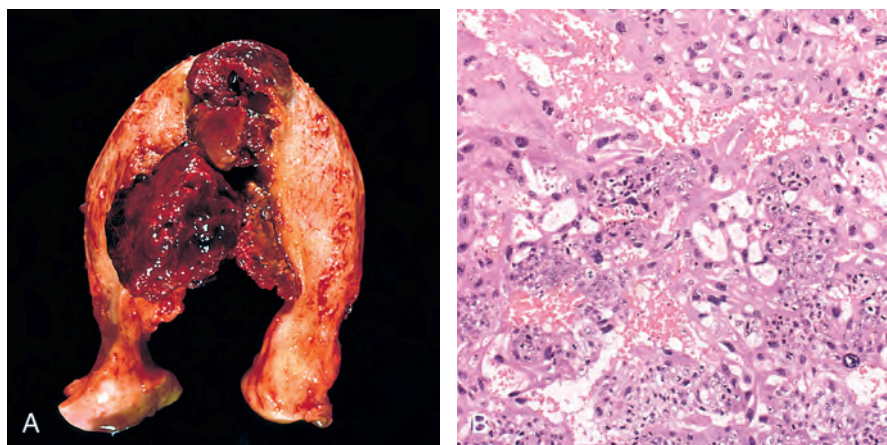


FIGURA 22-62 A. Coriocarcinoma que se presenta como una masa hemorrágica voluminosa, invasora de la pared uterina. B. Microfotografía de coriocarcinoma que ilustra el citotrofoblasto neoplásico y el sincitiotrofoblasto. (Por cortesía de David R. Genest, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

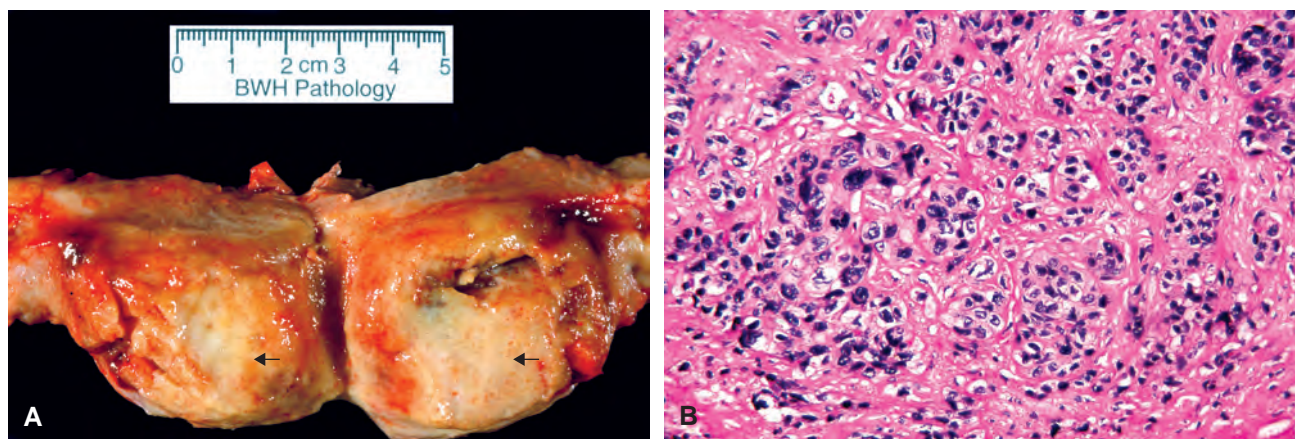


FIGURA 22-63 A. Tumor trofoblástico del lecho placentario (TTLP) que se presenta como una masa definida en el miometrio. B. Histología del TTLP. (Por cortesía del Dr. Bradley J. Quade, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

resultados de la quimioterapia para el coriocarcinoma gestacional son espectaculares, con casi un 100% de remisiones y una tasa alta de curaciones. Muchas de las pacientes curadas han tenido embarazos y partos subsiguientes normales. En contraste, los coriocarcinomas no gestacionales son mucho más resistentes al tratamiento. La diferencia se atribuye a la expresión de antígenos paternos en los coriocarcinomas gestacionales que pueden evocar una respuesta inmunitaria de la madre.

TUMOR TROFBLÁSTICO DEL LECHO PLACENTARIO (TTLP)

Los TTLP representan menos del 2% de las neoplasias trofoblásticas gestacionales y corresponden a una proliferación neoplásica de trofoblasto extraveloso, llamado también trofoblasto intermedio. En el embarazo normal, el trofoblasto extraveloso (intermedio) se encuentra en sitios no vellosos como el lecho de implantación, en islotes de células dentro del parénquima placentario, en la placa coriónica y en las membranas placentarias. En contraste, el sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto están presentes en las vellosidades coriónicas. Los trofoblastos extravelosos normales son células mononucleares poligonales que tienen citoplasma abundante y producen lactógeno placentario humano. La transformación maligna del trofoblasto extraveloso da lugar al TTLP, que se presenta como una masa en el útero (fig. 22-63A) acompañada por hemorragia uterina anormal o amenorrea y elevación moderada de la β -HCG. Desde el punto de vista histológico, el TTLP se compone de células trofoblásticas malignas que infiltran difusamente el endometrio (fig. 22-63B). Los TTLP pueden ser precedidos por un embarazo normal (la mitad), por un aborto espontáneo (la sexta parte) o por una mola hidatidiforme (la quinta parte).^{116,117} Las pacientes con enfermedad localizada o con un intervalo menor de 2 años desde el embarazo previo hasta el diagnóstico tienen un pronóstico excelente. Los tumores detectados en fase avanzada, o diagnosticados 2 años o más después del embarazo, tienen un pronóstico desfavorable; en conjunto, alrededor del 10 al 15% de las mujeres con TTLP fallecen por enfermedad diseminada.¹¹⁸

BIBLIOGRAFÍA

1. Robboy S et al. (eds): Embryology of the Female Genital Tract. 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.
2. Kurita T et al: Epithelial-stromal tissue interaction in paramesonephric (müllerian) epithelial differentiation. Dev Biol 240:194, 2001.
3. Quade BJ et al: Expression of the p53 homologue p63 in early cervical neoplasia. Gynecol Oncol 80:24, 2001.
4. Malasanos TH: Sexual development of the fetus and pubertal child. Clin Obstet Gynecol 40:153, 1997.
5. Ince TA et al: p63 coordinates anogenital modeling and epithelial cell differentiation in the developing female urogenital tract. Am J Pathol 161:1111, 2002.
6. Richart RM: Cervical intraepithelial neoplasia. Pathol Annu 8:301, 1973.
7. Kurman R (ed): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5th ed. New York, Springer-Verlag, 2002.
8. Benirschke KP, Baergen RN: Pathology of the Human Placenta, 5th ed. New York, Springer, 2006.
9. McMillan A et al. (eds): Clinical Practice in Sexually Transmissible Infections, London, WB Saunders, 2002.
10. Xu F et al: Seroprevalence and coinfection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in the United States, 1988–1994. J Infect Dis 185:1019, 2002.
11. Stanberry LR et al: Prospects for control of herpes simplex virus disease through immunization. Clin Infect Dis 30:549, 2000.
12. Pararas MV et al: Preterm birth due to maternal infection: causative pathogens and modes of prevention. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 25:562, 2006.
13. Pinto AP et al: Allelic imbalance in lichen sclerosus, hyperplasia, and intraepithelial neoplasia of the vulva. Gynecol Oncol 77:171, 2000.
14. de Koning MN et al: Prevalence of mucosal and cutaneous human papillomaviruses in different histologic subtypes of vulvar carcinoma. Mod Pathol 21:334, 2008.
15. Vanin K et al: Overexpression of wild-type p53 in lichen sclerosus adjacent to human papillomavirus-negative vulvar cancer. J Invest Dermatol 119:1027, 2002.
16. Jones RW et al: Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. Obstet Gynecol 106:1319, 2005.
17. Belousova IE et al: Vulvar Toker cells: the long-awaited missing link: a proposal for an origin-based histogenetic classification of extramammary Paget disease. Am J Dermatopathol 28:84, 2006.
18. Willman JH et al: Vulvar clear cells of Toker: precursors of extramammary Paget's disease. Am J Dermatopathol 27:185, 2005.
19. Schrager S, Potter BE: Diethylstilbestrol exposure. Am Fam Physician 69:2395, 2004.
20. Hilgers RD et al: Embryonal rhabdomyosarcoma (botryoid type) of the vagina. A clinicopathologic review. Am J Obstet Gynecol 107:484, 1970.
21. Kaewsrirach J et al: Selection and identification of anaerobic *Lactobacilli* producing inhibitory compounds against vaginal pathogens. FEMS Immunol Med Microbiol 48:75, 2006.
22. Munoz N et al: Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 348:518, 2003.
23. Schiffman M et al: Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 370:890, 2007.
24. Franco EL et al: Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. J Infect Dis 180:1415, 1999.
25. Ostor AG: Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol 12:186, 1993.

26. Moscicki AB et al: Risk of high-grade squamous intraepithelial lesion in HIV-infected adolescents. *J Infect Dis* 190:1413, 2004.
27. Saslow D et al: American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *J Low Genit Tract Dis* 7:67, 2003.
28. Wright TC, Jr. et al: Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 103:304, 2004.
29. Wright TC, Jr. et al: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 197:346, 2007.
30. Cutts FT et al: Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bull World Health Organ* 85:719, 2007.
31. Jabbour HN et al: Endocrine regulation of menstruation. *Endocr Rev* 27:17, 2006.
32. Hou X et al: Canonical Wnt signaling is critical to estrogen-mediated uterine growth. *Mol Endocrinol* 18:3035, 2004.
33. Groothuis PG et al: Estrogen and the endometrium: lessons learned from gene expression profiling in rodents and human. *Hum Reprod Update* 13:405, 2007.
34. Kiviat NB et al: Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis. *Am J Surg Pathol* 14:167, 1990.
35. Bulun SE: Mechanisms of disease: Endometriosis. *New Engl J Med* 360:268, 2009.
36. Noble LS et al: Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab* 82:600, 1997.
37. Burney RO et al: Gene expression analysis of endometrium reveals progesterone resistance and candidate susceptibility genes in women with endometriosis. *Endocrinology* 148:3814, 2007.
38. Nabeshima H et al: Analysis of the clonality of ectopic glands in peritoneal endometriosis using laser microdissection. *Fertil Steril* 80:1144, 2003.
39. Wu Y et al: Resolution of clonal origins for endometriotic lesions using laser capture microdissection and the human androgen receptor (HUMARA) assay. *Fertil Steril* 79 (Suppl 1):710, 2003.
40. Wells M: Recent advances in endometriosis with emphasis on pathogenesis, molecular pathology, and neoplastic transformation. *Int J Gynecol Pathol* 23:316, 2004.
41. Corley D et al: Postmenopausal bleeding from unusual endometrial polyps in women on chronic tamoxifen therapy. *Obstet Gynecol* 79:111, 1992.
42. Kazmierzak B et al: HMGIIY is the target of 6p21.3 rearrangements in various benign mesenchymal tumors. *Genes Chromosome Cancer* 23:279, 1998.
43. Kurman RJ et al: The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 56:403, 1985.
44. Di Cristofano A, Ellenson LH: Endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol* 2:57, 2007.
45. Tashiro H et al: Mutations in *PTEN* are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies. *Cancer Res* 57:3935, 1997.
46. Maxwell GL et al: Mutation of the *PTEN* tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. *Cancer Res* 58:2500, 1998.
47. Vilgelm A et al: Akt-mediated phosphorylation and activation of estrogen receptor alpha is required for endometrial neoplastic transformation in *Pten*^{-/-} mice. *Cancer Res* 66:3375, 2006.
48. Silverberg SG: Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol* 13:309, 2000.
49. Trimble CL et al: Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 106:812, 2006.
50. Ferenczy A, Gelfand M: The biologic significance of cytologic atypia in progesterone-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 160:126, 1989.
51. O'Connell JT et al: Identification of a basal/reserve cell immunophenotype in benign and neoplastic endometrium: a study with the p53 homologue p63. *Gynecol Oncol* 80:30, 2001.
52. Sherman ME: Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 13:295, 2000.
53. Mutter GL et al: Allelotype mapping of unstable microsatellites establishes direct lineage continuity between endometrial precancers and cancer. *Cancer Res* 56:4483, 1996.
54. Levine RL et al: *PTEN* mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. *Cancer Res* 58:3254, 1998.
55. Oda K et al: High frequency of coexistent mutations of *PIK3CA* and *PTEN* genes in endometrial carcinoma. *Cancer Res* 65:10669, 2005.
56. Hayes MP et al: *PIK3CA* and *PTEN* mutations in uterine endometrioid carcinoma and complex atypical hyperplasia. *Clin Cancer Res* 12:5932, 2006.
57. Tashiro H et al: *p53* gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am J Pathol* 150:177, 1997.
58. Grice J et al: Uterine papillary serous carcinoma: evaluation of long-term survival in surgically staged patients. *Gynecol Oncol* 69:69, 1998.
59. Tay EH, Ward BG: The treatment of uterine papillary serous carcinoma (UPSC): are we doing the right thing? *Int J Gynecol Cancer* 9:463, 1999.
60. Lim P et al: Early stage uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: effect of adjuvant whole abdominal radiotherapy and pathologic parameters on outcome. *Cancer* 91:752, 2001.
61. Silverberg SG et al: Carcinosarcoma (malignant mixed mesodermal tumor) of the uterus. A Gynecologic Oncology Group pathologic study of 203 cases. *Int J Gynecol Pathol* 9:1, 1990.
62. Abeln EC et al: Molecular genetic evidence for the conversion hypothesis of the origin of malignant mixed müllerian tumours. *J Pathol* 183:424, 1997.
63. Clement PB, Scully RE: Müllerian adenosarcoma of the uterus: a clinicopathologic analysis of 100 cases with a review of the literature. *Hum Pathol* 21:363, 1990.
64. Chang KL et al: Primary uterine endometrial stromal neoplasms. A clinicopathologic study of 117 cases. *Am J Surg Pathol* 14:415, 1990.
65. Li H et al: Gene fusion and RNA trans-splicing in normal and neoplastic cells. *Cell Cycle* 8:218, 2009.
66. Ligon AH, Morton CC: Leiomyomata: treatability and cytogenetic studies. *Human Reproduction update* 7:8, 2008.
67. Ligon AH, Morton CC: Genetics of uterine leiomyomata. *Genes Chromosomes Cancer* 28:235, 2000.
68. Quade BJ et al: Frequent loss of heterozygosity for chromosome 10 in uterine leiomyosarcoma in contrast to leiomyoma. *Am J Pathol* 154:945, 1999.
69. Bell SW et al: Problematic uterine smooth muscle neoplasms A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 18:535, 1994.
70. Obermair A et al: Primary fallopian tube carcinoma: the Queensland experience. *Int J Gynecol Cancer* 11:69, 2001.
71. Aziz S et al: A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol* 80:341, 2001.
72. Young RHS, Scully RE (ed): Ovarian pathology in infertility. In Krausz FT (ed): *Pathology of Reproductive Failure*, Baltimore, Williams and Wilkins, pp 104–139, 1991.
73. Homburg R: Polycystic ovary syndrome—from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod* 11:29, 1996.
74. Ovalle F, Azziz R: Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 77:1095, 2002.
75. Young RH et al (eds): *The Ovary*. In Steinberg S et al. (eds.): *Diagnostic Surgical Pathology*, New York, Raven Press, 1994.
76. Scully RE: Pathology of ovarian cancer precursors. *J Cell Biochem Suppl* 23:208, 1995.
77. Narod SA, Boyd J: Current understanding of the epidemiology and clinical implications of *BRCA1* and *BRCA2* mutations for ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 14:19, 2002.
78. Narod SA et al: Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations: a case-control study. *Lancet* 357:1467, 2001.
79. Ness RB et al: Oral contraceptives, other methods of contraception, and risk reduction for ovarian cancer. *Epidemiology* 12:307, 2001.
80. Malpica A et al: Interobserver and intraobserver variability of a two-tier system for grading ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 31:1168, 2007.
81. Bell DA: Origins and molecular pathology of ovarian cancer. *Mod Pathol* 18:S19, 2005.
82. Shih IeM, Kurman RJ: Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 164:1511, 2004.
83. Werness BA et al: Histopathology of familial ovarian tumors in women from families with and without germline *BRCA1* mutations. *Hum Pathol* 31:1420, 2000.
84. Szych C et al: Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Am J Pathol* 154:1849, 1999.
85. Cuatrecasas M et al: *K-RAS* mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases. *Cancer* 79:1581, 1997.
86. Lee KR, Scully RE: Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with "pseudomyxoma peritonei". *Am J Surg Pathol* 24:1447, 2000.
87. Watkin W et al: Mucinous carcinoma of the ovary. Pathologic prognostic factors. *Cancer* 69:208, 1992.
88. Ronnett BM et al: Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of pseudomyxoma peritonei in women. *Int J Gynecol Pathol* 16:1, 1997.
89. Eifel P et al: Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus. *Cancer* 50:163, 1982.

90. Catusas L et al: Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of b-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and *PTEN* alterations than in uterine endometrioid carcinomas. *Hum Pathol* 35:1360, 2004.
91. Sato N et al: Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene *PTEN* in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res* 60:7052, 2000.
92. Berek JS, Bast RC, Jr.: Ovarian cancer screening. The use of serial complementary tumor markers to improve sensitivity and specificity for early detection. *Cancer* 76 (10 Suppl):2092, 1995.
93. Kim JH et al: Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer. *JAMA* 287:1671, 2002.
94. Petricoin EF et al: Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 359:572, 2002.
95. Hankinson SE et al: Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 270:2813, 1993.
96. Linder D et al: Pathenogenic origin of benign ovarian teratomas. *N Engl J Med* 292:63, 1975.
97. Mutter GL: Teratoma genetics and stem cells: a review. *Obstet Gynecol Surv* 42:661, 1987.
98. O'Connor DM, Norris HJ: The influence of grade on the outcome of stage I ovarian immature (malignant) teratomas and the reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol* 13:283, 1994.
99. Hole-Hansen CE et al: Ovarian dysgerminomas are characterized by frequent KIT mutations and abundant expression of pluripotency markers. *Mol Cancer* 6:12, 2007.
100. Sever M et al: Expression of CD117 (*C-KIT*) receptor in dysgerminoma of the ovary: diagnostic and therapeutic implications. *Mod Pathol* 18:1411, 2005.
101. Williams S et al: Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide, and bleomycin: a trial of the Gynecologic Oncology Group. *J Clin Oncol* 12:701, 1994.
102. Young RH, Scully RE: Ovarian sex cord-stromal tumors: recent progress. *Int J Gynecol Pathol* 1:101, 1982.
103. Robertson DM et al: Inhibins/activins as diagnostic markers for ovarian cancer. *Mol Cell Endocrinol* 191:97, 2002.
104. Prat J, Scully RE: Cellular fibromas and fibrosarcomas of the ovary: a comparative clinicopathologic analysis of seventeen cases. *Cancer* 47:2663, 1981.
105. Roth LM et al: Sertoli-Leydig cell tumors: a clinicopathologic study of 34 cases. *Cancer* 48:187, 1981.
106. Hart WR, Burkons DM: Germ cell neoplasms arising in gonadoblastomas. *Cancer* 43:669, 1979.
107. Wilcox AJ et al: Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 319:189, 1988.
108. Rossing MA et al: Past use of an intrauterine device and risk of tubal pregnancy. *Epidemiology* 4:245, 1993.
109. Schmidt M et al: Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring placental growth factor. *Clin Chem Lab Med* 45:1504, 2007.
110. Baumwell S, Karumanchi SA: Pre-eclampsia: clinical manifestations and molecular mechanisms. *Nephron Clin Pract* 106:c72, 2007.
111. Venkatesha S et al: Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 12:642, 2006.
112. Maynard S, Epstein FH, Karumanchi SA: Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Ann Rev Med* 59:61, 2008.
113. Clark BA et al: Urinary cyclic GMP, endothelin, and prostaglandin E2 in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Perinatol* 14:559, 1997.
114. Bracken MB et al: Epidemiology of hydatidiform mole and choriocarcinoma. *Epidemiol Rev* 6:52, 1984.
115. Lurain JR et al: Natural history of hydatidiform mole after primary evacuation. *Am J Obstet Gynecol* 145:591, 1983.
116. Papadopoulos AJ et al: Twenty-five years' clinical experience with placental site trophoblastic tumors. *J Reprod Med* 47:460, 2002.
117. Chang YL et al: Prognostic factors and treatment for placental site trophoblastic tumor—report of 3 cases and analysis of 88 cases. *Gynecol Oncol* 73:216, 1999.
118. Baergen RN et al: Placental site trophoblastic tumor: a study of 55 cases and review of the literature emphasizing factors of prognostic significance. *Gynecol Oncol* 100:511, 2006.

Mama

SUSAN C. LESTER

■ MAMA FEMENINA

Trastornos del desarrollo

Presentaciones clínicas de la enfermedad mamaria

Trastornos inflamatorios

Mastitis aguda
Mastitis periductal
Ectasia ductal mamaria
Necrosis grasa
Mastopatía linfocítica (lobulitis linfocítica esclerosante)
Mastitis granulomatosa

Lesiones epiteliales benignas

Alteraciones mamarias no proliferativas (alteraciones fibroquísticas)
Enfermedad mamaria proliferativa sin atipia
Enfermedad mamaria proliferativa con atipia
Significado clínico de los cambios epiteliales benignos

Carcinoma de mama

Incidencia y epidemiología
Etiología y patogenia

Cáncer de mama hereditario
Cáncer de mama esporádico
Revisión de la carcinogénesis y la progresión tumoral

Clasificación del carcinoma de mama

Carcinoma in situ
Carcinoma invasivo (infiltrante)
Carcinoma invasivo sin tipo especial (STE; carcinoma ductal invasivo)
Carcinoma lobulillar invasivo
Carcinoma medular
Carcinoma mucinoso (coloide)
Carcinoma tubular
Carcinoma papilar invasivo
Carcinoma metaplásico

Factores pronósticos y predictivos

Tumores estromales

Fibroadenomas
Tumor filodes
Lesiones estromales benignas
Tumores estromales malignos

Otros tumores malignos de la mama

■ MAMA MASCULINA

Ginecomastia

Carcinoma

MAMA FEMENINA



Los mamíferos se diferencian de otros animales por poseer apéndices cutáneos modificados altamente evolucionados, conocidos como glándulas mamarias o mamas, que proporcionan una fuente completa de nutrición y un grado importante de protección inmunológica para los descendientes. En los humanos, la pareja de glándulas mamarias descansan sobre el músculo pectoral en la parte superior de la pared torácica. Las mamas se componen de epitelio especializado y estroma que puede originar lesiones tanto benignas como malignas (fig. 23-1).

Las enfermedades de la mama se comprenden mejor en el contexto de su anatomía normal. La mama humana contiene entre seis y diez sistemas ductales principales. El epitelio escamoso queratinizado de la piel supraadyacente se hunde en los orificios del pezón y después se transforma bruscamente en un epitelio cúbico de doble capa que tapiza los conductos. La ramificación sucesiva de los conductos grandes acaba conduciendo a la unidad lobulillar de los conductos terminales. En las mujeres adultas el conducto terminal se ramifica en un grupo de ácinos pequeños similar a un racimo de uvas para formar un lobulillo (fig. 23-2B; v. fig. 23-1). Cada sistema ductal ocupa en los casos típicos más de un cuadrante de la mama y los sistemas se superponen de forma extensa unos con otros. En algunas mujeres los conductos se extienden hacia el tejido subcutáneo de la pared torácica y la axila.

Los conductos y los lobulillos están tapizados por dos tipos de células. Las células mioepiteliales contráctiles con miofilamentos se disponen como una malla sobre la membrana basal. Esas células ayudan a la eyección de la leche durante la lactancia y proporcionan

soporte estructural a los lobulillos. Las células epiteliales luminales se superponen a las células mioepiteliales. Sólo las células luminales lobulillares son capaces de producir leche. Se postula que una célula madre comprometida en el conducto terminal puede dar lugar a las células tanto luminales como mioepiteliales.¹

También existen dos tipos de estroma mamario. El estroma interlobulillar corresponde a un tejido conjuntivo fibroso denso mezclado con tejido adiposo. El estroma intralobulillar rodea a los ácinos de los lobulillos y está constituido por células similares a los fibroblastos con respuesta hormonal, específicas de la mama y mezcladas con linfocitos diseminados. Existe una comunicación importante entre el epitelio y el estroma de la mama que favorece la estructura normal y la función de la glándula.²

En la mama prepuberal de los varones y las mujeres, el sistema ductal grande acaba en conductos terminales con formación mínima de lobulillos. Los cambios de la mama son dinámicos y profundos durante los años fértiles (fig. 23-2). La mama sufre ciclos de crecimiento y reducción del tamaño, igual que el endometrio durante el ciclo menstrual.³ Durante la primera mitad del ciclo menstrual los lobulillos son relativamente quiescentes. Después de la ovulación, bajo la influencia de los estrógenos y las concentraciones crecientes de progesterona, aumentan la proliferación de células y el número de ácinos por lobulillo. El estroma intralobulillar también se vuelve marcadamente edematoso. Al llegar la menstruación, la reducción de las concentraciones de estrógenos y progesterona induce la regresión de los lobulillos y desaparición del edema estromal.

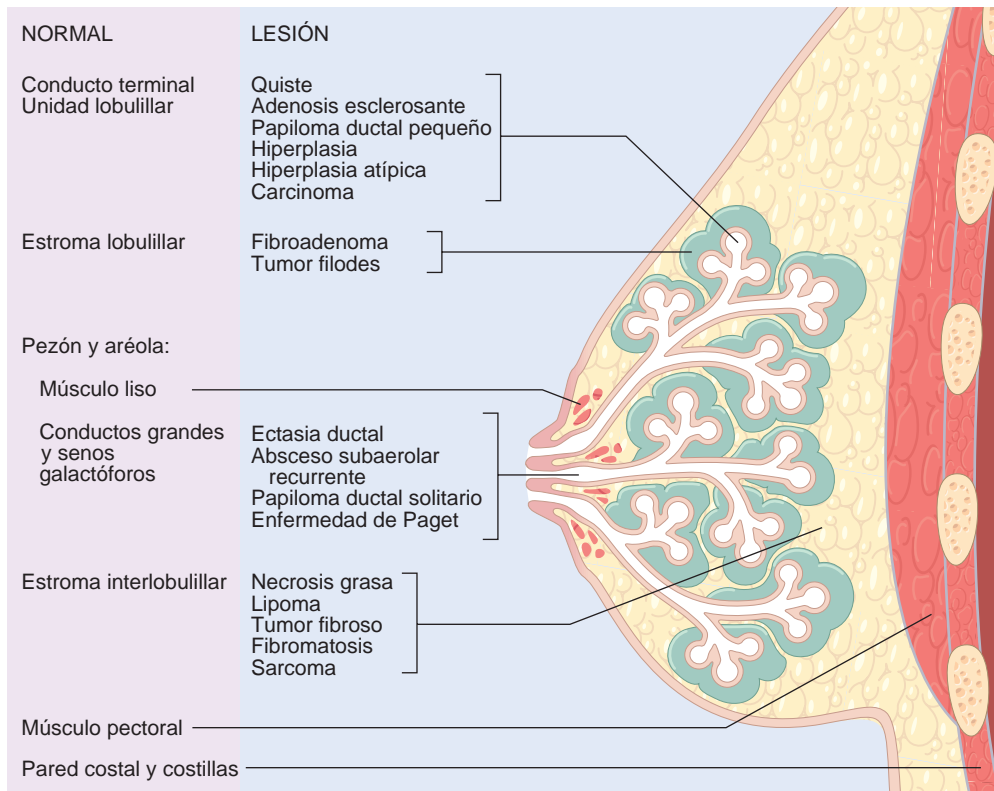


FIGURA 23-1 Orígenes anatómicos de las lesiones mamarias habituales.

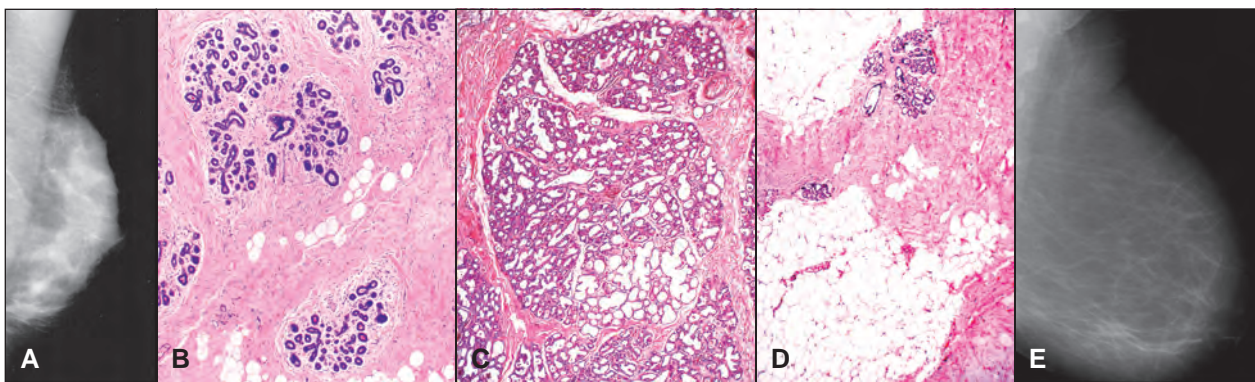


FIGURA 23-2 Cambios del ciclo vital. **A.** Las mamografías de las mujeres jóvenes tienen típicamente un aspecto radiodenso o blanco, lo que dificulta la detección de las masas o calcificaciones (que también son radiodensas). **B.** La densidad de las mamas de las mujeres jóvenes procede del predominio de estroma interlobulillar fibroso y la escasez de tejido adiposo. Antes del embarazo los lobulillos son pequeños y están revestidos de estroma intralobulillar celular suelto. Los conductos más grandes conectan los lobulillos. **C.** Durante el embarazo, la ramificación de conductos terminales produce lobulillos más grandes y numerosos. Las células luminales dentro de los lobulillos experimentan cambios de la lactancia, un precursor de la formación de leche. **D.** Al aumentar la edad disminuyen el tamaño y el número de lobulillos y el estroma interlobulillar es sustituido por tejido adiposo. **E.** Los mamogramas se convierten en más radiotransparentes con la edad como resultado del aumento del tejido adiposo, lo que facilita la detección de lesiones formadoras de masas y calcificaciones radiodensas. (**A, E**, por cortesía del Dr. Darrell Smith, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Sólo con el comienzo del embarazo la mama llega a ser completamente madura y funcional. Los lobulillos aumentan de forma progresiva en número y tamaño. En consecuencia, al final del embarazo la mama se compone casi por completo de lobulillos separados por estroma relativamente escaso (fig. 23-2C).

Inmediatamente después del parto, las células luminales de los lobulillos producen calostro (rico en proteínas), que cambia a leche (con más grasas y calorías) durante los 10 días siguientes, conforme disminuyen las concentraciones de progesterona. De forma no sorprendente dados esos cambios morfológicos profundos, la mama con diferenciación terminal tiene un patrón específico de expresión genética.⁴

La leche materna no sólo puede proporcionar nutrición completa desde el nacimiento hasta varios años después, sino que también ofrece protección contra la infección, las alergias y algunas enfermedades autoinmunitarias. Los anticuerpos maternos (principalmente IgA secretora), las vitaminas, las enzimas y otros muchos mediadores (p. ej., citocinas, antioxidantes, fibronectina y lisozima) potencian las defensas inmunitarias en desarrollo del propio lactante. Sin embargo, ciertos fármacos, las sustancias radiactivas administradas durante procedimientos diagnósticos y los virus también pasan al lactante a través de la leche materna.

Al cesar la lactancia, el epitelio y el estroma de la mama experimentan una remodelación extensa.⁵ Las células epiteliales sufren apoptosis, los lobulillos regresan y se atrofian y disminuye el tamaño total de la mama. Sin embargo, no se produce regresión completa y en consecuencia el embarazo origina un aumento permanente del tamaño y el número de lobulillos.

Después de la tercera década, mucho antes de la menopausia, los lobulillos y su estroma especializado comienzan a involucionar. La atrofia lobulillar puede ser casi completa en las mujeres ancianas (fig. 23-2D). El estroma interlobulillar también cambia, puesto que el estroma fibroso radiodenso de la mujer joven (fig. 23-2A) es sustituido de modo progresivo por tejido adiposo radiotransparente (fig. 23-2E).

Trastornos del desarrollo

Restos de la cresta mamaria. Las mamas o los pezones supernumerarios se deben a la persistencia de engrosamientos epidérmicos

a lo largo de la cresta mamaria, que se extiende desde la axila hasta el periné. Los trastornos que afectan a la mama en su situación normal pueden afectar rara vez a esos focos heterotópicos con respuesta a las hormonas, que suelen diagnosticarse porque sufren un agrandamiento premenstrual doloroso.

Tejido mamario axilar accesorio. En algunas mujeres el sistema ductal normal se extiende hacia el tejido subcutáneo de la pared torácica o la fosa axilar (la «cola axilar de Spence»). El epitelio puede experimentar cambios con la lactancia (que determinan una masa palpable) o dar lugar a carcinomas fuera de la mama propiamente dicha. Por tanto, la mastectomía profiláctica reduce mucho el riesgo de cáncer de mama, pero no lo elimina por completo.

Inversión congénita del pezón. La falta de eversión del pezón durante el desarrollo es común y puede tener carácter unilateral. La inversión congénita del pezón se suele corregir de modo espontáneo durante el embarazo, o a veces puede ser corregida mediante tracción simple. La retracción adquirida del pezón preocupa más, puesto que puede indicar presencia de un cáncer invasivo o un trastorno inflamatorio (p. ej., absceso subareolar recidivante o ectasia ductal).

Presentaciones clínicas de la enfermedad mamaria

Los síntomas más comunes comunicados por las mujeres son dolor, masa palpable, nodularidad (sin una masa definida) o exudado por el pezón (fig. 23-3). Las mujeres asintomáticas con signos anormales en los estudios mamográficos para la detección selectiva también requieren más estudios.

El dolor (mastalgia o mastodinia) es un síntoma común que puede tener carácter cíclico, con la menstruación, o no cíclico. El dolor cíclico difuso no tiene correlación patológica y los tratamientos más eficaces tratan de modificar las concentraciones de hormonas. El dolor no cíclico se suele localizar en un área de la mama. Las causas incluyen quistes rotos, lesión física e infecciones, pero con más frecuencia no se identifican lesiones específicas. Aunque alrededor del 95% de las masas dolorosas son benignas, se debe recordar que alrededor del 10% de los cánceres mamarios son dolorosos.

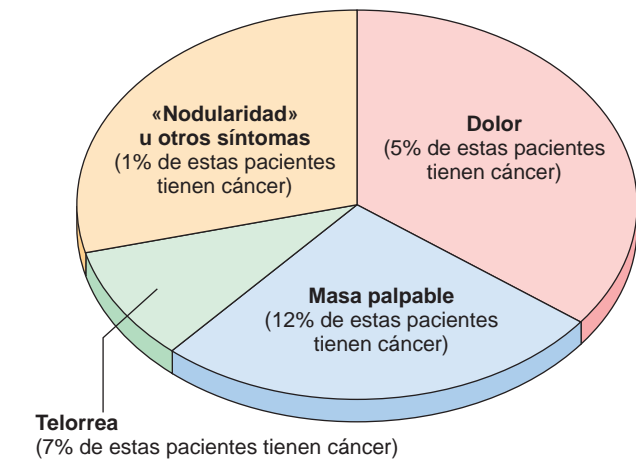


FIGURA 23-3 Síntomas clínicos comunes de la enfermedad mamaria.

Las *masas palpables* definidas también son comunes y se deben diferenciar de la nodularidad normal de la mama. Las lesiones palpables más comunes son carcinomas invasivos, fibroadenomas y quistes. En general, una masa llega a ser palpable cuando mide por lo menos 2 cm de tamaño. Las masas palpables son más frecuentes en las mujeres premenopáusicas (fig. 23-4), pero la probabilidad de que una masa palpable sea maligna aumenta con la edad. Por ejemplo, sólo el 10% de las masas mamarias en las mujeres menores de 40 años son malignas, en comparación con el 60% de las masas de mujeres con edades superiores a 50 años. Alrededor del 50% de los carcinomas afectan al cuadrante superoexterno, el 10% en cada uno de los cuadrantes restantes y alrededor del 20% en la región central o subareolar.

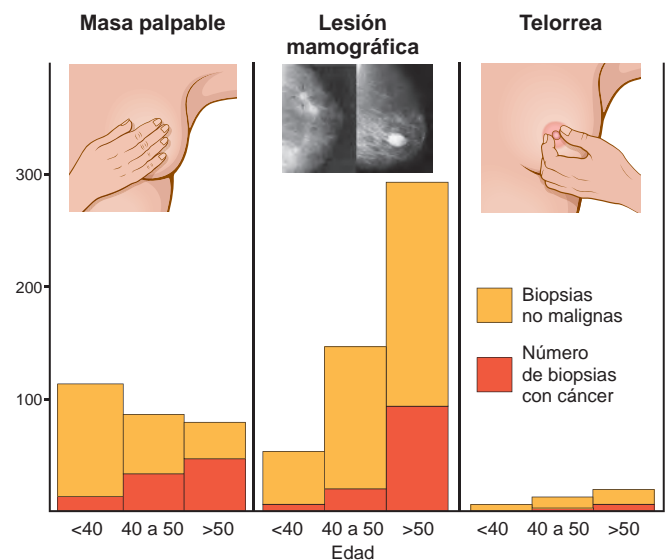
El *exudado por el pezón (telorrea)* es un signo menos común, pero más preocupante cuando tiene carácter espontáneo y unilateral, dada la posibilidad de un carcinoma subyacente. Con la manipulación de las mamas normales se produce frecuentemente una pequeña cantidad de secreción. La salida de leche (galactorrea) guarda relación con concentraciones altas de prolactina (p. ej., por un adenoma hipofisiario), hipotiroidismo o síndromes anovulatorios endocrinos, y se puede encontrar también en pacientes que toman anticonceptivos orales, antidepresivos tricíclicos, metildopa o fenotiacinas. La estimulación repetida del pezón también puede inducir secreción láctea (un método usado a veces por mujeres que desean dar el pecho a lactantes adoptados). La galactorrea no se asocia a malignidad.

La telorrea serosa o sanguinolenta también se asocia con frecuencia a procesos benignos, pero en una minoría significativa de los casos pueden ser un signo de malignidad. Las etiologías más frecuentes son los papilomas ductales grandes solitarios y los quistes. La telorrea sanguinolenta benigna también puede ocurrir durante el embarazo, posiblemente como resultado del crecimiento rápido y la remodelación de la mama. El riesgo de malignidad relacionado con la telorrea aumenta con la edad, puesto que esta se asocia a un carcinoma en el 7% de las mujeres menores de 60 años y en el 30% de las mayores de esta edad (v. fig. 23-4). Existe un interés considerable por la utilización de la telorrea inducida como una fuente de células y ADN para las pruebas no invasivas citológicas y moleculares, destinadas a la detección selectiva del cáncer de mama.⁶

La *detección selectiva mamográfica* fue introducida en los años ochenta como un medio para detectar carcinomas de mama asintomáticos no palpables pequeños (descritos más adelante). La sensibilidad y la especificidad de la mamografía aumentan con la edad de la paciente, como resultado de la sustitución del tejido radiodenso

fibroso de la juventud por el tejido grado radiotransparente de la vejez (v. fig. 23-2). A la edad de 40 años, la probabilidad de que una lesión mamográfica sea cáncer es sólo un 10%, pero aumenta hasta superar el 25% en las mujeres con edad superior a 50 años (v. fig. 23-4). *Los signos mamográficos principales del carcinoma de mama son las densidades y las calcificaciones:*

- **Densidades.** Las densidades mamográficas son producidas la mayoría de las veces por carcinomas invasivos, fibroadenomas o quistes (v. fig. 23-4). La mayor parte de las neoplasias son radiológicamente más densas que el tejido mamario normal entremezclado. El valor de la mamografía radica en su capacidad para identificar cánceres no palpables pequeños. Por ejemplo, el tamaño medio de un carcinoma invasivo detectado por mamografía (1,1 cm) es inferior a la mitad de los detectados por palpación (2,4 cm).
- **Calcificaciones.** Las calcificaciones se forman en secreciones, restos necróticos o estroma hialinizado. Las calcificaciones benignas se asocian muchas veces a grupos de quistes apocrinos, fibroadenomas hialinizados y adenosis esclerosante. Las calcificaciones asociadas a procesos malignos suelen ser pequeñas, irregulares, numerosas y agrupadas. El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) se detecta con más frecuencia como calcificaciones mamográficas, que muchas veces se depositan con un patrón lineal ramificado conforme el carcinoma rellena el sistema ductal. La detección selectiva mamográfica ha aumentado el número de cánceres mamarios diagnosticados como CDIS (fig. 23-13). Los carcinomas invasivos que se presentan como calcificaciones sin radiodensidad acompañante son infrecuentes, en general de pequeño tamaño y rara vez se asocian a metástasis ganglionares.



Lesiones diagnosticadas con más frecuencia de acuerdo con la presentación clínica:

Carcinoma (33%)	Carcinoma (23%)	Papiloma (50%)
Fibroadenoma (23%)	Fibroadenoma (20%)	Carcinoma (10%)
Quistes (10%)	Quistes (22%)	Quistes (20%)

FIGURA 23-4 Frecuencia de lesiones mamarias benignas y malignas diagnosticadas anatomopatológicamente en función de la presentación clínica y la edad. Basado en 914 mujeres sometidas a cirugía mamaria diagnóstica en el *Brigham and Women's Hospital* (Boston, MA) desde enero hasta junio de 2001.

En alrededor del 10% de los casos, los carcinomas no se detectan en la mamografía. Las causas principales de esos errores son la presencia de tejido radiodenso adyacente (sobre todo en mujeres jóvenes) que oculta el tumor, la ausencia de calcificaciones, el tamaño pequeño, un patrón infiltrante difuso con escasa o ninguna respuesta desmoplásica o una localización próxima a la pared torácica o en la periferia de la mama. La incapacidad de visualizar una masa palpable no indica que sea benigna y todas las masas palpables requieren más estudios.

Otras técnicas de diagnóstico por imagen proporcionan complementos útiles. La ecografía distingue entre lesiones sólidas y quísticas, y puede definir con mayor precisión los márgenes de las lesiones sólidas. La mayoría de las masas palpables no detectadas por la mamografía pueden ser identificadas por los ultrasonidos. La resonancia magnética (RM) detecta cánceres por la captación rápida de contraste debido a la vascularización y el flujo sanguíneo aumentados del tumor. Es útil para la detección selectiva del cáncer en las mujeres con mamas densas o con riesgo muy alto de cáncer, para determinar la extensión de la invasión de la pared torácica por los cánceres localmente avanzados y para la evaluación de la rotura de implantes mamarios. La elevada tasa de resultados falsos positivos limita la utilidad para la detección en mujeres fuera de esos grupos.

Trastornos inflamatorios

Las enfermedades inflamatorias de la mama son infrecuentes y se encuentran en menos del 1% de las mujeres con síntomas mamarios. Las pacientes se suelen presentar con una mama dolorosa tumefacta y eritematosa. El «cáncer mamario inflamatorio» imita la inflamación por obstrucción de la vascularización dérmica con émbolos tumorales, lo que da lugar a una mama eritematosa agrandada, y se debe sospechar siempre en mujeres no lactantes que se presentan con un cuadro clínico de mastitis.

MASTITIS AGUDA

Casi todos los casos de mastitis aguda ocurren durante el primer mes de la lactancia. Durante esa época la mama es vulnerable a la infección bacteriana por el desarrollo de grietas y fisuras en los pezones. Desde esa puerta de entrada, *Staphylococcus aureus* o con menos frecuencia los estreptococos invaden el tejido mamario. La mama aparece eritematosa y dolorosa y muchas veces existe fiebre. Al comienzo sólo se afecta un sistema ductal o sector de la mama. En ausencia de tratamiento la infección se puede extender a la mama completa.

Morfología Las infecciones estafilocócicas suelen producir un área localizada de inflamación aguda que puede progresar a la formación de uno o múltiples abscesos. Las infecciones estreptocócicas tienden a causar (como en otros lugares) una extensión difusa que acaba por afectar a la mama completa. El tejido mamario afectado está infiltrado por neutrófilos y sufre necrosis.

La mayoría de los casos de la mastitis de la lactancia se tratan fácilmente con antibióticos apropiados y expresión continuada de la leche de la mama. Rara vez es necesario el drenaje quirúrgico.

MASTITIS PERIDUCTAL

Este proceso se conoce con diversos nombres, entre ellos absceso subareolar recidivante, metaplasia escamosa de los conductos galactóforos y enfermedad de Zuska. Las mujeres (y a veces los hombres) se presentan con una masa subareolar eritematosa dolorosa que desde el punto de vista clínico parece ser un proceso infeccioso. Más del 90% de los individuos afectados son fumadores. Este proceso no guarda relación con la lactancia, con una historia específica de reproducción ni con la edad. En los casos recidivantes, un trayecto fistuloso suele formar un túnel debajo del músculo liso del pezón y se abre en la piel a nivel del borde de la areola. Muchas mujeres con este trastorno tienen un pezón invertido, probablemente como efecto secundario de la inflamación subyacente. La relación importante con el consumo de cigarrillos es interesante. Se ha sugerido que la deficiencia de vitamina A relacionada con el tabaquismo o con la presencia de sustancias tóxicas en el humo de tabaco altera la diferenciación del epitelio ductal.⁷

Morfología La característica histológica clave es la metaplasia escamosa queratinizante de los conductos del pezón (fig. 23-5). La queratina desprendida de esas células tapona el sistema ductal, con dilatación y rotura final del conducto. Se desarrolla una intensa respuesta inflamatoria granulomatosa crónica cuando la queratina pasa a los tejidos periductales adyacentes. A veces sobreviene una infección bacteriana secundaria que causa inflamación aguda.

En la mayoría de los casos se obtiene la curación mediante eliminación quirúrgica en bloque del conducto afectado y el trayecto de la fístula adyacente.⁷ La incisión simple drena la cavidad del absceso, pero el epitelio queratinizado responsable de la agresión permanece y son comunes las recidivas. Los antibióticos también tienen una función terapéutica cuando existe una infección bacteriana.

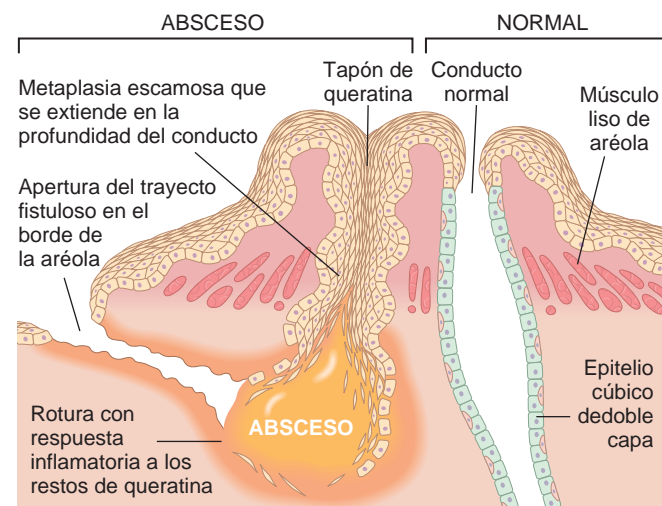


FIGURA 23-5 Absceso subareolar recidivante. Cuando la metaplasia escamosa se extiende en la profundidad de un conducto del pezón, la queratina queda atrapada y se acumula. Si el conducto se rompe, la respuesta inflamatoria intensa consiguiente a la queratina conduce a una masa dolorosa eritematosa. Se produce un trayecto fistuloso por debajo del músculo liso del pezón que drena en el borde de la areola.

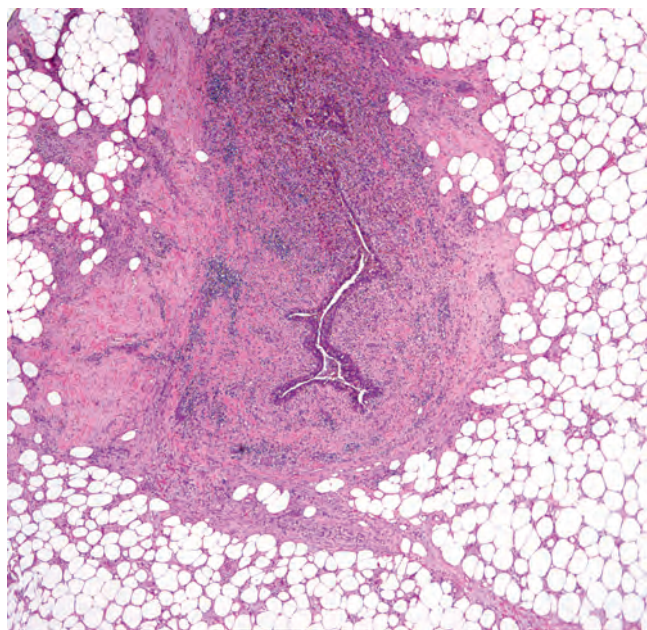


FIGURA 23-6 Ectasia ductal mamaria. Inflamación crónica y fibrosis alrededor de un conducto ectásico lleno de restos espesos. La respuesta fibrosa puede producir una masa irregular firme que imita al carcinoma invasivo en la palpación o en la mamografía.

ECTASIA DUCTAL MAMARIA

Este trastorno tiende a ocurrir en la quinta o la sexta décadas de la vida, usualmente en mujeres multiparas. A diferencia de la mastitis periductal, no guarda relación con el consumo de cigarrillos. Los pacientes se presentan con una masa periaerolar palpable poco definida, muchas veces asociada a secreción blanca espesa por el pezón y en ocasiones a retracción cutánea. El dolor y el eritema son infrecuentes.

Morfología La lesión se caracteriza principalmente por dilatación de los conductos, espesamiento de las secreciones mamarias y una marcada reacción inflamatoria granulomatosa crónica periductal e intersticial (fig. 23-6). Los conductos dilatados están llenos de detritos granulosos que contienen infiltrados densos de linfocitos y macrófagos y un número variable de células plasmáticas. En ocasiones se forma inflamación granulomatosa alrededor de los depósitos de colesterol. La fibrosis puede acabar produciendo retracción de la piel y el pezón. No existe metaplasia escamosa de los conductos del pezón.

El principal interés de este trastorno es la producción de una masa palpable irregular que imita el aspecto mamográfico del carcinoma.

NECROSIS GRASA

La necrosis grasa se presenta como una masa palpable indolora, engrosamiento o retracción de la piel, densidad mamográfica o calcificaciones mamográficas. La mayoría de las mujeres afectadas refieren antecedentes de traumatismo o cirugía previa de la mama.

Morfología Las lesiones agudas pueden ser hemorrágicas y contener áreas centrales de necrosis grasa por licuefacción. En las lesiones subagudas, las áreas de necrosis grasa adoptan el aspecto de nódulos blancos grisáceos, firmes y mal definidos, que contienen focos pequeños blancos como yeso o detritos hemorrágicos oscuros. La región central con células grasas necróticas se asocia al principio a un infiltrado neutrófilo intenso mezclado con macrófagos. En los días siguientes, el área lesionada se rodea por fibroblastos en proliferación asociados a vasos nuevos y células inflamatorias crónicas. Más adelante aparecen células gigantes, calcificaciones y hemosiderina, y el foco acaba siendo sustituido por tejido cicatricial o rodeado y encapsulado por tejido fibroso.

Como en otros procesos inflamatorios de la mama, la principal importancia clínica del trastorno es la posibilidad de confusión con el cáncer mamario.

MASTOPATÍA LINFOCÍTICA (LOBULITIS LINFOCÍTICA ESCLEROSANTE)

Este proceso se presenta con una o múltiples masas palpables duras. Las masas pueden ser bilaterales y se pueden detectar como densidades mamográficas. Las lesiones son tan duras que a veces resulta difícil obtener tejido mediante biopsia con aguja. Al microscopio muestran estroma collagenizado alrededor de conductos y lobulillos atroficos. La membrana basal epitelial está engrosada con frecuencia. Un infiltrado linfocítico prominente rodea el epitelio y los vasos sanguíneos pequeños. El proceso es más común en mujeres con diabetes tipo 1 (dependiente de la insulina) o enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Dada esta asociación se sugiere un origen autoinmunitario del proceso. La única trascendencia clínica es que debe diferenciarse del cáncer mamario.

MASTITIS GRANULOMATOSA

La inflamación granulomatosa está presente en menos del 1% de todas las muestras de biopsia de mama. Las causas incluyen enfermedades granulomatosas sistémicas (p. ej., granulomatosis de Wegener o sarcoidosis) que afectan en ocasiones a la mama, e infecciones granulomatosas causadas por micobacterias u hongos. Las infecciones de este tipo son más comunes en pacientes inmunocomprometidos o adyacentes a cuerpos extraños como las prótesis de mama o las perforaciones ornamentales en los pezones. La *mastitis lobulillar granulomatosa* es una enfermedad rara limitada a la mama, que sólo ocurre en mujeres con hijos. La inflamación granulomatosa se limita a los lobulillos, lo que sugiere que está causada por una reacción de hipersensibilidad frente a los antígenos expresados por el epitelio lobulillar durante la lactancia.

Lesiones epiteliales benignas

En la mama se observa una amplia variedad de alteraciones benignas de los conductos y los lobulillos. La mayoría de estas lesiones llaman la atención del clínico cuando son detectadas por la mamografía o como hallazgos incidentales en muestras quirúrgicas. Esas lesiones han sido divididas en tres grupos de acuerdo con el riesgo de cáncer de mama subsiguiente: 1) alteraciones mamarias no proliferativas; 2) enfermedad mamaria proliferativa, y 3) hiperplasia atípica.

ALTERACIONES MAMARIAS NO PROLIFERATIVAS (ALTERACIONES FIBROQUÍSTICAS)

Este grupo incluye una serie de alteraciones morfológicas muy comunes, agrupadas con frecuencia bajo el término *alteraciones fibroquísticas*. El término puede significar para el clínico mamas «nodulares» a la palpación; para el radiólogo, una mama densa con quistes; y para el anatomopatólogo anomalías histológicas benignas. Las lesiones se denominan *no proliferativas* para diferenciarlas de las alteraciones «proliferativas» asociadas a un riesgo aumentado de cáncer de mama.

Morfología Existen tres cambios morfológicos principales:

1) cambio quístico, muchas veces con metaplasia apocrina; 2) fibrosis, y 3) adenosis.

- **Quistes.** Los quistes pequeños se forman por dilatación y estiramiento de los lobulillos, y pueden confluir para formar quistes mayores. Los quistes cerrados contienen un líquido turbio semitranslúcido que produce un color pardo o azulado (quistes en cúpula azul) (fig. 23-7B). Los quistes están revestidos por epitelio atrófico plano o por células apocrinas metaplásicas. Estas últimas, que tienen un citoplasma

eosinófilo granular abundante y núcleos redondos, recuerdan mucho al epitelio apocrino normal de las glándulas sudoríparas (fig. 23-7C). Las calcificaciones son comunes y se pueden detectar en la mamografía (fig. 23-7A). «Leche de calcio» es un término usado por los mamografistas para describir las calcificaciones que recubren el fondo de un quiste redondeado. Los quistes originan alarma cuando son solitarios y firmes a la palpación. El diagnóstico se confirma por la desaparición del quiste después de la aspiración con aguja fina de su contenido.

- **Fibrosis.** Los quistes se rompen con frecuencia y liberan el material segregado hacia el estroma adyacente. La inflamación crónica y la fibrosis resultante contribuyen a la firmeza palpable de la mama.
- **Adenosis.** La adenosis se define como un aumento en el número de ácinos por lobulillo. Durante el embarazo ocurre una adenosis fisiológica normal. En la mujer no embarazada la adenosis puede aparecer como un cambio focal. Los ácinos con frecuencia están agrandados (adenosis de conducto romo), pero no distorsionados como en la adenosis esclerosante, descrita más tarde. En ocasiones existen calcificaciones dentro de las luces. Los ácinos están tapizados por células cilíndricas que pueden parecer benignas o mostrar características atípicas («atipia epitelial plana»). Esas lesiones pueden ser el precursor reconocible más temprano de la neoplasia epitelial.⁸⁻¹⁰

Los **adenomas de la lactancia** se presentan como masas palpables en mujeres embarazadas o lactantes. Están formados por tejido mamario de aspecto normal con adenosis fisiológica y cambios lactacionales. Estas lesiones no son probablemente neoplasias verdaderas, sino una respuesta focal exagerada frente a las influencias hormonales.

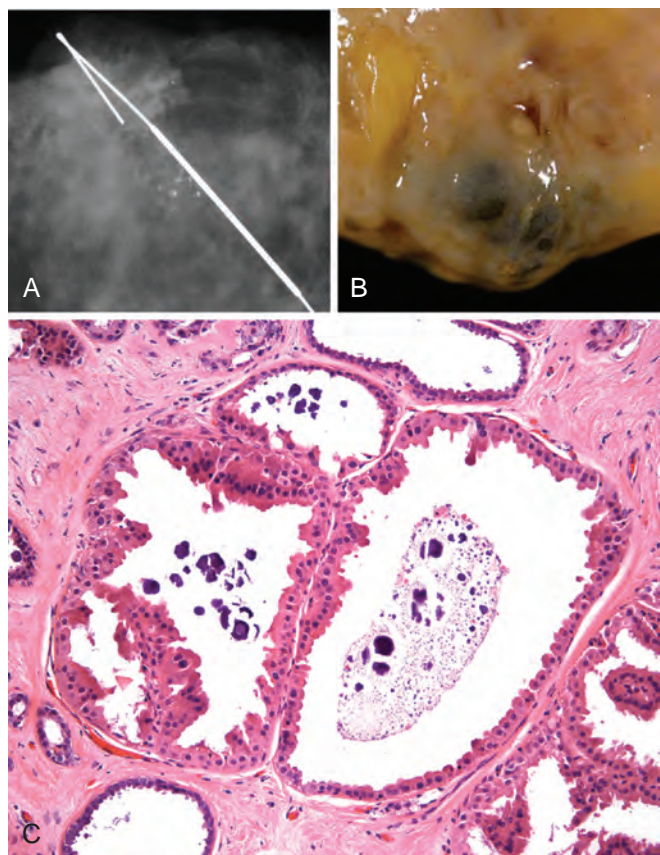


FIGURA 23-7 Quistes apocrinos. **A.** En la radiografía se ven calcificaciones redondeadas agrupadas. **B.** Aspecto macroscópico de quistes típicos llenos de líquido turbio oscuro. **C.** Los quistes están revestidos por células apocrinas con núcleos redondos y citoplasma granular abundante. Nótese las calcificaciones luminales que se forman en los restos de secreciones.

ENFERMEDAD MAMARIA PROLIFERATIVA SIN ATIPIA

Estas alteraciones se detectan comúnmente como densidades mamográficas, calcificaciones o hallazgos incidentales en muestras de biopsias realizadas por otras razones. Aunque cada una de ellas se puede encontrar aislada, es típica la presencia de más de una lesión, muchas veces en asociación con cambios mamarios no proliferativos.

Las lesiones se caracterizan por proliferación del epitelio ductal y/o estroma sin características citológicas o arquitecturales sugestivas de carcinoma *in situ*.

Morfología

Hiperplasia epitelial Los conductos y los lobulillos mamarios normales están tapizados por una capa doble de células mioepiteliales y células luminales (fig. 23-8A). La hiperplasia epitelial se define por presencia de más de dos capas celulares. Las células adicionales son tanto luminales como mioepiteliales y llenan y distienden los conductos y los lobulillos. A veces se observan luces irregulares en la periferia de las masas celulares (fig. 23-8B). La hiperplasia epitelial suele ser un hallazgo incidental.

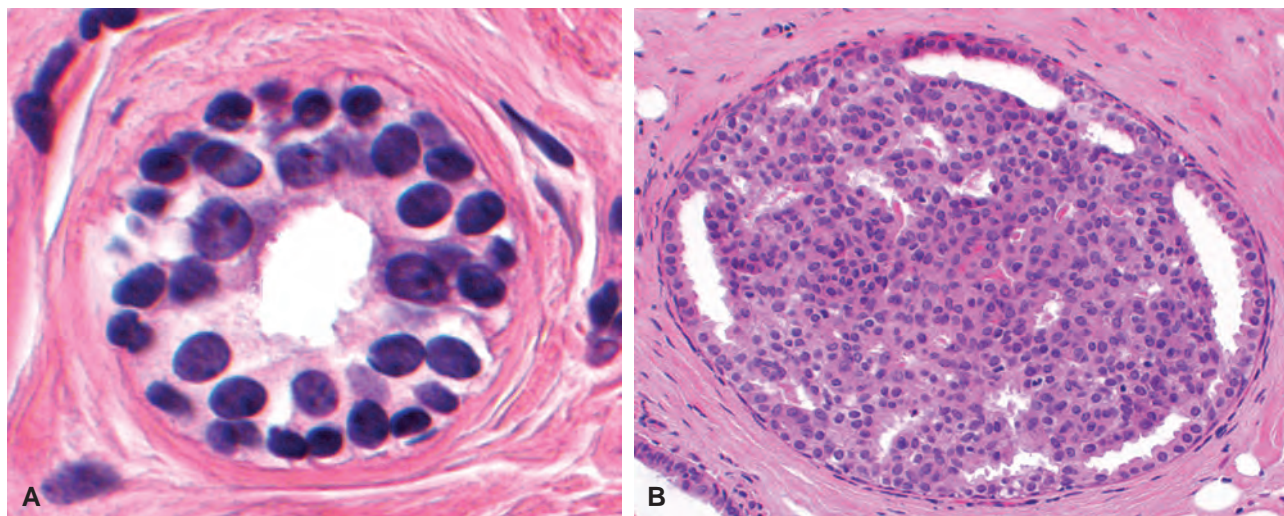


FIGURA 23-8 A. Un conducto o ácino normal con una sola capa de células mioepiteliales localizadas basalmente (células con núcleos compactos oscuros y citoplasma escaso) y una sola capa de células luminales (células con núcleos abiertos más grandes, nucléolos pequeños y citoplasma más abundante). B. Hiperplasia epitelial. La luz está llena por una población mixta heterogénea de tipos celulares luminales y mioepiteliales. Las fenestraciones irregulares similares a hendiduras son prominentes en la periferia.

Adenosis esclerosante El número de ácinos por conducto terminal está aumentado al menos al doble en comparación con los lobulillos no afectados. Se conserva la disposición lobulillar normal. Los ácinos están comprimidos y distorsionados en las porciones centrales de la lesión mientras que aparecen característicamente dilatados en la periferia. Las células mioepiteliales suelen ser prominentes. En ocasiones, la fibrosis del estroma puede comprimir por completo las luces para crear el aspecto de cordones sólidos o hileras dobles de células dispuestas dentro del estroma denso, un patrón histológico que a veces imita mucho el aspecto del carcinoma invasivo (fig. 23-9). La adenosis esclerosante puede ocasionar una masa palpable, una densidad radiológica o calcificaciones.

Lesión esclerosante compleja Esta lesión tiene componentes de adenosis esclerosante, papilomas e hiperplasia epitelial. Un miembro de este grupo, la lesión esclerosante radial («cicatriz radial»), es la única lesión benigna frecuente que forma masas irregulares y puede imitar en gran medida al carcinoma invasivo en la mamografía, en la inspección macroscópica y en el estudio histológico (fig. 23-10). Existe un nido central de glándulas atrapadas en un estroma hialinizado con proyecciones radiales largas en el estroma. El término *cicatriz radial* es erróneo, ya que estas lesiones no guardan relación con traumatismos ni cirugías anteriores.

Papilomas Los papilomas se componen de múltiples ejes fibrovasculares ramificados, cada uno de ellos con un área central de tejido conjuntivo tapizado por células luminales y mioepiteliales (fig. 23-11). El crecimiento se produce dentro de un conducto dilatado. Existen con frecuencia hiperplasia epitelial y metaplasia apocrina. Los papilomas ductales grandes suelen ser solitarios y están situados en los senos galactóforos del pezón. Los papilomas ductales pequeños son habitualmente múltiples y están localizados a mayor profundidad dentro del sistema ductal.

Más del 80% de los papilomas ductales grandes producen telorrea. Los papilomas grandes pueden experimentar infarto, probablemente por torsión del tallo, lo que origina una telorrea sanguinolenta. La telorrea no sanguinolenta se debe probablemente a un bloqueo intermitente y liberación de las secreciones mamarias normales o a irritación del conducto por el papiloma. Los restantes papilomas ductales grandes y la mayoría de los papilomas ductales pequeños se detectan como masas palpables pequeñas o como densidades o calcificaciones en las mamografías.

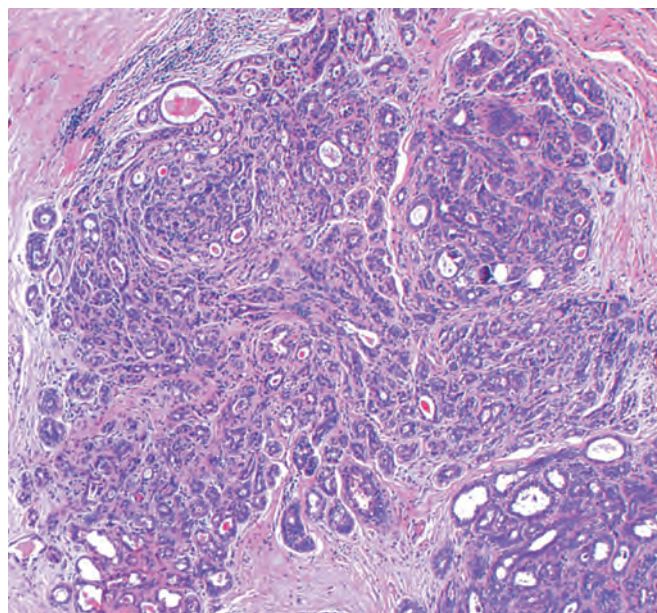


FIGURA 23-9 Adenosis esclerosante. La unidad lobulillar de conductos terminales afectos está agrandada, y los ácinos están comprimidos y distorsionados por un estroma denso. Existen calcificaciones dentro de algunas luces. A diferencia de lo que sucede en los carcinomas, los ácinos están dispuestos con un patrón espiral y el borde externo es bien circunscrito.

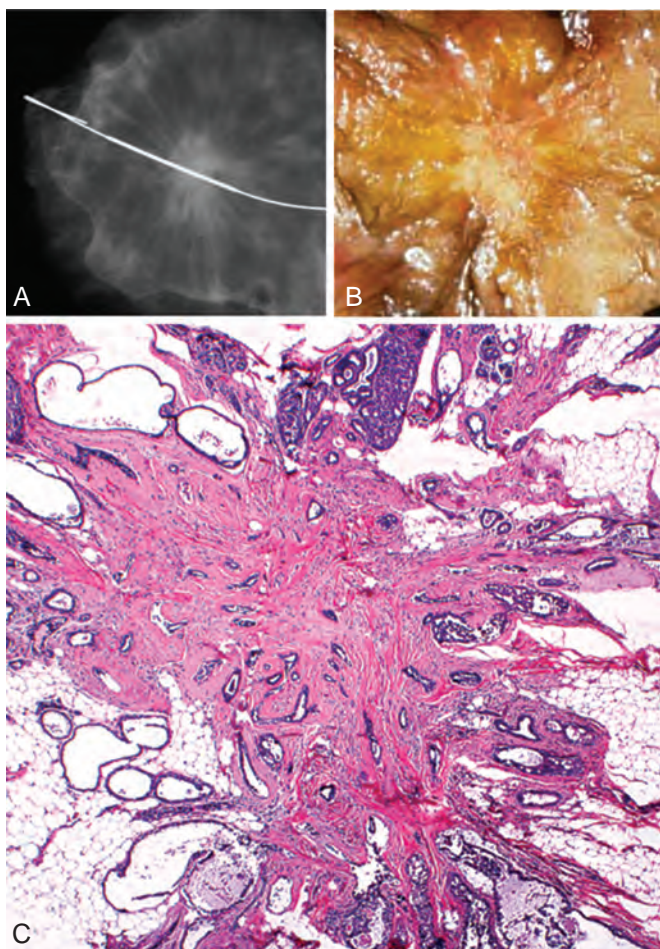


FIGURA 23-10 Lesión esclerosante radial. **A.** La radiografía muestra una masa central irregular con proyecciones radiodensas elongadas. **B.** Macroscópicamente la masa parece sólida y tiene bordes irregulares, pero no es tan firme como el carcinoma invasivo. **C.** La masa consiste en un nido central de túbulos pequeños atrapados en un estroma densamente fibroso y numerosas proyecciones que contienen epitelio con grados variables de formación quistes e hiperplasia.

ENFERMEDAD MAMARIA PROLIFERATIVA CON ATIPIA

La enfermedad proliferativa con atipia incluye hiperplasia ductal atípica e hiperplasia lobulillar atípica. La hiperplasia ductal atípica está presente en el 5-17% de las muestras de biopsias realizadas por calcificaciones, y se encuentra con menos frecuencia en las muestras de biopsias obtenidas por densidades mamográficas o masas palpables. De modo ocasional, la hiperplasia ductal atípica se asocia a calcificaciones radiológicas; con más frecuencia se encuentra junto a otra lesión calcificada. La hiperplasia lobulillar atípica representa un hallazgo incidental y se encuentra en menos del 5% de las muestras de biopsias realizadas por cualquier razón.

Morfología La hiperplasia atípica es una proliferación celular que recuerda al carcinoma *in situ*, pero carece de características cualitativas o cuantitativas suficientes para establecer el diagnóstico de carcinoma. A diferencia de otras anomalías benignas, la hiperplasia atípica alberga algunas de las pérdidas y ganancias genéticas adquiridas presentes en el carcinoma *in situ*.

La **hiperplasia ductal atípica** se reconoce por su semejanza histológica con el carcinoma ductal *in situ* (CDIS). Consiste en una proliferación relativamente monomorfa de células dispuestas de forma regular, a veces con espacios cribiformes. Se diferencia del CDIS por su extensión limitada y porque sólo rellena los conductos de forma parcial (fig. 23-12A).

La **hiperplasia lobulillar atípica** se define como una proliferación de células idénticas a las del carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS, descrito más adelante), pero las células no llenan ni distienden más del 50% de los ácinos dentro de un lobulillo (fig. 23-12B). La hiperplasia lobulillar atípica también puede afectar a conductos contiguos mediante extensión pagetoide, en la que las células lobulillares atípicas están situadas entre la membrana basal ductal y las células epiteliales ductales normales supraadyacentes.

SIGNIFICADO CLÍNICO DE LOS CAMBIOS EPITELIALES BENIGNOS

Múltiples estudios epidemiológicos han clasificado los cambios histológicos benignos de la mama y determinado su relación con el desarrollo posterior de cáncer invasivo¹¹⁻¹³ (tabla 23-1). Los cambios no proliferativos no aumentan el riesgo de cáncer. La enfermedad proliferativa se asocia a un aumento ligero del riesgo, mientras que la enfermedad proliferativa con atipia confiere un aumento moderado del riesgo. Ambas mamas experimentan riesgo aumentado, aunque la mayor parte de los carcinomas posteriores afectan a la misma mama.¹⁴ La reducción del riesgo se puede obtener mediante mastectomía profiláctica bilateral o tratamiento con antagonistas de los estrógenos, como el tamoxifeno.¹⁵ Sin embargo, más del 80% de las mujeres con hiperplasia atípica no desarrollan cáncer de mama, y muchas eligen la vigilancia cuidadosa clínica y radiológica en vez de la intervención.

Carcinoma de mama

El carcinoma de la mama es la neoplasia maligna no cutánea más común en las mujeres. La mujer que vive hasta los 90 años tiene una probabi-

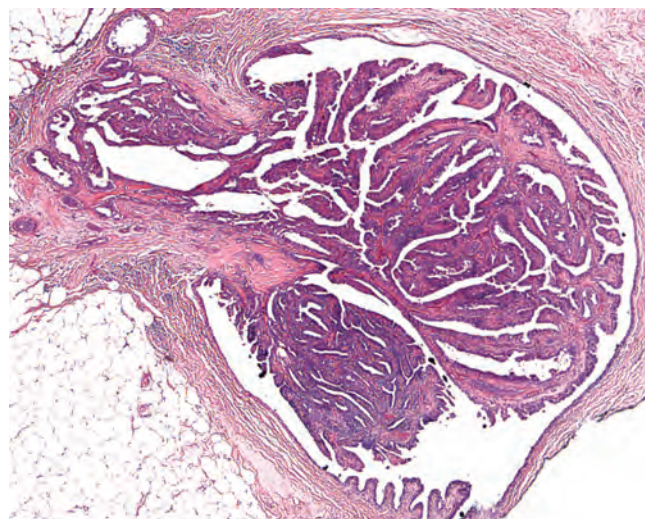


FIGURA 23-11 Papiloma intraductal. Un eje fibrovascular central se extiende desde la pared de un conducto. Las papilas se ramifican dentro de la luz y están revestidas por células mioepiteliales y luminales.

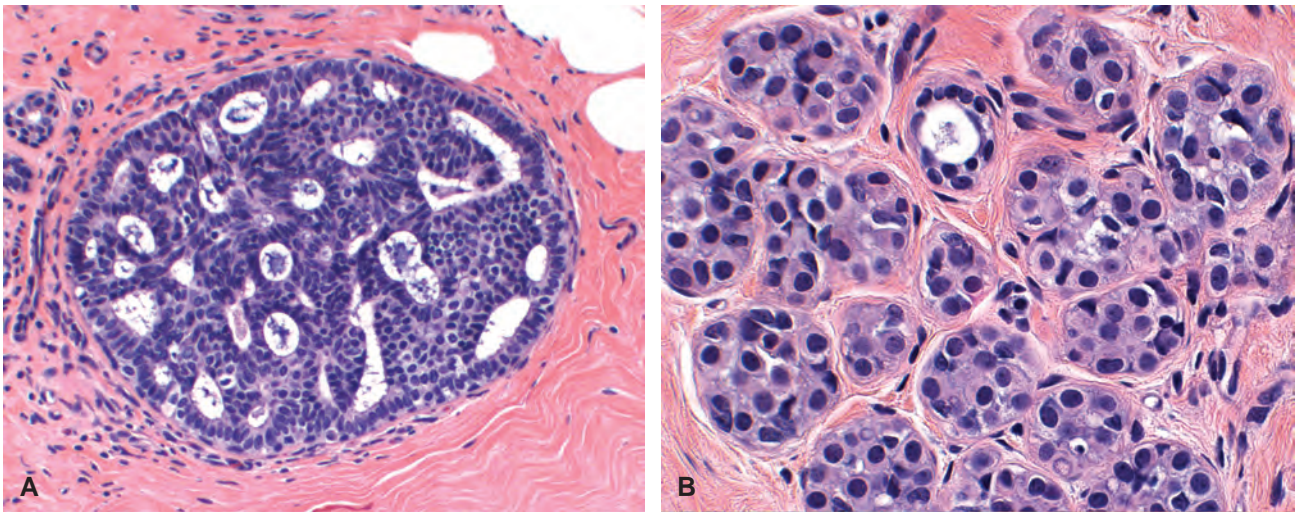


FIGURA 23-12 **A.** Hiperplasia ductal atípica. Un conducto está lleno con una población mixta de células consistente en células cilíndricas orientadas en la periferia y células más redondeadas dentro de la porción central. Aunque algunos espacios son redondos y regulares, los espacios periféricos son irregulares y similares a hendiduras. Esas características resultan muy atípicas, pero no resultan suficientes para el diagnóstico de CDIS. **B.** Hiperplasia lobulillar atípica. Una colección de células monomórficas, pequeñas, redondas y sueltas llena parcialmente un lobulillo. Se pueden ver algunas luces intracelulares. Aunque las células son morfológicamente idénticas a las células de CLIS, la extensión de la afectación no es suficiente para establecer ese diagnóstico.

lidad de 1:8 de desarrollar un cáncer de mama. Se estima que durante 2007, en EE. UU. fueron diagnosticadas 178.480 mujeres de cáncer de mama invasivo, 62.030 de carcinoma *in situ* y más de 40.000 fallecieron por la enfermedad (*Surveillance Epidemiology and End Results* [SEER];

TABLA 23-1 Lesiones mamarias epiteliales y riesgo de desarrollo de carcinoma invasivo	
Lesión anatomopatológica	Riesgo relativo (riesgo absoluto a lo largo de la vida)*
CAMBIOS MAMARIOS NO PROLIFERATIVOS (Cambios fibroquísticos) Ectasia ductal Quistes Cambio apocrino Hiperplasia leve Adenosis Fibroadenoma con características complejas	1 (3%)
ENFERMEDAD PROLIFERATIVA SIN ATIPIA Hiperplasia moderada o florida Adenosis esclerosante Papiloma Lesión esclerosante compleja (cicatriz radial) Fibroadenoma con características complejas	1,4 a 2 (5-7%)
ENFERMEDAD PROLIFERATIVA CON ATIPIA Hiperplasia ductal atípica (HDA) Hiperplasia lobulillar atípica (HLA)	4 a 5 (13-17%)
CARCINOMA <i>IN SITU</i> Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> (CLIS) Carcinoma ductal <i>in situ</i> (CDIS)	8 a 10 (25-30%)

*El riesgo relativo es el riesgo comparado con el de mujeres sin ningún factor de riesgo. El riesgo absoluto a lo largo de la vida es el porcentaje de pacientes que probablemente desarrollarán carcinoma invasivo si no reciben tratamiento.

<http://seer.cancer.gov/>). Conforme las personas nacidas durante la «explosión de natalidad» sigan haciéndose mayores, se espera que el número de mujeres con cáncer de mama aumente en alrededor de un tercio durante los próximos 20 años. Resulta tan irónico como trágico que la neoplasia originada en un órgano descubierto, fácilmente accesible a la autoexploración y el diagnóstico clínico, continúe representando una carga tan pesada. Sólo el cáncer de pulmón causa más fallecimientos por cáncer entre las mujeres que viven en EE. UU.

Se sabe desde hace mucho tiempo que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con una amplia gama de aspectos histológicos. Los estudios recientes de perfil genético han confirmado la existencia de muchos tipos de cáncer, pero también demuestran que la mayoría de los carcinomas pertenecen a varios grupos principales con importantes diferencias biológicas y clínicas. La mayoría de los carcinomas son positivos para receptores de estrógenos (RE) y se caracterizan por una firma genética dominada por las docenas de genes controlados por los estrógenos. Entre los tumores negativos para RE, muchos pertenecen a un grupo definido que se llama «similar al basal», que describiremos más adelante.

Los carcinomas RE positivos y RE negativos muestran diferencias notables respecto a las características de las pacientes y anatomopatológicas, la respuesta al tratamiento y la evolución. En el pasado, la mayoría de los estudios incluyeron juntos todos los cánceres de mama, pero ahora se reconoce ampliamente que el diagnóstico de cáncer de mama incluye múltiples subclases moleculares de la enfermedad, como veremos más adelante.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Después de permanecer constante durante muchos años (excepto un aumento transitorio en 1974 atribuido a la mayor preocupación por la enfermedad debida a la recidiva del cáncer de mama de Betty Ford y Happy Rockefeller), la incidencia del cáncer de mama comenzó a aumentar en las mujeres mayores (v. fig. 23-13). Lo que parecía ser una tendencia alarmante se debía en parte a la introducción de la detección selectiva mamográfica a principios de la década de los ochenta. Las tasas de detección selectiva aumentaron de forma gradual, pero

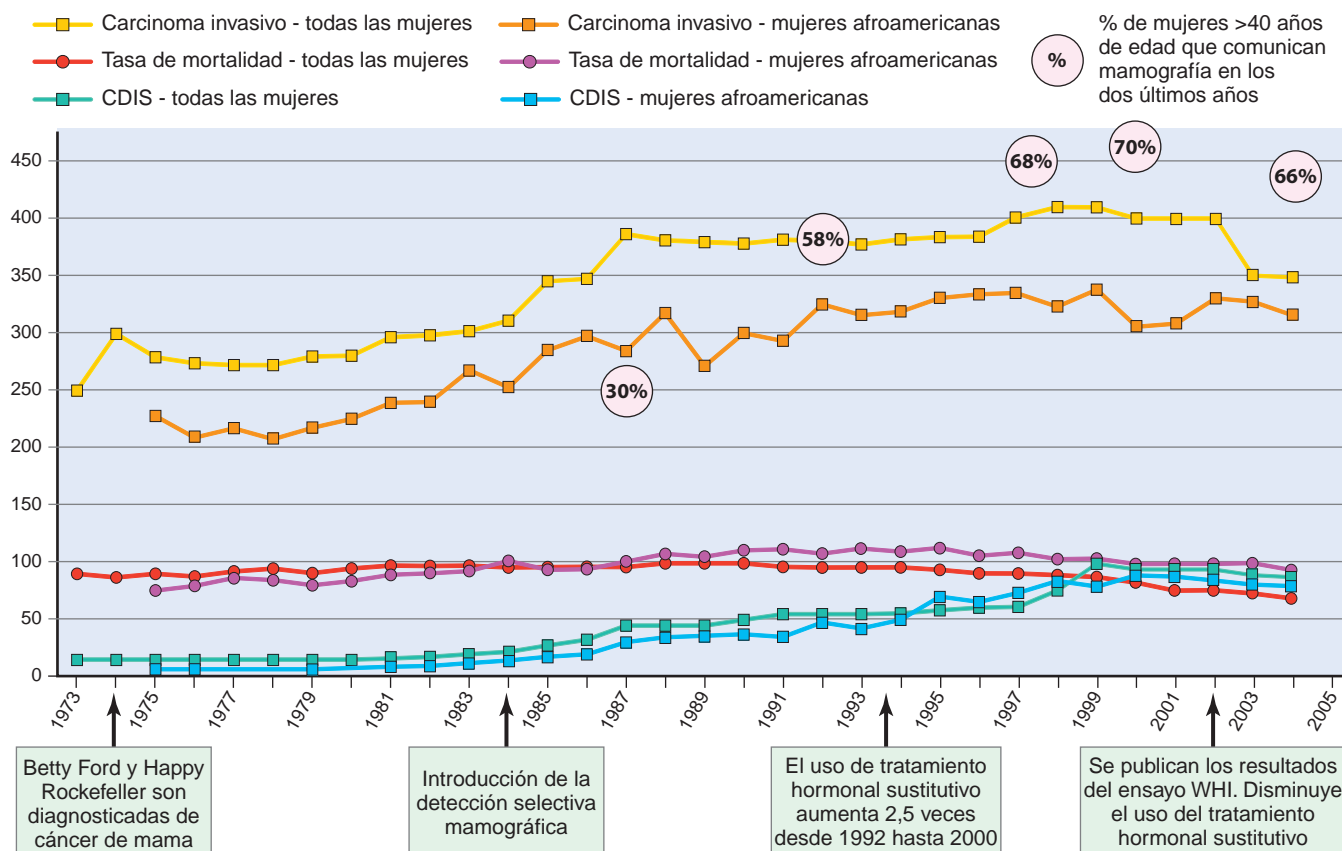


FIGURA 23-13 Incidencia y tasa de mortalidad por cáncer de mama en mujeres con más de 50 años de edad. Las tasas son por 100.000 mujeres y están ajustadas en función de la edad para la población estándar en millones de EE. UU., en 2000. (SEER Cancer Statistics Review; <http://seer.cancer.gov/>)

recientemente han alcanzado una meseta del 60% al 80% de las mujeres elegibles. El beneficio principal de esta detección selectiva es que identifica carcinomas invasivos pequeños, predominantemente RE positivos, y carcinomas *in situ*. El CDIS se detecta casi exclusiva-

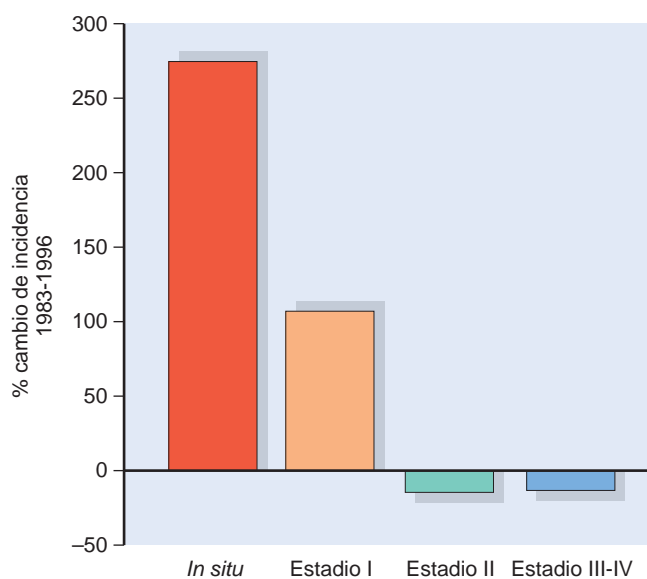


FIGURA 23-14 Cambio del estadio del cáncer de mama en la presentación entre 1983 y 1996. (SEER Cancer Statistics Review; <http://seer.cancer.gov/>).

mente por mamografía, lo que puede explicar el aumento brusco del diagnóstico de CDIS desde 1980 (v. fig. 23-13). Los carcinomas pequeños con ganglios negativos (estadio I), que se detectan mejor por mamografía, aumentaron de frecuencia al mismo tiempo que disminuían un poco los carcinomas grandes en fase avanzada (estadios II a IV) (fig. 23-14). Durante el mismo período de tiempo no cambió la incidencia de carcinoma de mama en mujeres más jóvenes, para las que no se recomienda esta detección selectiva.

La incidencia de cáncer invasivo RE positivo disminuyó desde 2001 a 2004. Las razones para esa tendencia son probablemente multifactoriales. La meseta en el número de mujeres sometidas a detección se debe asociar a una disminución en la incidencia hasta los niveles previos a la detección selectiva. Además, en 2002 muchas mujeres dejaron de usar tratamiento hormonal sustitutivo posmenopáusico, cuando los resultados del ensayo *Women's Health Initiative* demostraron que ese tratamiento proporcionaba beneficios limitados.¹⁶ Es posible que este tratamiento estimulase el crecimiento o el desarrollo de cánceres RE positivos. Durante el mismo período de tiempo, la incidencia de cáncer de mama entre las mujeres afroamericanas permaneció estable y aumentó el número de cánceres RE negativos, lo que sugiere que esos cánceres no son afectados por el tratamiento hormonal. Por último, quizás se hayan producido cambios en los factores de riesgo modificables (p. ej., frecuencia y duración de la lactancia) o en el uso de sustancias quimiopreventivas que pueden disminuir el riesgo. Cualquiera que sea la razón, la disminución de los cánceres de mama es una tendencia prometedora y esperamos que continúe.

Durante la década de los ochenta permaneció constante el número de mujeres fallecidas por cáncer de mama, mientras que aumentó

la incidencia de la neoplasia. Desde 1994 la tasa de mortalidad del cáncer de mama para todas las mujeres ha descendido con lentitud desde el 30 hasta el 20% (v. fig. 23-13). Esa disminución es atribuida a la detección de cánceres clínicamente significativos en una fase curable gracias a la detección selectiva y también a la introducción de modalidades de tratamiento mejores y más eficaces. La proporción de mujeres que fallecen por sus cánceres de mama ha disminuido del 30 al 20%. Sin embargo, la disminución de la tasa de mortalidad ha sido menos impresionante en las mujeres afroamericanas, en las de otros grupos étnicos y en las RE negativas. La mortalidad es mayor en esos grupos, a pesar de que su incidencia de cáncer es inferior a la de las mujeres blancas.

Factores de riesgo. El factor de riesgo más importante es el sexo; sólo el 1% de los casos de cáncer de mama ocurren en hombres. Los factores de riesgo comunes para las mujeres, identificados mediante estudios epidemiológicos, han sido combinados en el Breast Cancer Risk Assessment Tool (BCRAT), que ahora incluye información del estudio Contraceptive and Reproductive Experiences,^{17,18} con información más exacta sobre las mujeres afroamericanas. El modelo se puede usar para calcular el riesgo absoluto de que una mujer concreta desarrolle un cáncer invasivo dentro de los cinco años siguientes o a lo largo de toda la vida. El BCRAT incorpora los siguientes factores de riesgo.

Edad. La incidencia aumenta a lo largo de la vida de la mujer hasta alcanzar un pico a los 75-80 años y disminuir ligeramente a partir de entonces. La edad media en el momento del diagnóstico es de 61 años para las mujeres blancas, 56 para las hispanas y 46 para las afroamericanas. Sólo el 20% de las mujeres blancas no hispanas son diagnosticadas antes de los 50 años de edad, comparadas con el 35% de las afroamericanas y el 31% de las hispanas. El cáncer de mama es muy raro en todos los grupos antes de los 25 años.

Aunque el carcinoma es raro en mujeres jóvenes, casi la mitad de ellos son RE negativos o positivos para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2/neu), mientras que esos cánceres representan menos de la tercera parte en las mujeres con más de 40 años.

Edad de la menarquia. Las mujeres que experimentan la menarquia antes de los 11 años de edad tienen un aumento del riesgo del 20% en comparación con las que llegan a la menarquia después de los 14 años. La menopausia tardía también aumenta el riesgo.

Edad en el momento del primer parto tras un embarazo a término. Las mujeres que experimentan un embarazo a término completo antes de los 20 años de edad tienen la mitad de riesgo que las mujeres nulíparas o que aquellas que paren por primera vez después de los 35 años. Se ha sugerido que el embarazo permite la diferenciación terminal de las células luminales productoras de leche, y las elimina del conjunto de células precursoras que pueden originar el cáncer.⁴ Ese efecto protector sería anulado en las mujeres mayores por la estimulación al principio del embarazo de la proliferación de células que ya han experimentado cambios preneoplásicos. También es posible que los cambios del estroma que permiten el crecimiento y la expansión de los lobulillos durante el embarazo faciliten la transición desde el carcinoma *in situ* hasta el invasivo. Esos cambios relacionados con el embarazo pueden contribuir a explicar el aumento transitorio del riesgo de cáncer que sigue al embarazo, un efecto que es más pronunciado en las mujeres mayores.⁵ La edad en el primer parto no es un factor de riesgo importante en las mujeres afroamericanas.

Familiares en primer grado con cáncer de mama. El riesgo de cáncer de mama aumenta con el número de familiares en primer grado afectados (madre, hermana o hija), sobre todo si el cáncer ocurrió a una edad temprana. Sin embargo, la mayoría de las mujeres no tienen antecedentes familiares. Sólo el 13% de las mujeres con cáncer de mama tienen un familiar en primer grado afectado, y sólo el 1% tienen dos o más. A su vez, más del 87% de las mujeres con

antecedentes familiares no desarrollan cáncer de mama. Es probable que la mayor parte del riesgo familiar se deba a la interacción de genes de susceptibilidad de riesgo bajo y de factores no genéticos. El BCRAT no está diseñado para calcular el riesgo de mujeres con una mutación en un gen de cáncer de mama de alto riesgo, como el *BRCA1* o el *BRCA2* (v. más adelante «Cáncer de mama hereditario»).

Hiperplasia atípica. Los antecedentes de biopsias de mama previas, sobre todo si revelan hiperplasia atípica, aumenta el riesgo de carcinoma invasivo. Existe un aumento menor del riesgo relacionado con cambios mamarios proliferativos sin atipia (v. tabla 23-1).

Raza/etnia. Las mujeres blancas no hispanas tienen las tasas más altas de cáncer de mama. El riesgo de desarrollar un carcinoma invasivo dentro de los 20 años siguientes a la edad de 50 años, es de 1:15 en ese grupo, 1:20 en las mujeres afroamericanas, 1:26 en las asiáticas/de las islas del Pacífico y 1:27 en las hispanas.¹⁹ Sin embargo, las mujeres de origen africano o hispano se presentan en una fase más avanzada y tienen una tasa de mortalidad aumentada. Los factores sociales, como el acceso disminuido a la atención sanitaria y el uso menor de la mamografía, pueden contribuir a esas diferencias, pero las diferencias biológicas también desempeñan un papel importante.²⁰ Las mujeres afroamericanas e hispanas tienden a desarrollar cáncer a una edad más joven, antes de la menopausia, y sus neoplasias tienen más probabilidad de ser poco diferenciadas y RE negativas. Las mutaciones del gen *p53* son más frecuentes en las afroamericanas y menos en las hispanas, comparadas con las blancas no hispanas. Se sospecha que la variación de los genes de riesgo de cáncer de mama en los diferentes grupos étnicos es responsable, al menos en parte, de esas diferencias. Un ejemplo conocido es la incidencia de mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2*, que ocurren con frecuencias distintas en los diferentes grupos étnicos.²¹

Se conocen factores de riesgo adicionales (enumerados más abajo), pero no han sido incorporados en el modelo BCRAT debido a su rareza o a las incertidumbres para cuantificar la magnitud del riesgo.

Exposición a los estrógenos. El tratamiento hormonal sustitutorio posmenopáusico aumenta el riesgo de cáncer de mama entre 1,2 y 1,7 veces, y la adición de progesterona aumenta todavía más el riesgo. La mayoría de los cánceres en exceso son RE positivos, entre ellos los carcinomas lobulillares invasivos que tienden a ser de pequeño tamaño cuando se detectan. Después de la publicación en 2002 del ensayo Women's Health Initiative, el número de mujeres posmenopáusicas que recibían tratamiento hormonal sustitutorio disminuyó aproximadamente del 17 al 7%, un cambio que se siguió de una disminución sustancial de los cánceres de mama invasivos RE positivos en 2003 y 2004 (v. fig. 23-13).

No se ha demostrado de forma convincente que los anticonceptivos orales modifiquen el riesgo de cáncer de mama, pero disminuyen el riesgo de carcinoma de endometrio y de ovario. La reducción de los estrógenos endógenos mediante ovariectomía disminuye el riesgo de desarrollo de cáncer de mama hasta en un 75%. Los fármacos que bloquean los efectos estrogénicos (p. ej., el tamoxifeno) o la formación de estrógenos (p. ej., los inhibidores de la aromatasa) también disminuyen el riesgo de cáncer de mama RE positivo.

Densidad mamaria. Una densidad radiológica mamaria alta es un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer. La densidad alta guarda relación con la edad joven y la exposición a hormonas y se agrupa en familias. La densidad mamaria alta puede guardar relación con una involución menos completa de los lobulillos al final de cada ciclo menstrual, lo que a su vez puede aumentar el número de células potencialmente susceptibles a la transformación neoplásica.

Las mamas densas también dificultan la detección del cáncer en la mamografía. Otras pruebas, como la RM, pueden ser útiles en estas mujeres.

Exposición a la radiación. La irradiación del tórax, en el contexto de tratamientos contra el cáncer, exposición a una bomba atómica o accidente nuclear, determina una tasa más alta de cáncer mamario. El riesgo es mayor cuando la exposición se produce a edad joven y con dosis más altas de radiación. Por ejemplo, las adolescentes y las mujeres muy jóvenes que reciben radiación en el tórax por linfoma de Hodgkin tienen un riesgo del 20 al 30% de desarrollar cáncer de mama al cabo de 10 a 30 años. El reconocimiento de esa complicación yatrógena ha conducido a un uso mucho más juicioso de la radioterapia en adolescentes y mujeres jóvenes sometidas a tratamiento contra el cáncer. El riesgo de la exposición a la radiación es sustancialmente menor en las mujeres con más de 25 años de edad. La detección selectiva mamográfica actual usa dosis bajas de radiación y es improbable que tenga un efecto sobre el riesgo de cáncer de mama.

Carcinoma de la mama contralateral o del endometrio. Aproximadamente el 1% de las mujeres con cáncer de mama desarrollan un segundo carcinoma en la mama contralateral por año. El riesgo es más alto en las mujeres con mutaciones de la línea germinal como *BRCA1* y *BRCA2*, que desarrollan con frecuencia múltiples cánceres. Los carcinomas de mama y de endometrio comparten varios factores de riesgo, el más importante de los cuales es la exposición a una estimulación estrogénica prolongada.

Influencia geográfica. Las tasas de incidencia del cáncer de mama en EE. UU. y Europa son cuatro a siete veces más altas que las de otros países. Por desgracia, las tasas están aumentando en todo el mundo y se estima que hacia el 2020 el 70% de los casos se producirán en países subdesarrollados.

El riesgo de cáncer de mama aumenta en las mujeres inmigrantes a EE. UU. con cada generación. Los factores responsables de ese aumento tienen interés considerable, puesto que probablemente incluyan factores de riesgo modificables. Es probable que interpreten un papel la historia de reproducción (número de embarazos y su cronología), la lactancia, la dieta, la obesidad, la actividad física y los factores medioambientales.

Dieta. Amplios estudios no han encontrado una relación importante entre el riesgo de cáncer de mama y la ingesta dietética de cualquier tipo específico de alimentos. Las adictas al café se sentirán complacidas al saber que el consumo de cafeína puede disminuir el riesgo de cáncer de mama. Por otra parte, el consumo moderado o intenso de alcohol aumenta el riesgo. Esa asociación puede guardar relación con concentraciones más altas de estrógenos y más bajas de folatos.

Obesidad. El riesgo está disminuido en las mujeres obesas menores de 40 años, como resultado de la relación con ciclos anovulatorios y concentraciones más bajas de progesterona al final del ciclo. En contraste, el riesgo aumenta en las mujeres obesas posmenopáusicas, lo que se atribuye a la síntesis de estrógenos en los depósitos grasos.

Ejercicio. La actividad física tiene probablemente un pequeño efecto protector. La disminución del riesgo es mayor en las mujeres premenopáusicas, en las que no son obesas y en las que han tenido embarazos a término.

Lactancia. Cuanto más tiempo crían al pecho las mujeres, mayor la reducción del riesgo. La lactancia suprime la ovulación y puede desencadenar una diferenciación terminal de las células luminales.⁴ La menor incidencia de cáncer de mama en los países subdesarrollados se puede explicar en gran parte por la crianza al pecho más frecuente y prolongada de los hijos.²²

Toxinas medioambientales. Preocupa la posibilidad de que ciertos contaminantes medioambientales, como los pesticidas organoclorados, tengan efectos estrogénicos en los humanos. Las posibles relaciones con el riesgo de cáncer de mama están siendo objeto de investigación intensa, pero todavía no se han establecido asociaciones definitivas.

Tabaco. El consumo de cigarrillos no se ha asociado de forma clara al cáncer de mama, pero guarda relación con el desarrollo de mastitis periductal (absceso subareolar, ya estudiado). El cáncer de mama era la causa principal de muertes por cáncer en las mujeres hasta principios de la década de los noventa, cuando los fallecimientos por cáncer de pulmón se hicieron más frecuentes (una buena razón para evitar el consumo de tabaco).

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama son *hormonales* y *genéticos*. Así pues, los carcinomas de mama se pueden dividir en esporádicos, probablemente relacionados con la exposición a hormonas, y hereditarios, asociados a mutaciones de la línea germinal. El carcinoma hereditario ha sido objeto de estudio intenso con la esperanza de identificar las mutaciones genéticas específicas y de que esas alteraciones iluminen también las causas de los cánceres de mama no familiares. Estudios recientes han confirmado esas esperanzas. Comenzaremos nuestra exposición con el cáncer de mama hereditario y continuaremos con el cáncer de mama esporádico.

Cáncer de mama hereditario

La herencia de uno o varios genes de susceptibilidad es la causa principal de aproximadamente el 12% de los cánceres de mama.^{23,24} La probabilidad de una etiología hereditaria aumenta cuando existen múltiples familiares en primer grado afectados, cuando los individuos se afectan antes de la menopausia y/o tienen múltiples cánceres, o cuando existen miembros de la familia con otros cánceres específicos (examinado más adelante).

En algunas familias el aumento del riesgo es resultado de una sola mutación en un gen de cáncer de mama altamente penetrante (tabla 23-2). Las mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2* son responsables de la mayoría de los cánceres atribuibles a mutaciones únicas y de alrededor del 3% de todos los cánceres de mama. La penetrancia (porcentaje de portadores que desarrollan cáncer de mama) varía entre el 30 y el 90%, dependiendo de la mutación específica presente. Las mutaciones del *BRCA1* también aumentan mucho el riesgo de desarrollo de carcinoma ovárico, que ocurre hasta en el 20-40% de todas las mujeres portadoras. El *BRCA2* conlleva un riesgo más pequeño de carcinoma de ovario (10-20%), pero se asocia con más frecuencia a cáncer de mama en los varones. Los individuos portadores de los genes *BRCA1* y *BRCA2* también experimentan un riesgo mayor que el de otros cánceres epiteliales, como el de próstata y el de páncreas.

El *BRCA1* y el *BRCA2* son genes grandes, de más de 80 kilobases de tamaño. Se han descrito cientos de mutaciones diferentes a lo largo de las regiones codificadoras de cada uno de ellos. La frecuencia de mutaciones que aumentan el riesgo de cáncer de mama es de sólo 0,1-0,2% dentro de la población general, y son frecuentes los polimorfismos sin consecuencias. Como resultado, la prueba genética es difícil y en general se reserva para individuos con antecedentes familiares importantes o pertenecientes a determinados grupos étnicos. Por ejemplo, un 2-3% de los judíos asquenazíes son portadores de una de tres mutaciones específicas, dos en el *BRCA1* y una en el *BRCA2*. La identificación de los portadores es importante puesto que la vigilancia aumentada, la mastectomía profiláctica y la ovariectomía pueden reducir la morbilidad y la mortalidad relacionada con el cáncer.

Los cánceres de mama asociados al *BRCA1* suelen ser poco diferenciados, tienen «características medulares» (un patrón de crecimiento sincitial con márgenes compresivos y respuesta linfocítica) y no expresan receptores de hormonas ni sobreexpresan HER2/neu (el

TABLA 23-2 Mutaciones de «genes únicos» más comunes relacionadas con susceptibilidad hereditaria a cáncer de mama

Gen (localización). Síndrome (Incidencia)*	% de cánceres hereditarios por «genes únicos»†	Riesgo de cáncer de mama a los 70 años‡	Cambios en cáncer de mama esporádico	Otros cánceres asociados	Funciones	Comentarios
<i>BRCA1</i> (17q21). Cáncer familiar de mama y de ovario (1:860)	52 (~2% de todos los cánceres de mama)	40 a 90%	Mutaciones raras; inactivado en 50% de algunos subtipos (p. ej., medular y metaplásico) por metilación	Ovario, cáncer de mama masculina (pero menos que <i>BRCA2</i>), próstata, páncreas, trompa de Falopio	Supresor tumoral, regulación de la transcripción, reparación de roturas de la doble cadena de ADN	Los carcinomas de mama son comúnmente poco diferenciados y triple negativos (similar a basal) y tienen mutaciones de <i>p53</i>
<i>BRCA2</i> (13q12-13). Cáncer familiar de mama y de ovario (1:740)	32% (~1% de todos los cánceres de mama)	30 a 90%	Rara vez mutaciones y pérdida de expresión	Ovario, cáncer de mama masculina, próstata, páncreas, estómago, melanoma, vesícula biliar, conducto biliar, faringe	Supresor tumoral, regulación de la transcripción, reparación roturas la doble cadena de ADN	Las mutaciones bialélicas de la línea germinal causan una forma rara de anemia de Fanconi (v. capítulo 7)
<i>p53</i> (17p13.1) Li-Fraumeni (1:5.000)	3% (<1% de todos los cánceres de mama)	>90%	Mutaciones en 20%, PDH en 30 a 42%; más frecuente en cánceres triple negativos	Sarcoma, leucemia, tumores encefálicos, carcinoma adrenocortical, otros	Supresor tumoral con papeles críticos en control del ciclo celular, replicación del ADN, reparación del ADN y apoptosis	<i>p53</i> es el gen mutado con más frecuencia en los cánceres de mama esporádicos
<i>CHEK2</i> (22q12.1) variante Li-Fraumeni (1:100)	5% (~1% de todos los cánceres de mama)	10 a 20%	Mutaciones raras (<5%); pérdida de expresión de proteínas en por lo menos un tercio por mecanismos desconocidos	Próstata, tiroides, riñón, colon	Cinasa de control de ciclo celular, reconocimiento y reparación de daño del ADN, activa <i>BRCA1</i> y <i>p53</i> por fosforilación	Puede aumentar riesgo de cáncer de mama después de exposición a radiación

*Frecuencia de heterocigotos en la población de EE. UU.; la incidencia de mutaciones genéticas es más alta en algunas poblaciones étnicas (p. ej., las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* ocurren con frecuencia más alta en los judíos asquenazíes).

†Definidos como cánceres de mama familiares que muestran un patrón de herencia consistente con un efecto mayor de un solo gen.

‡El riesgo varía con mutaciones específicas y es modificado probablemente por otros genes.

llamado fenotipo «triple negativo»). Esta firma de perfil genético es muy similar a la de los cánceres de mama similares a los basales, un subtipo molecular definido que se describe más adelante. Los cánceres *BRCA1* también se asocian con frecuencia a pérdida del cromosoma X inactivo y reduplicación del X activo, lo que condiciona la ausencia del corpúsculo de Barr.²⁵ Los carcinomas de mama asociados a *BRCA2* también tienden a ser relativamente poco diferenciados, pero son RE positivos con más frecuencia que los asociados a *BRCA1*.

Otros genes de susceptibilidad conocidos participan con mucha menos frecuencia; en conjunto, este grupo es responsable de menos del 10% de los carcinomas de mama hereditarios (v. tabla 23-2). El síndrome de Li-Fraumeni (debido a mutaciones de la línea germinal en *p53*) y el síndrome de Li-Fraumeni variante (debido a mutaciones de la línea germinal en *CHEK2*) son responsables en conjuntos de alrededor del 8% de los cánceres de mama causados por genes únicos. Otros tres genes supresores tumorales, el *PTEN* (síndrome de Cowden), el *LKB1/STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers) y el *ATM* (ataxia telangiectasia), están mutados en menos del 1% de todos los cánceres de mama y se describen en otro lugar.

Los genes de alto riesgo de cáncer de mama conocidos son responsables de sólo alrededor de la cuarta parte de los cánceres de mama familiares. La búsqueda de un gen «*BRCA3*» de alto riesgo no ha tenido éxito y quizás no existan otros genes de alta penetrancia. En consecuencia, es

probable que los restantes cánceres familiares estén causados por múltiples genes con efectos débiles. Como en el caso de otras enfermedades multigénicas, se han empezado a realizar estudios de asociación de todo el genoma completo (GWAS) y ya han identificado un número de genes candidatos asociados a riesgo, entre ellos el receptor 2 del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR2).²⁴ Tales estudios deberán tener en cuenta la variación genética en los diferentes grupos étnicos, que como ya hemos dicho guarda relación con el riesgo global de cáncer de mama y con la susceptibilidad a subtipos moleculares particulares.

Los genes de susceptibilidad principales para el cáncer de mama son supresores tumorales que tienen funciones normales en la reparación del ADN, el control del ciclo celular y la regulación de la apoptosis en muchos tejidos (v. capítulo 7). Excepto en lo que respecta a *p53*, las mutaciones de los genes implicados en el cáncer de mama hereditario son raras en los cánceres de mama esporádicos. Sin embargo, la expresión disminuida de *BRCA1* y *CHEK2* es frecuente en los cánceres esporádicos, en particular los que son «triple negativos» o poco diferenciados, y los cánceres similares a las células basales, que incluyen un gran número de casos de tumores triples negativos, tienen un perfil de expresión genética muy similar al de los cánceres hereditarios originados en portadores de *BRCA1*. Según esas observaciones se sospecha que las vías en que participan esos genes están alteradas con frecuencia en los cánceres esporádicos a través de mecanismos todavía desconocidos.

Cáncer de mama esporádico

Los factores de riesgo mayores para el cáncer de mama esporádico están relacionados con la exposición a hormonas: sexo, edad de la menarquia y de la menopausia, historia de reproducción, lactancia y estrógenos exógenos. La mayoría de los cánceres esporádicos ocurren en mujeres posmenopáusicas y son RE positivos.

La exposición hormonal aumenta el número de células diana potenciales mediante estimulación del crecimiento mamario durante la pubertad, los ciclos menstruales y el embarazo. La exposición también impulsa ciclos de proliferación que determinan un riesgo de daño del ADN en las células. Una vez que existen células premalignas o malignas, las hormonas pueden estimular su crecimiento, así como el crecimiento de las células epiteliales y estromales normales que pueden favorecer el desarrollo tumoral.

Los estrógenos también pueden desempeñar un papel más directo en la carcinogénesis. Los metabolitos de los estrógenos pueden causar mutaciones o generar radicales libres dañinos para el ADN en células y en modelos animales.²⁶ También se ha propuesto que las variantes de los genes participantes en la síntesis y el metabolismo del estrógeno pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama. Tales variantes serían análogas a los alelos del citocromo de P-450 que alteran el metabolismo del tamoxifeno en algunas mujeres.²⁷

Revisión de la carcinogénesis y la progresión tumoral

Los diversos aspectos histológicos de los carcinomas y las posibles lesiones precursoras son las manifestaciones externas de los complejos cambios genéticos y epigenéticos que impulsan la carcinogénesis. Un modelo de carcinogénesis postula que la célula normal debe adquirir varias capacidades nuevas para convertirse en maligna (v. capítulo 7).^{28,29} Cada una de ellas se puede conseguir mediante un cambio en la actividad de los muchos genes diferentes que regulan las actividades celulares comunes.

Las poblaciones de células que albergan algunos de los cambios genéticos y epigenéticos necesarios para la carcinogénesis, pero no todos, dan lugar a lesiones mamarias reconocibles morfológicamente (descritas antes) y que se asocian a un riesgo aumentado de progresión al cáncer. Las más tempranas de estas alteraciones consisten en cambios proliferativos, que pueden proceder de la pérdida de señales inhibitorias del crecimiento, aumento aberrante de señales favorecedoras del crecimiento o disminución de la apoptosis. Por ejemplo, la mayoría de las lesiones tempranas (como las hiperplasias ductal y lobulillar atípicas) muestran una expresión aumentada de receptores de hormonas y una regulación anormal de la proliferación.^{10,30} La pérdida de heterocigosidad (LOH) se detecta rara vez en el cambio proliferativo típico, pero se hace más frecuente en la hiperplasia atípica y casi siempre está presente en el carcinoma *in situ*. La inestabilidad profunda del ADN en forma de aneuploidía, que se manifiesta morfológicamente por agrandamiento nuclear, irregularidad e hiper cromasía, sólo se observa en el CDIS de alto grado y en algunos carcinomas invasivos. En algún punto durante la progresión tumoral, el clon maligno se convierte en inmortal y adquiere la capacidad de impulsar la neoangiogénesis. Las características morfológicas y biológicas de los carcinomas se suelen establecer durante la fase *in situ*, puesto que en la mayoría de los casos la lesión *in situ* recuadra íntimamente al carcinoma invasivo acompañante.

La célula de origen más probable de los cánceres de mama es interesante, puesto que ese aspecto tiene implicaciones importantes para la etiología y el tratamiento. La «hipótesis de la célula madre del cáncer» propone que los cambios malignos ocurren en una

población de células madre con propiedades únicas y distintas a las de las células más diferenciadas.^{31,32} Aunque la mayoría de las células tumorales consisten en una progenie de células distintas de las madre, sólo las células madre malignas pueden contribuir a la progresión o la recidiva del tumor. El tratamiento eficaz debe destruir sólo esa población, que hasta la fecha ha sido difícil definir.

El tipo más probable de célula de origen para la mayoría de los carcinomas es la célula luminal que expresa RE, puesto que la mayor parte de los cánceres son RE positivos y las lesiones precursoras, como las hiperplasias atípicas, son más similares a ese tipo de células (fig. 23-15). Los carcinomas RE negativos pueden originarse en células mioepiteliales RE negativas.^{33,34} Eso puede explicar por qué muchas proteínas halladas en las células mioepiteliales son compartidas por los cánceres «triple negativos» o similares a las células basales. Una posibilidad alternativa es el origen desde un precursor RE positivo que pierde la expresión de RE.^{10,35} Se desconoce la lesión precursora de los tumores RE negativos (v. fig. 23-15).

El paso final de la carcinogénesis, la transición del carcinoma *in situ* hasta el carcinoma invasivo, es el más importante y por desgracia el menos conocido. Ha sido difícil identificar marcadores genéticos específicos para los carcinomas invasivos. Tiene importancia recordar que la estructura y la función de la mama normal dependen de la interacción compleja entre células luminales, células mioepiteliales y células estromales. Los mismos acontecimientos moleculares que permiten la formación normal de nuevas ramas ductales y nuevos lobulillos durante la pubertad y el embarazo (pérdida de la membrana basal, proliferación aumentada, falta de respuesta a la inhibición del crecimiento, angiogénesis e invasión del estroma) pueden ser recapitulados durante la carcinogénesis.² La remodelación de la mama, que conlleva reacciones tisulares inflamatorias y «similares a la cicatrización de heridas», puede explicar el aumento transitorio de los cánceres de mama durante y poco después del embarazo, puesto que tales cambios pueden facilitar la transición del carcinoma *in situ* al cáncer invasivo.^{5,36,37}

Como es fácil deducir de lo dicho, existen muchas vías capaces de culminar con el desarrollo del cáncer de mama. El cáncer de mama no es una enfermedad, sino muchas enfermedades, cada una de ellas con sus propias características clínicas y con estrategias óptimas de prevención y tratamiento. Este conocimiento ha llevado a la introducción de sistemas de clasificación moleculares, descritos a continuación.

CLASIFICACIÓN DEL CARCINOMA DE MAMA

Más del 95% de las neoplasias malignas mamarias son adenocarcinomas, divididos en carcinomas *in situ* y carcinomas invasivos. El término carcinoma *in situ* se refiere a una proliferación neoplásica limitada a los conductos y los lobulillos por la membrana basal. El carcinoma invasivo (sinónimo del carcinoma «infiltrante») ha penetrado en el estroma a través de la membrana basal. En este caso las células ya pueden invadir la vascularización y, por tanto, alcanzar los ganglios linfáticos regionales y sitios distantes.

A pesar de las pruebas de que todos los carcinomas de mama se originan en células en la unidad lobulillar de conductos terminales,³⁸ persiste el uso de los términos *lobulillar* y *ductal* para describir los carcinomas *in situ* e invasivos. El carcinoma *in situ* fue clasificado originalmente como ductal o lobulillar basándose en la semejanza de los espacios afectados con los conductos normales o con los lobulillos. Sin embargo, ahora se reconoce que los diversos patrones de crecimiento *in situ* no guardan relación con el sitio ni con la célula de origen, sino que reflejan diferencias en la biología de las células tumorales, como el que las células tumorales expresen o no la proteína de adhe-

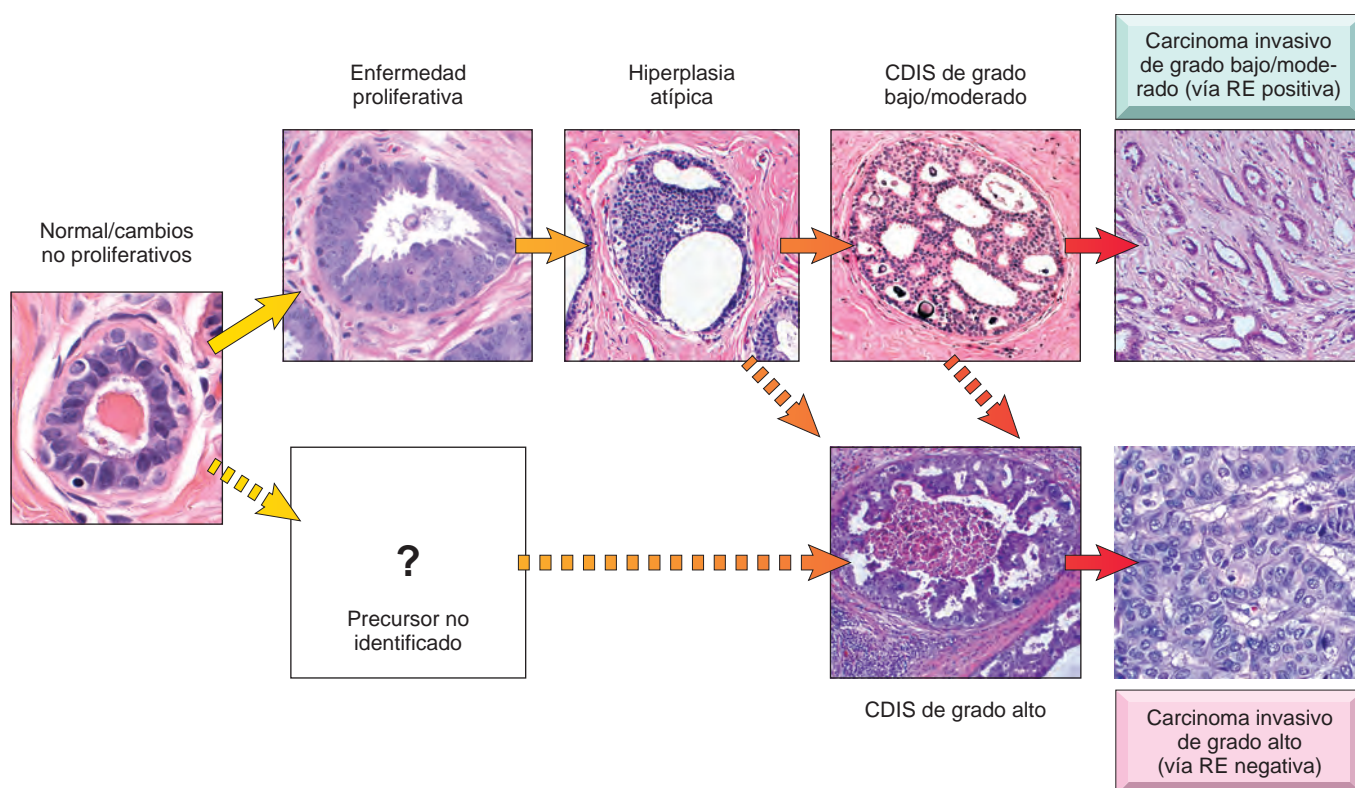


FIGURA 23-15 Secuencias precursoras de carcinoma propuestas en el cáncer de mama. Los cambios morfológicos se muestran de izquierda a derecha de acuerdo con el riesgo de carcinoma invasivo subsiguiente.

rencia E-cadherina. Por convención actual, «lobulillar» se refiere a carcinomas de un tipo específico y «ductal» se usa en sentido más general para los adenocarcinomas que no tienen otra designación.

Carcinoma *in situ*

Carcinoma ductal *in situ* (CDIS; carcinoma intraductal)

Con el advenimiento de la detección selectiva mamográfica, el diagnóstico de CDIS aumentó con rapidez desde menos del 5% de todos los carcinomas hasta el 15-30% de los carcinomas en poblaciones bien estudiadas (v. fig. 23-13).³⁹ Entre los cánceres detectados por mamografía, casi la mitad son CDIS. La mayor parte se detectan a causa de calcificaciones; con menos frecuencia, la fibrosis periductal alrededor del CDIS forma una densidad mamográfica o una masa apenas palpable. Rara vez, el CDIS (muchas veces de tipo micropapilar) produce telorrea o se detecta como un hallazgo incidental en la biopsia realizada por otra lesión.

El CDIS consiste en una población clonal maligna de células limitada a los conductos y los lobulillos por la membrana basal. Las células mioepiteliales están conservadas, aunque quizás disminuidas en número. El CDIS se puede extender a través de los conductos y los lobulillos y producir lesiones extensas que afectan a un sector completo de la mama. Cuando el CDIS afecta a lobulillos, los ácinos suelen aparecer distorsionados y desplegados y adoptan el aspecto de conductos pequeños.

Morfología Desde el punto de vista histórico, el CDIS ha sido dividido en cinco subtipos arquitecturales: comedocarcino-

ma, sólido, cribiforme, papilar y micropapilar. Algunos casos de CDIS tienen un solo patrón de crecimiento, pero la mayoría muestran una mezcla de patrones.

El **comedocarcinoma** se caracteriza por la presencia de láminas sólidas de células pleomorfas con núcleos hiper cromáticos «de grado alto» y áreas de necrosis central (fig. 23-16C). Las membranas celulares necróticas se calcifican comúnmente, y se detectan en la mamografía como microcalcificaciones en grupos o lineales y ramificadas (fig. 23-16A). Son comunes la fibrosis periductal y la inflamación crónica, y las lesiones extensas se palpan a veces como un área de nodularidad vaga (fig. 23-16B).

El **CDIS distinto del comedocarcinoma** consiste en una población monomorfa de células con grados nucleares variables desde bajo hasta alto. Se pueden distinguir diversas variantes morfológicas. En el CDIS cribiforme, los espacios intraepiteliales están distribuidos uniformemente y tienen forma regular (como moldes para cortar galletas) (fig. 23-17A). El CDIS lleno por completo los espacios afectados (fig. 23-17B). El CDIS papilar crece en espacios a lo largo de ejes fibrovasculares, que en los casos típicos carecen de la capa normal de células mioepiteliales (fig. 23-18A). El CDIS micropapilar es reconocido por protrusiones bulbosas sin un eje fibrovascular, frecuentemente dispuestas en patrones intraductales complejos (fig. 23-18B). Las calcificaciones se pueden asociar a necrosis central, pero con más frecuencia se forman sobre secreciones intraluminales.

La **enfermedad de Paget** del pezón es una manifestación rara del cáncer de mama (1-4% de los casos) y se presenta como una erupción eritematosa unilateral con una costra escamosa. El prurito es frecuente y la lesión se puede con-

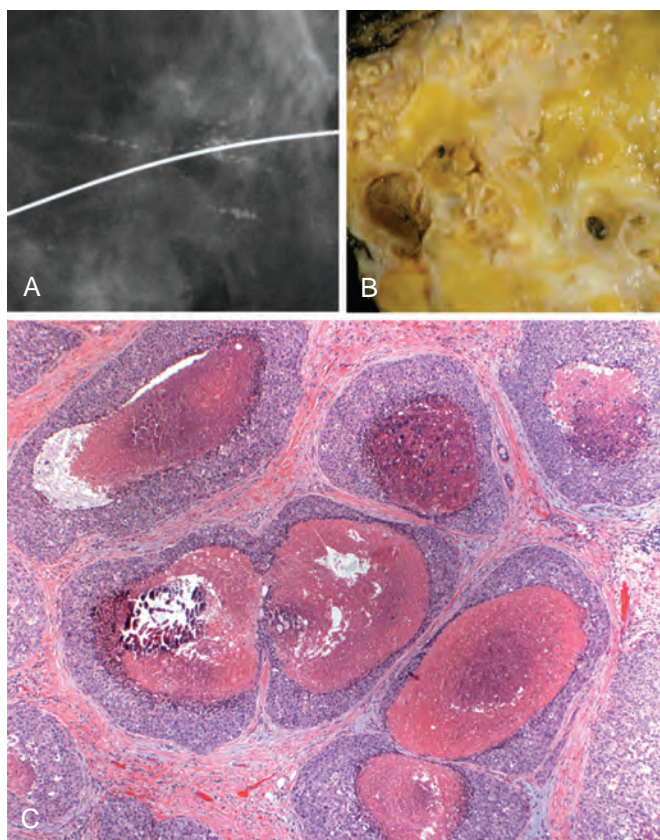


FIGURA 23-16 Carcinoma ductal *in situ* (CDIS) tipo comedo. **A.** La radiografía de la muestra revela calcificaciones lineales y ramificadas dentro del sistema ductal. **B.** Se ven conductos llenos con áreas punteadas de necrosis (similares a un «comedón») y rodeados por fibrosis periductal. **C.** CDIS con zonas centrales grandes de necrosis y calcificaciones, que llena varios conductos adyacentes.

fundir con un eccema. Las células malignas (células de Paget) se extienden desde el CDIS dentro del sistema ductal a través de los senos galactóforos en la piel del pezón sin cruzar la membrana basal (fig. 23-19). Las células tumorales alteran

la barrera epitelial normal y permiten que el líquido extracelular salga a la superficie del pezón. Las células de Paget son detectadas con facilidad mediante biopsia del pezón o en las preparaciones citológicas del exudado.

Existe una masa palpable en el 50-60% de las mujeres con enfermedad de Paget, y casi todas ellas tienen un carcinoma invasor subyacente. En contraste, la mayoría de las mujeres sin masa palpable tienen sólo CDIS. Los carcinomas suelen ser poco diferenciados, RE negativos y con sobreexpresión de HER2/neu.

El pronóstico de la enfermedad de Paget depende de las características del carcinoma subyacente y no depende de la presencia o ausencia de CDIS en la piel, cuando se compara con otros factores pronósticos.

El **CDIS con microinvasión** se diagnostica cuando existe un área de invasión a través de la membrana basal en el estroma que no mide más de 0,1 cm. La microinvasión se observa con más frecuencia en asociación con el comedocarcinoma. Si sólo existen uno o pocos focos de microinvasión, el pronóstico es muy similar al del CDIS.

Ha sido difícil determinar la historia natural del CDIS porque hasta hace poco tiempo todas las mujeres eran tratadas con mastectomía y la práctica actual de extirpación quirúrgica, usualmente seguida de radioterapia, es en gran parte curativa. Sin tratamiento, las mujeres con un CDIS pequeño de grado bajo desarrollan cáncer invasivo a una tasa de aproximadamente el 1% por año.⁴⁰ La mayoría de esos cánceres están en el mismo cuadrante y tienen un grado y un patrón de expresión de RE y HER2/neu similares a los del CDIS. Se asume que las mujeres con CDIS de grado alto o extenso progresan hasta el carcinoma invasivo con más rapidez. Se están buscando características biológicas específicas que predigan la recidiva o la progresión hasta la invasión, y proporcionen dianas terapéuticas para estas pacientes.³⁵

La mastectomía en los casos de CDIS resulta curativa en más del 95% de las pacientes. Las recidivas y/o los infrecuentes fallecimientos se suelen deber a CDIS residual en conductos del tejido adiposo subcutáneo no eliminado durante la cirugía, o a focos ocultos de invasión no detectados en el momento del diagnóstico.

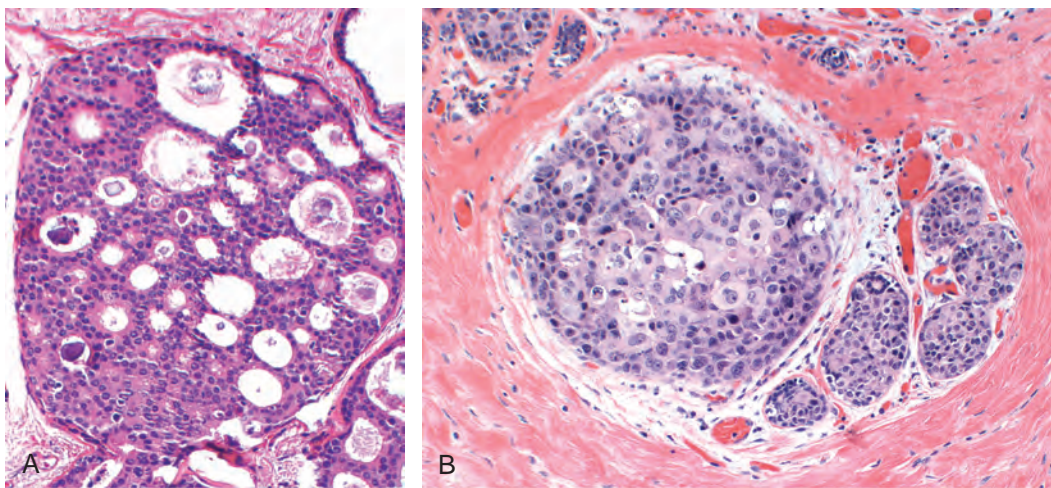


FIGURA 23-17 CDIS distinto del comedocarcinoma. **A.** CDIS cribiforme compuesto de células que forman estaciones regulares redondas («moldes de galletas»). Las luces están llenas de material secretor calcificado. **B.** Este CDIS sólido ha llenado casi por completo y distorsionado el lobulillo, con sólo unas pocas células luminales normales restantes visibles. Este tipo de CDIS no se suele asociar con calcificaciones y puede ser clínicamente oculto.

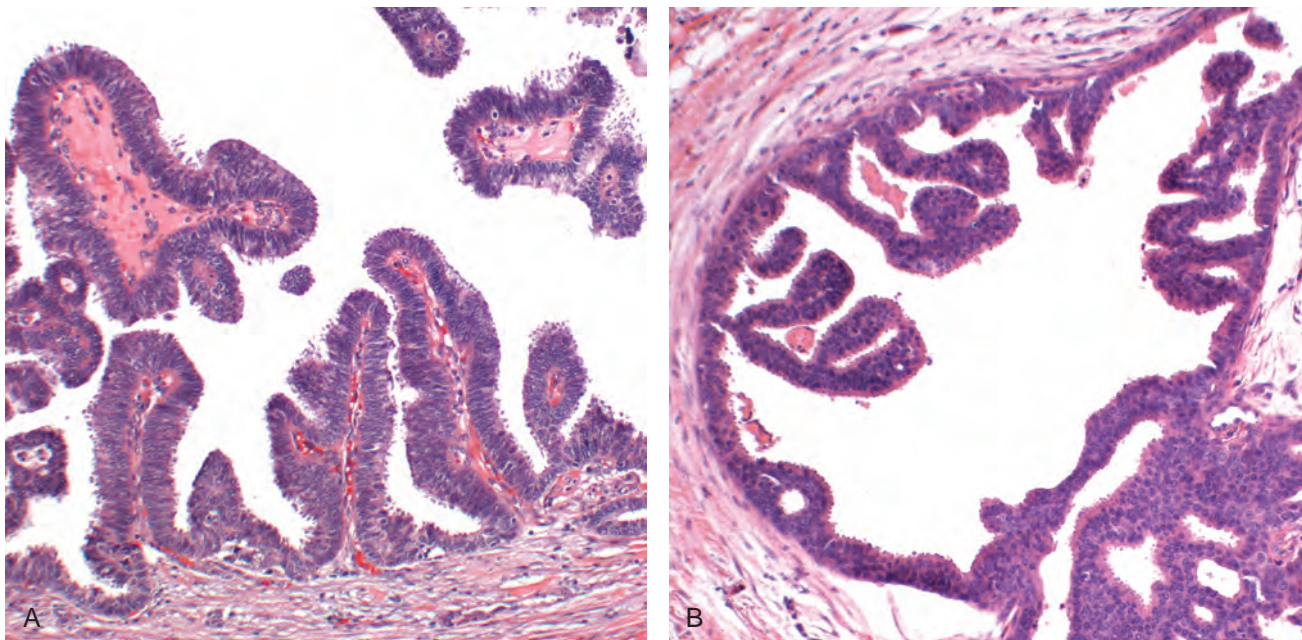


FIGURA 23-18 CDIS no comedón. **A.** CDIS papilar. Los ejes fibrovasculares delicados se extienden en un conducto y están tapizados por una población monomorfa de células cilíndricas altas. Faltan las células mioepiteliales. **B.** CDIS micropapilar. Las papilas están conectadas con la pared del conducto por una base estrecha y tiene con frecuencia crecimientos bulbosos o complejos. Las papilas son sólidas y carecen de ejes fibrovasculares.

La conservación de la mama es apropiada para la mayoría de las mujeres con CDIS, pero se asocia a un riesgo ligeramente más alto de recidiva. Los principales factores de riesgo para recidiva son: 1) grado; 2) tamaño, y 3) márgenes. Sin embargo, si se pueden conseguir márgenes amplios (es decir, de por lo menos 1 cm), la tasa de recidivas es muy baja. La resección completa del CDIS plantea un reto, puesto que su extensión sólo se puede predecir fiablemente mediante evaluación anatomopatológica. La radioterapia postope-

ratoria y el tamoxifeno también reducen el riesgo de recidiva. El beneficio del tamoxifeno se puede limitar a las mujeres con CDIS RE positivo.⁴¹ Si el CDIS se trata en forma adecuada, el riesgo de recidiva en la misma mama es sólo ligeramente mayor que el riesgo de carcinoma subsiguiente en la otra mama.⁴² Cualquiera que sea el tratamiento, los fallecimientos por cáncer de mama son muy raros y ocurren en menos del 2% de las mujeres con CDIS.

Carcinoma lobulillar in situ (CLIS)

El CLIS es siempre un hallazgo incidental en la biopsia, puesto que no se asocia a calcificaciones o reacciones estromales que produzcan densidades mamográficas. Como resultado, su incidencia (1-6% de todos los carcinomas) no ha sido afectada por la introducción de la detección selectiva mamográfica. Cuando se biopsian ambas mamas, el CLIS es bilateral en el 10-40% de los casos, en comparación con el 10-20% de los casos de CDIS. El CLIS es más frecuente en mujeres jóvenes, y el 80-90% de los casos ocurren antes de la menopausia.

Las células del CLIS y las del carcinoma lobulillar invasivo tienen un aspecto idéntico y comparten anomalías genéticas, como las que conducen a pérdida de expresión de E-cadherina, una proteína de adherencia celular transmembrana que contribuye a la cohesión de las células epiteliales de la mama normal.

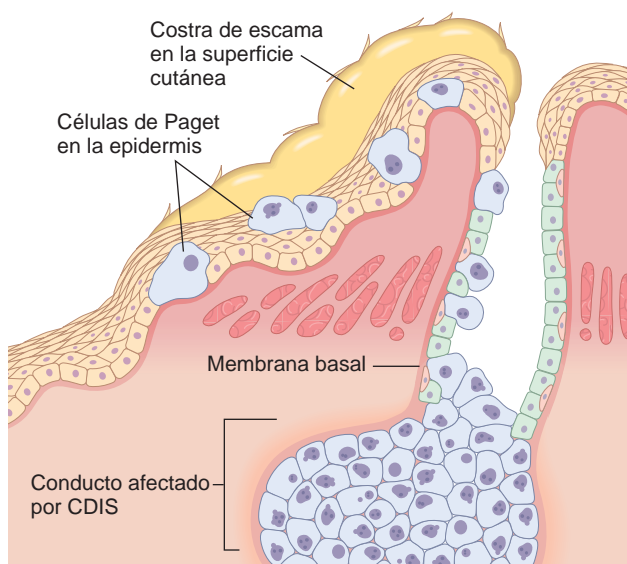


FIGURA 23-19 Enfermedad de Paget del pezón. El CDIS originado dentro del sistema ductal de la mama se puede extender a los conductos galactóforos y la piel del pezón sin romper la membrana basal. Las células malignas alteran la barrera de células epiteliales escamosas, normalmente impermeable, y permiten que el líquido extracelular salga al exterior y forme una costra escamosa rezumante.

Morfología La hiperplasia lobulillar atípica, el CLIS y el carcinoma lobulillar invasivo están formados todos ellos por células no cohesivas con núcleos ovales o redondos y nucléolos pequeños (fig. 23-20A). Las células carecen de la proteína E cadherina de adherencia celular, lo que conduce a un aspecto redondeado sin conexiones con las células adyacentes (fig. 23-20B). Suelen existir células en anillo de sello positivas para mucina. El CLIS distorsiona rara vez la arquitectura subyacente y los ácinos afectados permanecen

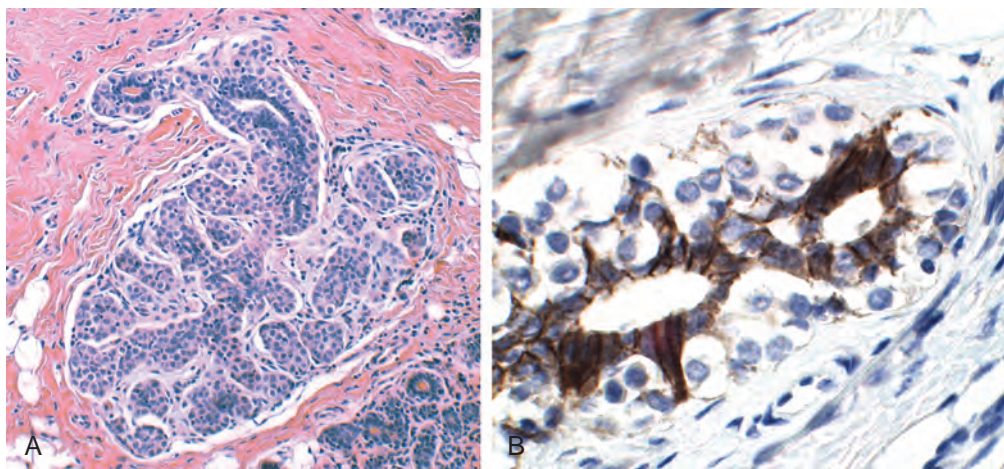


FIGURA 23-20 Carcinoma *in situ* lobulillar. **A.** Una población monomórfica de células redondas pequeñas, dispuestas sueltas, llena y expande los ácinos de un lobulillo. Todavía se puede reconocer la arquitectura lobulillar subyacente. Las células se extienden en el lobulillo adyacente por extensión pagetoide. **B.** Un estudio de inmunoperoxidasa muestra células luminales normales positivas para E-cadherina que han sido socavadas por células de CLIS E-cadherina negativas que se extienden a lo largo de la membrana basal.

reconocibles como lobulillos. El CLIS casi siempre expresa RE y receptores de progesterona (RP). No se observa sobreexpresión de HER2/neu.

Las mujeres con CLIS desarrollan carcinomas invasivos con una frecuencia similar que las que sufren CDIS no tratadas. En pacientes observadas durante más de 20 años, desarrollaron carcinoma invasivo entre el 25 y el 35%, o alrededor de un 1% por año. Aunque ambas mamas presentan un riesgo aumentado, este es un poco más alto en la mama ipsilateral.⁴²⁻⁴⁴ La probabilidad del tipo lobulillar es tres veces mayor en los carcinomas invasivos desarrollados después del diagnóstico de CLIS, pero la mayoría no muestran morfología lobulillar específica. Las posibilidades de tratamiento incluyen mastectomía profiláctica bilateral, tamoxifeno o, en los casos más típicos, vigilancia clínica estrecha y detección selectiva mamográfica.

Algunos casos infrecuentes de carcinoma *in situ* negativos para E-cadherina tienen núcleos de grado alto y/o necrosis central. Las células pueden ser RE negativas y algunas sobreexpresan HER2/neu. No se conoce la historia natural de este tipo de carcinoma *in situ* (CIS), pero podría ser diferente de la del CLIS típico.⁴⁴

Carcinoma invasivo (infiltrante)

En ausencia de detección selectiva mamográfica, el carcinoma invasivo se presenta casi siempre como una masa palpable. *Los tumores palpables se asocian a metástasis ganglionares axilares en más del 50% de las pacientes.* Los carcinomas de mayor tamaño pueden estar fijos a la pared del tórax o causar retracciones de la piel. Cuando el tumor afecta a la porción central de la mama, puede producir retracción del pezón. La afectación de los linfáticos puede ser tan marcada como para bloquear la piel del área drenada y causar linfedema y engrosamiento cutáneo. En tales casos, la fijación de la piel a la mama por los ligamentos de Cooper imita el aspecto de una cáscara de naranja, lo que se conoce como *piel de naranja*.

En mujeres mayores sometidas a mamografía, los carcinomas invasivos se suelen presentar como una masa radiopaca (fig. 23-21A). Como media, los cánceres detectados por mamografía son la mitad de grandes que los palpables. Menos del 20% tendrán metástasis

ganglionares. Los carcinomas invasivos que se presentan como calcificaciones mamográficas sin una densidad asociada tienen un tamaño muy pequeño y las metástasis son infrecuentes.

El término *carcinoma inflamatorio* se reserva para los tumores que se presentan con una mama eritematosa tumefacta. Ese aspecto macroscópico está causado por invasión extensa y obstrucción de los linfáticos dérmicos por células tumorales. El carcinoma subyacente suele causar infiltración difusa y en los casos típicos no forma una masa palpable discreta. Eso puede conducir a confusión con procesos inflamatorios verdaderos y a retraso del diagnóstico. Muchas pacientes tienen metástasis al ser diagnosticadas o recidivan con rapidez, y el pronóstico global es desfavorable.⁴⁵

Rara vez, el cáncer de mama se presenta como una metástasis ganglionar axilar o como metástasis distantes, antes de ser detectado en la mama. En la mayoría de los casos el carcinoma primario es pequeño o está oscurecido por tejido mamario denso. El número de carcinomas primarios que permanecen ocultos en tales casos ha disminuido con el uso de la mamografía, la ecografía y la RM.

Los tipos histológicos más comunes del adenocarcinoma de mama se enumeran en la tabla 23-3. Es importante conocer esos tipos especiales debido a sus asociaciones clínicas específicas.

Carcinoma invasivo sin tipo especial (STE; carcinoma ductal invasivo)

Los carcinomas invasivos no pertenecientes a un tipo especial comprenden la mayoría de los carcinomas (70-80%).

Morfología En el examen macroscópico la mayoría de estos tumores son firmes o duros y tienen un borde irregular (fig. 23-21B). El corte o el raspado produce en los casos típicos un sonido arenoso (similar al corte de una castaña) por la existencia de pequeños focos centrales puntiformes o hileras de estroma con elastosis de color blanco yesoso, y focos pequeños ocasionales de calcificación. Con menos frecuencia, los carcinomas tienen un borde bien definido y una consistencia más blanda.

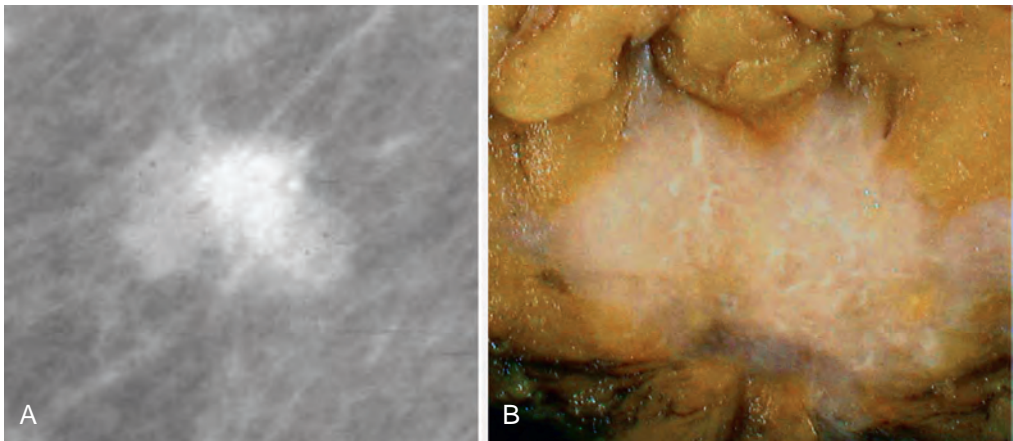


FIGURA 23-21 Carcinoma ductal invasivo. **A.** La radiografía muestra un cáncer invasivo con un borde irregular característico. **B.** A simple vista, la masa firme blanquecina contiene áreas de aspecto similar al yeso de estroma elastótico que se extiende en el tejido adiposo amarillo adyacente. (**B**, por cortesía de la Dra. Anna Laury, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

Existe una gama amplia de aspectos histológicos. Los carcinomas bien diferenciados muestran formación de túbulos prominentes, núcleos redondos pequeños y raras figuras mitóticas (fig. 23-22A). Los carcinomas moderadamente diferenciados pueden tener túbulos, pero también contienen grupos celulares sólidos o células infiltrantes aisladas. Estos tumores tienen un grado mayor de pleomorfismo nuclear y contienen figuras mitóticas (fig. 23-22B). Los carcinomas poco diferenciados invaden muchas veces como nidos irregulares o láminas sólidas de células con núcleos irregulares agrandados. Son frecuentes una tasa de proliferación alta y áreas de necrosis tumoral (fig. 23-22C).

Las técnicas desarrolladas recientemente que examinan de forma global el ADN, el ARN y las proteínas de los carcinomas, han proporcionado un entramado para nuevas clasificaciones moleculares

de este grupo de cánceres de mama (fig. 23-23). El perfil de expresión genética, que puede medir las cantidades relativas de ARNm de prácticamente cada gen, ha identificado cinco patrones principales de expresión genética en el grupo STE: luminal A, luminal B, normal, similar a las células basales y HER2 positivo.⁴⁶ Esas clases moleculares guardan relación con el pronóstico y la respuesta al tratamiento y, por tanto, han adquirido importancia clínica.

- «*Luminal A*» (40-55% de los cánceres STE): este es el grupo más amplio y está compuesto por cánceres RE positivos y HER2/neu negativos. La firma genética está dominada por las docenas de genes bajo control del RE (v. fig. 23-23). Los carcinomas RE positivos también muestran transcripción aumentada de genes considerados característicos de las células lumbinales normales. La mayoría son bien o moderadamente diferenciados; suelen afectar a mujeres posmenopáusicas.
Estos cánceres son en general de crecimiento lento y responden bien a los tratamientos hormonales. Por el contrario, sólo un pequeño número de ellos responden bien a la quimioterapia estándar. Las pruebas comerciales, algunas de ellas ya disponibles para uso en tejidos fijados con formol, permiten identificar esta y otras clases moleculares.⁴⁷ Además, los ensayos clínicos están intentando identificar diferentes tipos o combinaciones de fármacos quimioterápicos que pueden ser eficaces para los cánceres RE-positivos.
- «*Luminal B*» (15-20% de los cánceres STE): los cánceres de este grupo también expresan RE, pero en general son de grado más alto, tienen una tasa de proliferación más elevada y muchas veces sobreexpresan HER2/neu. A veces son conocidos como cánceres *triple-positivos*. Constituyen un grupo importante de cánceres RE-positivos con mayor probabilidad de metástasis en los ganglios linfáticos y que pueden no responder a la quimioterapia.
- «*Similar a la mama normal*» (6-10% de los cánceres STE): este es un grupo pequeño de cánceres RE positivos, HER2/neu negativos y usualmente bien diferenciados, caracterizados por la semejanza de su patrón de expresión genética con el del tejido normal. Todavía no está claro si se trata de un patrón de expresión tumoral específico.
- «*Similar al basal*» (13-25% de los cánceres STE): estos cánceres son notables por la ausencia de RE, RP y HER2/neu y expresión

TABLA 23-3 Distribución de tipos histológicos de cáncer de mama	
Cánceres totales	Porcentaje
CARCINOMA <i>IN SITU</i> *	15-30
Carcinoma ductal <i>in situ</i>	80
Carcinoma lobulillar <i>in situ</i>	20
CARCINOMA INVASIVO	70-85
Carcinoma sin tipo especial («ductal»)	79
Carcinoma lobulillar	10
Carcinoma tubular/cribiforme	6
Carcinoma mucinoso (coloide)	2
Carcinoma medular	2
Carcinoma papilar	1
Carcinoma metaplásico	<1

*La proporción de carcinomas in situ detectados depende del porcentaje de mujeres sometidas a cribado mamográfico y oscila desde menos del 5% en poblaciones no cribadas hasta casi el 50% en poblaciones bien cribadas. Las cifras observadas en la actualidad oscilan entre esos dos extremos.
Los datos sobre carcinomas invasivos están modificados de Dixon JM et al.: Long-term survivors after breast cancer. Br J Surg 72:445, 1985.

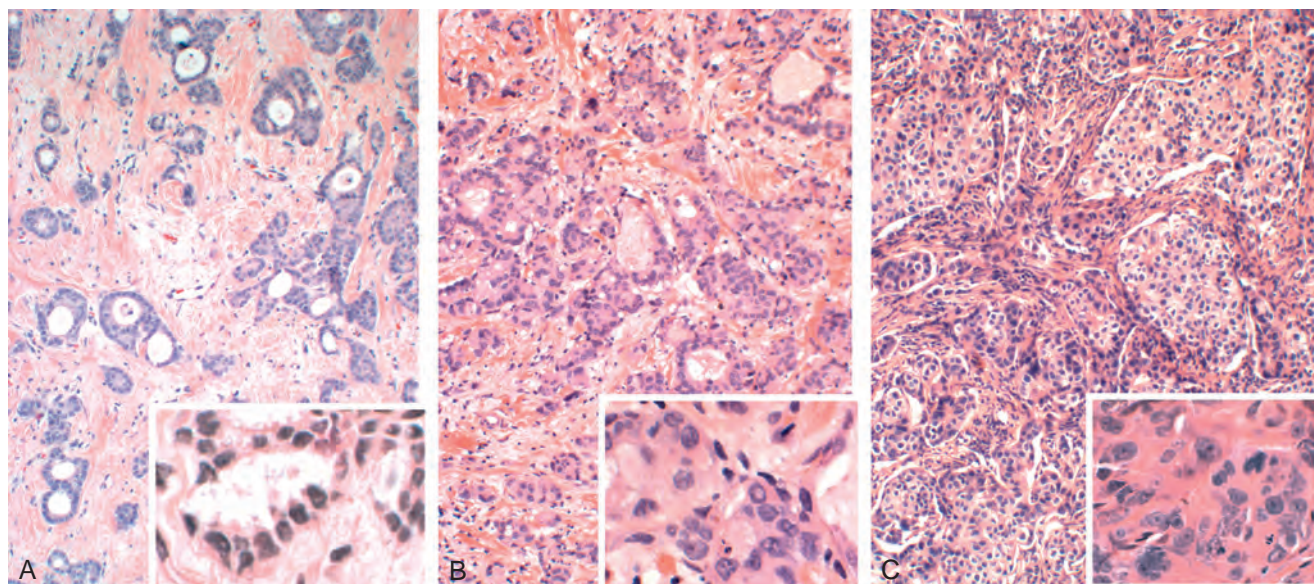


FIGURA 23-22 **A.** Carcinoma invasivo bien diferenciado de tipo no especial, consistente en túbulos o un patrón cribiforme de células con núcleos monomorfos pequeños. **B.** Un carcinoma moderadamente diferenciado muestra menos formación de túbulos y más nidos sólidos de células y núcleos pleomorfos. **C.** Este carcinoma invasivo poco diferenciado de tipo no especial infiltra como láminas irregulares de células pleomorfas con numerosas figuras mitóticas y áreas centrales de necrosis tumoral.

de marcadores típicos de las células mioepiteliales (p. ej., queratinas basales, P-cadherina, p63 o laminina), las células progenitoras o las posibles células madre (p. ej., citoqueratinas 5 y 6) (v. fig. 23-23). El calificativo «basal» se eligió como un término general que cubre todos esos tipos de células.

Por definición estricta este grupo se define por su perfil de expresión genética. Los cánceres similares al basal son un subgrupo de carcinomas RE-RP-HER2/neu «triple negativos». ^{48,49} Dentro de este grupo se incluyen carcinomas medulares, carcinomas metaplásicos (p. ej., carcinomas de células fusiformes o productores de matriz) y carcinomas con un foco fibroso central.

Los cánceres similares a las células basales tienen interés particular dadas sus características genéticas y epidemiológicas distintas. Muchos carcinomas de mujeres con mutaciones *BRCA1* son de este tipo. También existe una incidencia aumentada en ciertas poblaciones étnicas y en mujeres jóvenes.

Estos cánceres son en general de grado alto y tienen una tasa de proliferación elevada. Se asocian a un curso agresivo, metástasis frecuentes en las vísceras y el encéfalo y pronóstico desfavorable. Sin embargo, alrededor del 15-20% exhiben respuesta anatomopatológica completa a la quimioterapia; la curación es posible en este grupo quimiosensible.

- «**HER2 positivo**» (7-12% de los cánceres STE): este grupo comprende carcinomas RE negativos que sobreexpresan la proteína HER2/neu. En más del 90% de los cánceres HER2/neu positivos, la sobreexpresión se debe a una amplificación del segmento de ADN en 17q21 que incluye el gen *HER2/neu* y un número variable de genes adyacentes. Este amplicón domina la firma genética del grupo (v. fig. 23-23). Los análisis para determinar de HER2/neu, que se pueden realizar midiendo el número de copias genéticas mediante hibridación *in situ* por fluorescencia la, concentración de ARNm por matrices de genes y la proteína por inmunohistoquímica, son todos anormales en la mayoría de esos cánceres. En casos raros, la so-

breexpresión de la proteína HER2/neu puede ocurrir como resultado de mecanismos distintos de la amplificación de genes. ⁵⁰ Esos cánceres suelen ser poco diferenciados, tienen una tasa de proliferación elevada y se asocian a una frecuencia alta de metástasis encefálicas.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado específico para HER2/neu. La combinación de trastuzumab y quimioterapia resulta muy eficaz para tratar los carcinomas que sobreexpresan HER2/neu. Como demostración del primer agente terapéutico guiado por genes para un tumor sólido, esos resultados han generado mucho interés dentro de la comunidad de médicos y científicos interesados por el tratamiento de los pacientes con cáncer. Por desgracia, el trastuzumab no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no disminuye la susceptibilidad a la enfermedad metastásica en el encéfalo. Se espera que esas limitaciones sean superadas por los fármacos más nuevos, como el inhibidor doble de la tirosina cinasa lapatinib, que actúa tanto sobre el EGFR como sobre el HER2/neu. ⁵¹ Otros genes en el mismo segmento del ADN amplificado pueden influir sobre la sensibilidad de los tumores HER2 positivos a esos fármacos.

Carcinoma lobulillar invasivo

Los carcinomas lobulillares invasivos se suelen presentar como una masa palpable o una densidad mamográfica con bordes irregulares. Sin embargo, en alrededor de uno de cada cuatro casos el tumor infiltra el tejido de forma difusa y causa poca desmoplasia. Tales tumores son difíciles de detectar por palpación y pueden causar sólo cambios mamográficos muy sutiles. También puede ser difícil identificar las metástasis por medios clínicos y radiológicos debido al tipo de invasión.

Se ha dicho que los carcinomas lobulillares conllevan mayor incidencia de bilateralidad. Sin embargo, muchos estudios fueron sesgados por la mayor probabilidad de cirugía bilateral en las mujeres con carcinoma lobulillar. La fracción real de mujeres que desarrollan

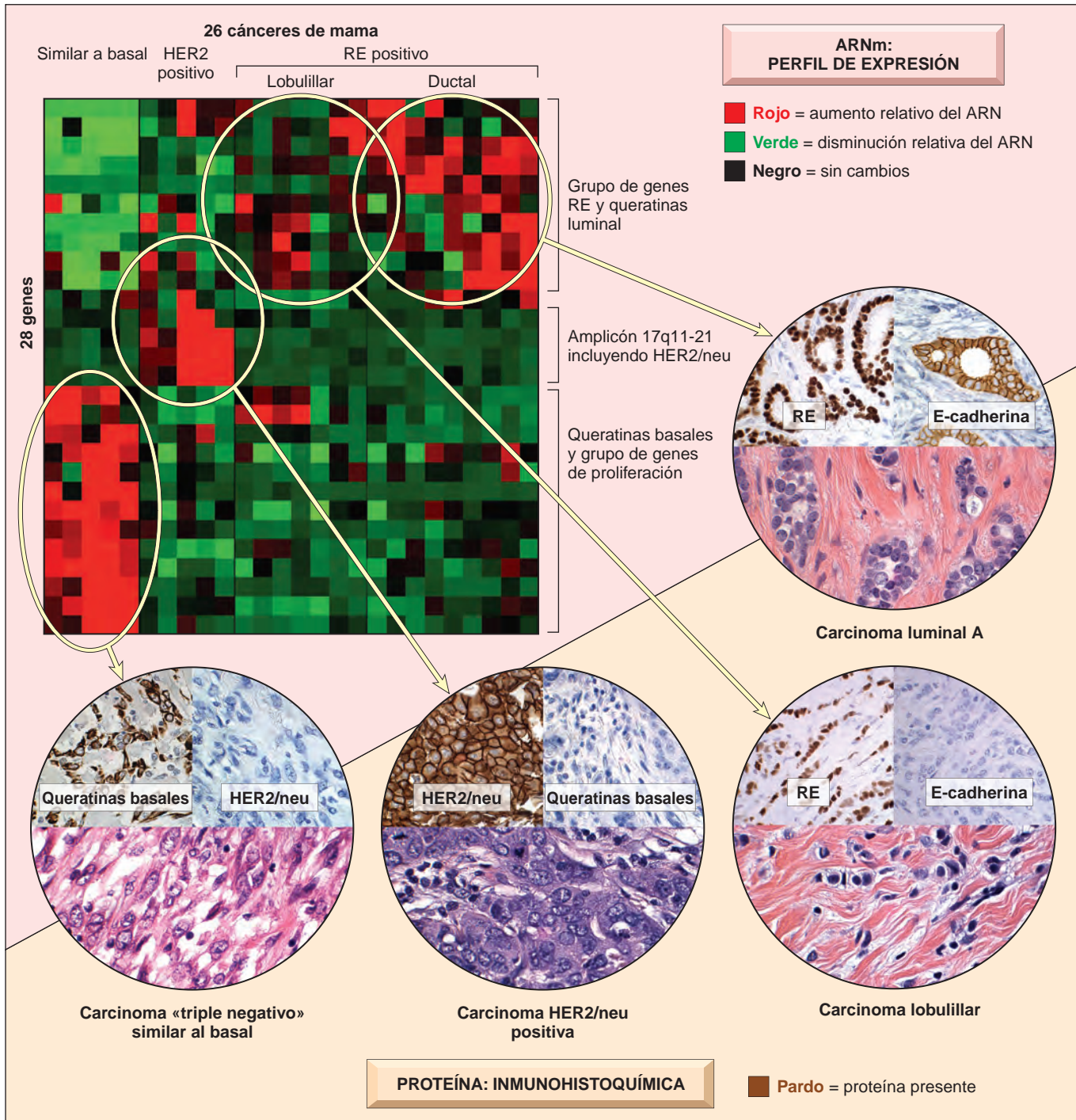


FIGURA 23-23 Representaciones de la expresión genética de los carcinomas de mama. Las alteraciones del ADN, del ARN mensajero (ARNm) y la expresión de proteínas identifican los subtipos de cáncer de mama reconocidos previamente por la morfología (p. ej., carcinomas lobulillares) y definen nuevos subtipos («luminal A», «HER2/neu positivo» y «similar a basal»). Datos de matriz por cortesía de la Dra. Andrea Richardson, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, as modified from Signoretti S et al.: Oncogenic role of the ubiquitin ligase subunit skp2 in human breast cancer. J Clin Invest 110:633, 2002.)

carcinoma invasivo en la mama contralateral es de sólo el 5-10%, similar a la incidencia correspondiente a los carcinomas STE.

Morfología. El dato característico histológico es la presencia de células tumorales infiltrantes no cohesivas, dispuestas con frecuencia en fila india o en grupos sueltos o láminas (v. fig. 23-23). No se reconoce formación de túbulos. El aspecto citológico es idéntico al de las células de la hiperplasia lobulillar atípica y el CLIS. Son frecuentes las células en anillo de sello que contienen una gotita de mucina intracitoplásmica. La desmoplasia puede ser mínima o faltar.

El carcinoma lobulillar invasivo se grada de acuerdo con los mismos criterios aplicados a otros carcinomas mamarios.⁵² Los carcinomas lobulillares invasivos bien y moderadamente diferenciados suelen ser diploides, RE positivos y asociados a CLIS. La sobreexpresión de HER2/neu es muy rara. Estos cánceres tienen un perfil de expresión genética similar al de los cánceres de tipo A luminales (v. fig. 23-23).⁵⁸ En contraste, los carcinomas lobulillares poco diferenciados son generalmente aneuploides, carecen con frecuencia de receptores hormonales y pueden sobreexpresar HER2/neu. A igualdad de grado y de estadio, los carcinomas lobulillares tienen el mismo pronóstico que los carcinomas STE.

Los carcinomas lobulillares muestran un patrón de metástasis diferente al de otros cánceres de mama. Las metástasis tienden a ocurrir en el peritoneo y el retroperitoneo, las leptomeninges (meningitis carcinomatosa), el tubo digestivo, los ovarios y el útero.⁵³ En algunos casos, el carcinoma lobulillar metastásico puede ser confundido con el carcinoma en anillo de sello digestivo, al que recuerda mucho. La semejanza morfológica de esos dos tumores no es coincidencia, sino que refleja una etiología molecular subyacente común. Tanto el carcinoma lobulillar como el carcinoma en anillo de sello digestivo se caracterizan por pérdida de E-cadherina, una molécula de adherencia celular que funciona como supresor tumoral. En el carcinoma lobulillar, la pérdida bialélica de la expresión de *CDH1*, el gen que codifica la E-cadherina, se debe a una combinación de deleciones, mutaciones y metilación de la vía silenciadora del promotor. La pérdida de E-cadherina se observa también en la hiperplasia lobulillar atípica y el CLIS, lo que indica que esa alteración es un acontecimiento relativamente precoz en el desarrollo del carcinoma lobulillar. Los escasos pacientes con mutaciones de la línea germinal heterocigóticas en *CDH1* experimentan riesgo muy alto de desarrollo de carcinoma lobulillar (si son mujeres) y de carcinoma en anillo de sello gástrico (hombres y mujeres), lo que resalta la estrecha relación molecular entre esos dos tumores y la importancia de la pérdida de E-cadherina en su patogenia.^{54,55}

Carcinoma medular

El carcinoma medular es más frecuente en mujeres durante la sexta década de la vida y se presenta como una masa bien delimitada. Puede ser muy similar a una lesión benigna tanto clínica como radiológicamente, o presentarse como una masa de crecimiento rápido.

Morfología. Esos tumores producen poca desmoplasia y son claramente más blandos a la palpación y al corte que los carcinomas de mama típicos. El tumor es flexible, carnoso y bien circunscrito. Desde el punto de vista histológico el

carcinoma se caracteriza por: 1) láminas sólidas, similares a un sincitio, de células grandes con núcleos vesiculosos pleomorfos y nucléolos prominentes, que comprenden más del 75% de la masa tumoral; 2) figuras mitóticas frecuentes; 3) infiltrado linfoplasmocítico entre moderado y marcado alrededor y dentro del tumor, y 4) margen compresivo (no infiltrante) (fig. 23-24C). Todos los carcinomas medulares son poco diferenciados. El CDIS es mínimo o ausente.

Los carcinomas medulares tienen un pronóstico ligeramente mejor que los carcinomas STE, a pesar de la presencia casi universal de factores de pronóstico desfavorable, entre ellos grado nuclear alto, aneuploidía, ausencia de receptores hormonales y tasas proliferativas altas. No se observa sobreexpresión de HER2/neu. Las metástasis ganglionares son infrecuentes y rara vez afectan a múltiples ganglios. El patrón de crecimiento sincitial y los bordes compresivos pueden deberse a la sobreexpresión de moléculas de adherencia, tales como la molécula de adherencia intercelular y la E-cadherina, que podría limitar el potencial metastático.⁵³

Los carcinomas medulares tienen un perfil de expresión genética similar a las células basales.⁵⁶ Un 13% de los cánceres originados en portadores de *BRCA1* son de tipo medular y hasta el 60% tienen un subconjunto de características medulares (v. tabla 23-3). Aunque la mayoría de los carcinomas medulares no se asocian a mutaciones de *BRCA1* de línea germinal, se observa hipermetilación del promotor de *BRCA1* en el 67% de los carcinomas medulares, lo que sugiere una asociación entre la morfología y la expresión genética subyacente.

Carcinoma mucinoso (coloide)

Estos carcinomas ocurren en mujeres mayores (edad mediana 71 años) y tienden a crecer con lentitud a lo largo de muchos años.

Morfología. El tumor es blando o gomoso y tiene la consistencia y el aspecto de una gelatina gris pálida-azulada. Los márgenes son compresivos o circunscritos. Las células tumorales están dispuestas en grupos e islotes pequeños con grandes lagos de mucina (fig. 23-24D).

Los carcinomas mucinosos suelen ser diploides, bien o moderadamente diferenciados y RE positivos. Las metástasis ganglionares son raras. El pronóstico global es ligeramente mejor que el de los carcinomas STE.

Carcinoma tubular

Los carcinomas tubulares son detectados en los casos típicos como densidades mamográficas irregulares pequeñas en mujeres entre los 40 y los 50 años. Son poco frecuentes, pero constituyen hasta el 10% de los tumores menores de 1 cm de diámetro. En una significativa minoría de los casos, los tumores son multifocales dentro de una mama o bilaterales.

Morfología. Estos tumores están constituidos de forma exclusiva por túbulos bien formados y se confunden a veces

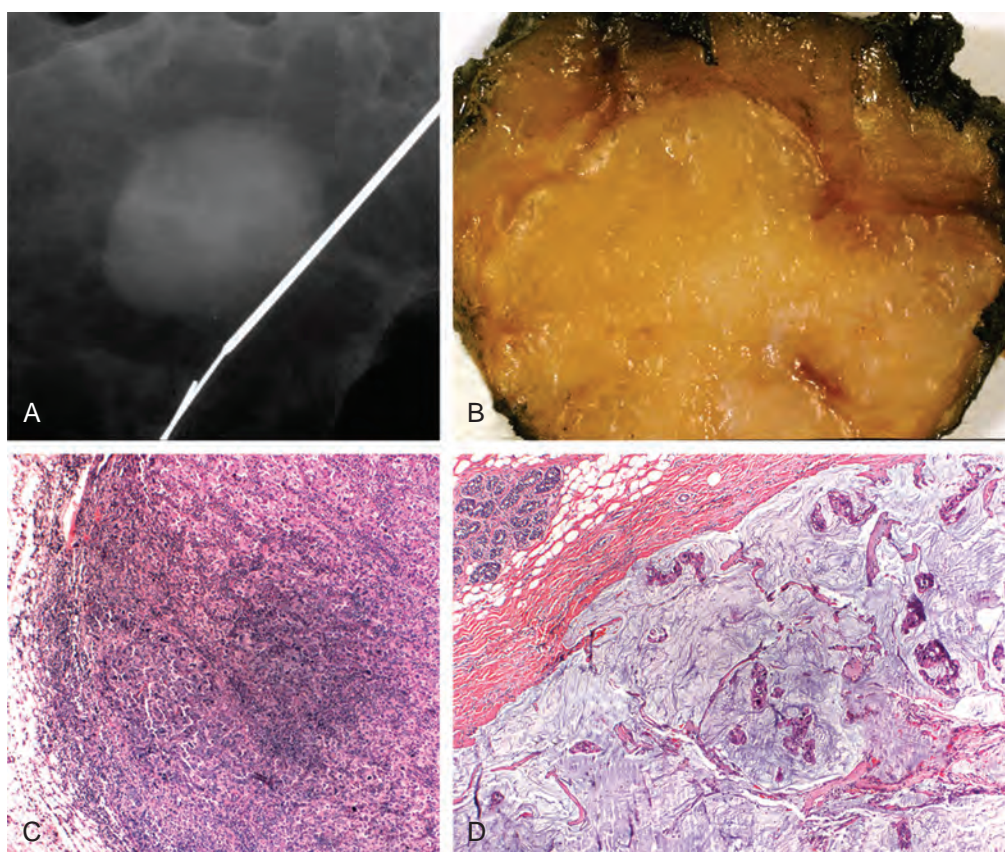


FIGURA 23-24 Variantes del carcinoma invasivo. **A.** La radiografía de la muestra confirma una masa bien delimitada. La mayoría de este tipo de masas son benignas, pero aproximadamente el 6% son carcinomas. **B.** A nivel macroscópico, este carcinoma tiene un borde compresivo y un aspecto carnoso. **C.** Carcinoma medular. Nótese el borde compresivo, el crecimiento sincitial de las células tumorales pleomorfas y el infiltrado linfoplasmocítico prominente. **D.** Carcinoma mucinoso (coloide). Las células malignas están dispuestas dentro de agregados de mucina extracelular. El tumor también tiene un borde compresivo y una textura engañosamente blanda.

con lesiones esclerosantes benignas (fig. 23-25). Sin embargo falta la capa de células mioepiteliales, lo que sitúa a las células tumorales en contacto directo con el estroma. A veces se observa un patrón criboso. Las formaciones apocrinas

son típicas y pueden existir calcificaciones dentro de las lúmenes. Los carcinomas tubulares se asocian con frecuencia a hiperplasia lobulillar atípica, CLIS o CDIS de grado bajo.⁸

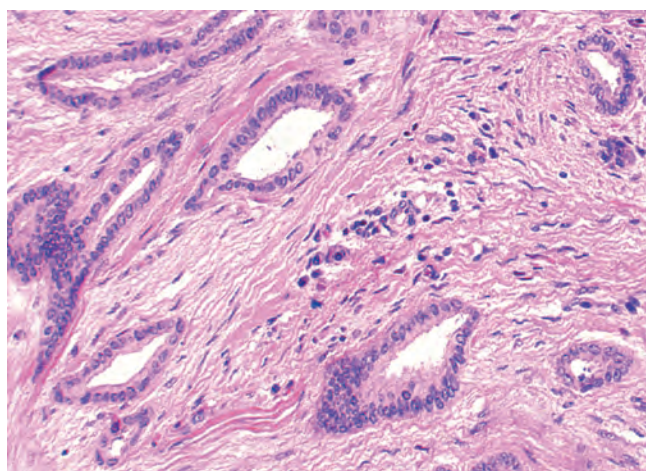


FIGURA 23-25 Carcinoma tubular. Está constituido por túbulos angulados bien formados, revestidos por una sola capa de células con núcleos uniformes pequeños.

Más del 95% de todos los carcinomas tubulares son diploides, RE positivos y HER2/neu negativos. Por definición, todos son bien diferenciados. Se producen metástasis axilares en menos del 10% de los casos a menos que existan múltiples focos de invasión. Es importante reconocer ese subtipo debido a su excelente pronóstico.

Carcinoma papilar invasivo

Los carcinomas papilares invasivos y los micropapilares invasivos son raros y representan el 1% o menos de todos los cánceres invasivos. La arquitectura papilar o micropapilar se ve con más frecuencia en el CDIS. Los carcinomas papilares invasivos suelen ser RE positivos y tienen un pronóstico favorable. En contraste, los carcinomas micropapilares invasivos son con más frecuencia RE negativos y HER2 positivos. Las metástasis en los ganglios linfáticos resultan muy comunes y el pronóstico es desfavorable.

Carcinoma metaplásico

El «carcinoma metaplásico» comprende una variedad de tipos raros de cáncer de mama (<1% de todos los casos), como carcinomas

productores de matriz, carcinomas escamosos y carcinomas con un componente fusocelular prominente. Son RE-RP-HER2/neu «triple negativos», expresan con frecuencia proteínas mioepiteliales y parecen estar relacionados con los carcinomas similares a las células basales. Las metástasis en los ganglios linfáticos son infrecuentes, pero el pronóstico resulta en general desfavorable.

FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS

La evolución de las mujeres con cáncer de mama varía ampliamente. Muchas mujeres tienen una esperanza de vida normal, mientras que otras sólo tienen una probabilidad del 10% de seguir vivas a los cinco años. Excepto en mujeres que se presentan con metástasis distantes (<10%) o con carcinoma inflamatorio (<5%) –en las que el pronóstico es desfavorable con independencia de otros hallazgos–, el pronóstico está determinado por el examen anatomopatológico del carcinoma primario y los ganglios linfáticos axilares. La información pronóstica es importante para aconsejar a las pacientes sobre la evolución probable de su enfermedad, elegir el tratamiento apropiado y diseñar los ensayos clínicos.

Los factores pronósticos principales, indicadores más fuertes de muerte por cáncer de mama, han sido incorporados en el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC),⁵⁷ que se usa para dividir a las pacientes en cinco estadios (0 a IV) correlacionados con la supervivencia (tabla 23-4). Los factores pronósticos principales son los siguientes:

1. **Carcinoma invasivo frente a enfermedad *in situ*.** Por definición, el carcinoma *in situ* se limita al sistema ductal y no produce metástasis. Las muertes por cáncer de mama asociadas a CDIS se deben al desarrollo subsiguiente de carcinoma invasivo o a áreas de invasión no detectadas en el momento del diagnóstico. La gran mayoría de las mujeres con CDIS tratadas en forma adecuada, se curan. En contraste, al menos la mitad de los carcinomas invasivos han producido metástasis locales o distantes en el momento del diagnóstico.
2. **Metástasis a distancia.** Una vez que existen metástasis a distancia la curación es improbable, aunque se pueden conseguir remisiones prolongadas y paliación, sobre todo en mujeres con tumores que responden a las hormonas. Como ya se ha dicho, el tipo de tumor influye sobre la cronología y la localización de las metástasis.^{58,59}
3. **Metástasis ganglionares.** El estado de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante para el carcinoma invasivo en ausencia de metástasis distantes. La evaluación clínica del estado de los ganglios linfáticos no es fiable debido a los positivos falsos (p. ej., ganglios reactivos palpables) y los negativos falsos (p. ej., ganglios linfáticos con depósitos metastásicos pequeños). Por tanto, la biopsia es necesaria para la evaluación exacta. Sin afectación ganglionar, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 10 años es próxima al 70-80%; pero esta cifra se reduce hasta un 35-40% con uno a tres ganglios positivos, y al 10-15% cuando existen más de 10 ganglios positivos.

En la mayoría de los carcinomas de mama, los vasos linfáticos drenan primero en uno o dos ganglios centinelas, que pueden ser identificados mediante radiomarcadores o colorantes. Si la biopsia restringida a los ganglios centinelas resulta negativa para metástasis, es improbable la afectación de otros ganglios más distantes y la paciente se puede ahorrar la morbilidad de una disección axilar completa. Por esas razones, la biopsia de ganglio centinela ha sido adoptada en muchos centros como parte de la evaluación del estado de los ganglios linfáticos. En algunos tumores de la porción

medial de la mama, el ganglio centinela es un ganglio intratorácico de la cadena mamaria interna. Esos ganglios no se suelen biopsiar debido a la morbilidad asociada al procedimiento.

Las macrometástasis (mayores de 0,2 cm) tienen importancia pronóstica demostrada. El número de mujeres con micrometástasis (0,2 cm o menos) identificadas está aumentando gracias a los estudios más sensibles, como la sección seriada de los ganglios linfáticos, la inmunohistoquímica para queratinas y la detección de ARNm específico del tumor basada en PCR-RT (reacción en cadena con polimerasa mediante transcriptasa inversa). No está claro el significado clínico de esas metástasis pequeñas, que está siendo evaluado en ensayos clínicos actuales.

Aproximadamente el 10-20% de las mujeres sin metástasis en los ganglios linfáticos axilares tienen una recidiva fuera de la mama, y aproximadamente el mismo número fallecen por cáncer de mama. En esas pacientes las metástasis pueden ocurrir a través de los ganglios linfáticos de la mama interna o por vía hematógena.

4. **Tamaño del tumor.** El tamaño de un carcinoma invasivo es el segundo factor pronóstico más importante. El riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos axilares aumenta con el tamaño del tumor primario, pero ambos son factores pronósticos independientes. Las mujeres con ganglios negativos y carcinomas de <1 cm de tamaño, tienen una tasa de supervivencia a los 10 años superior al 90%, mientras que la supervivencia se reduce al 77% para los cánceres > 2 cm.

Por desgracia, la autoexploración mamaria no reduce la mortalidad del cáncer de mama,⁶⁰ lo que sugiere que cuando los cánceres de mama se convierten en palpables (en los casos típicos, cuando miden 2 a 3 cm), los tumores capaces de producir metástasis ya lo han hecho. Los cánceres detectados mamográficamente son más pequeños y es menos probable que hayan producido metástasis.

5. **Enfermedad localmente avanzada.** Los carcinomas que invaden la piel o el músculo esquelético suelen ser grandes y difíciles de tratar quirúrgicamente. Por fortuna, tales casos han disminuido de frecuencia y son ahora raros en la presentación inicial, gracias al interés por la detección del cáncer de mama.
6. **Carcinoma inflamatorio.** Los cánceres de mama que se presentan con hinchazón de la glándula y engrosamiento de la piel por afectación de los linfáticos dérmicos tienen un pronóstico especialmente malo. La tasa de supervivencia a los tres años es sólo del 3-10%. Menos del 3% de los cánceres pertenecen a este grupo, pero la incidencia es más alta en las mujeres afroamericanas y en las de edad más joven.⁶¹

Factores pronósticos y predictivos menores

Además de los seis factores usados por la AJCC, existen otros factores predictivos de la evolución; algunos de ellos también dirigen las terapias contra dianas moleculares particulares.

- **Subtipo histológico.** La tasa de supervivencia a los 30 años de las mujeres con tipos especiales de carcinomas invasivos (tubular, mucinoso, medular, lobulillar y papilar) es superior al 60%, comparada con menos del 20% para las mujeres con cánceres STE. A excepción del carcinoma medular, la mayoría de esos carcinomas son bien o moderadamente diferenciados, RE positivos y HER2/neu negativos. Ese pronóstico favorable no se aplica probablemente a los carcinomas de tipos especiales inusuales sin tales características.
- **Grado histológico.** El sistema de gradación usado con más frecuencia, la Nottingham Histologic Score (también conocida como

TABLA 23-4 Estadificación AJCC*

Estadio	T: cáncer primario	N: ganglios (nodes)	M: metástasis a distancia	% superviv. los 5 años
0	CDIS o CLIS	Sin metástasis	Ausentes	92
I	Carcinoma invasivo ≤2 cm	Sin metástasis	Ausentes	87
II	Carcinoma invasivo >2 cm Carcinoma invasivo <5 cm	Sin metástasis 1 a 3 ganglios positivos	Ausentes Ausentes	75
III	Carcinoma invasivo >5 cm Carcinoma invasivo cualquier tamaño Carcinoma invasivo con afectación de la piel o la pared del tórax o carcinoma inflamatorio	1 a 3 ganglios positivos ≥4 ganglios positivos 0 a >10 ganglios positivos	Ausentes Ausentes Ausentes	46
IV	Carcinoma invasivo de cualquier tamaño	Ganglios negativos o positivos	Presentes	13

CDIS, carcinoma ductal *in situ*; CLIS, carcinoma lobulillar *in situ*.

*Los grupos enumerados en la tabla se basan en las características del carcinoma primario y los ganglios linfáticos axilares. En los raros casos con afectación de los ganglios de la mama interna o supraclaviculares, existen criterios de estadificación adicionales.⁵⁷

Scarff-Bloom-Richardson), combina el grado nuclear, la formación de túbulos y la tasa mitótica para clasificar los carcinomas invasivos en tres grupos íntimamente relacionados con la supervivencia.⁵² La supervivencia de las pacientes con carcinomas grado 1 bien diferenciados (alrededor del 20% del total) disminuye de forma gradual hasta el 70% a los 24 años. En contraste, la mayoría de los fallecimientos por carcinomas grado 3 poco diferenciados (alrededor del 46% del total) ocurren durante los 10 primeros años y el 45% de las pacientes sobreviven a largo plazo. Las mujeres con carcinomas grado 2 moderadamente diferenciados (alrededor del 35% del total) tienen mejor supervivencia inicial, pero su supervivencia a largo plazo es sólo ligeramente mejor que la de los carcinomas grado 3.

- **Receptores de estrógenos y de progesterona.** Los análisis actuales usan la inmunohistoquímica para detectar receptores nucleares de hormonas, un hallazgo que guarda relación con mejor evolución y es un indicador importante de respuesta al tratamiento hormonal (v. fig. 23-23). El 80% de los carcinomas RE y RP positivos responden a la manipulación hormonal, mientras que sólo lo hacen alrededor del 40% de aquellos con RE o RP. Los cánceres RE positivos tienen menos probabilidad de responder a la quimioterapia. Por el contrario, los cánceres que no expresan RE ni RP tienen una probabilidad inferior al 10% de responder al tratamiento hormonal, pero es más probable que respondan a la quimioterapia.
- **HER2/neu.** La sobreexpresión de HER2/neu se asocia a una menor supervivencia, pero su importancia principal es como un indicador de la respuesta a los fármacos que actúan sobre esa proteína transmembrana (p. ej., trastuzumab o lapatinib). Se utilizan varios análisis diferentes para determinar la amplificación del gen *HER/neu* y la sobreexpresión de la proteína (v. fig. 23-23).
- **Invasión linfovascular.** Las células tumorales están presentes dentro de los espacios vasculares (linfáticos o capilares pequeños) en aproximadamente la mitad de todos los carcinomas invasivos. Esta observación está fuertemente relacionada con la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos. Es un factor pronóstico desfavorable para la supervivencia global en las mujeres sin metástasis en los ganglios linfáticos y un factor de riesgo para la recidiva local. Como ya se ha mencionado, el taponamiento extenso de los espacios linfovascuales de la dermis por células del carcinoma (carcinoma inflamatorio) conlleva un pronóstico muy desfavorable.

- **Tasa de proliferación.** La proliferación se puede medir contando las mitosis (p. ej., como parte de la gradación histológica), mediante la detección inmunohistoquímica de proteínas celulares producidas durante el ciclo celular (p. ej., ciclinas, Ki-67), por citometría de flujo (como la fracción de fase S) o por índice de marcaje con timidina. Los carcinomas con tasas altas de proliferación tienen un pronóstico más desfavorable, pero pueden responder mejor a la quimioterapia.
- **Contenido de ADN.** La cantidad de ADN por célula tumoral se puede determinar mediante análisis de citometría de flujo o por análisis de imagen de cortes de tejido. Los tumores con índice de ADN de 1 tienen la misma cantidad total de ADN que las células diploides normales. Los tumores aneuploides son aquellos con índices de ADN anormales y tienen un pronóstico ligeramente peor.
- **Respuesta al tratamiento neoadyuvante.** La mayoría de las pacientes completan la cirugía y después reciben tratamiento sistémico (conocido como tratamiento adyuvante). El tratamiento neoadyuvante es un método alternativo en el que la paciente recibe tratamiento antes de la cirugía. Aunque esta metodología no mejora la supervivencia, el grado en que el tumor responde a la quimioterapia es un factor pronóstico importante. Los exámenes clínicos y radiológicos son útiles para monitorizar los cambios durante el tratamiento, pero con frecuencia infravaloran o sobrevaloran la cantidad de carcinoma residual. Los cánceres con más probabilidad de responder bien son poco diferenciados, RE negativos y tienen áreas de necrosis. El subgrupo de pacientes que consiguen una respuesta anatomopatológica completa (es decir, ausencia de cáncer residual en la mama o en los ganglios linfáticos) tienen una supervivencia a largo plazo superior al 95%, en contraste con el pronóstico desfavorable de ese grupo en su conjunto.⁶² La respuesta anatomopatológica se puede usar como criterio de valoración a corto plazo para los ensayos clínicos (que así pueden proporcionar información útil con menos pacientes en períodos más cortos de tiempo), y está siendo relacionada con los estudios de investigación que investigan la base molecular de la sensibilidad tumoral o resistencia a la terapia.
- **Perfil de expresión genética.** Se ha demostrado que el perfil de expresión predice la supervivencia y el intervalo libre de recurrencia, e identifica también a las pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse con tipos particulares de quimioterapia. Los métodos que requieren tejido congelado con rapidez serán difíciles de aplicar en la práctica clínica, pero los métodos alternativos

que usan tejidos incluidos en parafina y fijados con formol están comenzando a entrar en la práctica clínica.⁴⁷

Aunque los perfiles de expresión genética proporcionan una vasta cantidad de información sobre los carcinomas, no guardan buena relación con el tamaño del tumor o el estado de los ganglios linfáticos, dos de los factores pronósticos.⁶³ Eso sugiere que los patrones de expresión genética influyen también sobre la aparición de metástasis y el momento de las mismas. Es probable que los medios futuros para estimación del pronóstico utilicen alguna combinación de factores «antiguos» y «nuevos».

Las estrategias terapéuticas actuales dirigidas al control local y regional consisten en combinaciones de cirugía (mastectomía o conservación de la mama) y radiación posoperatoria, mientras que los intentos de control sistémico usan tratamiento hormonal, quimioterapia o ambos. La disección de ganglios axilares o el muestreo de los ganglios centinela se utilizan con fines pronósticos, pero la axila también puede ser tratada con radioterapia aislada. Las pautas terapéuticas más recientes incluyen inhibidores de los receptores de factores de crecimiento unidos a la membrana (p. ej., HER2/neu), proteasas estromales y angiogenia.

Estos tratamientos se basan en modelos de diseminación del cáncer de mama que han evolucionado con el cambio de nuestra comprensión de su biología. Los modelos más tempranos propusieron que el cáncer de mama se extendía de forma contigua por extensión directa desde la mama hasta los ganglios y, por tanto, se podía curar mediante resección quirúrgica en bloque. Sin embargo, la cirugía radical, incluyendo mastectomías con extirpación de músculos pectorales, ganglios de la mamaria interna e incluso ganglios supraclaviculares, no disminuían la mortalidad. Un modelo posterior, basado en estudios en los que se demostró que la cirugía con conservación de la mama y la radiación eran equivalentes a la mastectomía radical, postulaba que todos los cánceres habían experimentado extensión sistémica en el momento del diagnóstico, y que el tratamiento local o regional no era importante para la supervivencia global. En la era actual de detección aumentada de carcinomas en fase precoz mediante mamografía, se cree que un tercer modelo que combine los dos primeros proporciona una guía más apropiada para el tratamiento.⁶⁴

TUMORES ESTROMALES

Los dos tipos de estroma en la mama, intralobulillar e interlobulillar (v. sección introductoria sobre la mama femenina normal), dan lugar a tipos distintos de neoplasias. Los tumores bifásicos específicos de la mama, fibroadenoma y tumor filodes, se originan en el estroma intralobulillar. Ese estroma especializado puede elaborar factores de crecimiento para las células epiteliales, que determinan la proliferación del componente epitelial no neoplásico de esos tumores. El estroma interlobulillar es el origen de algunos tipos de tumores encontrados en el tejido conjuntivo de otros sitios del cuerpo (p. ej., lipomas y angiosarcomas), así como tumores originados con más frecuencia en la mama (p. ej., hiperplasia estromal pseudoangiomatosa, miofibroblastomas y tumores fibrosos).

Fibroadenomas

Estos son los tumores benignos más comunes de la mama femenina. La mayoría de ellos ocurren en mujeres de 20 a 40 años de edad y con frecuencia son múltiples y bilaterales. Las mujeres jóvenes se suelen presentar con una masa palpable y las mayores con una densidad (fig. 23-26A) o con calcificaciones mamográficas. El epitelio del fibroadenoma responde a las hormonas, y el aumento de

tamaño por cambios de la lactancia durante el embarazo, quizás complicados por infarto o inflamación, puede imitar a un carcinoma. El estroma experimenta con frecuencia hialinización densa después de la menopausia y se puede calcificar. Las calcificaciones lobuladas grandes («palomitas de maíz») tienen un aspecto mamográfico característico, pero pueden aparecer calcificaciones pequeñas agrupadas que requieren biopsia para descartar un carcinoma.

Morfología. Los fibroadenomas crecen como nódulos esféricos que suelen ser bien circunscritos y móviles. Varían de tamaño desde menos de 1 cm hasta masas grandes que pueden sustituir la mayor parte de la mama. Los tumores son nódulos bien circunscritos, elásticos, de color blanco grisáceo que sobresalen del tejido adyacente y contienen con frecuencia espacios similares a hendiduras (fig. 23-26B).

El estroma delicado, celular y con frecuencia mixoide recuerda al estroma intralobulillar normal. El epitelio puede estar rodeado por estroma o comprimido y distorsionado por él (fig. 23-26C). En las mujeres mayores, el estroma experimenta típicamente hialinización densa y el epitelio se atrofia.

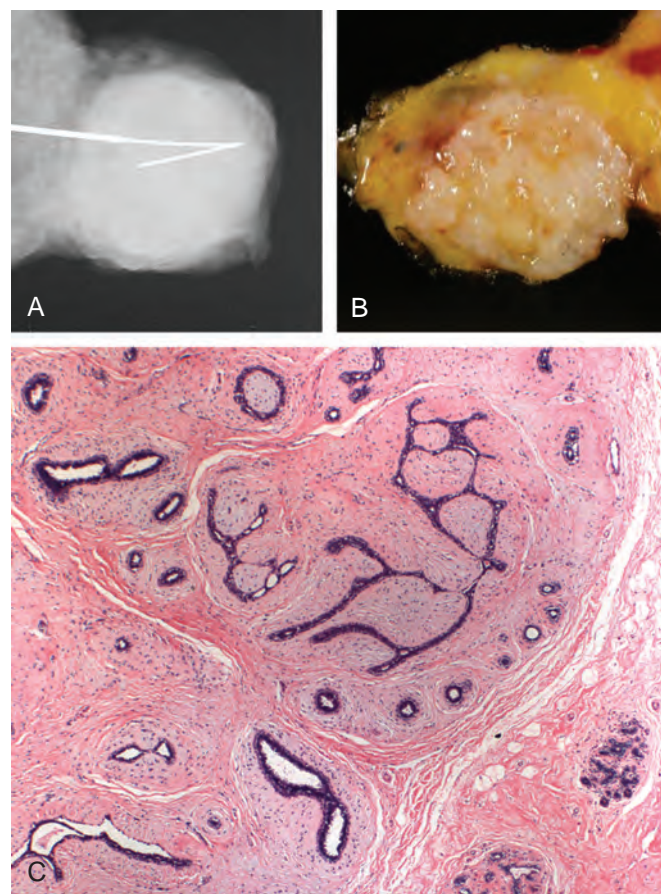


FIGURA 23-26 Fibroadenoma. **A.** La radiografía muestra una masa característicamente bien circunscrita. **B.** A nivel macroscópico, se observa una masa elástica, blanca, bien delimitada, que aparece claramente separada del tejido adiposo amarillo adyacente. La ausencia de tejido adiposo es responsable de la densidad de la lesión. **C.** La proliferación de estroma intralobulillar, rodea, empuja y distorsiona el epitelio asociado. El borde está netamente delimitado respecto del tejido adyacente.

Algunos fibroadenomas son hiperplasias policlonales de estroma lobulillar causadas por algún tipo de estímulo. Por ejemplo, casi la mitad de las mujeres que reciben ciclosporina A después del trasplante renal desarrollan fibroadenomas. En ese contexto los tumores son con frecuencia múltiples y bilaterales. Es posible la regresión después de interrumpir el tratamiento con ciclosporina. Otros fibroadenomas son neoplasias benignas asociadas a aberraciones citogenéticas clonales, limitadas al componente estromal. No se han encontrado cambios citogenéticos constantes.

Los fibroadenomas fueron agrupados originalmente con otros «cambios proliferativos sin atipia» que se asocian a un aumento leve del riesgo de cáncer subsiguiente. Sin embargo, en un estudio se demostró que este aumento del riesgo sólo se produce en los fibroadenomas con quistes mayores de 0,3 cm, adenosis esclerosante, calcificaciones epiteliales o cambio apocrino papilar («fibroadenomas complejos») (v. tabla 23-1).

Tumor filodes

Los tumores filodes, como los fibroadenomas, se originan en el estroma intralobulillar. Aunque ocurren a cualquier edad, la mayoría se presentan en la sexta década, 10 a 20 años más tarde que la edad de incidencia máxima de los fibroadenomas.⁶⁶ La mayor parte son detectados como masas palpables, pero unos pocos se encuentran en la mamografía. El término *cistosarcoma filodes* se usa a veces para estas lesiones. Sin embargo se prefiere el término *tumor filodes*, puesto que la mayoría de esos tumores tienen un comportamiento relativamente benigno y la mayor parte no son quísticos.

Morfología. Los tumores varían de tamaño desde pocos centímetros hasta lesiones masivas que afectan a toda la mama. Las lesiones más grandes tienen con frecuencia protrusiones bulbosas (el término griego *phylloides* significa «similar a una hoja») debidas a la presencia de nódulos de estroma en proliferación cubiertos de epitelio (fig. 23-27). En algunos tumores esas protrusiones se extienden en un espacio quístico. Tal patrón de crecimiento también se puede ver ocasionalmente

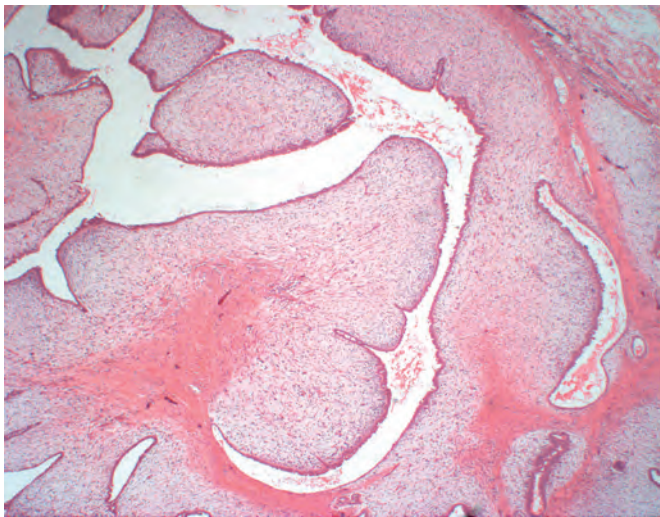


FIGURA 23-27 Tumor filodes. En comparación con un fibroadenoma existe un aumento de la celularidad estromal, atipia citológica y sobrecrecimiento estromal, que dan lugar a una arquitectura típica con forma de hoja.

en fibroadenomas más grandes y no es una indicación de malignidad. Los tumores filodes se distinguen de los fibroadenomas más comunes por su celularidad, la tasa de mitosis, el pleomorfismo nuclear, el sobrecrecimiento estromal y los márgenes infiltrantes. Las lesiones de grado bajo recuerdan a los fibroadenomas, pero son más celulares y contienen figuras mitóticas. Las lesiones de grado alto pueden ser difíciles de distinguir de otros sarcomas de partes blandas y pueden tener focos de diferenciación mesenquimatosas (p. ej., rabdomiosarcoma o liposarcoma). La frecuencia de cambios cromosómicos aumenta con el grado y la mayoría de las lesiones de grado alto parecen exhibir amplificación del EGER.⁶⁷ Los tumores filodes recidivantes son con frecuencia de un grado más alto que la lesión inicial.

Los tumores filodes deben ser extirpados con márgenes amplios o mediante mastectomía para evitar recidivas locales. No está indicada la disección de los ganglios linfáticos axilares, debido a que la incidencia de metástasis ganglionares (como en el caso de otras neoplasias malignas estromales) es notablemente pequeña. La mayoría son tumores de bajo grado que pueden recidivar localmente, pero sólo rara vez producen metástasis. Las raras lesiones de grado alto se comportan de forma agresiva, con recidivas locales frecuentes y metástasis hematógenas distantes en alrededor de la tercera parte de los casos. Sólo metastatiza el componente estromal.

Lesiones estromales benignas

Los tumores del estroma interlobulillar de la mama se componen de células estromales sin un componente epitelial acompañante. La hiperplasia estromal pseudoangiomatosa y los tumores se presentan como masas palpables circunscritas o densidades mamográficas en mujeres premenopáusicas o en pacientes mayores que reciben tratamiento hormonal sustitutorio y son proliferaciones benignas de fibroblastos y miofibroblastos interlobulillares. El miofibroblastoma está constituido por miofibroblastos y es especial, dado que es el único tumor de mama más común en los varones. Los lipomas y hamartomas son con frecuencia palpables, pero también se pueden detectar mamográficamente como lesiones que contienen grasa. La única importancia de esas lesiones es distinguirlas de neoplasias malignas.

La fibromatosis es una proliferación clonal de fibroblastos y miofibroblastos. Se presenta como una masa irregular infiltrante que puede afectar a la piel y el músculo. Aunque localmente agresiva, esta lesión no produce metástasis. La mayoría de los casos son esporádicos, pero algunos ocurren como parte de la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome desmoide hereditario y el síndrome de Gardner. Como ya se ha dicho, la poliposis adenomatosa familiar está causada por mutaciones en el gen de la poliposis adenomatosa del colon (*APC*), que induce una regulación negativa de la traslocación nuclear de β -catenina. La presencia anormal de β -catenina en el núcleo es una característica diagnóstica útil.⁶⁸

Tumores estromales malignos

Los tumores estromales malignos comprenden angiosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma, leiomiomasarcoma, condrosarcoma y osteosarcoma. Los sarcomas se suelen presentar como masas voluminosas palpables. Las metástasis ganglionares son raras; es frecuente la diseminación hematógena al pulmón.

Los angiosarcomas de la mama pueden ser esporádicos o aparecer como una complicación de la radioterapia.⁶⁹ La mayoría de los angiosarcomas esporádicos ocurren en mujeres jóvenes (edad media 35 años), son de grado alto y tienen un pronóstico desfavorable. Existe un riesgo de sarcoma de aproximadamente el 0,3% después de la radioterapia por cáncer de mama y la mayoría de esos sarcomas aparecen 5 a 10 años después del tratamiento. Las dos terceras partes son angiosarcomas y la mayoría de ellos se originan en la piel supraadyacente. Los angiosarcomas también se pueden formar en la piel de un brazo con linfedema crónico por mastectomía previa con disección de los ganglios linfáticos (síndrome de Stewart-Treves). Por fortuna, la frecuencia de esta complicación ha disminuido mucho con la mejoría de las técnicas quirúrgicas.

MAMA MASCULINA

La mama masculina normal consiste en el pezón y un sistema ductal rudimentario que acaba en yemas terminales sin formación de lobulillos. Sólo dos procesos ocurren con suficiente frecuencia para merecer consideración.

Ginecomastia

La ginecomastia (aumento de tamaño de la mama masculina) puede ser unilateral o bilateral y se presenta como una tumefacción subareolar similar a un botón. En los casos avanzados, la tumefacción puede simular la mama femenina adolescente. La lesión sólo se debe diferenciar de los carcinomas raros de la mama masculina.

Morfología. Existe un aumento de tejido conjuntivo colágeno denso e hiperplasia epitelial micropapilar marcada del revestimiento ductal (fig. 23-28). Las células epiteliales individuales son bastante regulares, entre cilíndricas y cúbicas, con núcleos regulares. La formación de lobulillos es rara.

Como la femenina, la mama masculina está sometida a influencias hormonales y la ginecomastia puede ocurrir como resultado de un desequilibrio entre los estrógenos, que estimulan el tejido mamario, y los andrógenos, que contrarrestan esos efectos. Se encuentra en diversas circunstancias normales y anormales, entre ellas pubertad, edad avanzada o cualquier época de la vida adulta en la que exista una causa de aumento de los estrógenos. La más importante de esas causas es la cirrosis hepática, puesto que el hígado es responsable del metabolismo de los estrógenos. En los varones de edad avanzada, la ginecomastia se puede deber a un aumento relativo de los estrógenos suprarrenales por la reducción de la función androgénica de los testículos. Ciertas sustancias químicas y fármacos, como alcohol, marihuana, heroína, fármaco antirretrovíricos, esteroides anabólicos utilizados por algunos atletas y culturistas, y determinados fármacos psicoactivos, también han sido asociados con ginecomas-

OTROS TUMORES MALIGNOS DE LA MAMA

Los tumores malignos pueden originarse en la piel de la mama, las glándulas sudoríparas, las glándulas sebáceas y los folículos pilosos; esos tumores son idénticos a los equivalentes encontrados en la piel de otros lugares. Los linfomas se pueden originar primariamente en la mama, pero también las mamas pueden ser afectadas de forma secundaria por linfomas sistémicos. La mayoría son del tipo difuso de células B grandes. Las mujeres jóvenes con linfoma de Burkitt se pueden presentar con afectación mamaria bilateral masiva, muchas veces durante el embarazo o la lactancia. Las metástasis en las mamas son raras y la mayoría de las veces proceden de un carcinoma mamario contralateral.

tia. Rara vez, la ginecomastia puede ocurrir como parte del síndrome de Klinefelter (cariotipo XXY) o en asociación con neoplasias testiculares funcionantes, como los tumores de células de Leydig y, rara vez, los de células de Sertoli.

Carcinoma

El carcinoma originado en la mama masculina es una neoplasia rara.⁷⁰ La incidencia global en los varones es sólo el 1% de la incidencia en las mujeres, lo que se traduce en un riesgo a lo largo de la vida del 0,11% (en comparación con alrededor de un 13% en las mujeres). En EE. UU. se producen cada año alrededor de 1.500 casos y 400 muertes. Los factores de riesgo son similares a los de las mujeres e incluyen familiares en primer grado con cáncer de mama,

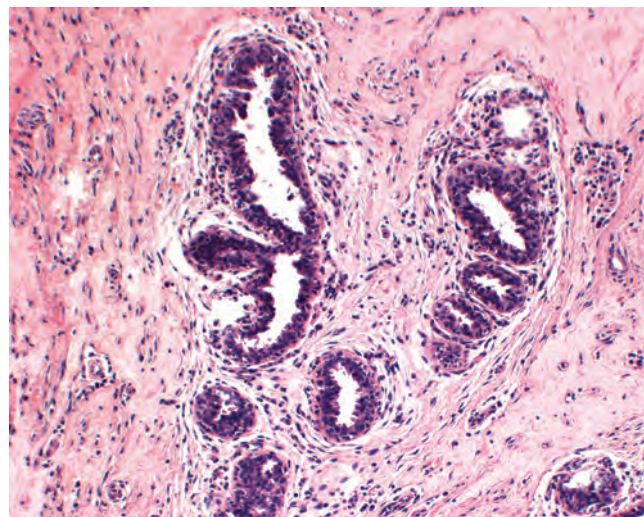


FIGURA 23-28 Ginecomastia. Los conductos terminales (sin formación de lobulillos) están tapizados por un epitelio poliestratificado con pequeños penachos papilares. Existen hialinización periductal y fibrosis adyacentes típicas.

función testicular disminuida (p. ej., síndrome de Klinefelter), exposición a estrógenos exógenos, edad avanzada, infertilidad, obesidad, enfermedad mamaria benigna previa, exposición a radiación ionizante y residencia en países occidentales. La ginecomastia no parece ser un factor de riesgo. Entre el 4 y el 14% de los casos en varones se atribuyen a mutaciones de la línea germinal del *BRCA2*. Existe una probabilidad del 60 al 76% de una mutación del gen *BRCA2* en las familias con por lo menos un varón afectado. El cáncer de mama masculino se observa también en familias con mutaciones del *BRCA1*, aunque con menos frecuencia (v. tabla 23-2). Entre el 3 y el 8% de los casos se asocian a síndrome de Klinefelter.

La anatomía patológica del cáncer de mama masculino es notablemente similar a la de los cánceres observados en mujeres. Existen los mismos subtipos histológicos de cáncer invasivo, aunque los carcinomas papilares (tanto invasivos como *in situ*) son más comunes y los carcinomas lobulillares resultan menos frecuentes. La expresión de marcadores moleculares es similar, con la excepción de que la positividad RE es más común en el cáncer de mama masculino (81% de los tumores). A diferencia de lo que sucede en las mujeres, la incidencia de tumores RE positivos no aumenta con la edad. Los factores pronósticos son similares en los hombres y en las mujeres.

Puesto que el epitelio mamario se limita en los hombres a los conductos grandes cercanos al pezón, los carcinomas se suelen presentar como una masa subaerolar palpable, con 2-3 cm de diámetro. La telorrea es un síntoma común. El carcinoma está situado cerca de la piel supraadyacente y de la pared torácica subyacente, e incluso los carcinomas pequeños pueden invadir esas estructuras y ulcerarse a través de la piel. La diseminación sigue el mismo patrón que en las mujeres y el agrandamiento de los ganglios linfáticos axilares está presente en alrededor de la mitad de los casos cuando se establece el diagnóstico. Son frecuentes las metástasis a distancia en los pulmones, el encéfalo, el hueso y el hígado. Aunque los hombres se presentan en estadios más avanzados, el pronóstico es similar en los hombres y las mujeres a igualdad de estadio. La mayoría de los cánceres reciben tratamiento local con mastectomía y disección de los ganglios axilares. Se utilizan las mismas guías de tratamiento sistémico para los hombres y las mujeres y las tasas de respuesta son similares.

BIBLIOGRAFÍA

- Bocker W et al: Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. *Lab Invest* 82:737, 2002.
- Wiseman BS, Werb Z: Stromal effects on mammary gland development and breast cancer. *Science* 296:1046, 2002.
- Longacre TA, Bartow SA: A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. *Am J Surg Pathol* 10:382, 1986.
- Russo J et al: Full-term pregnancy induces a specific genomic signature in the human breast. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17:51, 2008.
- Schedin P: Pregnancy-associated breast cancer and metastasis. *Nat Rev Cancer* 4:281, 2006.
- Lang JE, Kuerer HM: Breast ductal secretions: clinical features, potential uses, and possible applications. *Cancer Control* 14:350, 2007.
- Meguid M et al: Pathogenesis-based treatment of recurring subareolar breast abscesses. *Surgery* 118:775, 1995.
- Abdel-Fatah TMA et al: High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 31:417, 2007.
- Abdel-Fatah TM et al: Morphologic and molecular evolutionary pathways of low nuclear grade invasive breast cancers and their putative precursor lesions: further evidence to support the concept of low nuclear grade breast neoplasia family. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:513, 2008.
- Allred DC et al: Ductal carcinoma in situ and the emergence of diversity during breast cancer evolution. *Clin Cancer Res* 14:370, 2008.
- Fitzgibbons PL et al: Benign breast changes and the risk for subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. *Arch Pathol Lab Med* 122:1053, 1998.
- Schnitt SJ: Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. *Am J Surg Pathol* 27:836, 2003.
- Hartmann LC et al: Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 353:229, 2005.
- Collins LC et al: Magnitude and laterality of breast cancer risk according to histologic type of atypical hyperplasia. Results from the Nurses' Health Study. *Cancer* 109:180, 2007.
- Reeder JG, Vogel VG: Breast cancer risk management. *Clin Breast Cancer* 7:833, 2007.
- Rossouw JE et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321, 2002.
- Gail MH et al: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 81:1879, 1989.
- Gail MH et al: Projecting individualized absolute invasive breast cancer risk in African American women. *J Natl Cancer Inst* 99:1782, 2007.
- Morris CR et al: The risk of developing breast cancer within the next 5, 10, or 20 years of a woman's life. *Am J Prev Med* 20:213, 2001.
- Hayanga AJ, Newman LA: Investigating the phenotypes and genotypes of breast cancer in women with African ancestry: the need for more genetic epidemiology. *Surg Clin North Am* 87:551, 2007.
- John EM et al: Prevalence of pathogenic *BRCA1* mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. *JAMA* 298:2910, 2007.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Beral V: Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 360:187, 2002.
- Bradbury AR, Olopade OI: Genetic susceptibility to breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord* 8:225, 2007.
- Garcia-Closas M et al: Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics. *PLOS Genetics* 4:e10000054, 2008.
- Pageau GJ et al: The disappearing Barr body in breast and ovarian cancers. *Nat Rev Cancer* 7:628, 2007.
- Yager JD, Davidson NE: Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med* 354:270, 2006.
- Desta Z, Flockhart DA: Germline pharmacogenetics of tamoxifen response: have we learned enough? *J Clin Oncol* 25:5147, 2007.
- Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell* 100:57, 2000.
- Hahn WC, Weinberg RA: Rules for making human tumor cells. *N Engl J Med* 347:1593, 2002.
- Iqbal M et al: Subgroups of non-atypical hyperplasia of breast defined by proliferation of oestrogen receptor-positive cells. *J Pathol* 193:333, 2001.
- Campbell LL, Polyak K: Breast tumor heterogeneity. Cancer stem cells or clonal evolution? *Cell Cycle* 6:2332, 2007.
- Stingl J, Caldas C: Molecular heterogeneity of breast carcinomas and the cancer stem cell hypothesis. *Nat Rev Cancer* 10:791, 2007.
- Murad TM: A proposed histochemical and electron microscopic classification of human breast cancer according to cell of origin. *Cancer* 27:288, 1971.
- Shipitinin M et al: Molecular definition of breast tumor heterogeneity. *Cancer Cell* 11:259, 2007.
- Gauthier ML et al: Abrogated response to cellular stress identifies DCIS associated with subsequent tumor events and defines basal-like breast tumors. *Cancer Cell* 12:479, 2007.
- Tlsty T, Coussens LM: Tumor stroma and regulation of cancer development. *Ann Rev Pathol Mech Dis* 1:119, 2006.
- Patocs A et al: Breast-cancer stromal cells with *TP53* mutations and nodal metastases. *N Engl J Med* 357:2543, 2007.
- Wellings SR: A hypothesis of the origin of human breast cancer from the terminal ductal lobular unit. *Pathol Res Pract* 166:515, 1980.
- Burstein HJ et al: Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 350:1430, 2004.
- Page DL et al: Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after a diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer* 76:1197, 1995.
- O'Sullivan MJ, Morrow M: Ductal carcinoma in situ—current management. *Surg Clin North Am* 87:333, 2007.
- Li CI et al: Risk of invasive breast carcinoma among women diagnosed with ductal carcinoma in situ and lobular carcinoma in situ, 1988-2001. *Cancer* 106:2104, 2006.

43. Lakhani SR et al: The management of lobular carcinoma in situ (LCIS). Is LCIS the same as ductal carcinoma in situ (DCIS)? *Eur J Cancer* 42:2205, 2006.
44. Hanby AM, Hughes TA: In situ and invasive lobular neoplasia of the breast. *Histopathology* 52:58, 2008.
45. Cristofanilli M et al: Inflammatory breast cancer (IBC) and patterns of recurrence. Understanding the biology of a unique disease. *Cancer* 110:1436, 2007.
46. Peppercorn J et al: Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. *Cancer Invest* 26:1, 2008.
47. Harris L et al: American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 25:5287, 2007.
48. Kang SP et al: Triple negative breast cancer: current understanding of biology and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol* 20:40, 2008.
49. Reis-Filho JS, Tutt ANJ: Triple negative tumours: a critical review. *Histopathology* 52:108, 2008.
50. Bempt IV et al: The complexity of genotypic alterations underlying HER2-positive breast cancer: an explanation for its clinical heterogeneity. *Curr Opin Oncol* 19:552, 2007.
51. Pal SK, Pegram M: HER2 targeted therapy in breast cancer... beyond Herceptin. *Rev Endocr Metab Disord* 8:269, 2007.
52. Ellis IO, Elston CW: Histologic grade. In O'Malley FP, Pinder SE, editors: *Breast Pathology*, Elsevier, pp 225-233.
53. Yoder BJ et al: Molecular and morphologic distinctions between infiltrating ductal and lobular carcinoma of the breast. *Breast J* 13:172, 2007.
54. Schrader KA et al: Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast cancer. *Fam Cancer* 7:73, 2008.
55. Masciari S et al: Germline E-cadherin mutations in familial lobular breast cancer. *J Med Genet* 44:726, 2007.
56. Bertucci F et al: Gene expression profiling shows medullary breast cancer is a subgroup of basal breast cancers. *Cancer Res* 66:4636, 2006.
57. American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York, Springer, 2002.
58. Kang Y: New tricks against an old foe: molecular dissection of metastasis tissue tropism in breast cancer. *Breast Dis* 26:129, 2006.
59. Luck AA et al: The influence of basal phenotype on the metastatic pattern of breast cancer. *Clin Oncol* 20:40, 2008.
60. Hackshaw AK, Paul EA: Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 88:1047, 2003.
61. Levine PH, Veneroso C: The epidemiology of inflammatory breast cancer. *Semin Oncol* 35:11, 2008.
62. Gralow JR et al: Preoperative therapy in invasive breast cancer: pathologic assessment and systemic therapy issues in operable disease. *J Clin Oncol* 26:814, 2008.
63. Lu X et al: Predicting features of breast cancer with gene expression patterns. *Breast Cancer Res Treat* 108:191, 2008.
64. Hellman S: Natural history of small breast cancers. *J Clin Oncol* 12:2229, 1994.
65. Dupont WD et al: Long-term risk of breast cancer in women with fibroadenoma. *N Engl J Med* 331:10, 1994.
66. Telli ML et al: Phyllodes tumors of the breast: natural history, diagnosis, and treatment. *J Natl Compr Canc Netw* 5:324, 2007.
67. Agelopoulos K et al: *EGFR* amplification specific gene expression in phyllodes tumours of the breast. *Cell Oncol* 29:443, 2007.
68. Lee AH: Recent developments in the histological diagnosis of spindle cell carcinoma, fibromatosis and phyllodes tumour of the breast. *Histopathology* 52:45, 2008.
69. Brodie C, Provenzano E: Vascular proliferations of the breast. *Histopathology* 52:30, 2008.
70. Agrawal A et al: Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat* 103:11, 2007.

Sistema endocrino

ANIRBAN MAITRA

■ HIPÓFISIS

Manifestaciones clínicas de los trastornos hipofisarios

Adenomas hipofisarios e hiperpituitarismo

- Prolactinomas
- Adenomas de la célula de la hormona de crecimiento (somatotropos)
- Adenomas de la célula ACTH (corticotropos)
- Otros adenomas de la hipófisis anterior

Hipopituitarismo

Síndromes hipofisarios posteriores

Tumores supraselares hipotalámicos

■ GLÁNDULA TIROIDES

Hipertiroidismo

Hipotiroidismo

- Cretinismo
- Mixedema

Tiroiditis

- Tiroiditis de Hashimoto
- Tiroiditis subaguda (granulomatosa)
- Tiroiditis linfocítica subaguda (indolora)

Enfermedad de Graves

Bocio difuso y bocio multinodular

- Bocio no tóxico difuso (simple)
- Bocio multinodular

Neoplasias del tiroides

- Adenomas
- Carcinomas
- Patogenia

- Carcinoma papilar
- Carcinoma folicular
- Carcinoma anaplásico (indiferenciado)
- Carcinoma medular

Malformaciones congénitas

■ GLÁNDULAS PARATIROIDES

Hiperparatiroidismo

- Hiperparatiroidismo primario
- Hiperparatiroidismo secundario

Hipoparatiroidismo

Seudohipoparatiroidismo

■ PÁNCREAS ENDOCRINO

Diabetes mellitus

- Diagnóstico
- Clasificación
- Homeostasis de la glucosa
 - Regulación de la liberación de insulina
 - Acción de la insulina y vías de señalización de la insulina
- Patogenia de la diabetes mellitus tipo 1
 - Predisposición genética
 - Factores ambientales
 - Mecanismos de destrucción de las células β
- Patogenia de la diabetes mellitus tipo 2
 - Resistencia a la insulina
 - Disfunción de las células β
- Formas monogénicas de diabetes
- Patogenia de las complicaciones de la diabetes
- Morfología de la diabetes y de sus complicaciones tardías
- Manifestaciones clínicas de la diabetes

Neoplasias endocrinas pancreáticas

Hiperinsulinismo (insulinoma)
 Síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinomas)
 Otras neoplasias endocrinas pancreáticas infrecuentes

■ GLÁNDULAS SUPRARRENALES**Corteza suprarrenal**

Hiperfunción corticosuprarrenal (hiperadrenalismo)
Hipercortisolismo (síndrome de Cushing)
Hiperaldosteronismo primario
Síndromes adrenogenitales
 Insuficiencia corticosuprarrenal
Insuficiencia corticosuprarrenal aguda primaria
Síndrome de Waterhouse-Friderichsen

Insuficiencia corticosuprarrenal crónica primaria (enfermedad de Addison)
Insuficiencia corticosuprarrenal secundaria

Neoplasias corticosuprarrenales
 Otras lesiones suprarrenales

Médula suprarrenal

Feocromocitoma

■ SÍNDROMES DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE

Neoplasia endocrina múltiple de tipo 1
 Neoplasia endocrina múltiple de tipo 2

■ GLÁNDULA PINEAL**Pinealomas**

El sistema endocrino está formado por un grupo disperso pero muy integrado de órganos que regulan un estado de equilibrio metabólico u homeostasis entre los diferentes órganos del cuerpo. La señalización por moléculas secretadas al medio extracelular puede clasificarse como autocrina, paracrina o endocrina, según la distancia a la que actúa la señal. En la señalización endocrina las moléculas secretadas, que a menudo se denominan *hormonas*, actúan sobre células diana distantes al lugar de síntesis. Por lo general, una hormona endocrina es transportada por la sangre desde la zona de secreción hasta su objetivo. Como respuesta el tejido diana secreta a menudo factores que disminuyen la actividad de la glándula que produce la hormona estimulante, un proceso denominado *inhibición retrógrada*.

Diversos trastornos pueden alterar la actividad normal del sistema endocrino como el deterioro de la síntesis o de la secreción de hormonas, interacciones anormales entre las hormonas y sus tejidos diana, y respuestas anormales de los órganos diana. Las enfermedades endocrinas en general pueden clasificarse como: 1) enfermedades por *infraproducción o sobreproducción* de hormonas con las correspondientes consecuencias bioquímicas y clínicas, y 2) enfermedades vinculadas a la aparición de *lesiones de tipo masa*. Estas lesiones pueden permanecer inactivas o pueden estar asociadas a una infra-producción o sobreproducción de hormonas. El estudio de las enfermedades endocrinas requiere la integración de los hallazgos morfológicos con las determinaciones bioquímicas de las concentraciones de hormonas, sus reguladores y otros metabolitos.

HIPÓFISIS



La hipófisis está formada por dos componentes diferentes en el aspecto morfológico y funcional: el lóbulo anterior (adenohipófisis) y el lóbulo posterior (neurohipófisis). La *hipófisis anterior* representa alrededor del 80% de la glándula. La producción de la mayoría de las hormonas hipofisarias está controlada de modo predominante por factores de liberación positivos procedentes del hipotálamo (fig. 24-1) transportados hasta la hipófisis anterior por un sistema vascular portal. La prolactina es la excepción principal y su control hipotalámico principal es inhibidor mediante la dopamina. La hormona de crecimiento hipofisaria difiere también porque recibe influencias inhibitorias y estimuladoras desde el hipotálamo. En los cortes histológicos habituales de la hipófisis anterior existe un variado conjunto de células con citoplasma eosinófilo (acidófilo), basófilo o con escasa tinción (cromófobo) (fig. 24-2). Los anticuer-

pos específicos contra las hormonas hipofisarias identifican cinco tipos celulares:

1. *Somatotropas*, productoras de hormona de crecimiento (GH): estas células acidófilas suponen la mitad de todas las células productoras de hormonas de la hipófisis anterior.
2. *Lactotropas*, productoras de prolactina: estas células acidófilas secretan prolactina, esencial para la lactancia.
3. *Corticotropas*: estas células basófilas producen hormona adrenocorticotropa (ACTH), pro-opiomelanocortina (POMC), hormona estimulante del melanocito (MSH), endorfinas y lipotropina.
4. *Tirotropas*: estas células pálidas basófilas producen hormona estimulante del tiroides (TSH).

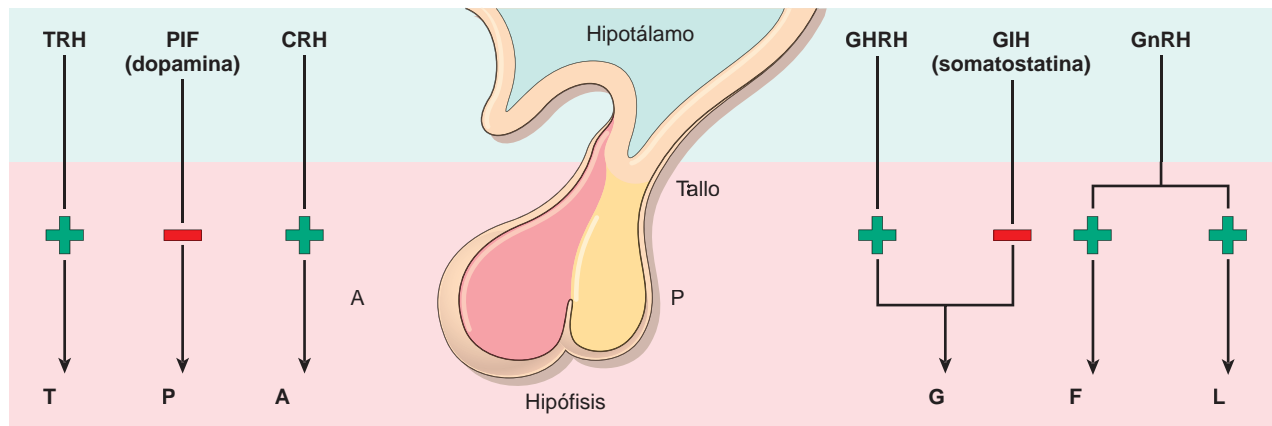


FIGURA 24-1 Hormonas liberadas por la hipófisis anterior. La adenohipófisis (hipófisis anterior) libera cinco hormonas que están reguladas por distintos factores de liberación hipotalámicos estimuladores e inhibidores. TSH, hormona estimulante del tiroides (tirotropina); PRL, prolactina; ACTH, hormona adrenocorticotropa (corticotropina); GH, hormona de crecimiento (somatotropina); FSH, hormona estimulante del folículo; LH, hormona luteinizante. Los factores de liberación estimuladores son TRH (hormona liberadora de tirotropina), CRH (hormona liberadora de corticotropina), GHRH (hormona liberadora de hormona de crecimiento) y GnRH (hormona liberadora de gonadotropina). Los factores hipotalámicos inhibidores son PIF (factor inhibidor de prolactina o dopamina) y GIH (somatostatina o factor inhibidor de la hormona de crecimiento).

5. **Gonadotropas:** estas células basófilas producen hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH). La FSH estimula la formación de folículos de Graaf en el ovario y la LH induce la ovulación y la formación del cuerpo lúteo en el ovario. Estas dos mismas hormonas regulan también la espermatogénia y la producción de testosterona en el sexo masculino.

La **hipófisis posterior** está formada por células gliales modificadas (denominadas *pituicitos*) y prolongaciones axonales procedentes del hipotálamo a través del tallo hipofisario hasta el lóbulo posterior (*terminales axónicos*). Las dos hormonas peptídicas secretadas en la hipófisis posterior, **oxitocina** y **hormona antidiurética** (ADH, o también *vasopresina*) se sintetizan en realidad en el hipotálamo y se almacenan en los terminales axonales localizados en la hipófisis posterior. En respuesta a los estímulos apropiados las hormonas prefabricadas son liberadas directamente en la circulación sistémica a través de los conductos venosos de la hipófisis. Por ejemplo, la

dilatación del cuello uterino al final del embarazo provoca una secreción masiva de oxitocina que induce la contracción del músculo liso uterino y facilita el parto (parto vaginal). De modo similar, la oxitocina secretada tras la estimulación del pezón durante el período posnatal actúa sobre los músculos lisos que rodean los conductos galactóforos de las glándulas mamarias y facilita la lactancia. Puede administrarse oxitocina sintética a la embarazada para la inducción artificial del parto. La función más importante de la ADH es conservar agua mediante restricción de la diuresis durante los períodos de deshidratación e hipovolemia. El descenso de la presión arterial detectado por los *barorreceptores* (receptores sensibles a la presión) presentes en las aurículas cardíacas y en las carótidas estimula la secreción de ADH. Un aumento de la presión osmótica del plasma detectado por los *osmorreceptores* estimula también la secreción de ADH. Por el contrario, los estados de hipovolemia y de aumento de la distensión auricular inhiben la secreción de ADH.

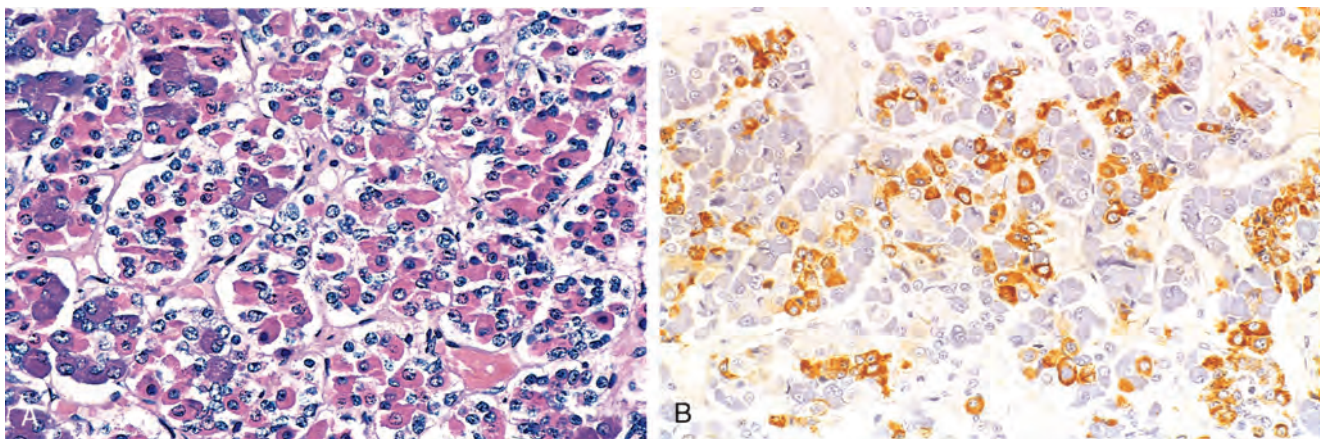


FIGURA 24-2 **A.** Microfotografía de la hipófisis normal. La glándula está constituida por distintas poblaciones celulares que contienen diversas hormonas estimulantes (trópicas). Cada una de las hormonas tiene características de tinción diferentes, lo que origina una mezcla de tipos celulares en las preparaciones histológicas rutinarias. **B.** Inmunotinción de la hormona de crecimiento humana.

Manifestaciones clínicas de los trastornos hipofisarios

Las manifestaciones de los trastornos hipofisarios son:

Hiperpituitarismo: provocado por una secreción excesiva de hormonas tróficas. Las causas son adenoma, hiperplasia y carcinoma de la hipófisis anterior, secreción de hormonas por tumores no hipofisarios y ciertos trastornos hipotalámicos. Los síntomas de hiperpituitarismo se explican en el contexto de los tumores específicos más adelante.

Hipopituitarismo: provocado por la deficiencia de hormonas tróficas. Puede estar causado por procesos destructivos como *lesión isquémica, cirugía o radiación, reacciones inflamatorias y adenomas hipofisarios no funcionales*.

Efecto masa local: entre los cambios más tempranos por efecto masa están las *anomalías radiológicas de la silla turca* como expansión selar, erosión ósea y rotura del diafragma selar. Dada la estrecha proximidad del quiasma y de los nervios ópticos a la silla turca, las lesiones hipofisarias expansivas comprimen a menudo las fibras que se cruzan en el quiasma óptico. Esto origina *anomalías en el campo visual*, habitualmente defectos en el campo visual lateral (temporal) denominados *hemianopsia bitemporal*. Además, el crecimiento asimétrico de diversos tumores puede causar distintas anomalías del campo visual. Igual que cualquier masa intracraneal expansiva, los adenomas hipofisarios pueden producir signos y síntomas de *hipertensión intracraneal*, como cefalea, náuseas y vómitos. En ocasiones la hemorragia aguda en el interior de un adenoma se asocia a signos clínicos de expansión rápida de la lesión, un fenómeno bien llamado *apoplejía hipofisaria*. La apoplejía hipofisaria aguda es una emergencia neuroquirúrgica porque puede causar una muerte súbita (v. más adelante).

A menudo las enfermedades de la hipófisis posterior llaman la atención por el aumento o el descenso de la secreción de ADH.

Adenomas hipofisarios e hiperpituitarismo

La causa más frecuente de hiperpituitarismo es un adenoma en el lóbulo anterior. Los adenomas hipofisarios se clasifican según la hormona(s) producida por las células neoplásicas que se identifican con tinciones inmunohistoquímicas (tabla 24-1). Algunos adenomas hipofisarios pueden secretar dos hormonas (GH y prolactina es la combinación más frecuente) y de modo excepcional, son plurihormonales. Los adenomas hipofisarios pueden ser *funcionales* (es decir, asociados a exceso de hormonas con las correspondientes manifestaciones clínicas) o *no funcionales* (es decir, demostración inmunohistoquímica y/o ultraestructural producción hormonal a nivel tisular sin manifestaciones clínicas del exceso hormonal). Las causas menos frecuentes de hiperpituitarismo son los carcinomas hipofisarios y algunos trastornos hipotalámicos. Los adenomas hipofisarios grandes y sobre todo los no funcionales pueden causar hipopituitarismo porque invaden y destruyen el parénquima hipofisario anterior adyacente.

Los adenomas hipofisarios suelen aparecer en adultos, con una incidencia máxima entre los 35 y los 60 años de edad. Se denominan de modo algo arbitrario como *microadenomas* si su diámetro es menor de 1 cm y *macroadenomas* si miden 1 cm. Los adenomas asintomáticos que no producen hormonas suelen llamar la atención en una etapa más avanzada que los asociados a anomalías endocrinas, y por tanto tienen más probabilidad de ser macroadenomas. Un metaanálisis de estudios de autopsia calcula que la prevalencia global de adenomas hipofisarios es del 14% aproximadamente aunque la mayoría son microadenomas diagnosticados de modo casual («incidentaloma hipofisario»¹).

TABLA 24-1 Clasificación de los adenomas hipofisarios

Tipo de célula hipofisaria	Hormona	Tipo de tumor	Síndrome asociado*
Corticotropa	ACTH y otros péptidos derivados de POMC	Adenoma de célula ACTH (corticotropa)	Síndrome de Cushing Síndrome de Nelson
Somatotropa	GH	Adenoma de célula GH (somatotropa)	Gigantismo (niños) Acromegalia (adultos)
Lactotropa	Prolactina	Adenoma de célula prolactina (lactotropa)	Galactorrea y amenorrea (mujer) Disfunción sexual, infertilidad
Mamosomatotropa	Prolactina, GH	Mamosomatotropa	Signos combinados de exceso de GH y prolactina
Tirotropa	TSH	Adenoma de célula TSH (tirotropa)	Hipertiroidismo
Gonadotropa	FSH, LH	Adenomas oncocíticos, «células nulas», gonadotropos	Hipogonadismo, efecto masa e hipopituitarismo

ACTH, hormona adrenocorticotropa; FSH, hormona estimulante del folículo; GH, hormona de crecimiento; LH, hormona luteinizante; POMC, proopiomelanocortina; TSH, hormona estimulante del tiroides.

* Obsérvese que los adenomas no funcionales de cada categoría producen habitualmente *efectos masa* acompañados de *hipopituitarismo* por destrucción del parénquima hipofisario normal. Estos rasgos son especialmente frecuentes en los adenomas gonadotropos.

Adaptado de Ezzat S, Asa SL: Mechanisms of disease: the pathogenesis of pituitary tumors. Nat Clin Prac Endocrinol Metab 2:200–230, 2006.

TABLA 24-2 Alteraciones genéticas en los tumores hipofisarios

Gen	Mecanismo de alteración	Subtipo de tumor hipofisario
AUMENTO DE FUNCIÓN		
G _s α Proteína cinasa A (PKA)*	Mutación activadora Mutaciones en la línea germinal inactivadoras de <i>PRKARIA</i> (complejo de Carney), un regulador negativo de PKA	Adenomas GH Adenomas GH y prolactina
Ciclina D1 <i>HRAS</i>	Sobreexpresión Mutación activadora	Adenomas agresivos Carcinomas hipofisarios
DESCENSO DE FUNCIÓN		
Menina*	Mutaciones en la línea germinal inactivadoras de <i>MEN1</i> (neoplasia endocrina múltiple tipo 1)	Adenomas GH, prolactina y ACTH
CDKN1B (p27/KIP1)*	Mutaciones en la línea germinal inactivadoras de <i>CDKN1B</i> (síndrome «pseudoMen-1»)	Adenomas ACTH
Proteína de interacción con receptor aril hidrocarburo (AIP)*	Mutaciones en la línea germinal <i>AIP</i> (síndrome de predisposición a adenoma hipofisario [PAP])	Adenomas GH
Proteína de retinoblastoma (RB)	Metilación del promotor del gen <i>RB</i>	Adenomas agresivos

ACTH, hormona adrenocorticotropa, GH, hormona de crecimiento.

*Alteraciones genéticas asociadas a una predisposición *familiar* a los adenomas hipofisarios.

Adaptado de Boikos SA, Stratakis CA: Molecular genetics of the cAMP-dependent protein kinase pathway and of sporadic pituitary tumorigenesis. Hum Mol Genet 16:R80–R87, 2007.

Los avances recientes en las técnicas moleculares han permitido hacer descubrimientos considerables sobre las *anomalías genéticas asociadas a los adenomas hipofisarios*² (tabla 24-2):

- Las mutaciones de la proteína G son probablemente las anomalías moleculares mejor caracterizadas de los adenomas hipofisarios. Las proteínas G se describen en el capítulo 3; aquí sólo repasamos su función en el contexto de las neoplasias endocrinas. Las proteínas G tienen un papel esencial en la transducción de la señal, transmitiendo señales desde *receptores de la superficie celular* específicos (p. ej., receptor GHRH) hasta los *efectores intracelulares* (p. ej., adenilato ciclasa) que a continuación generan *segundos mensajeros* (p. ej., monofosfato cíclico de adenosina, AMPc). Estas son proteínas heterotriméricas formadas por una subunidad α específica que se une al nucleótido guanina e interacciona tanto con los receptores de la superficie celular como con los efectores intracelulares (fig. 24-3). Las subunidades β y γ forman un enlace no covalente con la subunidad α específica. G_s es una proteína G estimulante con un papel clave en la transducción de la señal en diversos órganos endocrinos como la hipófisis. La subunidad α de G_s (G_sα) está codificada por el gen *GNAS* localizado en el cromosoma 20q13. En estado basal G_s está en estado inactivo con el difosfato de guanosina (GDP) unido al sitio de unión del nucleótido guanina de G_sα. Al interaccionar con el receptor de la superficie celular unido a ligando, el GDP se disocia y el trifosfato de guanosina (GTP) se une a G_sα para activar la proteína G. La activación de G_sα genera AMPc, que actúa como potente estímulo mitógeno para diversos tipos celulares endocrinos (como las células hipofisarias somatotropas y corticotropas, células foliculares tiroideas, células paratiroides) promoviendo la proliferación celular y la síntesis y secreción hormonal. La activación de G_sα y la consiguiente generación de AMPc son *transitorias* debido a la actividad GTPasa intrínseca en la subunidad α que hidroliza el GTP en GDP. Una mutación en la subunidad α que interfiere con su actividad GTPasa intrínseca provocará una activación constitutiva de G_sα, generación persistente de AMPc y proliferación celular no regulada (v. fig. 24-3). Alrededor del 40% de los adenomas de células somatotropas son portadores de mutaciones *GNAS* que anulan la actividad GTPasa de G_sα. Además, las mutaciones *GNAS*

también están presentes en una minoría de los adenomas corticotropos; por el contrario, las mutaciones *GNAS* están ausentes en los adenomas tirotropos, lactotropos y gonadotropos porque sus hormonas de liberación hipotalámicas respectivas no ejercen su acción a través de vías dependientes de AMPc.

- La inmensa mayoría de los adenomas hipofisarios son de naturaleza esporádica y sólo el 5% de los casos aproximadamente son consecuencia de una predisposición hereditaria. Se han identificado cuatro genes causales de los adenomas hipofisarios familiares: *MEN1*, *CDKN1B*, *PRKARIA* y *AIP*.³ Las mutaciones inactivadoras en la línea germinal del gen *MEN1* en el cromosoma 11q13 son responsables del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1, explicado con detalle más adelante). El producto del gen *MEN-1* es la proteína supresora tumoral menina y las personas con síndrome MEN-1 presentan tumores en múltiples órganos endocrinos como la hipófisis. Alrededor de un tercio de los pacientes con MEN-1 presentan adenomas hipofisarios, con más frecuencia tumores secretores de GH, prolactina o ACTH. Por el contrario, las mutaciones somáticas de *MEN1* son infrecuentes en los tumores hipofisarios esporádicos. El producto del gen *CDKN1B* en el cromosoma 12p13 es el regulador del punto de control del ciclo celular p27 o KIP1. Las mutaciones en la línea germinal de *CDKN1B* son responsables en un subgrupo de pacientes con un síndrome «similar a MEN-1», pero sin alteraciones en *MEN1*.⁴ El gen de la subunidad 1α regulador de la proteína cinasa A (*PRKARIA*) en el cromosoma 17q24 está mutado en pacientes con complejo de Carney, un trastorno autosómico dominante caracterizado por tumores hipofisarios y de otros órganos endocrinos. Este gen codifica un supresor tumoral que regula la actividad de la proteína cinasa A, un mediador anterógrado de la señalización dependiente de AMPc. Así, la pérdida de función de la proteína *PRKARIA* provoca una activación inapropiada de las dianas celulares del AMPc que refuerza todavía más la importancia de esta vía de segundo mensajero en la neoplasia hipofisaria. La proteína de interacción con el receptor de aril hidrocarburo (*AIP*) en el cromosoma 11q es un gen de predisposición al adenoma descrito recientemente. Los pacientes con mutaciones en la línea germinal *AIP* presentan a menudo acromegalia por un adenoma secretor de GH subyacente y suelen ser

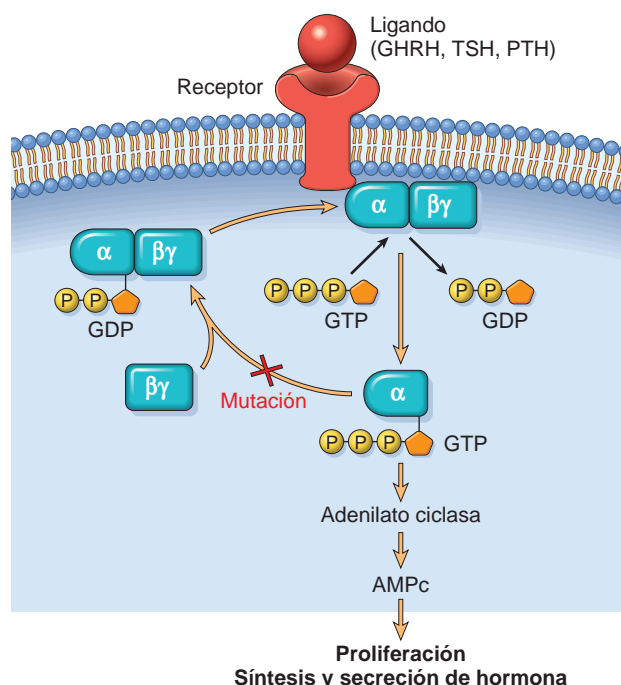


FIGURA 24-3 Señalización a través de proteína-G en las neoplasias endocrinas. Las mutaciones que conducen a la hiperactividad de la proteína-G están presentes en diversas neoplasias endocrinas, como los adenomas hipofisarios, tiroideos y paratiroides. Las proteínas G desempeñan una función esencial en la transducción de la señal, transmisión de señales desde receptores de la superficie celular (receptor GHRH, TSH o PTH) hasta los efectores intracelulares (p. ej., adenilato ciclasa) que a continuación generan segundos mensajeros (AMPc, monofosfato cíclico de adenosina). GDP, guanosina difosfato; GTP, guanosina trifosfato; Pi, fósforo inorgánico. Véase figura 24-1 para otras abreviaturas.

más jóvenes (<35 años de edad) en el momento del diagnóstico que aquellos con un adenoma GH esporádico.⁵ Se desconoce el mecanismo preciso por el que la proteína AIP actúa como supresor tumoral en la hipófisis. No todas las personas con mutaciones en la línea germinal *AIP* tienen un antecedente familiar de tumores hipofisarios como consecuencia de la penetrancia incompleta. Se recomienda un análisis inmunohistoquímico para AIP en los pacientes más jóvenes con adenoma GH porque las mutaciones asociadas al adenoma provocan por lo general ausencia de expresión de proteína. Las mutaciones somáticas de estos cuatro genes son excepcionales en los adenomas hipofisarios esporádicos.

- Las anomalías moleculares asociadas a una conducta agresiva son las anomalías en los genes del punto de control del ciclo celular, como una sobreexpresión de ciclina D1, mutaciones de *p53* y silenciamiento epigenético del gen del retinoblastoma (*RB1*). Además, se observan mutaciones activadoras del oncogén *HRAS* en los infrecuentes *carcinomas hipofisarios* (v. más adelante).

Morfología. El adenoma hipofisario típico es una lesión blanda bien delimitada que puede estar confinada en la silla turca. Las lesiones más grandes se extienden por lo general

en dirección superior a través del diafragma selar al interior de la región supraselar donde comprimen a menudo el quiasma óptico y las estructuras adyacentes como algunos nervios craneales (fig. 24-4). Conforme se expande el adenoma, a menudo erosiona la silla turca y las apófisis clinoides anteriores. Hasta en el 30% de los pacientes los adenomas no tienen una cápsula macroscópica e infiltran los tejidos colindantes como el seno cavernoso y esfenoidal, la duramadre y en ocasiones el propio cerebro. Estas lesiones se denominan **adenomas invasores**. De modo previsible, los macroadenomas tienden a ser invasores con más frecuencia que los tumores más pequeños. En estos adenomas grandes también son más frecuentes los focos de hemorragia y necrosis.

Histológicamente los adenomas hipofisarios típicos contienen células poligonales uniformes dispuestas en láminas o cordones. El tejido conjuntivo de sostén, o reticulina, es escaso y de ahí la consistencia gelatinosa blanda de muchas de estas lesiones. La actividad mitótica suele ser escasa. El citoplasma celular puede ser acidófilo, basófilo o cromóforo según el tipo y la cantidad de producto de secreción en el interior de las células, aunque por lo general es uniforme a lo largo del tumor. **Este monomorfismo celular y la ausencia de un entramado consistente de reticulina distinguen a los adenomas hipofisarios del parénquima hipofisario anterior no neoplásico** (fig. 24-5). La conducta biológica del adenoma no siempre es previsible en función de su aspecto histológico. Un subgrupo de adenomas pituitarios muestran una intensa actividad mitótica con tinción de más del 3% de los núcleos con el marcador de proliferación Ki-67. Habitualmente estos tumores tienen también una inmunorreactividad nuclear considerable a p53 en las células neoplásicas, una característica correlacionada con la presencia de mutaciones *p53*. Se recomienda clasificar estos adenomas como **adenomas atípicos**, porque son muy propensos a una conducta agresiva con invasión y recidiva.

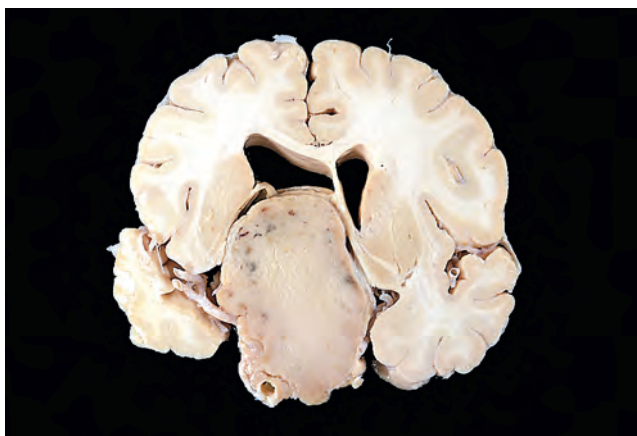


FIGURA 24-4 Adenoma hipofisario. Este adenoma masivo no funcional ha crecido bastante más allá de los confines de la silla turca y ha distorsionado el cerebro suprayacente. Los adenomas no funcionales tienden a ser de mayor tamaño en el momento del diagnóstico que los que secretan una hormona.

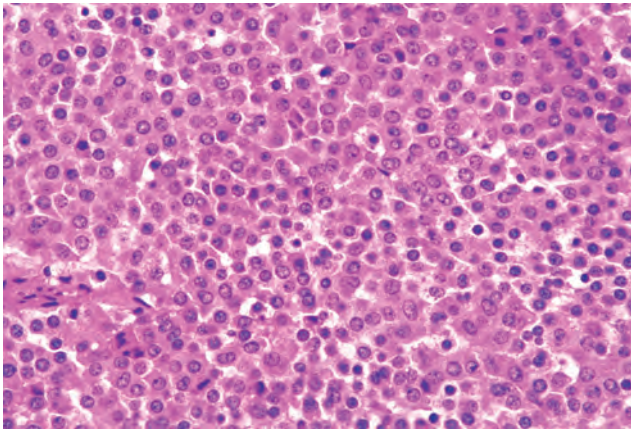


FIGURA 24-5 Adenoma hipofisario. El monomorfismo de estas células contrasta mucho con la mezcla de células observada en la hipófisis anterior normal. Obsérvese también la ausencia de entramado de reticulina.

Evolución clínica. Los signos y síntomas de los adenomas hipofisarios consisten en anomalías endocrinas y en efectos de la masa. Los efectos de la secreción excesiva de hormonas hipofisarias anteriores se explican más adelante en los tipos específicos de adenoma hipofisario. Los efectos locales provocados por la masa pueden estar presentes en cualquier tipo de adenoma hipofisario y ya los hemos explicado en las manifestaciones clínicas de los trastornos hipofisarios. En resumen, son *anomalías radiológicas en la silla turca, anomalías en el campo visual*, signos y síntomas de *hipertensión intracraneal* y, en ocasiones, *hipopituitarismo*. La hemorragia aguda en un adenoma produce en ocasiones una *apoplejía hipofisaria*, como hemos señalado.

Tras esta introducción general a los adenomas hipofisarios pasamos a explicar los adenomas específicos.

PROLACTINOMAS

Los prolactinomas (adenomas lactóforos) son el tipo más frecuente de adenoma hipofisario hiperfuncional y representan el 30% de

todos los casos con diagnóstico clínico. Estas lesiones pueden ser microadenomas pequeños o tumores expansivos grandes asociados a un efecto masa pronunciado. Microscópicamente, la inmensa mayoría de los prolactinomas están formados por células débilmente acidófilas o cromóforas (*prolactinoma con granulación escasa*), aunque unos pocos son muy acidófilos (*prolactinoma con granulación abundante*) (fig. 24-6). Puede detectarse prolactina en los gránulos secretores con tinciones inmunohistoquímicas. Los prolactinomas son propensos a la calcificación distrófica, que puede ir desde cuerpos de psamoma aislados a una calcificación amplia de casi toda la masa tumoral («cálculo hipofisario»). La secreción de prolactina por los adenomas funcionales suele ser efectiva (incluso los microadenomas secretan suficiente prolactina para producir hiperprolactinemia) y *proporcional*, en el sentido de que la concentración sérica de prolactina tiende a correlacionarse con el tamaño del adenoma.

El aumento de la concentración sérica de prolactina, o *prolactinemia*, produce amenorrea, galactorrea, disminución de la libido y esterilidad. El diagnóstico de adenoma es más sencillo en la mujer que en el hombre, sobre todo entre los 20 y los 40 años, presumiblemente por la sensibilidad de la menstruación a la hiperprolactinemia. Casi el 25% de las pacientes con amenorrea tienen un prolactinoma. Por el contrario, en los hombres y en las mujeres mayores las manifestaciones hormonales son menos aparentes, lo que permite que el tumor alcance un tamaño considerable (macroadenoma) antes de producir manifestaciones clínicas evidentes.

La hiperprolactinemia puede estar provocada por otras causas distintas de un adenoma hipofisario secretor de prolactina. Durante el embarazo se produce una hiperprolactinemia fisiológica. La concentración sérica de prolactina aumenta durante el embarazo y alcanza el máximo en el parto. La concentración de prolactina aumenta también al estimular el pezón, como sucede durante la lactancia y en respuesta a diversos tipos de estrés. La hiperprolactinemia patológica puede deberse a *hiperplasia lactófora*, como sucede por la interferencia con la inhibición fisiológica de la secreción de prolactina provocada por la dopamina. Esto puede estar causado por daños en las neuronas dopaminérgicas del hipotálamo, daños en el

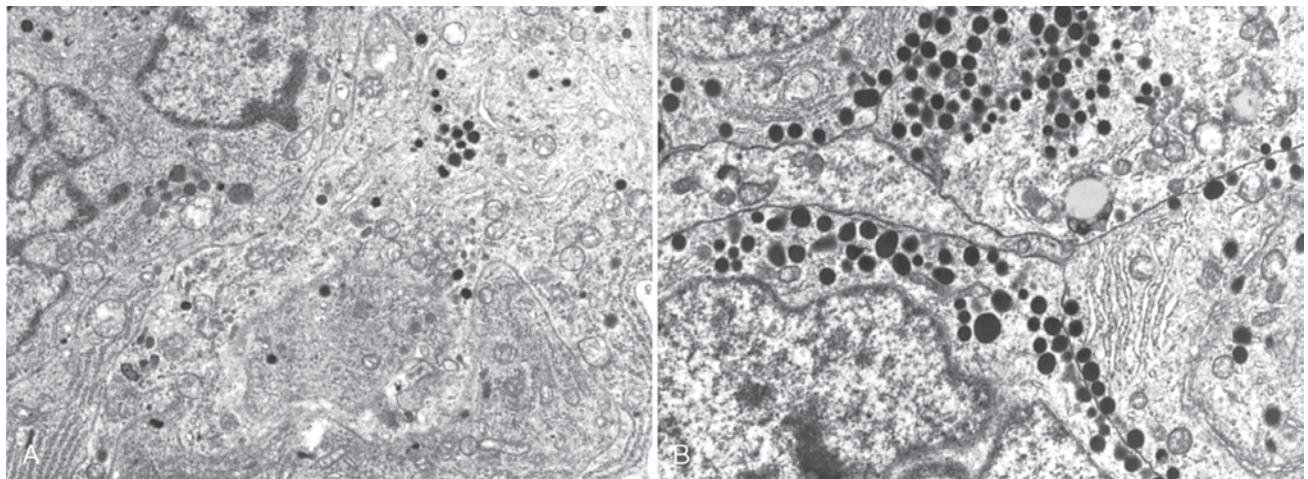


FIGURA 24-6 Características ultraestructurales de los prolactinomas. **A.** Microfotografía electrónica de un prolactinoma con granulación dispersa. Las células tumorales contienen abundante retículo endoplásmico granular (indicativo de síntesis activa de proteínas) y un número reducido de gránulos secretores electrodenso. **B.** Microfotografía electrónica de un adenoma secretor de hormona de crecimiento con abundante granulación. Las células tumorales contienen numerosos gránulos secretores grandes electrodenso. (Por cortesía de la Dra. Eva Horvath, St. Michael's Hospital, Toronto, ON, Canada.)

tallo de la hipófisis (p. ej., traumatismo craneal) o fármacos que bloquean los receptores de dopamina en las células lactóforas. Cualquier masa en el compartimento supraselar puede alterar la regulación inhibitoria normal del hipotálamo de la secreción de prolactina y puede causar hiperprolactinemia. *Por tanto, una elevación leve de la prolactina sérica en una persona con un adenoma hipofisario no indica necesariamente que sea un tumor secretor de prolactina.* Otras causas de hiperprolactinemia son algunos fármacos (como los antagonistas de la dopamina), estrógenos, insuficiencia renal e hipotiroidismo. El tratamiento de los prolactinomas es quirúrgico o, con más frecuencia, la bromocriptina, un agonista del receptor de dopamina que disminuye el tamaño del adenoma.

ADENOMAS DE LA CÉLULA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO (SOMATOTROPOS)

Los tumores secretores de GH son el segundo tipo más frecuente de adenomas hipofisarios funcionales. Los adenomas de células somatotropas pueden ser bastante grandes en el momento del diagnóstico porque las manifestaciones del exceso de GH pueden ser poco llamativas. Histológicamente, los adenomas puros de células GH presentan dos subtipos: *granulación abundante* y *granulación escasa*. Los adenomas con granulación abundante están formados por células monomorfas y acidófilas en los cortes histológicos habituales, con una reactividad citoplásmica intensa a la GH en el análisis inmunohistoquímico y tinción de citoqueratina con una distribución perinuclear. Por el contrario, las variantes con granulación escasa están formadas por células cromófobas con pleomorfismo nuclear y citológico pronunciado y tinción débil localizada para GH. Los adenomas bihormonales *mamomasomatotropos* que expresan GH y prolactina se diagnostican ahora con más facilidad por la disponibilidad de mejores reactivos inmunohistoquímicos; desde la perspectiva morfológica, la mayoría de los adenomas bihormonales recuerdan a los adenomas somatotropos puros con granulación abundante.

Una concentración elevada persistente de GH estimula la secreción hepática de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1 o somatomedina C). Si el adenoma somatotropo aparece en la infancia antes del cierre de las epífisis, la concentración elevada de GH (y de IGF-1) produce *gigantismo* caracterizado por un aumento generalizado del tamaño corporal con brazos y piernas desproporcionadamente largos. Si la elevación de la concentración de GH se produce tras el cierre de las epífisis, el paciente presenta *acromegalia*. En este trastorno, el crecimiento es más pronunciado en la piel y en partes blandas; las vísceras (tiroides, corazón, hígado y suprarrenales), así como en los huesos de la cara, manos y pies. Puede aumentar la densidad ósea (hiperostosis) en la columna y en las caderas. El aumento de tamaño de la mandíbula puede causar prognatismo con ensanchamiento de la región facial inferior. Las manos y los pies aumentan de tamaño, con dedos gruesos en forma de salchicha. En la mayoría de los pacientes el gigantismo se asocia también a signos de acromegalia. Estos cambios evolucionan durante décadas antes de ser detectados, de ahí la posibilidad de que el adenoma alcance un tamaño considerable. El exceso de GH también se correlaciona con diversas alteraciones como disfunción gonadal, diabetes mellitus, debilidad muscular generalizada, hipertensión, artrosis, insuficiencia cardíaca congestiva y aumento del riesgo de cáncer digestivo.

El diagnóstico de exceso de GH hipofisaria se basa en la identificación de una concentración sérica elevada de GH e IGF-1. *Además, la ausencia de supresión de la producción de GH en*

respuesta a una sobrecarga oral de glucosa es uno de los hallazgos más característicos de la acromegalia. El adenoma hipofisario puede extirparse quirúrgicamente o puede tratarse con fármacos como los análogos de la somatostatina (recuerde que la somatostatina tiene un efecto inhibitorio de la secreción hipofisaria de GH) o antagonistas del receptor GH que impiden la unión de la hormona a los órganos diana como el hígado. Cuando se logra un control efectivo de la concentración elevada de GH el crecimiento tisular excesivo característico y los síntomas relacionados remiten de modo gradual y las alteraciones metabólicas mejoran.

ADENOMAS DE LA CÉLULA ACTH (CORTICOTROPOS)

Los adenomas corticotropos suelen ser microadenomas pequeños en el momento del diagnóstico. Suelen ser basófilos (*granulación abundante*) y en ocasiones son cromófobos (*granulación escasa*). Ambas variantes se tiñen con ácido peryódico de Schiff (PAS) por la presencia de hidratos de carbono en la POMC, la molécula precursora de la ACTH. Además, tienen una inmunorreactividad variable frente a la POMC y sus derivados como ACTH y β -endorfina.

La producción excesiva de ACTH por el adenoma corticotropo produce hipersecreción suprarrenal de cortisol con *hipercortisolismo* (también denominado *síndrome de Cushing*). Este síndrome se expone con más detalle más adelante con las enfermedades de la glándula suprarrenal. Puede tener otras causas además de los tumores hipofisarios productores de ACTH. Cuando el hipercortisolismo se debe a una producción excesiva de ACTH por la hipófisis se denomina *enfermedad de Cushing*. Los pacientes con síndrome de Cushing pueden presentar un adenoma grande destructivo tras la extirpación de las glándulas suprarrenales. Este trastorno, denominado *síndrome de Nelson*, se debe con más frecuencia a una pérdida del efecto inhibitorio de los corticoesteroides suprarrenales sobre un microadenoma corticotropo previo. Estos pacientes no presentan hipercortisolismo porque ya no tienen glándulas suprarrenales. Por el contrario, los pacientes presentan un efecto masa por el tumor hipofisario. Además, puede haber hiperpigmentación debida al efecto estimulante de otros productos de la molécula precursora de ACTH sobre los melanocitos.

OTROS ADENOMAS DE LA HIPÓFISIS ANTERIOR

Los adenomas hipofisarios pueden producir más de una hormona. Por ejemplo, los adenomas somatomorfos pueden producir prolactina como se demuestra mediante inmunomarcado. Otros pacientes tienen adenomas plurihormonales inusuales capaces de secretar numerosas hormonas; estos tumores suelen ser agresivos. Exponemos algunos comentarios sobre varios de los tumores funcionales menos frecuentes.

Los adenomas *gonadotropos* (*productores de LH y FSH*) son difíciles de detectar porque secretan hormonas de modo ineficiente y variable, y los productos secretores no suelen producir un síndrome clínico reconocible (*adenomas no funcionales*, v. más adelante). Los adenomas gonadotropos se diagnostican con más frecuencia en hombres y mujeres de mediana edad cuando alcanzan un tamaño suficiente para provocar síntomas neurológicos, como deterioro de la visión, cefalea, diplopía o apoplejía

hipofisaria. También puede haber deficiencias de hormonas hipofisarias, con más frecuencia de LH. Esto disminuye la energía y la libido en el hombre (por reducción de la testosterona) y produce amenorrea en la mujer premenopáusica. Por tanto, los adenomas gonadotropos se asocian de modo paradójico a una hipofunción gonadal secundaria. Las células neoplásicas suelen ser inmunorreactivas a la subunidad α de gonadotropina y a las subunidades específicas β -FSH y β -LH. La FSH suele ser la hormona predominante.

Los adenomas *tirotropos* (*productores de TSH*) son infrecuentes ya que representan el 1% aproximadamente de todos los adenomas hipofisarios. Son una causa infrecuente de hipertiroidismo.

Los *adenomas hipofisarios no funcionales* son un grupo heterogéneo que representa alrededor del 25 al 30% de todos los tumores hipofisarios. Es posible determinar su estirpe mediante tinción inmunohistoquímica para hormonas o mediante demostración bioquímica de factores de transcripción celular específicos. En el pasado, muchos de estos tumores se denominaban *variantes inactivas* o *adenomas de células nulas*. No es sorprendente que la manifestación inicial habitual sea el efecto masa. Estas lesiones también pueden comprometer la hipófisis anterior residual hasta producir hipopituitarismo. Esto puede ser consecuencia de un crecimiento gradual del adenoma o producirse tras un aumento de tamaño brusco por una hemorragia aguda (apoplejía hipofisaria).

Los *carcinomas hipofisarios* son bastante infrecuentes y suponen <1% de los tumores hipofisarios. La presencia de metástasis craneovertebrales o sistémicas es una condición imprescindible del carcinoma hipofisario. La mayoría de los carcinomas hipofisarios son neoplasias funcionales que producen con más frecuencia prolactina y ACTH. Las metástasis suelen aparecer al final de la evolución después de múltiples recidivas locales.

Hipopituitarismo

El *hipopituitarismo* se refiere a una disminución de la secreción de hormonas hipofisarias como consecuencia de enfermedades del hipotálamo o de la hipófisis. La hipofunción de la hipófisis anterior aparece cuando se pierde o está ausente alrededor del 75% del parénquima. Puede tener un origen congénito o puede deberse a diversas anomalías adquiridas intrínsecas de la hipófisis. El *hipopituitarismo acompañado de signos de disfunción hipofisaria posterior en forma de diabetes insípida (v. más adelante)* tiene casi siempre un origen hipotalámico. La mayoría de los casos de hipofunción se deben a procesos destructivos que afectan de modo directo a la hipófisis anterior, aunque se han identificado otros mecanismos.

- **Tumores y otras lesiones con efecto masa:** los adenomas hipofisarios, otros tumores benignos en el interior de la silla turca, el carcinoma primario y las metástasis y los quistes pueden causar hipopituitarismo. Cualquier lesión con efecto masa en la silla turca puede causar daños por presión sobre las células hipofisarias adyacentes.
- **La lesión cerebral traumática y la hemorragia subaracnoidea** son algunas de las causas más frecuentes de hipopituitarismo.
- **La cirugía o la radiación hipofisaria:** la resección quirúrgica de un adenoma hipofisario puede eliminar de modo accidental parte de la hipófisis no adenomatosa. La radiación hipofisaria empleada

para evitar el crecimiento del tumor residual tras la cirugía puede dañar la hipófisis no adenomatosa.

- **Apoplejía hipofisaria:** como hemos visto, se trata de una hemorragia brusca en la hipófisis a menudo en el seno de un adenoma hipofisario. En el caso más extremo puede provocar una cefalea repentina y muy intensa, diplopía por compresión de los nervios oculomotores e hipopituitarismo. En los casos graves puede provocar shock cardiovascular, pérdida de conciencia e incluso muerte súbita. Por tanto, la apoplejía hipofisaria es una emergencia neuroquirúrgica.
- **Necrosis isquémica de la hipófisis y síndrome de Sheehan:** el *síndrome de Sheehan* o necrosis posparto de la hipófisis anterior es la forma más frecuente de necrosis isquémica de la hipófisis anterior con repercusión clínica. Durante el embarazo, la hipófisis anterior aumenta hasta casi el doble de su tamaño normal. Esta expansión fisiológica de la glándula no se acompaña de un aumento del suministro sanguíneo desde el sistema venoso de baja presión, por lo que se produce una anoxia relativa. Un descenso adicional del suministro sanguíneo por hemorragia obstétrica o shock circulatorio puede precipitar un infarto del lóbulo anterior. La hipófisis posterior es mucho menos propensa a la lesión isquémica porque recibe la sangre de modo directo a través de ramas arteriales y, por tanto, no suele verse afectada. La necrosis hipofisaria puede estar presente en otros trastornos como la coagulación intravascular diseminada y (con menos frecuencia) en la anemia falciforme, la hipertensión intracraneal, la lesión traumática y en un shock de cualquier tipo. Sea cual sea la patogenia, la zona isquémica se reabsorbe y sustituye por un botón de tejido fibroso conectado a la pared de una silla turca vacía.
- **Quiste de la hendidura de Rathke:** estos quistes, tapizados por epitelio cúbico ciliado con células caliciformes ocasionales y células hipofisarias anteriores, pueden acumular un líquido proteínico y aumentan de tamaño comprometiendo la glándula normal.
- **Síndrome de la silla turca vacía:** cualquier trastorno que destruye parte o toda la hipófisis como la ablación de la hipófisis mediante cirugía o radiación puede producir una *silla vacía*. El *síndrome de la silla vacía* se refiere a la presencia de una silla turca aumentada de tamaño y vacía. Hay dos tipos: 1) *Primario*, en el que hay un defecto en el diafragma de la silla que permite la hernia de la aracnoides y del líquido cefalorraquídeo en la silla con aumento de tamaño de esta y compresión de la hipófisis. Clásicamente, los pacientes afectados son mujeres obesas multíparas. El síndrome de la silla turca vacía puede asociarse a defectos del campo visual y en ocasiones a anomalías endocrinas como *hiperprolactinemia* como consecuencia de interrupción del efecto inhibidor hipotalámico. La pérdida de parénquima funcional puede llegar a causar hipopituitarismo. 2) *Secundario*, en el que una masa como un adenoma hipofisario aumenta de tamaño la silla pero después se extirpa mediante cirugía o sufre una necrosis espontánea con pérdida de función hipofisaria. El hipopituitarismo puede estar causado por el tratamiento o por un infarto espontáneo.
- **Defectos genéticos:** la deficiencia congénita de factores de transcripción necesarios para una función hipofisaria normal es una causa infrecuente de hipopituitarismo. Por ejemplo, la mutación del gen de homeosecuencia *POU1F1* específico de la hipófisis (antes denominado *PIT-1*) provoca una deficiencia hormonal hipofisaria combinada caracterizada por deficiencia de GH, prolactina y TSH.

- **Lesiones hipotalámicas:** como hemos visto, las lesiones hipotalámicas pueden afectar también a la hipófisis al interferir con la secreción de factores liberadores de hormonas hipofisarias. A diferencia de las enfermedades que afectan a la hipófisis de modo directo, las anomalías hipotalámicas pueden disminuir también la secreción de ADH y provocan diabetes insípida (se explica más adelante). Las lesiones hipotalámicas que causan hipopituitarismo son *tumores*, incluyendo lesiones benignas originadas en la región del hipotálamo, como craneofaringiomas y lesiones malignas, que producen metástasis en esta localización, como el cáncer de mama y de pulmón. La deficiencia de hormonas hipotalámicas puede estar causada por el tratamiento de tumores cerebrales o nasofaríngeos con radioterapia.
- **Enfermedades inflamatorias e infecciones,** como la sarcoidosis o la meningitis tuberculosa, que pueden producir deficiencias de hormonas hipofisarias anteriores y diabetes insípida.

Las manifestaciones clínicas de la hipofunción de la hipófisis anterior pueden ser diversas y dependen de la hormona(s) específica alterada. Los niños pueden tener un fracaso del crecimiento (*enanismo hipofisario*) por deficiencia de hormona de crecimiento. La deficiencia de gonadotropinas (LH y FSH) produce amenorrea y esterilidad en la mujer y disminución de la libido, impotencia y pérdida de vello púbico y axilar en el hombre. Las deficiencias de TSH y ACTH provocan síntomas de hipotiroidismo e hipoadrenalismo respectivamente y se exponen más adelante en este capítulo. La deficiencia de prolactina determina un fracaso de la lactancia posparto. La hipófisis anterior contiene también abundante MSH sintetizada a partir de la misma molécula precursora que la ACTH. Por tanto, una de las manifestaciones del hipopituitarismo es la palidez debida a la alteración del efecto estimulante de la MSH sobre los melanocitos.

Síndromes hipofisarios posteriores

Los síndromes hipofisarios posteriores con relevancia clínica afectan a la ADH y comprenden la *diabetes insípida* y la *secreción excesiva de ADH*.

- **Diabetes insípida.** La deficiencia de ADH produce diabetes insípida, un trastorno caracterizado por un volumen excesivo de orina (poliuria) por la incapacidad del riñón para reabsorber adecuadamente el agua de la orina. Las causas son diversas: traumatismo craneal, tumores y trastornos inflamatorios del hipotálamo y la hipófisis, así como intervenciones quirúrgicas en estos órganos. También puede ser espontánea en ausencia de un trastorno subyacente. La diabetes insípida por deficiencia de ADH se denomina *central* para distinguirla de la diabetes insípida *renal*, que es la consecuencia de una insensibilidad tubular renal a la ADH circulante. Las manifestaciones clínicas de estas dos enfermedades son similares y consisten en excreción de un volumen elevado de orina diluida con una densidad específica anormalmente baja. El sodio y la osmolalidad sérica están elevados por la excesiva pérdida renal de agua libre, con sed y polidipsia. Los pacientes que pueden beber agua compensan por lo general las pérdidas urinarias, mientras que los pacientes obnubilados, encamados o limitados de alguna otra forma para obtener agua pueden sufrir una deshidratación potencialmente mortal.

- **Síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH).** El exceso de ADH produce una reabsorción excesiva de agua libre con *hiponatremia*. Las causas más frecuentes de SIADH son la secreción ectópica de ADH por un cáncer (sobre todo carcinoma pulmonar microcítico), fármacos que aumentan la secreción de ADH y diversos trastornos del sistema nervioso central como infecciones y traumatismos.⁶ Entre las manifestaciones clínicas del SIADH predominan la hiponatremia, el edema cerebral y la consiguiente disfunción neurológica. Aunque aumenta el agua corporal total, el volumen sanguíneo permanece normal y no hay edema periférico.

Tumores supraselares hipotalámicos

Las neoplasias en esta localización pueden causar hipofunción o hiperfunción de la hipófisis anterior, diabetes insípida o combinaciones de estas manifestaciones. Las lesiones más frecuentes son los *gliomas* (que en ocasiones tienen su origen en el quiasma, v. capítulo 28) y los *craneofaringiomas*. Se cree que el craneofaringioma se origina en vestigios residuales de la bolsa de Rathke. Estos tumores de crecimiento lento representan del 1 al 5% de los tumores intracraneales. Una pequeña minoría de estas lesiones surge en el interior de la silla turca aunque la mayoría son supraselares con o sin extensión al interior de la silla. Se observan una incidencia bifásica con un pico en la infancia (5 a 15 años) y un segundo pico en adultos ≥ 65 años. Los pacientes suelen acudir al médico por cefalea y trastornos visuales, mientras que los niños pueden presentar retraso del crecimiento por hipofunción hipofisaria y deficiencia de GH. En los craneofaringiomas se han identificado anomalías en la *vía de transmisión de señales WNT*, como las mutaciones en la β -catenina activadora.

Morfología. El tamaño medio de los craneofaringiomas son 3-4 cm. Pueden estar encapsulados y ser sólidos aunque con más frecuencia son quísticos y en ocasiones multiloculados. En su localización estratégica a menudo invaden el quiasma óptico o los nervios craneales y con cierta frecuencia abomban el suelo del tercer ventrículo y la base del cerebro. Hay dos variantes histológicas: **craneofaringioma adamantinomatoso** (más frecuente en la infancia) y **craneofaringioma papilar** (más frecuente en adultos). El adamantinomatoso contiene a menudo calcificaciones apreciables radiológicamente mientras que el papilar no suele calcificarse.

El craneofaringioma adamantinomatoso contiene nidos o cordones de epitelio escamoso estratificado inmersos en una «retícula» esponjosa más prominente en las capas internas. La «disposición en empalizada» del epitelio escamoso es frecuente en la periferia. La formación de queratina laminar compacta («queratina húmeda») es un rasgo diagnóstico de este tumor (fig. 24-7). Como hemos mencionado, la **calcificación distrófica** es un hallazgo frecuente. Otros hallazgos adicionales son la formación de quistes, fibrosis y la reacción inflamatoria crónica. Los quistes de los craneofaringiomas adamantinomatosos contienen a menudo líquido pardoamarillento espeso rico en colesterol similar al «aceite de maquinaria». Estos tumores emiten proyecciones digitiformes

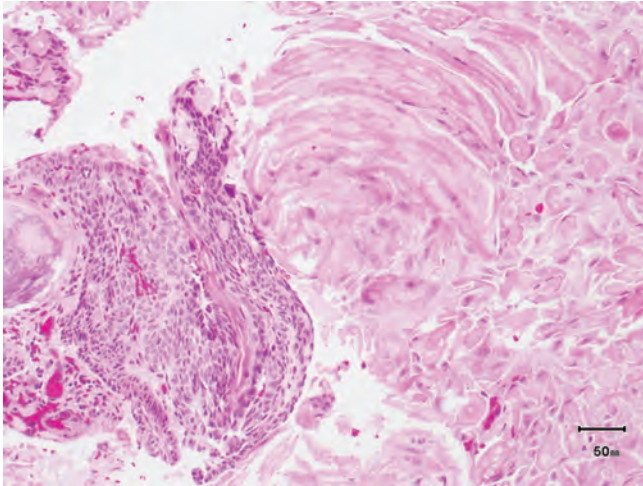


FIGURA 24-7 Craneofaringioma adamantinomatoso con la característica queratina «húmeda» laminar compacta (mitad derecha de la fotografía) y cordones de epitelio escamoso con empalizada periférica en la izquierda. (Por cortesía del Dr. Charles Eberhart, Department of Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.)

de epitelio hacia el cerebro adyacente donde producen una reacción glial intensa.

Los craneofaringiomas papilares contienen láminas y papilas sólidas tapizadas de epitelio escamoso bien diferenciado. Estos tumores no suelen tener queratina, calcificación ni quistes. Las células escamosas de los cortes sólidos del tumor no presentan la disposición en empalizada periférica y tampoco tienen habitualmente una redícula esponjosa en las capas internas.

Los pacientes con craneofaringiomas, sobre todo si son <5 cm de diámetro, sufren pocas recidivas y tienen una tasa de supervivencia global excelente. Los tumores más grandes son más invasores aunque esto no influye en el pronóstico. La transformación maligna de los craneofaringiomas en carcinomas escamosos es excepcional y habitualmente aparece tras radioterapia.

GLÁNDULA TIROIDES



La glándula tiroides está formada por dos lóbulos laterales más voluminosos conectados por un istmo central relativamente delgado y se localiza habitualmente por debajo y delante de la laringe. El tiroides está dividido por tabiques fibrosos finos en lóbulos formados por unos 20 a 40 folículos de distribución uniforme tapizados por un epitelio cúbico o cilíndrico bajo y llenos de tiroglobulina PAS positiva. Las células tirotropas de la hipófisis anterior liberan TSH (*tirotropina*) a la circulación en respuesta a factores hipotalámicos. La unión de la TSH a su receptor en el epitelio folicular tiroideo produce un cambio de forma y activa el receptor, lo que permite que se una a la proteína G_s (fig. 24-8). La activación de la proteína G provoca después un aumento de la concentración intracelular de AMPc que estimula el crecimiento tiroideo, así como la síntesis y secreción de hormona mediante proteínas cinasas dependientes de AMPc. La disociación de la síntesis y secreción de hormona tiroidea de la influencia reguladora de las vías de señalización TSH provoca la denominada *autonomía tiroidea* e hiperfunción (v. más adelante).

Las células epiteliales foliculares tiroideas convierten la tiroglobulina en *tiroxina* (T_4) y en menor medida en *triyodotironina* (T_3). La T_4 y la T_3 son secretadas hacia la circulación sistémica donde la mayor parte de estos péptidos se unen de modo reversible a proteínas plasmáticas circulantes como la globulina de unión a tiroxina y la transtiretina para transportarlas a los tejidos periféricos. Las proteínas de unión sirven para mantener la concentración sérica libre de T_4 y T_3 en unos márgenes estrechos para asegurar que las hormonas están disponibles de inmediato para los tejidos. En la periferia, la mayor parte de la T_4 sufre una desyodación a T_3 , y esta última se une a los receptores nucleares de hormona tiroidea en las

células diana con una afinidad diez veces mayor que la T_4 y con una actividad proporcionalmente mayor. La interacción entre la hormona tiroidea y su receptor nuclear (TR) da lugar a la formación de un complejo receptor de hormona multiproteína que se une a los elementos de respuesta a la hormona tiroidea (TRE) en genes diana, regulando su transcripción (v. fig. 24-8). La hormona tiroidea realiza diversos efectos celulares como el aumento del catabolismo de hidratos de carbono y lípidos y la estimulación de la síntesis de proteínas en una amplia gama de células. El resultado neto de estos procesos es un aumento del metabolismo basal. Una de las funciones más importantes de la hormona tiroidea es su papel crítico en el desarrollo cerebral del feto y del neonato (v. más adelante).

La función de la glándula tiroidea puede inhibirse con distintas sustancias químicas, denominados en conjunto *bociógenas*. La concentración de TSH aumenta porque suprimen la síntesis de T_4 y T_3 y se produce un aumento de tamaño hiperplásico de la glándula (*bocio*). El *propiltiouracilo*, un fármaco antitiroideo, inhibe la oxidación del yodo y, por tanto, bloquea la producción de hormonas tiroideas. El propiltiouracilo inhibe también la desyodación periférica de la T_4 circulante en T_3 , mejorando los síntomas del exceso de hormona tiroidea (v. más adelante). Administrado a las personas con hiperfunción tiroidea, el yodo bloquea también la secreción de hormonas tiroideas, aunque por mecanismos distintos. Las dosis altas de yodo inhiben la proteólisis de la tiroglobulina. Por tanto, la hormona tiroidea se sintetiza e incorpora dentro de cantidades crecientes de coloide, pero no es liberada a la sangre.

Los folículos de la glándula tiroidea contienen también *células parafoliculares* o células C que sintetizan y secretan la hormona

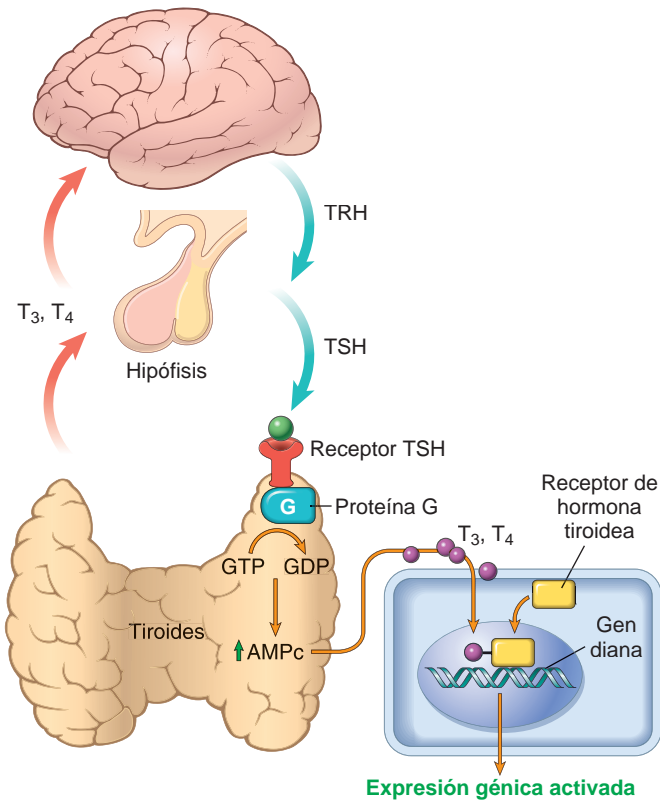


FIGURA 24-8 Homeostasis en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides y mecanismo de acción de las hormonas tiroideas. La secreción de hormonas tiroideas (T_3 y T_4) está controlada por factores trópicos secretados por el hipotálamo y la hipófisis anterior. El descenso de la concentración de T_3 y T_4 estimula la liberación de hormona liberadora de tirotrina (TRH) por el hipotálamo y de hormona estimulante de la tiroides (TSH) por la hipófisis anterior, lo que eleva la concentración de T_3 y T_4 . La elevación de la concentración de T_3 y T_4 produce a su vez una inhibición retrógrada de la secreción de TRH y TSH. La TSH se une al receptor de TSH en el epitelio folicular tiroideo con activación de proteínas G, síntesis mediada por AMPc y liberación de hormonas tiroideas (T_3 y T_4). En la periferia, T_3 y T_4 interaccionan con el receptor de hormona tiroidea (TR) para formar un complejo hormona-receptor que se desplaza al núcleo y se une a los denominados elementos de respuesta tiroidea (TRE) en genes diana para iniciar la transcripción.

calcitonina. Esta hormona promueve la absorción de calcio por los huesos e inhibe la resorción ósea por los osteoclastos.

Las enfermedades del tiroides comprenden afecciones asociadas a una liberación excesiva de hormonas tiroideas (hipertiroidismo), a una deficiencia de hormona tiroidea (hipotiroidismo) y masas en el tiroides. Abordamos primero las consecuencias clínicas de la función tiroidea alterada y después nos centramos en los trastornos que generan estos problemas.

Hipertiroidismo

La *tirotoxicosis* es un estado hipermetabólico causado por una concentración circulante elevada de T_4 y T_3 libre. A menudo se denomina *hipertiroidismo* porque está causada habitualmente por una hiperfunción de la glándula tiroidea. No obstante, en ciertas enfermedades el problema está causado por una secreción excesiva de

hormona tiroidea preformada (p. ej., tiroiditis) o por un origen extratiroideo y no por una hiperfunción de la glándula (tabla 24-3). Por tanto, hablando en sentido estricto, el *hipertiroidismo* es sólo una causa (aunque la más frecuente) de tirotoxicosis. Los términos *hipertiroidismo primario* y *secundario* se emplean a veces para designar el hipertiroidismo por una anomalía tiroidea intrínseca o por trastornos ajenos al tiroides como un tumor hipofisario productor de TSH. Con esta salvedad preferimos utilizar los términos *hipertiroidismo* y *tirotoxicosis* como sinónimos. Las tres causas más frecuentes de tirotoxicosis están asociadas también a hiperfunción de la glándula:

- **Hiperplasia difusa** del tiroides asociada a enfermedad de Graves (supone el 85% de los casos)
- **Bocio multinodular** hiperfuncional
- **Adenoma** hiperfuncional del tiroides

Evolución clínica. Las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo son variadas y consisten en cambios relacionados con el *estado hipermetabólico* provocado por el exceso de hormona tiroidea y por la hiperactividad del *sistema nervioso simpático* (es decir, aumento del «tono» β -adrenérgico).

Una concentración excesiva de hormona tiroidea provoca un *aumento del metabolismo basal*. La piel del paciente hipertiroides suele ser blanda, caliente y enrojecida debido al aumento del flujo sanguíneo y a la vasodilatación periférica para aumentar la pérdida de calor. Es frecuente la *intolerancia al calor*. Aumenta la sudoración por la mayor producción de calor. El aumento del metabolismo basal produce también una *pérdida de peso*, a pesar del aumento del apetito.

Las manifestaciones cardíacas son las primeras y las más frecuentes del hipertiroidismo. Las personas con hipertiroidismo pueden tener aumentado el gasto cardíaco por aumento de la contractilidad y de las necesidades periféricas de oxígeno. Son frecuentes la taquicardia, las palpitaciones y la cardiomegalia. También son frecuentes las arritmias, sobre todo la fibrilación auricular, en especial en los pacientes de más edad. Puede haber insuficiencia cardíaca congestiva, sobre todo en los pacientes ancianos con cardiopatía previa. Se han identificado cambios miocárdicos, como focos de infiltración por linfocitos y eosinófilos, moderada fibrosis intersticial, cambios

TABLA 24-3 Trastornos asociados a tirotoxicosis

ASOCIADOS A HIPERTIROIDISMO

Primarios

Hiperplasia tóxica difusa (enfermedad de Graves)
Bocio tóxico hiperfuncional («tóxico»)
Adenoma hiperfuncional («tóxico»)
Hipertiroidismo por yodo
Tirotoxicosis neonatal asociada a enfermedad de Graves materna

Secundarios

Adenoma hipofisario secretor de TSH (infrecuente)*

NO ASOCIADOS A HIPERTIROIDISMO

Tiroiditis granulomatosa (de Quervain) (*dolorosa*)
Tiroiditis linfocítica subaguda (*indolora*)
Estroma ovárico (teratoma ovárico con tiroides ectópico)
Tirotoxicosis ficticia (consumo de tiroxina exógena)

*Asociado a TSH (hormona estimulante de la tiroides) elevada, las demás causas de tirotoxicosis se asocian a TSH baja.



FIGURA 24-9 Mujer con hipertiroidismo. La mirada con ojos muy abiertos y fijos por hiperactividad simpática es uno de los signos de este trastorno. En la enfermedad de Graves, una de las causas más importantes de hipertiroidismo, la acumulación de tejido conjuntivo laxo detrás de los globos oculares aumenta el aspecto protuberante de los ojos.

grasos en las fibras y aumento del número y tamaño de las mitocondrias. Algunas personas con tirotoxicosis presentan una *disfunción ventricular izquierda* reversible e insuficiencia cardíaca de «bajo gasto», la denominada *miocardiopatía tirotóxica* o *hipertiroides*.

En el *sistema neuromuscular*, la actividad excesiva del sistema nervioso simpático produce temblor, hiperactividad, labilidad emocional, incapacidad para concentrarse e insomnio. Son frecuentes la debilidad muscular proximal y la reducción de la masa muscular (*miopatía tiroidea*).

Los *cambios oculares* dirigen la atención a menudo hacia el hipertiroidismo. El paciente mira con los ojos muy abiertos y fijos con retracción del párpado por la estimulación simpática excesiva del elevador superior del párpado (fig. 24-9). Sin embargo, la verdadera *oftalmopatía tiroidea* asociada a proptosis sólo está presente en la enfermedad de Graves (v. más adelante).

En el *aparato digestivo* la hiperestimulación simpática del intestino produce hipermotilidad, malabsorción y diarrea.

También afecta al *sistema osteomuscular*. La hormona tiroidea estimula la resorción ósea, aumenta la porosidad del hueso cortical y reduce el volumen del hueso esponjoso. El efecto neto es una osteoporosis y un aumento del riesgo de fracturas en los pacientes con hipertiroidismo crónico.

Otros hallazgos son la atrofia del músculo esquelético, con infiltración grasa e infiltrados intersticiales localizados de linfocitos, hepatomegalia mínima por cambios grasos en los hepatocitos e hiperplasia linfática generalizada con adenopatías en los pacientes con enfermedad de Graves.

El término *tormenta tiroidea* designa el inicio brusco de un hipertiroidismo intenso. Afecta con más frecuencia a los pacientes con enfermedad de Graves y probablemente se debe a un incremento agudo de la concentración de catecolaminas como puede suceder durante una infección, cirugía, interrupción de la medicación anti-tiroidea o cualquier tipo de estrés. Los pacientes a menudo tienen fiebre, así como taquicardia desproporcionada en relación con la fiebre. La tormenta tiroidea es una urgencia médica. Una proporción considerable de los pacientes no tratados mueren por arritmias cardíacas.

El *hipertiroidismo apatético* se refiere a la tirotoxicosis que afecta a las personas ancianas cuya edad avanzada y distintas comorbilidades pueden difuminar las manifestaciones habituales del exceso de hormona tiroidea presentes en los pacientes más jóvenes. El diagnóstico de tirotoxicosis en estas personas suele realizarse con análisis de laboratorio para evaluar una pérdida de peso injustificada o un deterioro de la enfermedad cardiovascular.

El diagnóstico del hipertiroidismo es clínico y de laboratorio. La determinación de la concentración sérica de TSH con análisis de laboratorio sensibles para la TSH es el método de detección selectiva simple más útil para el hipertiroidismo porque esta concentración disminuye incluso en las etapas iniciales cuando la enfermedad puede ser todavía subclínica. Una TSH baja suele confirmarse mediante determinación de la T_4 libre que probablemente estará elevada. En algunos pacientes el hipertiroidismo se asocia a una elevación predominante de la concentración circulante de T_3 («toxicosis T_3 »). En estos pacientes, la concentración de T_4 libre puede ser baja y puede ser útil la determinación directa de la T_3 sérica. En casos infrecuentes de hipertiroidismo de origen hipofisario (secundario), la concentración de TSH es normal o alta. La concentración de TSH tras la inyección de hormona liberadora de tirotropina (prueba de estimulación con TRH) es útil para evaluar a los pacientes con sospecha de hipertiroidismo y cambios equívocos en la concentración sérica basal de TSH. Un incremento normal de la TSH tras la administración de TRH descarta un hipertiroidismo secundario. Una vez confirmado el diagnóstico de tirotoxicosis mediante análisis combinados de la TSH y de la concentración de hormona tiroidea libre, puede ser útil para determinar la etiología analizar la captación de yodo radiactivo por el tiroides. Por ejemplo, puede haber un aumento de captación difusa en toda la glándula (enfermedad de Graves), un aumento de captación en un nódulo solitario (adenoma tóxico) o un descenso de captación (tiroiditis).

Las opciones terapéuticas para el hipertiroidismo son distintos fármacos, cada uno con diferente mecanismo de acción. Habitualmente se emplea un β -bloqueante para controlar los síntomas producidos por aumento del tono adrenérgico, una tionamida para bloquear la síntesis de hormona y fármacos que inhiben la conversión periférica de T_4 a T_3 . También puede utilizarse radioyodo, que se incorpora al tejido tiroideo y produce una ablación de la función tiroidea en un período de 6 a 18 semanas.

Hipotiroidismo

El *hipotiroidismo* está causado por una alteración estructural o funcional que interfiere con la producción de una concentración adecuada de hormona tiroidea. Es un trastorno frecuente y algunos cálculos indican una prevalencia de hipotiroidismo evidente de 0,3% mientras que la de hipotiroidismo subclínico puede alcanzar el 4%.⁷ La prevalencia de hipotiroidismo aumenta con la edad y es casi diez veces mayor en la mujer que en el hombre. Puede estar causado por un defecto en cualquier punto del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Igual que el hipertiroidismo, se divide en *primario* y *secundario* según si está causado por una anomalía tiroidea intrínseca o por una enfermedad hipofisaria o hipotalámica (tabla 24-4). El hipotiroidismo primario supone la amplia mayoría de los casos de hipotiroidismo y puede asociarse a un aumento de tamaño de la glándula

TABLA 24-4 Causas de hipotiroidismo

PRIMARIO

Congénito (disgenesia tiroidea: *PAX8*, *FOXE*, mutaciones en el receptor de TSH)
 Síndrome de resistencia a hormona tiroidea (mutaciones *THRB*)
 Postablación
 Cirugía, terapia con radioyodo o irradiación externa
 Hipotiroidismo autoinmunitario
 Tiroiditis de Hashimoto*
 Deficiencia de yodo*
 Fármacos (lito, yoduros, ácido paraaminosalicílico)*
 Defecto biosintético congénito (bocio dishormonogénico)*

SECUNDARIO (CENTRAL)

Insuficiencia hipofisaria
 Insuficiencia hipotalámica (infrecuente)

*Asociado a un aumento de tamaño del tiroides («hipotiroidismo bociógeno»). La tiroiditis de Hashimoto y el hipotiroidismo postablación representan la mayoría de los casos de hipotiroidismo en países industrializados. *FOXE1*, secuencia tenedor 1; *PAX8*, secuencia 8 pareada; *THRB*, receptor β de hormona tiroidea.

tiroides (bocio). El hipotiroidismo primario puede ser congénito, adquirido o autoinmunitario.

En todo el mundo, el *hipotiroidismo congénito* está causado con más frecuencia por una *deficiencia endémica de yodo* en la dieta (v. más adelante). Otras formas menos frecuentes de hipotiroidismo congénito son los *errores innatos del metabolismo tiroideo* (*bocio dishormonogénico*) en el que puede ser defectuoso cualquiera de los múltiples pasos que conducen a la síntesis de hormona tiroidea como: 1) transporte de yodo a los tirocitos; 2) «organificación» del yodo (unión del yodo a los residuos tirosina de la proteína de almacenamiento, tiroglobulina), y 3) acoplamiento de yodotirosina para formar T_4 y T_3 hormonalmente activas. Las mutaciones en el gen de la *peroxidasa tiroidea* (*TPO*) son la causa más frecuente de bocio dishormonogénico. El *síndrome de Pendred*, caracterizado por hipotiroidismo y sordera neurosensorial, está causado por mutaciones en el gen *SLC26A4*, cuyo producto, la pendrina, es un transportador aniónico expresado en la superficie apical de los tirocitos y en el oído interno.⁸ En algunos pacientes puede haber una ausencia completa de parénquima tiroideo (*agenesia tiroidea*) o la glándula tiroides puede tener un tamaño muy reducido (*hipoplasia tiroidea*). En personas con agenesia tiroidea también se han identificado mutaciones en la línea germinal en los factores de transcripción expresados en el desarrollo tiroideo que regulan la diferenciación folicular como el *factor de transcripción tiroidea 2* (*TTF-2*), también denominado *FOXE1*, y la *secuencia pareada-8* (*PAX-8*). Estos pacientes presentan por lo general una constelación de malformaciones extratiroides. Las mutaciones en la línea germinal inactivadoras del receptor TSH (*TSHR*) son una causa genética infrecuente de hipotiroidismo aislado (recuerde que las mutaciones somáticas activadoras de *TSHR* están presentes en los nódulos tiroideos autónomos (v. más adelante). El *síndrome de resistencia a la hormona tiroidea* es un trastorno autosómico dominante infrecuente causado por mutaciones hereditarias en el receptor de hormona tiroidea que anulan la capacidad del receptor de unión a hormonas tiroideas. Los pacientes tienen una resistencia generalizada a la hormona tiroidea a pesar de una concentración elevada de T_4 y T_3 circulantes. La concentración de TSH también suele ser alta

debido a que la hipófisis es resistente a la inhibición retrógrada por hormonas tiroideas.

El *hipotiroidismo adquirido* puede estar causado por *ablación quirúrgica* o por *radiación* del parénquima tiroideo. Una resección amplia de la glándula (tiroidectomía total) como tratamiento del hipertiroidismo por una neoplasia primaria puede causar hipotiroidismo. También puede destruirse mediante radiación, bien mediante administración de yodo radiactivo para tratar el hipertiroidismo o por irradiación exógena como la radioterapia del cuello. Los fármacos administrados para disminuir la secreción tiroidea (p. ej., metimazol y propiltiouracilo) pueden causar hipotiroidismo adquirido igual que los usados para otros trastornos no tiroideos (p. ej., litio, ácido para-aminosalicílico).

El *hipotiroidismo autoinmunitario* es la causa más frecuente de hipotiroidismo en las regiones del mundo con suficiente cantidad de yodo. La inmensa mayoría de los casos de hipotiroidismo autoinmunitario corresponden a tiroiditis de Hashimoto. En este trastorno existen autoanticuerpos circulantes como anticuerpos *anti-microsomales*, *antiperoxidasa tiroidea* y *antitiroglobulina*, y el tiroides suele estar aumentado de tamaño (bocio). El hipotiroidismo autoinmunitario puede ser aislado o combinado con síndrome poliendocrino autoinmunitario (APS) tipo 1 y 2 (v. «Glándulas suprarrenales»).

El hipotiroidismo secundario (o central) está causado por una deficiencia de TSH y, con mucha menos frecuencia, de TRH. Cualquiera de las causas de hipopituitarismo (tumor hipofisario, necrosis hipofisaria posparto, traumatismo o tumores no hipofisarios) o de daño hipotalámico por tumor, traumatismo, radioterapia o enfermedad infiltrativa puede causar un hipotiroidismo central.

Las manifestaciones clásicas del hipotiroidismo son el cretinismo y el mixedema.

CRETINISMO

El *cretinismo* se refiere al hipotiroidismo que aparece en lactantes o en la primera infancia. El término *cretino* procede de la palabra francesa *chrétien* que significa «cristiano» o «parecido a Cristo» porque se aplica a estos niños desafortunados con un retraso mental tan pronunciado que son incapaces de pecar. En el pasado este trastorno era bastante frecuente en zonas del mundo con deficiencia dietética de yodo endémica, como el Himalaya, el interior de China, África y otras regiones montañosas. Es mucho menos frecuente en los últimos años como consecuencia del aporte complementario generalizado de yodo en los alimentos. En casos infrecuentes el cretinismo puede estar causado por errores congénitos del metabolismo que interfieren con la biosíntesis de una concentración normal de hormona tiroidea (bocio dishormonogénico; v. más atrás).

Las manifestaciones clínicas del cretinismo son deterioro del sistema osteomuscular y del sistema nervioso central con retraso mental intenso, talla baja, rasgos faciales toscos, lengua sobresaliente y hernia umbilical. El grado de deterioro mental en el cretinismo puede estar relacionado con el momento en el que se produce la deficiencia tiroidea durante el período intrauterino. En condiciones normales, las hormonas maternas, incluso la T_4 y la T_3 , atraviesan la placenta y son esenciales para el desarrollo cerebral del feto. En presencia de una deficiencia tiroidea materna antes del desarrollo de la glándula tiroidea fetal el retraso mental es muy pronunciado. Por el contrario, la deficiencia de hormonas tiroideas maternas en una fase más

avanzada del embarazo después del desarrollo tiroideo fetal permite un desarrollo cerebral normal.

MIXEDEMA

El término *mixedema* se aplica al hipotiroidismo que afecta al niño mayor o al adulto. El mixedema, o enfermedad de Gull, fue vinculado inicialmente a la disfunción tiroidea por Sir William Gull en 1873 en un artículo sobre un «estado cretinoide» en adultos.⁹ Las manifestaciones clínicas varían según la edad de inicio de la deficiencia. El niño mayor tiene signos y síntomas intermedios entre los de un cretino y los de un adulto con hipotiroidismo. En el adulto se manifiesta de modo engañoso y puede tardar años en alcanzar un nivel que provoque sospecha clínica.

Los signos clínicos del mixedema se caracterizan por una *ralentización de la actividad física y mental*. Los síntomas iniciales son cansancio generalizado, apatía y lentitud mental, que pueden simular una depresión en las fases iniciales de la enfermedad. El habla y las funciones intelectuales se ralentizan. Los pacientes con mixedema tienen apatía, intolerancia al frío y a menudo sobrepeso. La reducción de la actividad simpática produce estreñimiento y descenso de la sudoración. La piel está fría y pálida por el menor flujo sanguíneo. La reducción del gasto cardíaco contribuye probablemente a la disnea y a la disminución de la capacidad de ejercicio, dos problemas frecuentes en las personas con hipotiroidismo. Las hormonas tiroideas regulan la transcripción de varios genes del sarcolema como las *ATPasas del calcio* cuyos productos son esenciales para mantener un gasto cardíaco eficiente. Además, el hipotiroidismo provoca un perfil aterógeno (aumento del colesterol total y de las lipoproteínas de baja densidad) que probablemente contribuye a las tasas de mortalidad elevadas en esta enfermedad. A nivel histológico se reconoce una acumulación de sustancias de la matriz, como glucosaminoglucanos y ácido hialurónico en la piel, tejido subcutáneo y en algunas vísceras. Esto provoca un edema sin fovea, un ensanchamiento y tosquedad de los rasgos faciales, aumento de tamaño de la lengua y gravedad de la voz.

Los análisis de laboratorio son esenciales para el diagnóstico de hipotiroidismo porque los síntomas son inespecíficos. Los pacientes con un aumento idiopático del peso corporal o hipercolesterolemia pueden presentar hipotiroidismo. La *determinación de la concentración sérica de TSH es el método de cribado más sensible para esta enfermedad*. La concentración de TSH es alta en el hipotiroidismo primario por alteración de la inhibición retrógrada de la secreción de TRH y de TSH por el hipotálamo y la hipófisis respectivamente. La concentración de TSH no es alta en las personas con hipotiroidismo por un trastorno hipotalámico o hipofisario primario. La *concentración de T_4 es baja* en las personas con hipotiroidismo de cualquier causa.

Tiroiditis

La tiroiditis, o inflamación de la glándula tiroides, comprende un grupo de trastornos diversos caracterizados por algún tipo de inflamación tiroidea. Entre estos hay algunos que producen una enfermedad aguda con dolor tiroideo intenso (p. ej., tiroiditis infecciosa, tiroiditis granulomatosa subaguda) y trastornos con inflamación relativamente escasa en los que la enfermedad se manifiesta principalmente por disfunción tiroidea como la tiroiditis linfocítica subaguda y la tiroiditis fibrosa (de Riedel).

La *tiroiditis infecciosa* puede ser aguda o crónica. Las infecciones agudas pueden alcanzar el tiroides por diseminación hematógena o por siembra directa en la glándula como a través de una fistula desde el seno piriforme adyacente a la laringe. Otras infecciones del tiroides como las infecciones por micobacterias, hongos y *Pneumocystis* son más crónicas y más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos. Sea cual sea la causa, la lesión inflamatoria puede causar un dolor cervical espontáneo y a la palpación de inicio brusco en la región de la glándula acompañado de fiebre, escalofríos y otros signos de infección. La tiroiditis infecciosa puede ser auto-limitada o puede solucionarse con tratamiento adecuado. No suele alterar la función tiroidea y existen pocas secuelas excepto pequeños focos de fibrosis. Este apartado está enfocado a los tipos de tiroiditis más frecuentes y con relevancia clínica: 1) tiroiditis de Hashimoto; 2) tiroiditis granulomatosa (de Quervain), y 3) tiroiditis linfocítica subaguda.

TIROIDITIS DE HASHIMOTO

La tiroiditis de Hashimoto es la causa más frecuente de hipotiroidismo en zonas del mundo con una concentración de yodo suficiente. Este nombre se debe al artículo de Hashimoto publicado en 1912 en el que describía pacientes con bocio y con una infiltración linfocítica intensa del tiroides (*estroma linfomatoso*).¹⁰ La tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves (v. más adelante) son los dos trastornos autoinmunitarios más frecuentes del tiroides. La tiroiditis de Hashimoto se caracteriza por un fracaso gradual de la glándula tiroides por destrucción autoinmunitaria de la misma. Este trastorno es más prevalente entre los 45 y los 65 años y afecta más a la mujer que al hombre, con una proporción entre 10:1 y 20:1. Aunque es fundamentalmente una enfermedad de las mujeres ancianas, también puede afectar a la infancia y es una causa principal de bocio no endémico en este período.

Igual que otras enfermedades autoinmunitarias, la tiroiditis de Hashimoto tiene un fuerte componente genético. Esto se sustenta en la concordancia de la enfermedad hasta en el 40% de los gemelos monocigóticos, así como en la presencia de anticuerpos antitiroideos circulantes en alrededor del 50% de los familiares asintomáticos de pacientes con esta enfermedad. La mayor propensión a la tiroiditis de Hashimoto se asocia a polimorfismos en múltiples genes asociados a la regulación inmunológica, entre los que destaca el acoplamiento a los polimorfismos en el *antígeno-4 asociado al linfocito T citolítico (CTLA4)*.¹¹ El CTLA4 es un regulador negativo de las respuestas de las células T y, de modo poco sorprendente, los polimorfismos del gen *CTLA4* que producen un descenso de la concentración o de la función de la proteína están asociados a una predisposición a la enfermedad autoinmunitaria. Otro determinante genético de predisposición a la tiroiditis de Hashimoto identificado recientemente es un polimorfismo funcional en el gen *proteína tirosina fosfatasa-22 (PTPN22)* que codifica una fosfatasa de tirosina linfática que se cree que también inhibe la función del linfocito T.¹² La predisposición a otras enfermedades autoinmunitarias, como la diabetes de tipo 1 (v. más adelante), está asociada a polimorfismos en *CTLA4* y *PTPN22*.

Patogenia. La tiroiditis de Hashimoto está causada por una alteración de la autotolerancia a los autoantígenos tiroideos. Esto queda reflejado en la presencia de autoanticuerpos circulantes contra la tiroglobulina y contra la peroxidasa tiroidea en la inmensa mayoría de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto.

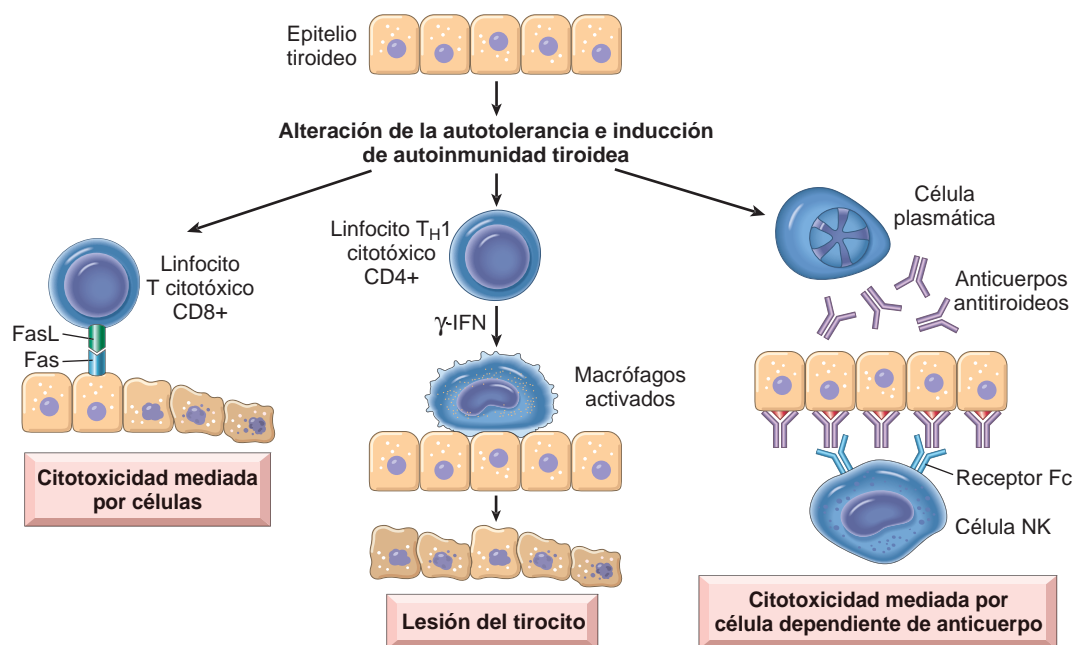


FIGURA 24-10 Patogenia de la tiroiditis de Hashimoto. La alteración de la tolerancia periférica a los autoantígenos tiroideos provoca una destrucción autoinmunitaria de los tirocitos por linfocitos T citotóxicos infiltrantes, citocinas liberadas localmente o por citotoxicidad dependiente de anticuerpo.

Se conocen bien los acontecimientos iniciadores que conducen a la alteración de la autotolerancia en los pacientes con esta enfermedad, aunque pueden ser anomalías de los linfocitos T reguladores (Treg),¹³ o la exposición de antígenos tiroideos que en condiciones normales están ocultos (v. capítulo 6). La inducción de autoinmunidad tiroidea se acompaña de una eliminación progresiva de los tirocitos por apoptosis y sustitución del parénquima tiroideo por la infiltración de células mononucleares y fibrosis. Múltiples mecanismos inmunológicos pueden contribuir a la muerte de la célula tiroidea (fig. 24-10):

- **Muerte celular mediada por linfocitos T citotóxicos CD8+:** los linfocitos T citotóxicos CD8+ pueden destruir los tirocitos.
- **Muerte celular mediada por citosina:** una activación excesiva de los linfocitos T condiciona la producción de citocinas inflamatorias TH1 como interferón- γ en la glándula tiroidea con atracción y activación de macrófagos y daño en los folículos.
- **La unión a los anticuerpos antitiroideos** (antitiroglobulina y antiperoxidasa tiroidea) seguida de citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpo (v. capítulo 6).

Morfología. El tiroides presenta a menudo un aumento de tamaño difuso, aunque en algunos pacientes el aumento de tamaño puede estar más localizado. La cápsula está intacta y la separación entre la glándula y las estructuras adyacentes es nítida. Al corte la superficie es pálida, de color amarillo, firme y ligeramente nodular. El análisis microscópico revela una infiltración extensa del parénquima por un **infiltrado inflamatorio mononuclear** con linfocitos pequeños, células plasmáticas y **centros germinales** bastante desarrollados (fig. 24-11). Los folículos tiroideos están atrofiados y tapizados en muchas zonas por células epiteliales que se

distinguen por la presencia de citoplasma granular eosinófilo y denominadas **células de Hürthle**. Es una respuesta metaplásica del epitelio folicular cúbico bajo normal a la alteración presente. En muestras de biopsia con aguja fina la presencia de células de Hürthle y de una población linfocítica heterogénea es característica de la tiroiditis de Hashimoto. En la tiroiditis de Hashimoto «clásica» existe un aumento del tejido conjuntivo intersticial que puede ser abundante. Existe una **variante fibrosa** caracterizada por atrofia folicular tiroidea intensa y fibrosis «seudoqueloidea» densa con bandas anchas de colágeno acelular que rodean al tejido tiroideo residual. A diferencia de la tiroiditis de Riedel

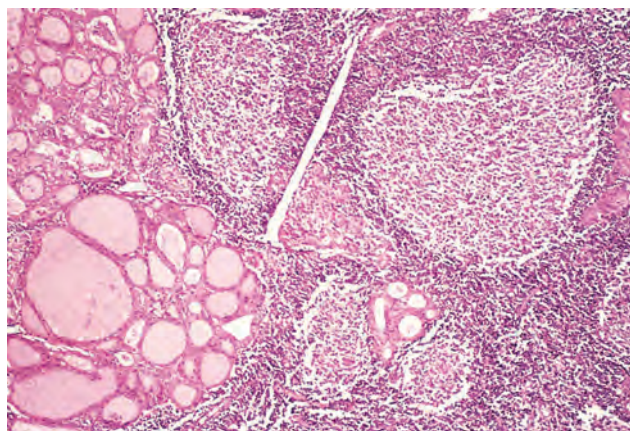


FIGURA 24-11 Tiroiditis de Hashimoto. El parénquima tiroideo contiene un infiltrado linfocítico denso con centros germinales. También se observan folículos tiroideos residuales tapizados por células de Hürthle muy eosinófilas.

(v. más adelante), la fibrosis no sobrepasa la cápsula de la glándula. El parénquima tiroideo restante tiene signos de tiroiditis linfocítica crónica.

Evolución clínica. La tiroiditis de Hashimoto se manifiesta a menudo por un aumento de tamaño indoloro del tiroides, asociado por lo general a cierto grado de hipotiroidismo en una mujer de mediana edad. El aumento de tamaño de la glándula suele ser asimétrico y difuso, aunque en algunos pacientes suele estar tan localizado que hace sospechar una neoplasia. En la evolución clínica habitual el hipotiroidismo aparece de modo gradual. Sin embargo, en algunos pacientes puede estar precedido por una tirototoxicosis transitoria causada por la rotura de los folículos tiroideos con liberación secundaria de hormonas tiroideas («hashitoxicosis»). Durante esta fase está elevada la concentración de T_4 y T_3 libres, disminuida la de TSH y disminuye la captación de yodo radiactivo. Cuando el hipotiroidismo está establecido disminuye la concentración de T_4 y T_3 y se produce un incremento compensador de la TSH. Las personas con tiroiditis de Hashimoto tienen más riesgo de otras enfermedades autoinmunitarias endocrinas (diabetes de tipo 1, adenitis autoinmunitaria) y no endocrinas (lupus eritematoso sistémico, miastenia grave y síndrome de Sjögren; v. capítulo 6). También tienen más riesgo de linfoma no Hodgkin de células B, sobre todo linfomas de la zona marginal de los tejidos linfoides asociados a las mucosas (linfomas MALT; v. capítulo 13). La relación entre la tiroiditis de Hashimoto y el cáncer epitelial tiroideo sigue siendo controvertida, pero algunos estudios morfológicos y moleculares indican una predisposición al carcinoma papilar.

TIROIDITIS SUBAGUDA (GRANULOMATOSA)

La tiroiditis subaguda, también denominada *tiroiditis granulomatosa* o *tiroiditis de De Quervain*, es mucho menos frecuente que la tiroiditis de Hashimoto. Es más frecuente entre los 40 y los 50 años de edad y, lo mismo que otras formas de tiroiditis, afecta con bastante más frecuencia a las mujeres que a los hombres (4:1).

Patogenia. Se cree que la tiroiditis subaguda está desencadenada por una *infección vírica*. La mayoría de los pacientes tienen antecedente de infección respiratoria alta justo antes del inicio de la tiroiditis. Esta enfermedad tiene una incidencia estacional máxima en el verano, aunque se han producido brotes asociados a virus Coxsackie, parotiditis, sarampión, adenovirus y otras enfermedades virales. Aunque se desconoce la patogenia, es probable que esté causada por una infección vírica con exposición a un antígeno vírico o tiroideo liberado de modo secundario al daño en el tejido del huésped causado por el virus. Este antígeno estimula a los linfocitos T citotóxicos que a su vez dañan las células foliculares tiroideas. A diferencia de lo que sucede en la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, la respuesta inmunitaria está iniciada por el virus y no se autoperpetúa, por lo que el proceso es limitado.

Morfología. La glándula puede tener un aumento de tamaño uni- o bilateral y es firme con una cápsula intacta. Puede estar ligeramente adherida a las estructuras colindantes. Al corte las zonas afectadas son firmes y blanco-amarillentas y se

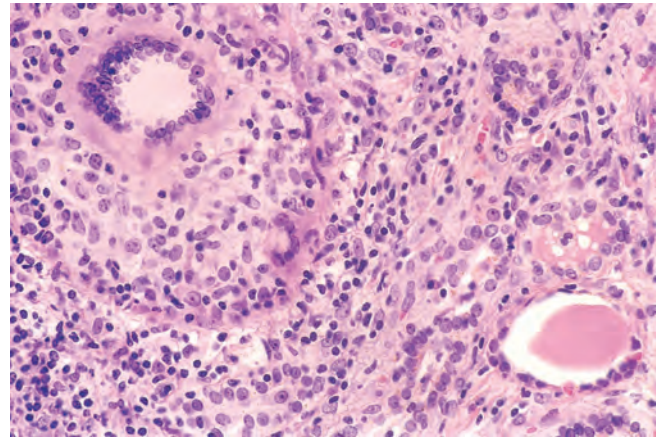


FIGURA 24-12 Tiroiditis granulomatosa. El parénquima tiroideo contiene un infiltrado inflamatorio crónico con una célula gigante multinucleada (arriba a la izquierda) y un folículo coloide (abajo a la derecha).

mantienen separadas de la sustancia tiroidea marrón normal más elástica. A nivel histológico los cambios son irregulares y dependen del estadio de la enfermedad. Al principio de la fase inflamatoria activa, folículos dispersos pueden estar alterados por completo y reemplazados por neutrófilos que forman microabscesos. Más adelante, los signos más característicos son los agregados de linfocitos, los macrófagos activados y las células plasmáticas alrededor de folículos tiroideos dañados y colapsados. Hay **células gigantes multinucleadas** englobando lagunas o fragmentos de coloide (fig. 24-12), de ahí la denominación **tiroiditis granulomatosa**. En fases más avanzadas de la enfermedad, un infiltrado inflamatorio con fibrosis puede reemplazar los focos de lesión. En ocasiones hay diferentes etapas histológicas en la misma glándula que indican ondas de destrucción durante un período de tiempo.

Evolución clínica. La tiroiditis granulomatosa (de Quervain) es la causa más frecuente de *dolor tiroideo*. Existe un aumento de tamaño variable del tiroides. La inflamación tiroidea y el hipertiroidismo son transitorios y habitualmente remiten en 2 a 6 semanas incluso sin tratamiento. Casi todos los pacientes tienen una concentración sérica alta de T_4 y T_3 y baja de TSH durante esta fase. No obstante, a diferencia de los estados hipertiroides como la enfermedad de Graves, la captación de yodo radiactivo es baja. Tras la recuperación, por lo general en 6 a 8 semanas, se recupera una función tiroidea normal.

TIROIDITIS LINFOCÍTICA SUBAGUDA (INDOLORA)

La *tiroiditis linfocítica subaguda*, denominada también *tiroiditis indolora*, suele manifestarse por un hipertiroidismo leve, aumento de tamaño de la glándula con bocio o ambos. Aunque puede aparecer a cualquier edad, es más frecuente en adultos de mediana edad y en las mujeres. Puede haber un trastorno similar a la tiroiditis indolora durante el puerperio hasta en el 5% de las mujeres (*tiroiditis posparto*). La tiroiditis indolora y posparto son variantes de la tiroiditis de

Hashimoto porque la mayoría de los pacientes tienen anticuerpos circulantes antiperoxidasa tiroidea o un antecedente familiar de otros trastornos autoinmunitarios. Hasta un tercio de los pacientes pueden evolucionar a un hipotiroidismo establecido con el tiempo y la histología tiroidea es similar a la tiroiditis de Hashimoto (v. más adelante).

Morfología. El tiroides tiene un aspecto macroscópico normal, excepto un posible ligero aumento de tamaño simétrico. Los rasgos histológicos más específicos son la infiltración linfocítica con centros germinales hiperplásicos dentro del parénquima tiroideo y alteración y colapso irregular de los folículos tiroideos. A diferencia de la tiroiditis de Hashimoto establecida, la fibrosis y la metaplasia con células de Hürthle no son signos prominentes.

Evolución clínica. Las personas con tiroiditis indolora pueden tener un bocio indoloro, hipertiroidismo manifiesto transitorio o ambos. Algunos pacientes pasan de un estado hipertiroides a hipotiroides antes de la recuperación. La inmensa mayoría, alrededor del 80%, de las mujeres con tiroiditis posparto son eutiroideas al año. La tiroiditis posparto puede imitar a la enfermedad de Graves, cuya incidencia también aumenta en el embarazo. Sin embargo, en la tiroiditis posparto no se encuentran la oftalmopatía infiltrativa y otras manifestaciones de la enfermedad de Graves (v. más adelante). Como ya hemos comentado, hasta un tercio de las personas afectadas acaban presentando un hipotiroidismo evidente en un período de 10 años.

Otra forma menos frecuente de tiroiditis es la *tiroiditis de Riedel*, un trastorno infrecuente de etiología desconocida caracterizado por fibrosis extensa que afecta al tiroides y a estructuras cervicales contiguas. La presencia de una masa tiroidea dura y fija hace sospechar un carcinoma de tiroides. Puede asociarse a fibrosis idiopática en otras partes del cuerpo, como el retroperitoneo. La presencia de anticuerpos circulantes antitiroideos en la mayoría de los pacientes indica una etiología autoinmunitaria.

Enfermedad de Graves

Graves publicó en 1835 sus observaciones sobre una enfermedad caracterizada por «palpitaciones violentas y prolongadas en mujeres» asociadas a un aumento de tamaño de la glándula tiroidea.¹⁴ *La enfermedad de Graves es la causa más frecuente de hipertiroidismo endógeno. Se caracteriza por la tríada clínica:*

1. *Hipertiroidismo* por aumento de tamaño difuso con hiperfunción del tiroides
2. *Oftalmopatía* infiltrativa con exoftalmos secundario
3. *Dermopatía* infiltrativa localizada denominada en ocasiones *mixedema pretibial*, presente en una minoría de pacientes

La enfermedad de Graves tiene una incidencia máxima entre los 20 y los 40 años de edad. *Afecta a las mujeres hasta diez veces más que a los hombres.* Este trastorno está presente en el 1,5-2% de las mujeres estadounidenses. Como ya hemos señalado, la enfermedad de Graves (hipertiroidismo) y la tiroiditis de Hashimoto (hipotiroidismo) abarcan los dos extremos de las enferme-

dades tiroideas autoinmunitarias y comparten muchos rasgos inherentes de modo no sorprendente. Por ejemplo, igual que en la tiroiditis de Hashimoto, los factores genéticos son también importantes en la etiología de la enfermedad de Graves, con una tasa de concordancia en gemelos monocigóticos del 30 al 40% en comparación con menos del 5% en personas dicigóticas. Igual que la tiroiditis de Hashimoto, la propensión genética a la enfermedad de Graves podría estar relacionada con polimorfismos en genes de la función inmunitaria, como *CTLA4* y *PTPN22*, y en el alelo HLA-DR3.¹⁵

Patogenia. *La enfermedad de Graves se caracteriza por una alteración de la autotolerancia a los autoantígenos tiroideos, sobre todo el receptor de TSH.* La consecuencia es la formación de múltiples autoanticuerpos como:

- *Inmunoglobulina estimulante del tiroides:* este anticuerpo IgG se une al receptor TSH e imita la acción de la TSH estimulando la adenilato ciclasa y aumentando la secreción de hormonas tiroideas. Casi todas las personas con enfermedad de Graves tienen una concentración detectable de este anticuerpo. La inmunoglobulina estimulante del tiroides es relativamente específica de la enfermedad de Graves a diferencia de los anticuerpos contra la tiroglobulina y la peroxidada tiroidea.
- *Inmunoglobulinas estimulantes del crecimiento tiroideo:* también dirigidas contra el receptor TSH están implicadas en la proliferación del epitelio folicular tiroideo.
- *Inmunoglobulinas inhibidoras de la unión de TSH:* estos anticuerpos antirreceptor TSH impiden la unión normal de la TSH a su receptor presente en las células epiteliales tiroideas. No obstante, algunas inmunoglobulinas de este tipo imitan la acción de la TSH y estimulan la actividad celular epitelial tiroidea mientras otras *inhiben* realmente la función celular tiroidea. No es infrecuente la coexistencia de inmunoglobulinas estimulantes e inhibidoras en el suero del mismo paciente, lo que explicaría por qué algunos pacientes con enfermedad de Graves tienen episodios de hipotiroidismo.

El papel esencial de los anticuerpos antirreceptor de TSH en la patogenia del hipertiroidismo se sustenta en modelos animales de enfermedad de Graves. La inmunización del ratón con el receptor TSH genera anticuerpos que estimulan el tiroides, aumentan el tamaño con infiltración linfocítica, aumentan la concentración de tiroxina y, en un subgrupo de ratones, provocan signos oculares similares a la oftalmopatía de Graves (v. más adelante).

La autoinmunidad interviene también en la aparición de la *oftalmopatía infiltrativa* característica de la enfermedad de Graves. En la oftalmopatía de Graves aumenta el volumen del tejido conjuntivo retrorbitario y de los músculos extraoculares por varias razones: 1) infiltración pronunciada del espacio retrorbitario por células mononucleares con predominio de los linfocitos T; 2) edema inflamatorio y tumefacción de los músculos extraoculares; 3) acumulación de componentes de la matriz extracelular, en concreto glucosaminoglucanos hidrófilos como ácido hialurónico y sulfato de condroitina, y 4) aumento del número de adipocitos (infiltración grasa). Estos cambios desplazan el globo ocular hacia delante y pueden interferir con la función de los músculos extraoculares. Una demostración reciente indica que los *fibroblastos preadipocito orbitario* expresan el receptor TSH y, por tanto, son dianas de un ataque autoinmunitario. Los linfocitos T que actúan contra estos fibroblastos secretan citocinas que estimulan la proliferación de los

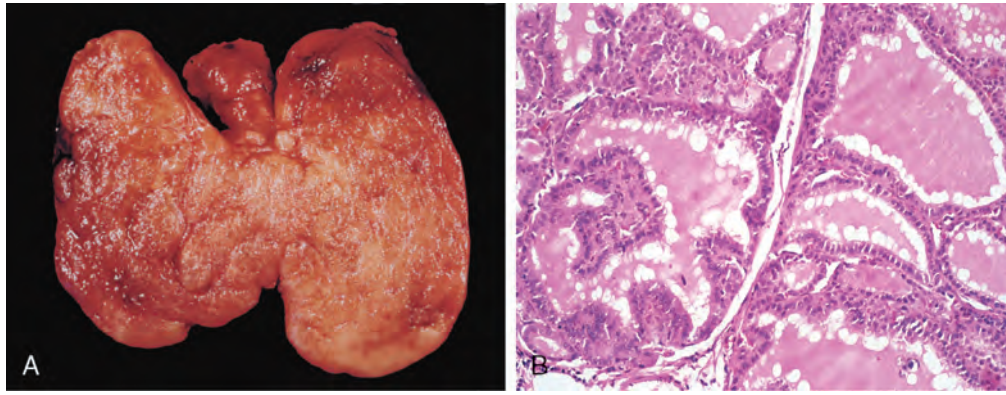


FIGURA 24-13 Enfermedad de Graves. **A.** Aumento de tamaño difuso simétrico de la glándula con parénquima enrojecido. Compare con la microfotografía del bocio multinodular de la figura 24-15. **B.** Hiperplasia difusa del tiroides en la enfermedad de Graves. Los folículos están tapizados por epitelio cilíndrico alto. Las células epiteliales aumentadas de tamaño y apiñadas se proyectan en la luz de los folículos. Estas células reabsorben de modo activo en los centros de los folículos y dan el aspecto festoneado a los bordes del coloide. (**A.**, reproducido con autorización de Lloyd RV et al. (eds): Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.)

fibroblastos y la síntesis de proteínas de la matriz extracelular (glucosaminoglucanos) y aumentan la expresión del receptor TSH de superficie perpetuando la respuesta autoinmunitaria. La consecuencia es una infiltración progresiva del espacio retrorbitario y la oftalmopatía.

Morfología. La glándula tiroides suele presentar un aumento de tamaño simétrico por **hipertrofia e hiperplasia difusa** de las células epiteliales foliculares (fig. 24-13A). Es relativamente frecuente un peso superior a los 80 g. Al corte, el parénquima tiene un aspecto carnoso blando similar al músculo sano. A nivel histológico las células foliculares epiteliales en los pacientes sin tratamiento son altas y están más concentradas de lo habitual. Esto provoca la formación de papilas pequeñas que se proyectan en la luz folicular e invaden el coloide, ocupando los folículos en ocasiones (fig. 24-13B). Dichas papilas carecen de un eje fibrovascular a diferencia de las observadas en el carcinoma papilar (v. más adelante). El coloide en el interior de la luz folicular es pálido, con bordes festoneados. Hay infiltrados linfoides, con predominio de los linfocitos T, menos linfocitos B y células plasmáticas maduras en todo el intersticio. Los centros germinales son numerosos.

El tratamiento preoperatorio altera la morfología del tiroides en la enfermedad de Graves. La administración preoperatoria de yodo provoca involución del epitelio y acumulación de coloide por bloqueo de la secreción de tiroglobulina. El tratamiento con propiltiouracilo, un anti-tiroideo, aumenta la hipertrofia e hiperplasia epitelial al estimular la secreción de TSH. Por tanto, en los pacientes pretratados es imposible evaluar la actividad funcional de la glándula mediante análisis histológico de muestras quirúrgicas.

Los cambios en el tejido extratiroideo suelen corresponder a una hiperplasia linfóide generalizada. Puede haber hipertrofia cardíaca y cambios isquémicos, sobre todo en pacientes con cardiopatía coronaria previa. En pacientes con oftalmopatía los tejidos orbitarios están

edematosos por la presencia de mucopolisacáridos hidrófilos. Además, hay infiltración por linfocitos y fibrosis. Los músculos orbitarios están edematosos al principio, aunque pueden presentar fibrosis más adelante en el transcurso de la enfermedad. La dermatopatía, cuando está presente, se caracteriza por engrosamiento de la dermis debido a acumulación de glucosaminoglucanos e infiltración de linfocitos.

Evolución clínica. Los hallazgos clínicos en la enfermedad de Graves comprenden cambios relacionados con la *tirotoxicosis* así como cambios exclusivos de la enfermedad de Graves, *hiperplasia difusa del tiroides*, *oftalmopatía* y *dermatopatía*. El grado de tirotoxicosis es distinto en cada paciente y en ocasiones es menos aparente que otras manifestaciones de la enfermedad. Siempre hay un aumento de tamaño difuso del tiroides. Este *aumento de tamaño tiroideo* puede acompañarse de aumento del flujo sanguíneo en la glándula hiperactiva que a menudo produce un «soplo» audible. La *hiperactividad simpática* provoca una mirada característica con ojos muy abiertos y fijos y con retracción del párpado. La oftalmopatía de la enfermedad de Graves produce una protrusión anormal del globo ocular (*exoftalmos*). Los músculos extraoculares suelen estar debilitados. El exoftalmos puede persistir o progresar a pesar de un tratamiento eficaz de la tirotoxicosis y en ocasiones origina lesión corneal. La dermatopatía infiltrativa o *edema pretibial* es más frecuente en la piel de la cara anterior de la pierna con engrosamiento escamoso y endurecimiento. No obstante, sólo afecta a una minoría de pacientes. Algunas personas presentan de modo espontáneo hipofunción tiroidea. Estos pacientes tienen más riesgo de otras enfermedades autoinmunitarias, como lupus eritematoso sistémico, anemia perniciosa, diabetes de tipo 1 y enfermedad de Addison.

Los hallazgos de laboratorio en la enfermedad de Graves son una *concentración elevada de T_4 y T_3 libres y baja de TSH*. Debido a la estimulación presente de los folículos tiroideos por inmunoglobulinas estimulantes del tiroides la *captación de yodo radiactivo es alta* y la *gammagrafía con radioyodo muestra una captación difusa de yodo*.

Como tratamiento se emplean β -bloqueantes que corrigen los síntomas relacionados con el aumento del tono β -adrenérgico (taquicardia, palpitaciones, temblor, ansiedad) y fármacos para disminuir la síntesis de hormona tiroidea como tionamidas (propiltiouracilo), ablación con radioyodo o cirugía.

Bocio difuso y bocio multinodular

El aumento de tamaño del tiroides, o *bocio*, es la manifestación más frecuente de los trastornos tiroideos. *El bocio difuso y el multinodular reflejan un deterioro de la síntesis de hormona tiroidea* causado con más frecuencia por deficiencia dietética de yodo. El deterioro de la síntesis de hormona tiroidea provoca un aumento compensador de la concentración sérica de TSH, que a su vez causa hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares tiroideas y, en última instancia, aumento de tamaño macroscópico de la glándula tiroidea. El aumento compensador de la masa funcional de la glándula corrige la deficiencia hormonal y garantiza un estado metabólico *eutiroides* en la mayoría de las personas. Si el trastorno inherente es grave (defecto congénito de la biosíntesis o deficiencia endémica de yodo, v. más adelante), las respuestas compensadoras pueden ser inadecuadas para corregir el deterioro de la síntesis hormonal y aparece un *hipotiroidismo con bocio*. El aumento de tamaño del tiroides es proporcional al grado y a la duración de la deficiencia de hormona tiroidea.

BOCIO NO TÓXICO DIFUSO (SIMPLE)

En el bocio no tóxico difuso (simple) aumenta de tamaño toda la glándula sin formación de nódulos. Se emplea el término *bocio coloide* porque los folículos aumentados de tamaño contienen coloide. Este trastorno puede ser endémico o esporádico.

El *bocio endémico* se encuentra en zonas geográficas en las que el terreno, el agua y los alimentos tienen baja concentración de yodo. El término *endémico* se utiliza cuando más del 10% de la población de una zona determinada tiene bocio. Es más frecuente en zonas montañosas como los Andes y el Himalaya, en las que la deficiencia de yodo está muy extendida. La ausencia de yodo disminuye la síntesis de hormona tiroidea y provoca un aumento compensador de la TSH con hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares y aumento de tamaño con bocio. Al aumentar el aporte complementario de yodo, la frecuencia y la magnitud del bocio endémico han disminuido mucho, aunque 200 millones siguen en riesgo de deficiencia intensa de yodo en todo el mundo.

Las diferencias en la prevalencia de bocio endémico en regiones con un grado similar de deficiencia de yodo indican la existencia de otros factores causales, como sustancias en la dieta, denominados *bociógenos*. El consumo de sustancias que interfieren con la síntesis de hormona tiroidea, como las verduras de la familia *Brassicaceae* (crucíferas) (col, coliflor, col de Bruselas, nabos y mandioca), es bociógeno. Las poblaciones nativas que subsisten con raíz de mandioca tienen un riesgo más alto. La mandioca contiene un tiocianato que inhibe el transporte de yodo dentro del tiroides y empeora cualquier posible deficiencia de yodo concurrente.

El *bocio esporádico* es menos frecuente que el endémico. Tiene una sorprendente predilección por la mujer y una incidencia máxi-

ma en la pubertad o al inicio de la edad adulta. Puede tener distintas causas, como el consumo de sustancias que interfieren con la síntesis de hormona tiroidea. En otros pacientes, el bocio puede estar causado por defectos enzimáticos hereditarios que interfieren con la síntesis de hormona tiroidea con transmisión autosómica recesiva (bocio dishormonogénico, v. más adelante). No obstante, en la mayoría de los pacientes se desconoce la causa del bocio esporádico.

Morfología. En la evolución del bocio no tóxico difuso hay dos fases: **fase hiperplásica y fase de involución coloide**. En la fase hiperplásica existe un aumento de tamaño difuso y simétrico de la glándula, aunque ligero ya que no suele sobrepasar un peso de 100 a 150 g. Los folículos están tapizados con células cilíndricas apiñadas que pueden apilarse y formar proyecciones similares a las de la enfermedad de Graves. La acumulación no es uniforme en toda la glándula y algunos folículos están muy distendidos, mientras que otros son pequeños. Si después aumenta el yodo en la dieta o disminuye la demanda de hormona tiroidea, el epitelio folicular estimulado involuciona y origina una glándula aumentada de tamaño con abundante coloide (**bocio coloide**). En esta circunstancia, la superficie de la glándula al corte suele ser marrón, vítrea y translúcida. A nivel histológico el epitelio folicular es plano y cúbico con abundante coloide durante los períodos de involución.

Evolución clínica. La inmensa mayoría de las personas con bocio simple mantienen un estado eutiroides. Por tanto, las manifestaciones clínicas están relacionadas principalmente con el *efecto masa* por aumento de tamaño de la glándula tiroides (fig. 24-14). Aunque la concentración sérica de T_4 y T_3 es normal, la de TSH suele estar elevada o en el rango superior de lo normal como cabe esperar en una persona eutiroides. En la infancia, el bocio dishormonogénico causado por un defecto biosintético congénito puede producir cretinismo.

BOCIO MULTINODULAR

Con el tiempo se combinan los episodios repetitivos de hiperplasia e involución para producir un aumento de tamaño irregular del tiroides denominado *bocio multinodular*. Casi todos los bocios simples de larga evolución se convierten en bocios multinodulares. *El bocio multinodular produce el aumento de tamaño más extremo del tiroides y se confunde con una neoplasia con más frecuencia que cualquier otro trastorno tiroideo*. También se describen formas esporádicas y endémicas porque se originan sobre un bocio simple, con la misma proporción mujer/hombre y probablemente el mismo origen, aunque afecta a personas más mayores como complicación tardía.

Se cree que el bocio multinodular aparece por las diferencias en las respuestas de las células foliculares a estímulos externos como las hormonas tróficas. Si algunas células de un folículo tienen una ventaja de crecimiento, quizá por anomalías genéticas intrínsecas similares a las que causan los adenomas, pueden originar clones de células proliferantes. Esto puede dar lugar a un nódulo cuyo creci-

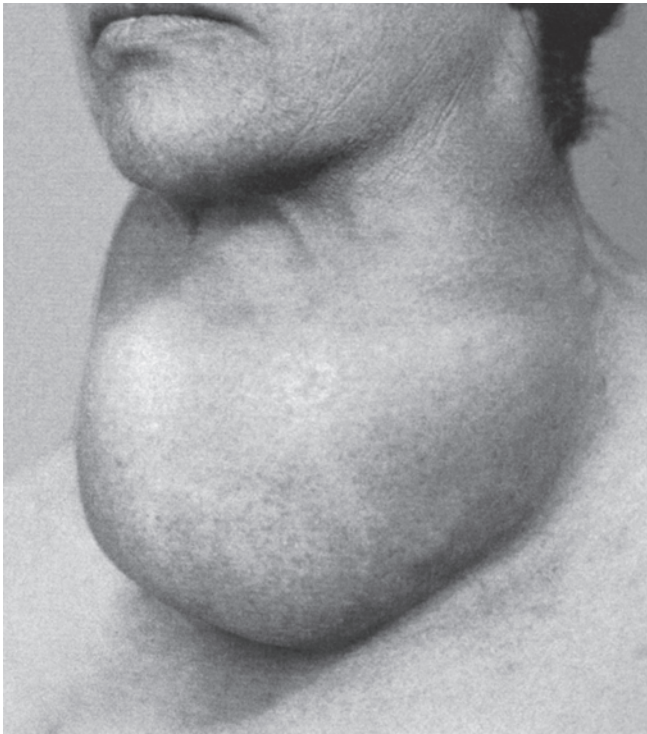


FIGURA 24-14 Mujer de 52 años con un bocio coloide enorme que provocaba síntomas compresivos. (Reproducido con autorización de Lloyd RV et al. (eds): Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.)

miento continuo es autónomo sin estímulo externo. En consonancia con este concepto, en el mismo bocio multinodular coexisten nódulos policlonales y monoclonales, y es probable que los monoclonales hayan surgido por la adquisición de una anomalía genética que favorece el crecimiento. No es sorprendente la *identificación en un subgrupo de nódulos tiroideos autónomos de mutaciones que afectan a las proteínas de la vía de señalización de TSH y que provocan una activación constitutiva de esta vía* (las mutaciones de la vía de transmisión de señales de TSH y sus implicaciones se exponen en «Adenomas»). La hiperplasia folicular irregular, la generación de nuevos folículos y la acumulación irregular de coloide producen

sobrecarga física con rotura de los folículos y de los vasos seguida de hemorragia, fibrosis y en ocasiones calcificación. La fibrosis forma nódulos que pueden acentuarse por el entramado estromal previo de la glándula.

Morfología. En el bocio multinodular la glándula está aumentada de tamaño, multilobulada y asimétrica, con un peso superior incluso a los 2.000 g. El tipo de aumento de tamaño es imprevisible y puede afectar más a un lóbulo que al otro con compresión lateral de las estructuras de la línea media, como la tráquea y el esófago. En otros pacientes, el bocio crece por detrás del esternón y de las clavículas, lo que se denomina **bocio intratorácico** o **bocio bajo**. En algunas ocasiones la mayor parte del bocio se localiza por detrás de la tráquea y del esófago, mientras que en otras predomina un nódulo y simula un nódulo solitario. Al corte se aprecian nódulos irregulares con un volumen variable de coloide gelatinoso marrón (fig. 24-15A). Las lesiones antiguas tienen zonas de hemorragia, fibrosis, calcificación y cambios quísticos. Al microscopio se observan folículos con abundante coloide tapizados por epitelio aplastado inactivo y zonas de **hiperplasia folicular** acompañadas de cambios degenerativos. En contraste con las neoplasias foliculares existe una cápsula prominente entre los nódulos hiperplásicos y no hay parénquima tiroideo residual comprimido (fig. 24-15B).

Evolución clínica. Los signos clínicos predominantes del bocio multinodular son los causados por el *efecto masa* de la glándula aumentada de tamaño. Además del efecto estético obvio de una masa grande en el cuello, el bocio puede causar obstrucción de la vía respiratoria, disfagia y compresión de los vasos grandes en el cuello y región superior del tórax (*síndrome de la vena cava superior*). La mayoría de los pacientes son eutiroides o tienen un hipertiroidismo subclínico (identificado sólo por una concentración baja de TSH), aunque en una minoría considerable puede aparecer un nódulo autónomo en un bocio de larga evolución y producir hipertiroidismo (*bocio multinodular tóxico*). Este tras-

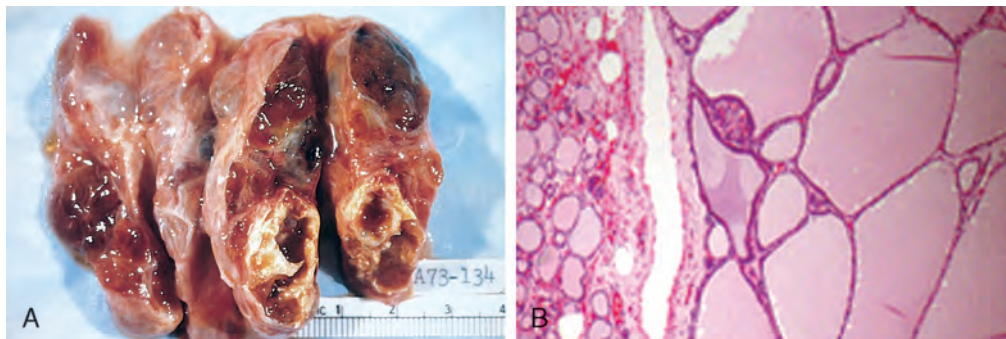


FIGURA 24-15 Bocio multinodular. **A.** Morfología macroscópica que muestra una glándula con nódulos dispersos, zonas de fibrosis y cambios quísticos. **B.** Microfotografía de un nódulo hiperplásico con compresión del parénquima tiroideo residual en la periferia. Obsérvese la ausencia de una cápsula prominente, un rasgo distintivo respecto a las neoplasias foliculares. (**B.** por cortesía del Dr. William Westra, Department of Pathology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD.)

torno, denominado *síndrome de Plummer*, no se asocia a oftalmopatía infiltrativa ni a dermatopatía de la enfermedad de Graves. Se calcula que estos nódulos autónomos con repercusión clínica aparecen en el 10% de los bocios multinodulares durante un período de 10 años. La incidencia de cáncer en el bocio multinodular de larga evolución es baja (<5%), pero no nula, y hay que estar alerta cuando el bocio experimenta cambios bruscos de tamaño o aparecen síntomas (p. ej., ronquera). Los nódulos dominantes en un bocio multinodular pueden presentarse como un «nódulo tiroideo solitario» (v. más adelante), simulando una neoplasia tiroidea. Una gammagrafía con radioyodo muestra una captación irregular de yodo (incluyendo un nódulo autónomo «caliente» ocasional) compatible con la afectación difusa del parénquima y una mezcla de nódulos hiperplásicos y en involución en el bocio multinodular. La punción con aguja fina es útil y a menudo, aunque no siempre, permite distinguir la hiperplasia folicular de una neoplasia folicular (v. más adelante).¹⁶

Neoplasias del tiroides

El nódulo tiroideo solitario es una tumefacción delimitada palpable dentro de una glándula tiroidea normal. La incidencia de nódulos solitarios palpables en la población adulta estadounidense oscila entre el 1 y el 10% aunque es bastante más alta en regiones con bocio endémico. Los nódulos solitarios son cuatro veces más frecuentes en la mujer que en el hombre. La incidencia de nódulos tiroideos aumenta con la edad.

Desde la perspectiva clínica la posibilidad de una neoplasia es una preocupación seria en las personas con nódulos tiroideos. Por fortuna, la inmensa mayoría de los nódulos tiroideos solitarios corresponden a trastornos no neoplásicos localizados (p. ej., nódulo dominante en un bocio multinodular, quiste simple o foco de tiroiditis) o a neoplasias benignas como un adenoma folicular. De hecho, *la proporción neoplasia benigna/maligna es de casi 10:1*. Aunque menos del 1% de los nódulos tiroideos solitarios son malignos, esto supone 15.000 nuevos casos de carcinoma tiroideo al año en EE. UU. Por fortuna, la mayoría de estos cánceres son poco agresivos, por lo que la supervivencia alcanza un 90% a los 20 años. Varios criterios clínicos aportan información sobre la naturaleza de un nódulo tiroideo determinado:

- En general, los *nódulos solitarios* tienen más probabilidad de ser neoplásicos que los nódulos múltiples.
- Los *nódulos en pacientes jóvenes* tienen más probabilidad de ser neoplásicos que en pacientes mayores.
- Los *nódulos en el hombre* tienen más probabilidad de ser neoplásicos que en la mujer.
- El antecedente de *radioterapia* en la región de la cabeza y el cuello aumenta el riesgo de incidencia de cáncer de tiroides.
- Los nódulos funcionales que captan yodo radiactivo en los estudios de imagen (*nódulos calientes*) tienen bastante más probabilidad de ser benignos que malignos.

Sin embargo, estas tendencias y estadísticas generales tienen escasa relevancia en la evaluación de un paciente concreto al que el diagnóstico inmediato de un cáncer puede salvarle la vida. En última instancia, la evaluación morfológica de un nódulo tiroideo mediante aspiración con aguja fina y análisis histológico del parénquima

tiroideo extirpado quirúrgicamente es la que aporta información más fiable sobre su naturaleza. En las secciones siguientes exponemos las principales neoplasias tiroideas como los distintos tipos de adenomas y de carcinomas.

ADENOMAS

Los adenomas del tiroides suelen ser masas solitarias bien delimitadas derivadas del epitelio folicular por lo que se denominan *adenomas foliculares*. Desde la perspectiva clínica puede ser difícil distinguir los adenomas foliculares de los nódulos dominantes de hiperplasia folicular o de los menos frecuentes carcinomas foliculares. En general, los adenomas foliculares *no* son precursores del carcinoma. Sin embargo, algunas alteraciones genéticas compartidas sustentan la posibilidad de que al menos un subgrupo de carcinomas foliculares se origine sobre adenomas previos (v. más adelante). Aunque una amplia mayoría de los adenomas no son funcionales, una proporción escasa producen hormonas tiroideas y causan una tirotoxicosis con repercusión clínica. La producción hormonal en los adenomas funcionales («adenomas tóxicos») es independiente de la estimulación de la TSH y representa otro ejemplo de *autonomía tiroidea* similar a los bocios multinodulares tóxicos. No es sorprendente que ambos procesos benignos compartan vías genéticas alteradas.

Patogenia. Una minoría (<20%) de los adenomas foliculares *no funcionales* tienen mutaciones de RAS o de la subunidad fosfatidilinositol-3-cinasa (PIK3CA),¹⁷ o portan un gen de fusión PAX8-PPARG,¹⁸ igual que los carcinomas foliculares. Se exponen con detalle en «Carcinomas» (v. más adelante).

En los adenomas tóxicos y en el bocio multinodular tóxico se han detectado mutaciones somáticas de la *vía de señalización del receptor de TSH*. Las mutaciones que potencian la función en uno de los dos componentes de este sistema de señalización, con más frecuencia el propio TSHR o la subunidad α de G_s (GNAS), permiten a la célula folicular secretar hormona tiroidea con independencia de la estimulación por TSH («autonomía tiroidea»). Esto produce síntomas de hipertiroidismo y un nódulo tiroideo «caliente» en la gammagrafía. En general puede haber mutaciones en la vía de señalización del receptor TSH en poco más de la mitad de los nódulos tiroideos tóxicos. Es interesante que las mutaciones TSHR y GNAS son infrecuentes en los carcinomas foliculares, lo que indica que los adenomas tóxicos y el bocio multinodular tóxico no son precursores de cáncer.

Morfología. El adenoma tiroideo típico es una lesión encapsulada, esférica y sólida bien delimitada del resto del parénquima tiroideo (fig. 24-16A). El tamaño medio de los adenomas foliculares es 3 cm, aunque algunos son mucho más grandes (≥ 10 cm de diámetro). En las piezas recién extirpadas el adenoma sobresale de la superficie de corte y comprime el tiroides adyacente. El color oscila entre gris-blanco y rojo-marrón según la celularidad y su contenido en coloide. Las células neoplásicas están separadas del parénquima adyacente por una cápsula intacta bien delimitada. **Estos signos son importantes para distinguirlo del bocio multinodular** en el que hay múltiples nódulos sobre la superficie de corte, incluso si el paciente presenta un nódulo solitario dominante. En los adenomas foliculares, sobre todo en los

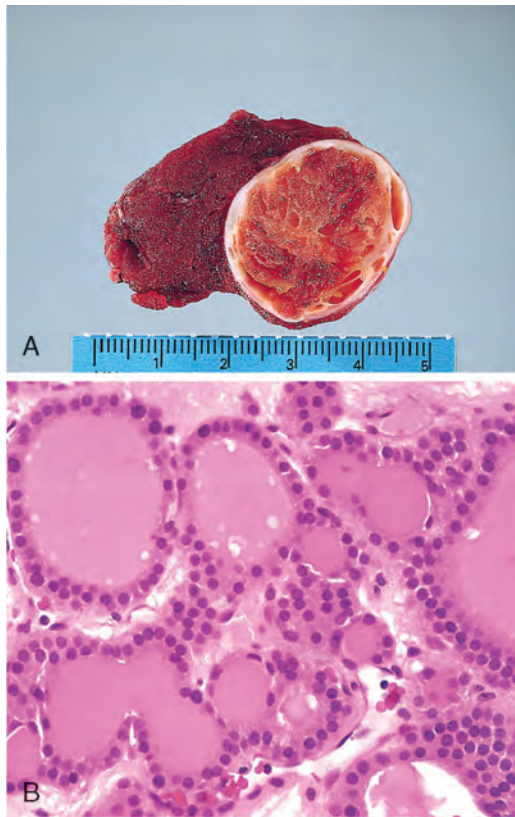


FIGURA 24-16 Adenoma folicular del tiroides. **A.** Nódulo solitario bien delimitado. **B.** La microfotografía muestra folículos bien diferenciados que se asemejan al parénquima tiroideo normal.

más grandes, son frecuentes las zonas de hemorragia, fibrosis, calcificación y cambios quísticos similares a las observadas en el bocio multinodular.

En el plano microscópico a menudo las células forman folículos con aspecto uniforme que contienen coloide (fig. 24-16B). El patrón de crecimiento folicular dentro del adenoma suele ser bastante distinto del tiroides sano adyacente. Las células epiteliales que forman el adenoma folicular tienen poca variación en la morfología celular y nuclear, y las formas mitóticas son infrecuentes. La actividad mitótica extensa, la necrosis o la celularidad abundante justifican una evaluación minuciosa de la cápsula para descartar un carcinoma folicular y de las características nucleares para descartar una variante folicular de un carcinoma papilar (v. más adelante). En ocasiones las células neoplásicas tienen un citoplasma granular eosinófilo (cambio oxífilo o célula de Hürthle) (fig. 24-17). La manifestación clínica y la conducta de un adenoma folicular con oxifilia (**adenoma con células de Hürthle**) son similares a las de un adenoma convencional. La característica de todos los adenomas foliculares es la presencia de una cápsula bien formada e intacta alrededor del tumor. **Por esta razón es esencial una cuidadosa evaluación de la integridad de la cápsula para distinguir el adenoma folicular del carcinoma folicular que presenta invasión capsular y/o vascular (v. más adelante).**

Características clínicas. Muchos adenomas foliculares se manifiestan como masas indoloras unilaterales que se descubren a menudo durante una exploración física convencional. Las masas más grandes pueden producir síntomas locales, como dificultad al tragar. Los adenomas no funcionales captan menos yodo radiactivo que el parénquima tiroideo normal. Por tanto, en la gammagrafía tiroidea los adenomas no funcionales aparecen por lo general como nódulos *fríos* en comparación con el tejido tiroideo adyacente. Hasta el 10% de los nódulos fríos son malignos en el análisis histológico. Por el contrario, el cáncer es infrecuente en los nódulos *calientes* (adenomas tóxicos). Otras técnicas usadas en la evaluación preoperatoria de los adenomas son la ecografía y la punción aspiración con aguja fina. *Debido a la necesidad de evaluar la integridad capsular, el diagnóstico definitivo de los adenomas sólo es posible tras un análisis histológico minucioso de la pieza extirpada.* Por este motivo los adenomas sospechosos se extirpan mediante cirugía para descartar cáncer. Los adenomas foliculares tienen un pronóstico excelente sin recidivas ni metástasis.

CARCINOMAS

Los carcinomas del tiroides son relativamente infrecuentes en EE. UU. ya que representan alrededor del 1,5% de todos los cánceres. Hay un predominio femenino en pacientes que presentan carcinoma tiroideo al principio o a la mitad de la vida adulta. Por el contrario, cuando el cáncer aparece en la infancia o en una etapa avanzada de la vida la proporción hombre:mujer está igualada. La mayoría de los carcinomas tiroideos (excepto los carcinomas medulares) derivan del epitelio folicular tiroideo y la gran mayoría están bien diferenciados. Los subtipos principales de carcinoma tiroideo y sus frecuencias relativas son:

- Carcinoma papilar (>85% casos)
- Carcinoma folicular (5 a 15% casos)
- Carcinoma anaplásico (indiferenciado) (<5% casos)
- Carcinoma medular (5% casos)

Describimos por separado estos subtipos debido a las características peculiares clínicas y biológicas de cada variante de carcinoma

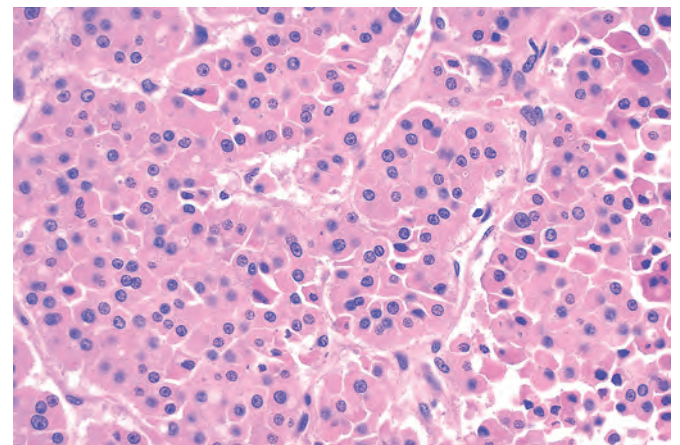


FIGURA 24-17 Adenoma de célula de Hürthle (oxífila). Imagen con más aumento que muestra que el tumor está formado por células con abundante citoplasma eosinófilo y núcleos pequeños regulares. (Por cortesía de la Dra. Mary Sunday, Duke University, Durham, NC.)

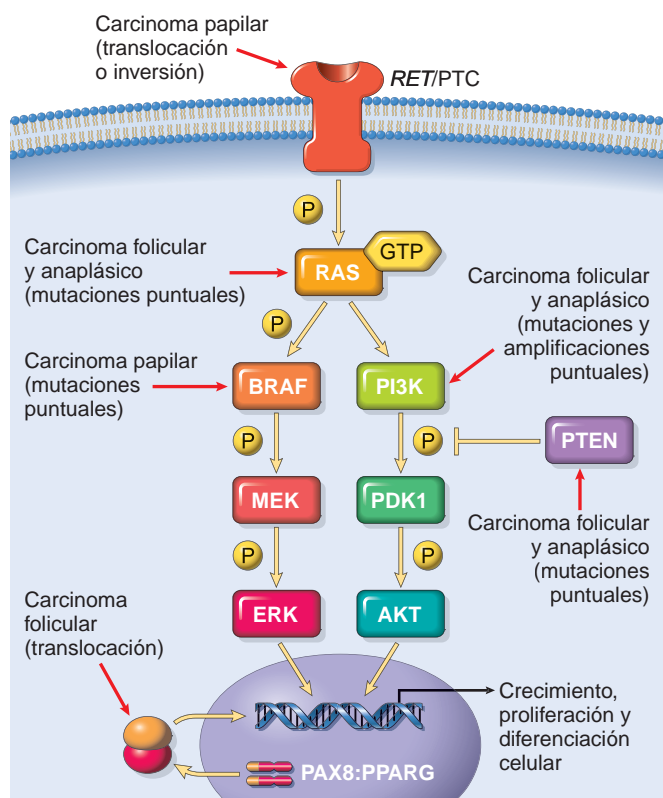


FIGURA 24-18 Alteraciones genéticas en las neoplasias malignas foliculares del tiroides.

tiroideo. Comenzamos con una explicación de la patogenia molecular de todos los cánceres tiroideos.

Patogenia

Factores genéticos. Fenómenos genéticos específicos participan en la patogenia de las cuatro variantes histológicas principales del cáncer tiroideo. Los carcinomas medulares no se originan en el epitelio folicular. Las alteraciones genéticas en los tres tipos de cáncer originados en la célula folicular se concentran en dos vías oncogénicas: vía de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAP) y la vía fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K)/AKT (fig. 24-18). En las células normales estas vías se activan de modo transitorio por la unión de ligandos solubles del factor de crecimiento al dominio extracelular del receptor tirosina cinasa con autofosforilación del dominio citoplasmático del receptor que permite la transducción intracelular de la señal. En los carcinomas tiroideos, igual que en muchos cánceres sólidos (v. capítulo 7), las mutaciones que potencian la función en componentes de estas vías ocasionan una activación constitutiva incluso en ausencia de ligando, y de este modo favorecen la carcinogénesis.¹⁷

Carcinomas papilares. La activación de la vía MAP cinasa es un signo de la mayoría de los carcinomas papilares y puede estar causada por dos mecanismos distintos. El primer mecanismo corresponde a un reordenamiento de *RET* o de *NTRK1* (receptor tirosina cinasa neurotrofo-1) que codifican, ambos, las tirosina cinasas del receptor transmembrana. El segundo mecanismo son mutaciones puntuales en *BRAF*, cuyo producto es un componente

de señalización intermedio en la vía MAP cinasa (v. fig. 24-18). El gen *RET* está localizado en el cromosoma 10q11 y el receptor tirosina cinasa que codifica no se expresa normalmente en las células foliculares tiroideas. En los cánceres papilares una inversión paracéntrica del cromosoma 10 o una translocación recíproca entre los cromosomas 10 y 17 sitúa al dominio tirosina cinasa del *RET* bajo el control transcripcional de genes expresados de modo constitutivo en el epitelio tiroideo. Las nuevas proteínas de fusión así formadas se denominan *RET/PTC* (carcinoma papilar de tiroides) y están presentes en alrededor del 20 al 40% de los cánceres papilares tiroideos. Hay más de 15 parejas de fusión de *RET* y dos (*RET/PTC1* y *RET/PTC2*) son las más frecuentes en los cánceres papilares esporádicos. La frecuencia de reordenamientos *RET/PTC1* es significativamente mayor en los cánceres papilares originados tras radioterapia. Con independencia de la frecuencia, la presencia de una proteína de fusión *RET/PTC* provoca la expresión constitutiva de tirosina cinasa en las células foliculares tiroideas con activación de la vía cinasa MAP. De modo similar, las inversiones o translocaciones paracéntricas de *NTRK1* en el cromosoma 1q21 están presentes en el 5 al 10% de los cánceres papilares tiroideos y las proteínas de fusión resultantes se expresan de modo constitutivo en las células tiroideas con activación de las vías cinasa MAP y de otras vías de señalización oncogénicas. Entre un tercio y la mitad de los carcinomas papilares tiroideos portan una mutación que potencia la función en el gen *BRAF*, con más frecuencia un cambio valina por glutamato en el codón 600 (*BRAF*^{V600E}).¹⁹ La presencia de mutaciones *BRAF* en los carcinomas papilares se correlaciona con factores pronósticos adversos, como la enfermedad metastática y la extensión extratiroidea. Las variantes histológicas del carcinoma papilar tienen algunas características peculiares frente a la frecuencia o la naturaleza de la mutación *BRAF* (v. más adelante). Como los reordenamientos cromosómicos de los genes *RET* o *NTRK1* y las mutaciones de *BRAF* tienen efectos redundantes en el epitelio tiroideo (ambos mecanismos activan la vía de señalización MAP cinasa), los carcinomas papilares tiroideos presentan una u otra anomalía molecular, pero no ambas. Los reordenamientos *RET/PTC* y las mutaciones puntuales *BRAF* no están presentes en los adenomas foliculares ni en los carcinomas.

Carcinomas foliculares. Aproximadamente entre un tercio y la mitad de los carcinomas foliculares tiroideos portan mutaciones en la vía de señalización PI-3K/AKT con activación constitutiva de esta vía oncogénica. Este subgrupo de casos incluye tumores con mutaciones de *RAS* y *PIK3CA* que potencian la función, tumores con amplificación de *PIK3CA* y tumores con mutaciones que frenan la función de *PTEN*, un gen supresor tumoral y regulador negativo de esta vía (v. fig. 24-18). Las alteraciones genéticas que activan la vía PI-3K/AKT son casi siempre mutuamente excluyentes en los carcinomas foliculares en línea con su equivalencia funcional. El aumento progresivo de prevalencia de mutaciones *RAS* y *PIK3CA* desde los adenomas foliculares benignos a los carcinomas foliculares y a los carcinomas anaplásicos (v. más adelante) indica que estos tumores originados en la célula folicular comparten la histogénesis y la evolución molecular. Se ha identificado una translocación exclusiva (2;3) (q13;p25) en un tercio a la mitad de los carcinomas foliculares. Esta translocación crea un gen de fusión formado por porciones de *PAX8*, un gen de homeosecuencia pareado importante en el desarrollo del tiroides y el gen del receptor activado por el proliferador del peroxisoma (*PPARG*) cuyo producto génico es un receptor hormonal nuclear implicado en la diferenciación final de las células. Menos del 10% de los adenomas foliculares portan genes

de fusión *PAX8-PPARG*, que no se han detectado en otras neoplasias tiroideas.

Carcinomas anaplásicos (indiferenciados). Estos tumores muy agresivos y mortales pueden surgir de modo espontáneo o, con más frecuencia, ser una «desdiferenciación» de un carcinoma folicular o papilar bien diferenciado. Las alteraciones moleculares presentes en los carcinomas anaplásicos son las observadas en carcinomas bien diferenciados (p. ej., mutaciones *RAS* o *PIK3CA*), aunque con una frecuencia bastante más alta, lo que indica que la presencia de estas mutaciones podría predisponer a la transformación de las neoplasias tiroideas previas.²⁰ Otros «cambios» genéticos, como la inactivación de *p53* o las mutaciones que activan la β -catenina, están limitados a los carcinomas anaplásicos y también podrían estar relacionados con su conducta agresiva.

Carcinomas medulares de tiroides. Los carcinomas medulares tiroideos familiares aparecen en la neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (MEN-2, v. más adelante) y se asocian a mutaciones en la línea germinal en el protooncogén *RET* con activación constitutiva del receptor. Las mutaciones *RET* están presentes también en casi la mitad de los cánceres medulares tiroideos no familiares. Los reordenamientos cromosómicos que afectan a *RET*, igual que las translocaciones *RET/PTC* observadas en los cánceres papilares, no están presentes en los carcinomas medulares.

Factores ambientales. El principal factor de riesgo de predisposición al cáncer de tiroides es la exposición a la *radiación ionizante*, sobre todo durante las dos primeras décadas de vida. Así, se observó un aumento notable de la incidencia de carcinomas papilares en los

niños expuestos a la radiación ionizante tras el desastre nuclear de Chernobyl en 1986.²¹ La *deficiencia dietética de yodo* (y, por extensión, una asociación con el bocio) está ligada a un aumento de la frecuencia de carcinomas foliculares.

Carcinoma papilar

Los carcinomas papilares son los más frecuentes del tiroides ya que suponen el 85% de todos los cánceres tiroideos primarios en EE. UU. Aparecen a cualquier edad, aunque con más frecuencia entre los 25 y los 50 años. Representan la mayoría de los carcinomas tiroideos relacionados con exposición previa a la radiación ionizante. La incidencia de carcinoma papilar ha aumentado mucho en los últimos 30 años debido en parte a la identificación de variantes foliculares (v. más adelante) que antes recibían un diagnóstico erróneo.

Morfología. Los carcinomas papilares son lesiones solitarias o múltiples. Algunos pueden estar bien circunscritos e incluso encapsulados y otros pueden infiltrar el parénquima adyacente con bordes poco delimitados. Las lesiones pueden contener zonas de fibrosis y calcificación y a menudo son quísticas. La superficie de corte muestra a veces focos papilares que pueden facilitar el diagnóstico. Las características histológicas de las neoplasias papilares son (fig. 24-19):

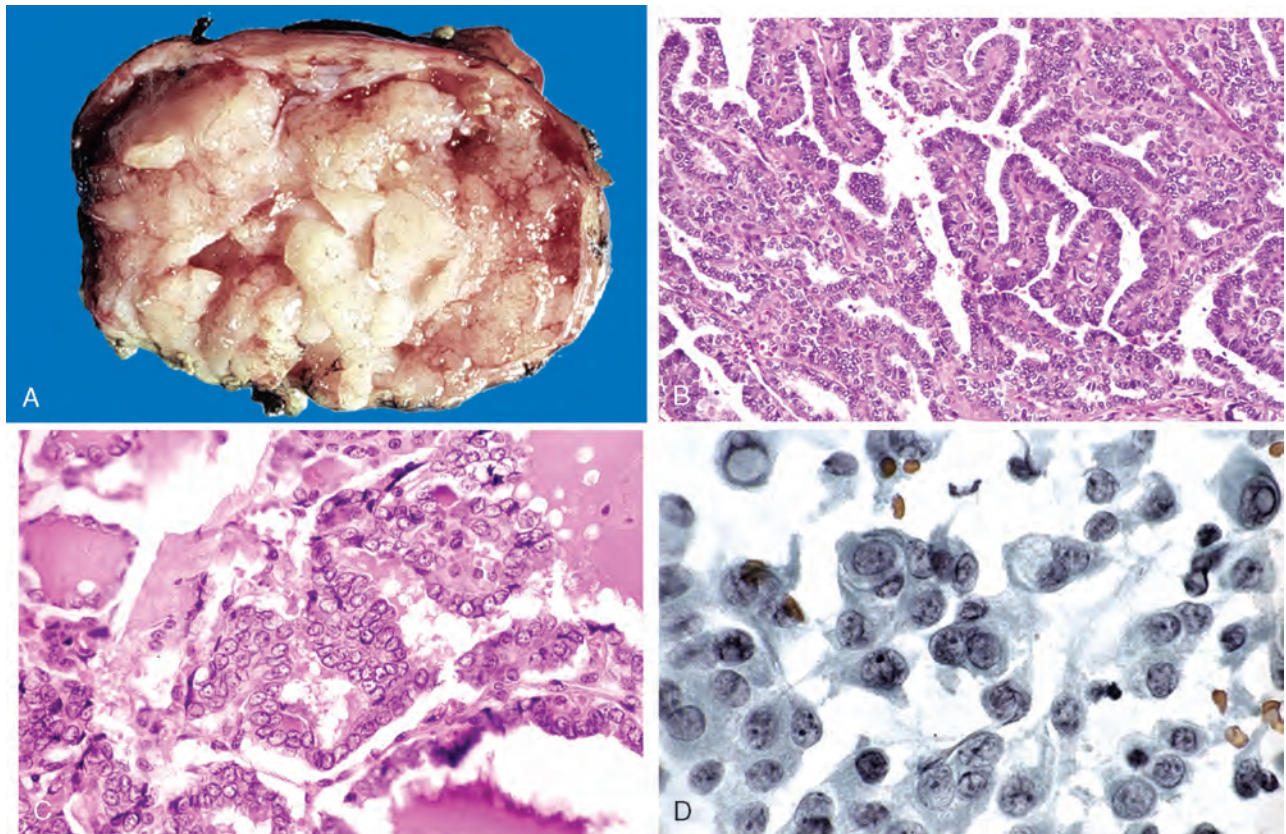


FIGURA 24-19 Carcinoma papilar de tiroides. **A.** Aspecto macroscópico de un carcinoma papilar con estructuras papilares distinguibles a la vista. Este ejemplo concreto contiene papilas bien formadas (**B**) revestidas por células con núcleos de aspecto vacío característicos denominados en ocasiones núcleos «en Anita la huermanita» (**C**). **D.** Células obtenidas mediante punción aspiración con aguja fina de un carcinoma papilar. En algunas de las células aspiradas se observan inclusiones intranucleares características.

- Los carcinomas papilares pueden tener **papilas** ramificadas con un tallo fibrovascular cubierto por una o varias capas de células epiteliales cúbicas. En la mayoría de los cánceres el epitelio que cubre las papilas está formado por células cúbicas ordenadas, uniformes y bien diferenciadas, aunque en el otro extremo hay cánceres con un epitelio anaplásico con bastante variación en la morfología celular y nuclear. Cuando están presentes, las papilas del carcinoma anaplásico difieren de las observadas en zonas de hiperplasia porque son más complejas y tienen un eje fibrovascular más denso.
- Los núcleos de las células del carcinoma papilar tienen cromatina dispersa que produce un aspecto **óptico claro** o **vacio** responsable de la denominación de **vidrio esmerilado** o **núcleos con ojo de la huérfana Annie**. Además, las invaginaciones del citoplasma pueden aparecer como inclusiones intranucleares («seudoinclusiones») o surcos intranucleares en los cortes transversales. **El diagnóstico de carcinoma papilar está basado en estas características nucleares**, incluso en ausencia de una arquitectura papilar.
- En el interior de la lesión hay a menudo estructuras con calcificación concéntrica denominadas **cuerpos de psamoma**, por lo general en el eje de las papilas. Estas estructuras no están presentes casi nunca en los carcinomas foliculares y medulares, por lo que su presencia en el material de aspiración con aguja fina es un signo fiable de carcinoma papilar.
- Son frecuentes los focos de invasión linfática por el tumor, aunque la invasión de los vasos sanguíneos es relativamente infrecuente, sobre todo en las lesiones pequeñas. Hasta la mitad de los pacientes presentan metástasis en los ganglios linfáticos cervicales adyacentes.

Hay más de una docena de variantes histológicas del carcinoma papilar que pueden simular otras lesiones del tiroides y tienen implicaciones pronósticas específicas,²² pero su exposición supera el alcance de este libro. La variante más frecuente y la que más errores diagnósticos provoca es la **variante folicular** que presenta los núcleos característicos del carcinoma papilar, pero tiene una arquitectura casi completamente folicular. La incidencia de esta variante ha aumentado mucho en los últimos años porque los anatomopatólogos la han detectado con más frecuencia. Las alteraciones genéticas en la variante folicular tienen algunas diferencias con los carcinomas papilares convencionales como menos frecuencia de reordenamientos *RET/PTC* y una frecuencia bastante mayor de mutaciones de *RAS*.²³ Además, la variante folicular tiene a menudo una mutación diferente en *BRAF* que provoca un grado más bajo de activación de cinasa *BRAF* que la mutación presente en los carcinomas papilares convencionales.²⁴ La variante folicular está encapsulada con más frecuencia y tiene menos incidencia de metástasis linfáticas y de extensión extratiroidea que los carcinomas papilares convencionales. Estudios recientes indican que los carcinomas de variante folicular encapsulada tienen un pronóstico favorable y pueden tratarse mediante resección

quirúrgica conservadora, mientras que los tumores más infiltrantes asociados a metástasis precisan un tratamiento más agresivo.

La **variante de células altas** se caracteriza por células cilíndricas altas con citoplasma muy eosinófilo que tapizan las estructuras papilares. Estos tumores tienden a afectar a personas mayores y tienen una frecuencia más alta de invasión vascular, extensión extratiroidea y metástasis cervicales y a distancia que el carcinoma papilar tiroideo convencional. La mayoría (55-100%) de estas variantes son portadoras de mutaciones *BRAF* y a menudo contienen la translocación *RET/PTC*. La presencia de ambas puede ser responsable de la conducta agresiva de esta variante.

Una **variante esclerosante difusa** del carcinoma papilar afecta a las personas jóvenes e incluso niños. El tumor tiene un patrón de crecimiento papilar prominente entremezclado con zonas sólidas que contienen nidos de metaplasia escamosa. Como su nombre indica, existe una fibrosis extensa y difusa de la glándula tiroidea asociada a menudo a infiltrado linfocítico prominente que simula una tiroiditis de Hashimoto. Casi todos los pacientes tienen metástasis linfáticas ganglionares. Los carcinomas de la variante esclerosante difusa carecen de mutaciones *BRAF*, pero la mitad tienen translocaciones *RET/PTC*.

Debemos mencionar el **microcarcinoma papilar** definido como un carcinoma papilar convencional menor de 1 cm de tamaño y habitualmente confinado en la glándula tiroidea. Por lo general estas lesiones se detectan de modo casual durante la cirugía. Podrían ser precursoras del cáncer papilar convencional.

Evolución clínica. La mayoría de los carcinomas papilares convencionales son nódulos tiroideos asintomáticos, aunque la primera manifestación puede ser una masa en un ganglio linfático cervical. De modo interesante, la presencia de una metástasis única en un ganglio linfático cervical no tiene influencia relevante en el pronóstico por lo general óptimo de estas lesiones. El carcinoma, que suele ser un nódulo único, se desplaza libremente durante la deglución y es indistinguible de un nódulo benigno. No obstante, la ronquera, disfagia, tos o disnea indican un estadio avanzado. En una minoría de los pacientes hay metástasis hematógenas en el momento del diagnóstico, con más frecuencia en el pulmón.

Se han utilizado diversas pruebas diagnósticas para distinguir los nódulos tiroideos benignos y malignos, como la gammagrafía y la punción aspiración con aguja fina. Los carcinomas papilares son masas *frías* en la gammagrafía. Los avances en los análisis citológicos han convertido la citología mediante aspiración con aguja fina en una técnica fiable para distinguir entre nódulos benignos y malignos. Las características nucleares pueden apreciarse adecuadamente a menudo en las muestras de aspiración.

Los cánceres papilares tiroideos tienen un pronóstico excelente con una supervivencia a los 10 años superior al 95%. Entre el 5 y el 10% de los pacientes tienen recidivas locales o regionales y entre el 10 y el 15% metástasis a distancia. El pronóstico depende de varios factores como edad (en general el pronóstico es menos favorable en mayores de 40 años), presencia de extensión extratiroidea y presencia de metástasis a distancia (estadio).

Carcinoma folicular

Representa el 5-15% de los cánceres tiroideos primarios. Es más frecuente en la mujer (3:1) y aparece a una edad más avanzada que el carcinoma papilar, con una incidencia máxima entre los 40 y 60 años de edad. El carcinoma folicular es más frecuente en zonas con deficiencia dietética de yodo 25-40% de los cánceres tiroideos), aunque su incidencia ha bajado o ha permanecido estable en zonas geográficas con suficiente cantidad de yodo.

Morfología. Los carcinomas foliculares son nódulos únicos que pueden estar bien circunscritos o ser ampliamente infiltrantes (fig. 24-20A). Las lesiones bien delimitadas pueden ser muy difíciles de distinguir de los adenomas foliculares por el aspecto macroscópico. Las lesiones grandes pueden atravesar la cápsula e infiltrar las estructuras cervicales adyacentes bastante más allá de la cápsula tiroidea. Al corte son grises, amarillo o sonrosados y, en ocasiones, son translúcidas debido a la presencia de folículos grandes llenos de

coloide. Pueden presentar cambios degenerativos, como fibrosis central y focos de calcificación.

A nivel microscópico la mayoría de los carcinomas foliculares contienen células bastante uniformes que forman folículos pequeños con coloide, muy similares al tiroides normal (fig. 24-20B). En otros pacientes la diferenciación folicular puede ser menos aparente y puede haber nidos o láminas de células sin coloide. En algunos tumores predominan las células con citoplasma eosinófilo granular abundante (**célula de Hürthle o variante oncocítica de carcinoma folicular**). Sea cual sea el patrón histológico los núcleos carecen de las características típicas del carcinoma papilar y no hay cuerpos de psamoma. Es importante destacar la ausencia de estos detalles porque algunos carcinomas papilares tienen un aspecto folicular casi por completo. Las lesiones foliculares con características nucleares de carcinoma papilar deben tratarse como cánceres papilares. Aunque las características nucleares son útiles para distinguir las neoplasias foliculares y papilares, son poco útiles para distinguir los adenomas foliculares de los **carcinomas foliculares con invasión mínima**. Esta distinción precisa muestras histológicas extensas de la interfase tumor-cápsula-tiroides para descartar invasión capsular y/o vascular (fig. 24-21). El criterio de invasión vascular sólo es aplicable a los vasos capsulares y a los espacios vasculares más allá de la cápsula y la presencia de tapones tumorales en los vasos sanguíneos intratumorales tiene escasa relevancia pronóstica. A diferencia de los cánceres papilares, la diseminación linfática es infrecuente en los cánceres foliculares.

Al contrario que en los cánceres foliculares con invasión mínima, en los **carcinomas foliculares con invasión amplia** el diagnóstico de carcinoma es obvio porque infiltran el parénquima tiroideo y las partes blandas extratiroides. En el plano histológico estos cánceres tienden a presentar una proporción más alta de patrón de crecimiento sólido o trabecular, menos signos de diferenciación folicular y aumento de la actividad mitótica.

Evolución clínica. Los carcinomas foliculares crecen como nódulos indoloros. Suelen ser *nódulos fríos* en la gammagrafía, aunque algunos pueden ser hiperfuncionales, captan yodo radiactivo y son *nódulos calientes* en la gammagrafía. Los carcinomas foliculares tienen poca tendencia a la invasión linfática por lo que los ganglios linfáticos no suelen estar afectados, aunque la diseminación vascular (hematogena) es frecuente con metástasis en hígado, pulmón, hígado y en cualquier otro órgano. El pronóstico es muy dependiente del grado de invasión y del estadio en el momento del diagnóstico. Los carcinomas foliculares con invasión amplia presentan con cierta frecuencia metástasis sistémicas en el momento del diagnóstico, y hasta la mitad de los pacientes mueren en el plazo de 10 años. Es muy distinto al carcinoma folicular con invasión mínima con una supervivencia a los 10 años superior al 90%. La mayoría de los carcinomas foliculares se tratan mediante tiroidectomía total seguida de administración de yodo radiactivo para detectar y extirpar las metástasis. También se administra hormona tiroidea tras la cirugía para suprimir la TSH endógena porque el carcinoma folicular residual puede responder a la estimulación con

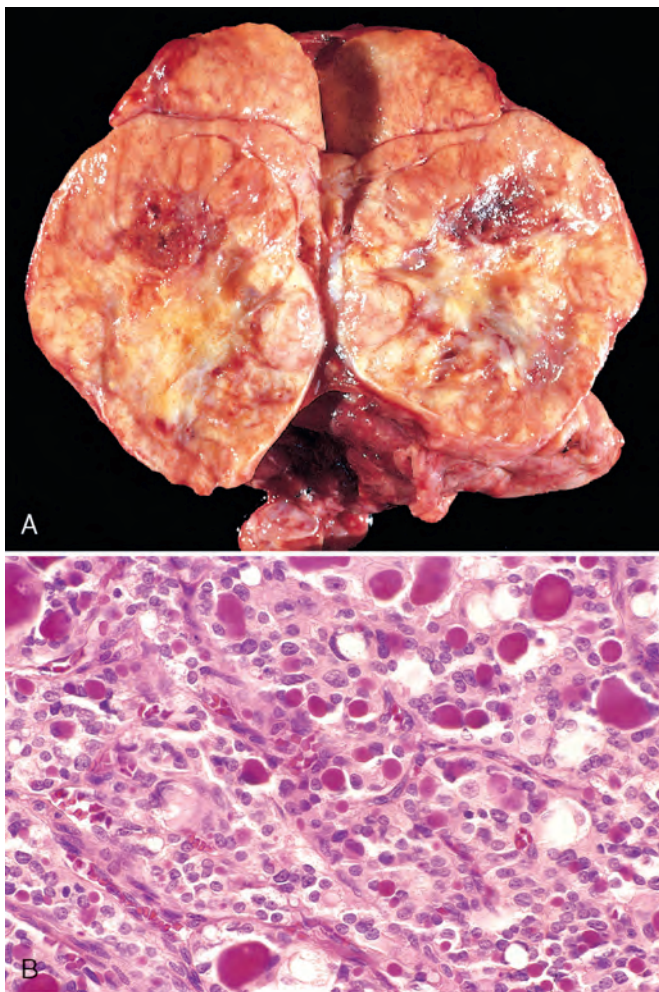


FIGURA 24-20 Carcinoma folicular. **A.** Superficie de corte de un carcinoma folicular con sustitución notable del lóbulo del tiroides. El tumor tiene aspecto marrón claro y contiene pequeños focos de hemorragia. **B.** Algunos espacios glandulares contienen coloide reconocible.

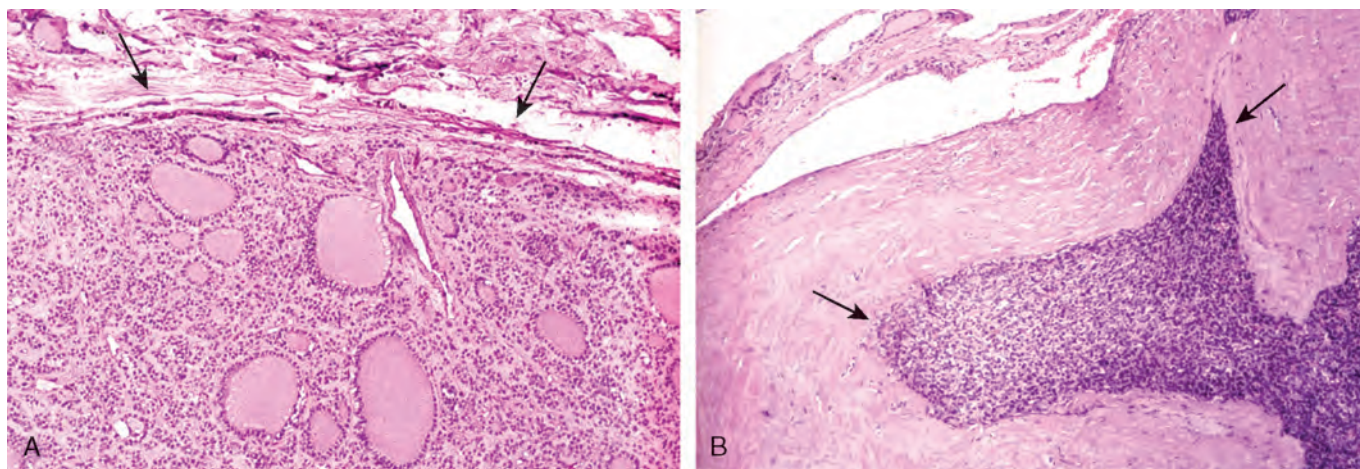


FIGURA 24-21 Integridad capsular en las neoplasias foliculares. En los adenomas (**A**), se observa una cápsula fibrosa habitualmente delgada pero en ocasiones más prominente que rodea de modo circunferencial los folículos neoplásicos y no hay invasión capsular (*flechas*). Suele haber parénquima tiroideo normal comprimido por fuera de la cápsula (*parte superior*). Por el contrario, los carcinomas foliculares provocan invasión capsular (**B**, *flechas*) que puede ser mínima, como en este caso, o generalizada. La presencia de invasión capsular es otro signo de carcinoma folicular.

TSH. Para monitorizar la recidiva tumoral se utiliza la concentración sérica de tiroglobulina porque apenas es detectable en un paciente sin cáncer.

Carcinoma anaplásico (indiferenciado)

Los carcinomas anaplásicos son tumores indiferenciados del epitelio folicular tiroideo que representan menos del 5% de los tumores tiroideos. Son agresivos, con una mortalidad próxima al 100%. Los pacientes con carcinoma anaplásico son mayores que los que tienen otros tipos de cáncer de tiroideo, con una media de edad de 65 años. Aproximadamente un 25% de los pacientes con carcinomas tiroideos anaplásicos tienen antecedente de carcinoma tiroideo bien diferenciado, y otro 25% tienen un tumor bien diferenciado concurrente en la pieza extirpada.

Morfología. A nivel microscópico estas neoplasias están formadas por células muy anaplásicas con morfología variable como: 1) células **gigantes** pleomorfas grandes con algunas células gigantes multinucleadas similares a osteoclastos; 2) células **fusiformes** con aspecto sarcomatoso, y 3) células fusiformes y gigantes **mixtas**. Algunos tumores tienen focos de diferenciación folicular o papilar que indican el origen en un carcinoma más diferenciado. Las células neoplásicas expresan marcadores epiteliales como citoqueratina, pero no suelen presentar marcadores de diferenciación tiroidea como tiroglobulina.

Evolución clínica. Los carcinomas anaplásicos suelen manifestarse como una masa cervical voluminosa que aumenta de tamaño con rapidez. En la mayoría de los pacientes el cáncer ya está extendido más allá de la cápsula tiroidea en las estructuras cervicales o adyacentes o ha metastatizado al pulmón en el momento del diagnóstico. Son frecuentes los síntomas por compresión e invasión

como disnea, disfagia, ronquera y tos. No hay tratamiento efectivo y el cáncer es casi siempre mortal. Aunque las metástasis a distancia son frecuentes, la mayoría de los pacientes mueren en menos de un año por el crecimiento agresivo y el compromiso de estructuras cervicales vitales.

Carcinoma medular

El carcinoma medular de tiroides es una neoplasia *neuroendocrina* derivada de las células parafoliculares o células C del tiroides y supone alrededor del 5% de las neoplasias tiroideas. Los carcinomas medulares secretan *calcitonina* igual que las células C sanas. La concentración de calcitonina es útil para el diagnóstico y el seguimiento postoperatorio. En algunos pacientes las células tumorales elaboran otras hormonas polipeptídicas como serotonina, ACTH y péptido intestinal vasoactivo (VIP). Alrededor del 70% de los tumores son esporádicos y el resto aparecen en el seno de un síndrome MEN 2A o 2B o como tumores familiares sin asociación a un síndrome MEN (carcinoma medular de tiroides familiar o CMTE, v. «Síndromes de neoplasia endocrina múltiple»). Recuerde que *las mutaciones puntuales activadoras en el protooncogén RET* tienen un papel importante en la aparición de carcinomas medulares tanto esporádicos como familiares. Los tumores asociados a MEN tipo 2A o 2B afectan a personas jóvenes y pueden surgir incluso en la primera década de la vida. Por el contrario, los carcinomas medulares familiares son lesiones de la edad adulta con una incidencia máxima en la quinta y sexta décadas.

Morfología. Los carcinomas medulares tiroideos esporádicos son nódulos solitarios (fig. 24-22A). Por el contrario, los **familiares suelen ser múltiples y bilaterales**. Los más grandes tienen a menudo zonas de necrosis y hemorragia, y pueden extenderse a través de la cápsula tiroidea. El tejido tumoral es firme, gris pálido a marrón e infiltrativo. En las lesiones grandes puede haber focos de hemorragia y necrosis.

A nivel microscópico los carcinomas medulares contienen células fusiformes poligonales que pueden formar nidos, trabéculas e incluso folículos. En algunos tumores hay células anaplásicas pequeñas y pueden ser el tipo celular predominante. Los **depósitos amiloides** acelulares, derivados de polipéptidos de calcitonina alterados, están presentes en el estroma adyacente en muchos tumores (fig. 24-22B). La calcitonina se detecta con facilidad dentro del citoplasma de las células tumorales, así como en el amiloide del estroma con técnicas inmunohistoquímicas. Igual que todos los tumores neuroendocrinos, la microscopia electrónica revela números variables de gránulos electrodensos unidos a la membrana en el interior de las células neoplásicas (fig. 24-23). Una de las características peculiares de los cánceres medulares familiares es la presencia de **hiperplasia multicéntrica de células C** en el parénquima tiroideo colindante, un signo

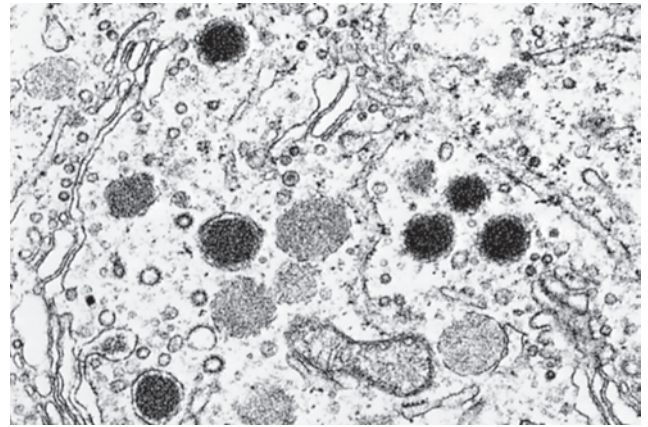


FIGURA 24-23 Microfotografía electrónica de carcinoma medular de tiroides. Estas células contienen gránulos secretorios unidos a la membrana que son los almacenes de calcitonina y otros péptidos.

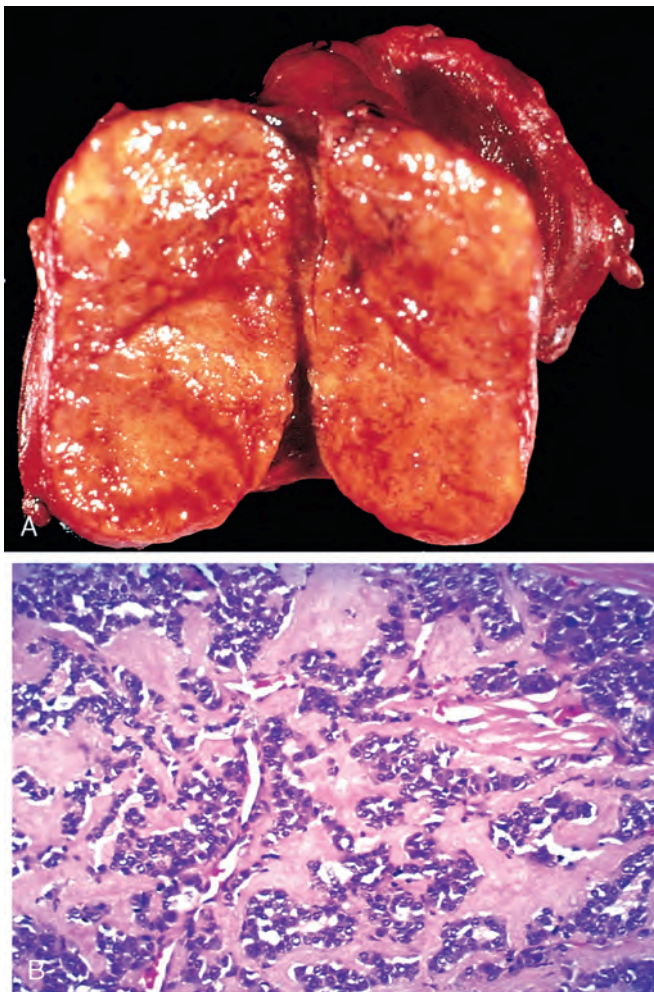


FIGURA 24-22 Carcinoma medular de tiroides. **A.** Estos tumores tienen habitualmente un patrón sólido de crecimiento y no tienen cápsulas de tejido conjuntivo. **B.** La histología demuestra acumulación abundante de amiloide visible aquí como material extracelular homogéneo derivado de las moléculas de calcitonina secretadas por las células neoplásicas. (**A.**, por cortesía del Dr. Joseph Corson, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

que suele estar ausente en las lesiones esporádicas. Aunque no se han confirmado los criterios exactos para definir la hiperplasia de células C, la presencia de múltiples agregados prominentes de células C dispersos en el parénquima deben hacer sospechar un tumor familiar, incluso sin un antecedente explícito. Se cree que los focos de hiperplasia de células C son lesiones precursoras de las que surgen los carcinomas medulares.

Evolución clínica. Los casos *esporádicos* de carcinoma medular llegan al médico más a menudo como una masa en el cuello asociada en ocasiones a síntomas locales, como disfagia o ronquera. Algunas veces las manifestaciones iniciales son las de un síndrome paraneoplásico causado por la secreción de una hormona peptídica (p. ej., diarrea por secreción de VIP o síndrome de Cushing por ACTH). Es destacable la escasa relevancia de la hipocalcemia, a pesar de una concentración elevada de calcitonina. Además de la calcitonina circulante, la secreción de antígeno carcinoembrionario por las células neoplásicas es un biomarcador útil, sobre todo para la evaluación prequirúrgica de la carga tumoral y en los tumores calcitonina-negativos. Los pacientes con *síndromes familiares* pueden llegar al médico por síntomas localizados en el tiroides o como consecuencia de neoplasias endocrinas en otros órganos (p. ej., glándulas suprarrenales o paratiroides). Los carcinomas medulares en el contexto de MEN-2B suelen ser más agresivos y metastatizan con más frecuencia que los esporádicos, MEN-2A o CMTF. Como explicaremos más adelante hay que ofrecer la tiroidectomía profiláctica lo antes posible a todos los familiares MEN-2 asintomáticos con mutaciones en la línea germinal *RET* para protegerles frente a la aparición inevitable de carcinomas medulares, el principal factor de riesgo de un pronóstico desfavorable en estas familias. En ocasiones el único hallazgo histológico en el tiroides extirpado de portadores asintomáticos es la presencia de hiperplasia de células C o de carcinomas «micromedulares» (<1 cm). Recientemente se han sintetizado varios inhibidores de molécula pequeña de la tirosina

cinasa RET promotores que están evaluándose en personas con carcinomas medulares.²⁵

Malformaciones congénitas

El conducto o el quiste tirogloso es la anomalía congénita con repercusión clínica más frecuente del tiroides. Puede quedar un trayecto fistuloso persistente como vestigio de la formación tubular de la glándula tiroides. Partes de este tubo se cierran dejando pequeños segmentos que forman quistes. Estos se manifiestan a cualquier edad y pueden permanecer ocultos hasta la vida adulta. Pueden acumu-

larse secreciones mucosas claras dentro de estos quistes con formación de masas esféricas o de tumefacciones fusiformes que no suelen sobrepasar los 2-3 cm de diámetro. Se localizan en la línea media del cuello por delante de la tráquea. Los segmentos del conducto y los quistes en la zona alta del cuello están tapizados por epitelio escamoso estratificado que es casi idéntico al de la porción posterior de la lengua en la región del agujero ciego. Las anomalías presentes en la región baja del cuello más próximas a la glándula tiroides están tapizadas por epitelio similar al epitelio acinar tiroideo. De modo característico existe un infiltrado linfocítico intenso por debajo del epitelio. Una infección superpuesta puede convertir estas lesiones en abscesos y, con menos frecuencia, originar un cáncer.

GLÁNDULAS PARATIROIDES



Las cuatro glándulas paratiroides están formadas principalmente por *células principales*. Las células principales varían del rosa claro al oscuro mediante tinción con hematoxilina y eosina según su contenido en glucógeno. Son poligonales, tiene un diámetro de 12 μm a 20 μm y tienen núcleos uniformes, redondos y centrales. Además, tienen gránulos de secreción con *hormona paratiroidea* (PTH). En ocasiones estas células tienen un aspecto de *agua clara* debido a los lagos de glucógeno. Existen *células oxífilas* y transicionales en la paratiroides normal, bien aisladas o en pequeños agregados. Son ligeramente más grandes que las células principales, tienen citoplasma acidófilo y están muy juntas a las mitocondrias. Estas células tienen también gránulos de glucógeno, aunque los gránulos de secreción son escasos o ausentes. En la primera y segunda infancia las glándulas paratiroides están formadas casi al completo por láminas sólidas de células principales. La grasa en el estroma aumenta hasta los 25 años de edad y alcanza un máximo de aproximadamente el 30% de la glándula y después se estabiliza.

La actividad de las glándulas paratiroides está controlada por la concentración sanguínea de calcio libre (ionizado) más que por las hormonas tróficas secretadas por el hipotálamo y la hipófisis. En condiciones normales, un descenso de la concentración de calcio libre estimula la síntesis y secreción de PTH. Las funciones metabólicas de la PTH para regular la concentración sérica de calcio pueden resumirse como sigue:

- Aumenta la reabsorción tubular de calcio para mantener el calcio libre.
- Aumenta la conversión de vitamina D en su forma dihidroxiactiva en los riñones.
- Aumenta la excreción urinaria de fosfato y disminuye la concentración sérica de fosfato.
- Potencia la absorción digestiva de calcio.

El efecto neto de estas acciones es un aumento de la concentración de calcio libre que a su vez inhibe aún más la secreción de PTH en un bucle de regulación por retroalimentación clásico.

La *hipercalcemia* es uno de los cambios provocados por una concentración elevada de PTH. Como explicamos en el capítulo 7, la hipercalcemia es también una complicación relativamente frecuente del

cáncer tanto con tumores sólidos, como con los de pulmón, mama, cabeza y cuello y riñón, así como con procesos malignos hematológicos, sobre todo el mieloma múltiple. De hecho, *el cáncer es la causa más frecuente de hipercalcemia con repercusión clínica* mientras que el hiperparatiroidismo primario (v. más adelante) es la causa más frecuente de una elevación asintomática del calcio en sangre (*hipercalcemia incidental*). El pronóstico de los pacientes con hipercalcemia asociada a cáncer es desfavorable por lo general, porque suele indicar un cáncer avanzado. La hipercalcemia por cáncer se debe a un aumento de la resorción ósea con la consiguiente liberación de calcio. La resorción ósea es posible en tumores que no han metastatizado al hueso, así como en tumores con *metástasis osteolíticas*. Esto se debe a que muchos cánceres sólidos secretan una proteína relacionada con la PTH (PTHrP) (v. capítulo 7) que promueve la expresión del activador del receptor del ligando del factor nuclear κB (RANKL) en los osteoblastos. RANKL es un factor de diferenciación del osteoclasto que se une a su receptor, RANK en la superficie de las células progenitoras del osteoclasto y promueve su diferenciación a osteoclasto maduro con capacidad de resorción ósea. La homeostasis del calcio en los huesos se mantiene por la secreción de *osteoprotegerina*, un *receptor decodificador* de RANKL con capacidad de «esparcir» el exceso de ligando para evitar una resorción ósea desequilibrada (v. capítulo 26). La PTHrP inhibe la secreción de osteoprotegerina por los osteoblastos y altera el cociente RANKL/osteoprotegerina a favor de la osteoclastogénesis.²⁶ De este modo, la administración de osteoprotegerina soluble y de anticuerpos monoclonales anti-RANKL son tácticas terapéuticas prometedoras en pacientes con hipercalcemia asociada a cáncer.

De modo similar a otros órganos endocrinos, las anomalías de las glándulas paratiroides pueden causar hipofunción o hiperfunción. Los tumores de las glándulas paratiroides, a diferencia de los tumores tiroideos, suelen hacerse aparentes por una secreción excesiva de PTH más que por un efecto masa.

Hiperparatiroidismo

Existen dos formas principales: *primario* y *secundario*, y otra menos frecuente, *terciario*. La primera representa una producción excesiva espontánea y autónoma de PTH, y las dos últimas son

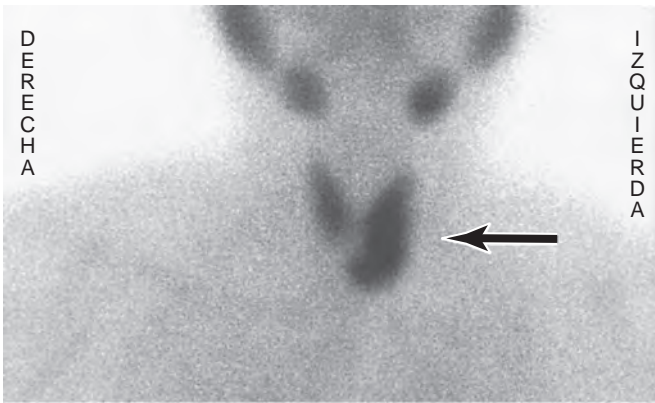


FIGURA 24-24 Los adenomas paratiroides son casi siempre lesiones solitarias. La gammagrafía con tecnecio-99m-sestamibi muestra una zona de aumento de captación que corresponde a la glándula paratiroides inferior izquierda (flecha). Este paciente tenía un adenoma paratiroides. La gammagrafía preoperatoria es útil para localizar y distinguir los adenomas de la hiperplasia paratiroides con aumento de captación en más de una glándula.

fenómenos secundarios en personas con insuficiencia renal crónica.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

El hiperparatiroidismo primario es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes y una causa importante de *hipercalcemia*. La frecuencia de las distintas lesiones paratiroides que producen hiperfunción es:

- Adenoma: 85-95%
- Hiperplasia primaria (difusa o nodular): 55-10%
- Carcinoma paratiroides: ~1%

El hiperparatiroidismo primario es por lo general una enfermedad del adulto más frecuente en la mujer que en el hombre con una proporción de casi 4:1. La incidencia anual es de 25 casos por 100.000 habitantes en EE. UU. y en Europa. Hasta el 80% de los pacientes con este trastorno son diagnosticados en el ámbito extrahospitalario cuando se descubre accidentalmente una *hipercalcemia* en un análisis de los electrolitos séricos. La mayoría de los pacientes son mayores de 50 años.

La causa más frecuente de hiperparatiroidismo primario es un *adenoma paratiroides solitario esporádico (no familiar)* (fig. 24-24). Aunque los síndromes familiares son la segunda causa a gran distancia, han permitido hacer descubrimientos importantes sobre la patogenia del hiperparatiroidismo primario. Los síndromes genéticos asociados a *hiperparatiroidismo primario familiar* son:

- *Neoplasia endocrina múltiple-1 (MEN-1)*: el gen *MEN-1* en el cromosoma 11q13 es un gen supresor tumoral desactivado en distintas lesiones paratiroides asociadas a MEN-1 como adenomas e hiperplasia. Además de en los casos familiares, se han detectado mutaciones *MEN1* en tumores paratiroides esporádicos. El síndrome MEN-1 se expone con detalle más adelante.
- *Neoplasia endocrina múltiple-2 (MEN-2)*: el síndrome MEN-2 está causado por mutaciones activadoras en el receptor de tirosina cinasa, *RET*, en el cromosoma 10q. El hiperparatiroidismo pri-

mario es un componente del MEN-2A que se expone con detalle más adelante. No se han detectado mutaciones *RET* en las lesiones paratiroides esporádicas fuera del contexto de MEN-2.

- La *hipercalcemia hipocalciúrica familiar* es un trastorno autosómico dominante caracterizado por hiperfunción paratiroides por descenso de la sensibilidad al calcio extracelular. Las mutaciones inactivadoras del gen del receptor sensible al calcio (*CASR*) en el cromosoma 3q son la causa principal de este trastorno.²⁷ No se han detectado mutaciones *CASR* en los tumores paratiroides esporádicos.

La mayoría, si no todos, los *adenomas paratiroides esporádicos* son monoclonales, lo que indica que son verdaderas neoplasias. La hiperplasia paratiroides esporádica también es monoclonal en muchos pacientes, sobre todo cuando se asocia a un estímulo persistente del crecimiento paratiroides (hiperparatiroidismo secundario o terciario resistente, véase más adelante). En los adenomas esporádicos hay dos defectos moleculares con un papel confirmado en la patogenia:

- *Inversiones del gen de ciclina D1*. La ciclina D1 es un regulador principal del ciclo celular. Una inversión pericentromérica en el cromosoma 11 produce una recolocación del gen *ciclina D1* (normalmente en 11q) de modo que queda adyacente a la región del extremo 5' del gen *PTH* (en 11p). Como consecuencia de estos cambios, un elemento regulador de la secuencia del gen *PTH* del extremo 5' dirige la expresión excesiva de la proteína ciclina D1 forzando a la célula a proliferar. Entre el 10 y el 20% de los adenomas tienen este defecto genético clonal. Además, la ciclina D1 está sobreexpresada en aproximadamente el 40% de los adenomas paratiroides, lo que indica que otros mecanismos distintos de la inversión del gen *ciclina D1* pueden provocar su activación.
- *Mutaciones MEN-1*. Aproximadamente del 20 al 30% de los tumores paratiroides no asociados a síndrome MEN-1 tienen mutaciones en ambas copias del gen *MEN-1*. El espectro de mutaciones *MEN1* en los tumores esporádicos es casi idéntico al de los adenomas paratiroides familiares.

Morfología. Los cambios morfológicos observados en el hiperparatiroidismo primario comprenden los presentes en las glándulas paratiroides y los de otros órganos afectados por una concentración elevada de PTH y calcio. Los **adenomas** paratiroides son casi siempre solitarios y, al igual que las glándulas paratiroides normales, pueden estar muy próximos a la glándula tiroides o en una zona ectópica (p. ej., mediastino). El adenoma paratiroides típico pesa entre 0,5 y 5 g, es un nódulo oscuro a rojo-marrón, blando, circunscrito y está cubierto por una cápsula delicada. A diferencia de la hiperplasia primaria, las glándulas no afectadas por el adenoma suelen tener un tamaño normal o son algo más pequeñas por la inhibición retrógrada por la concentración elevada de calcio sérico. A nivel microscópico los adenomas paratiroides están formados principalmente por células principales poligonales bastante uniformes con núcleos centrales pequeños (fig. 24-25). Existen al menos algunos nidos de células oxífilas más grandes y en pocos casos todo el adenoma está formado por este tipo de célula (**adenomas oxífilos**). Pueden parecerse a los tumores de

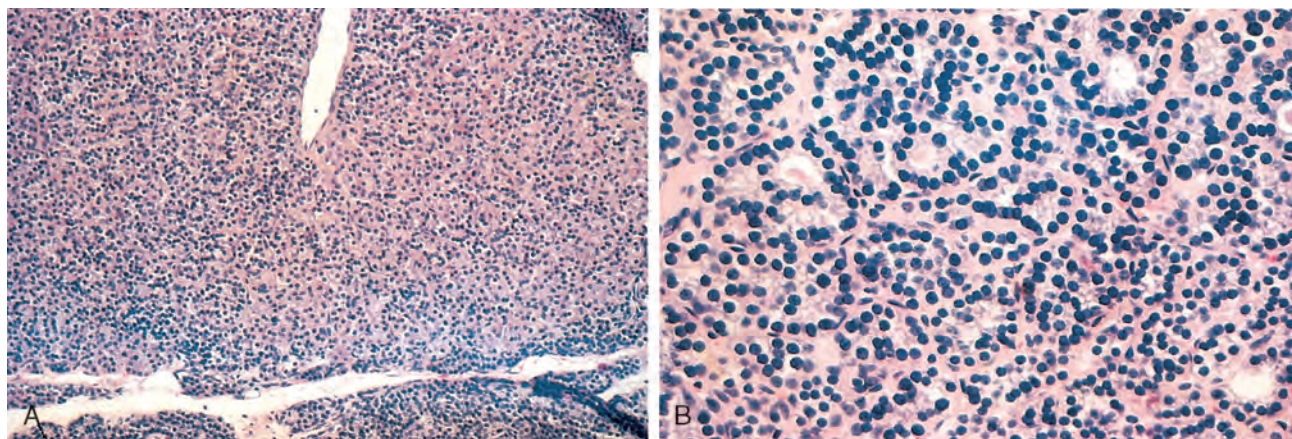


FIGURA 24-25 Adenoma paratiroides. **A.** Adenoma paratiroides de célula principal solitario (microfotografía de bajo aumento) claramente delimitado de la glándula residual. **B.** Detalle con más aumento del adenoma paratiroides de células principales. Existe una ligera variación del tamaño nuclear, pero sin anaplasia y cierta tendencia a la formación folicular.

célula de Hürthle del tiroides. En el borde del adenoma es visible a menudo un reborde de tejido paratiroides no neoplásico comprimido, separado habitualmente por una cápsula fibrosa. Las formas mitóticas son infrecuentes, aunque puede haber núcleos anómalos y pleomorfos incluso en los adenomas (la denominada **atipia endocrina**), pero no es un criterio de malignidad. A diferencia de lo que sucede en el parénquima paratiroides normal, el tejido adiposo es poco visible.

La **hiperplasia primaria** puede ser esporádica o un componente del síndrome MEN. Aunque suelen estar afectadas las cuatro glándulas con frecuencia existe una asimetría con conservación aparente de una o dos glándulas, lo que hace difícil distinguir entre adenoma e hiperplasia. El peso conjunto de las cuatro glándulas no suele sobrepasar 1 g y a menudo es menor. A nivel microscópico el patrón más frecuente es la hiperplasia de células principales difusa o multinodular. Con menos frecuencia hay abundantes células claras («hiperplasia de células claras»). En muchos pacientes hay islotes de células oxífilas y bandas fibrosas tenues que rodean los nódulos. Igual que en los adenomas, la grasa del estroma es escasa en los focos de hiperplasia.

Los **carcinomas paratiroides** pueden ser lesiones circunscritas difíciles de distinguir de los adenomas o pueden ser neoplasias claramente invasivas. Estos tumores aumentan de tamaño una glándula paratiroides y están formados por masas irregulares blanco-grisáceas que en ocasiones superan los 10 g de peso. Las células suelen ser uniformes y se parecen a las células paratiroides normales. Tiene una disposición nodular o trabecular con una cápsula fibrosa densa que engloba la masa. Existe coincidencia general en que el **diagnóstico de carcinoma basado en los detalles citológicos no es fiable y los únicos criterios fiables son la invasión de tejidos vecinos y las metástasis**. Un tercio de los pacientes sufren recidiva local y otro tercio diseminación a distancia.

Los **cambios morfológicos en otros órganos** que merecen atención especial son las lesiones óseas y renales. Los **cambios óseos** consisten en aumento del número de

osteoclastos que erosionan la matriz ósea y movilizan sales de calcio, sobre todo en las metáfisis de los huesos tubulares largos. La resorción ósea se acompaña de aumento de la actividad osteoclástica y formación de trabéculas de hueso nuevo. En muchos pacientes el hueso resultante contiene trabéculas finas y separadas que recuerdan a las de la osteoporosis. En los casos más graves la cortical se adelgaza mucho y la médula ósea contiene una cantidad elevada de tejido fibroso acompañado de focos de hemorragia y formación de quistes (**osteitis fibrosa quística**) (v. capítulo 26). Los agregados de osteoclastos, células gigantes reactivas y restos hemorrágicos forman en ocasiones masas que pueden confundirse con neoplasias (**tumores pardos** del hiperparatiroidismo). La hipercalcemia provocada por PTH favorece la formación de **cálculos urinarios** (nefrolitiasis), así como la calcificación del intersticio y de los túbulos renales (nefrocalcinosis). También puede haber calcificación metastásica secundaria a hipercalcemia en otros órganos, como en el estómago, pulmones, miocardio y vasos sanguíneos.

Evolución clínica. El hiperparatiroidismo primario puede ser: 1) asintomático e identificado en un análisis bioquímico rutinario, o 2) asociado a las manifestaciones clínicas clásicas del hiperparatiroidismo primario.

Hiperparatiroidismo asintomático. El hiperparatiroidismo asintomático se detecta antes a menudo porque la concentración de calcio sérico se determina de rutina en muchos pacientes a los que se hacen análisis de sangre. Por tanto, muchas de las manifestaciones clásicas como las relacionadas con las alteraciones óseas y renales son infrecuentes hoy en día en la práctica clínica. El hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia *asintomática* y la manifestación más frecuente del hiperparatiroidismo primario es la hipercalcemia. Entre otras causas menos frecuentes de hipercalcemia (tabla 24-5) destaca el cáncer como la causa más frecuente de hipercalcemia con *repercusión clínica* en el adulto y debe descartarse mediante pruebas clínicas y de laboratorio apropiadas en pacientes con sospecha de hiperparatiroidismo. *En personas con hiperparatiroidismo primario la concentración sérica de PTH*

TABLA 24-5 Causas de hipercalcemia

[PTH] alta	[PTH] baja
Hiperparatiroidismo Primario (adenoma > hiperplasia)* Secundario† Terciario† Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Hipercalcemia del cáncer* Intoxicación por vitamina D Inmovilización Diuréticos tiacídicos Enfermedad granulomatosa (sarcoidosis)

[PTH], concentración de hormona paratiroidea.

*El hiperparatiroidismo primario es la causa más frecuente de hipercalcemia global. El cáncer es la causa más frecuente de hipercalcemia *sintomática*. El hiperparatiroidismo primario y el cáncer representan casi el 90% de los casos de hipercalcemia.

†El hiperparatiroidismo secundario y terciario se asocian con más frecuencia a insuficiencia renal progresiva.

es desproporcionadamente alta para la concentración sérica de calcio mientras que en la hipercalcemia por enfermedades no paratiroides la concentración de PTH es baja o indetectable (v. tabla 24-5). En personas con hipercalcemia por secreción de PTHrP por ciertos tumores no paratiroides, el inmunoanálisis para determinación de PTH y PTHrP permite distinguir entre ambas moléculas. Otras alteraciones de laboratorio por el exceso de PTH son hipofosfatemia y aumento de la excreción urinaria de calcio y fósforo. La nefropatía secundaria puede causar retención de fosfato con normalización del fosfato sérico.

Hiperparatiroidismo primario sintomático. Los signos y síntomas del hiperparatiroidismo reflejan los efectos combinados del aumento de secreción de PTH y de la hipercalcemia. El hiperparatiroidismo primario se asocia a «huesos dolorosos, cálculos renales, molestias abdominales y alteraciones psíquicas». La constelación de síntomas comprende:

- Enfermedad ósea y dolor óseo secundarios a fracturas de los huesos debilitados por osteoporosis u osteítis fibrosa quística.
- Nefrolitiasis (cálculos renales) en el 20% de los pacientes con diagnóstico nuevo, con dolor y uropatía obstructiva. La insuficiencia renal crónica y las anomalías de la función renal provocan poliuria y polidipsia secundaria.
- Trastornos digestivos como estreñimiento, náusea, úlcera péptica, pancreatitis y cálculos biliares.
- Alteraciones del sistema nervioso central como depresión, obnubilación e incluso convulsiones.
- Anomalías neuromusculares como debilidad y cansancio.
- Manifestaciones cardíacas como calcificación de las válvulas aórtica o mitral (o ambas).

Las anomalías relacionadas más directamente con el hiperparatiroidismo son la nefrolitiasis y la enfermedad ósea, mientras que las atribuibles a la hipercalcemia son cansancio, debilidad y estreñimiento. Se desconoce la patogenia de muchas de las demás manifestaciones de esta enfermedad.

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

El hiperparatiroidismo secundario está causado por cualquier trastorno que produzca hipocalcemia crónica, lo que a su vez provoca una hiperactividad compensadora de las glándulas paratiroides. La insuficiencia renal es con diferencia la primera causa de hi-

perparatiroidismo secundario aunque hay otras, como el consumo dietético inadecuado de calcio, la esteatorrea y la deficiencia de vitamina D. Los mecanismos por los que la insuficiencia renal crónica produce hiperparatiroidismo secundario son complejos y no bien conocidos. La insuficiencia renal crónica se asocia a una disminución de la excreción de fósforo que causa hiperfosfatemia. La concentración elevada de fosfato reduce de modo directo la concentración sérica de calcio y estimula la actividad de la glándula paratiroides. Además, la pérdida de parénquima renal disminuye la disponibilidad de α -1-hidroxilasa necesaria para la síntesis de la forma activa de la vitamina que a su vez disminuye la absorción intestinal de calcio (v. capítulo 9). Dado que la vitamina D tiene efectos supresores en el crecimiento paratiroideo y en la secreción de PTH, su deficiencia relativa favorece el hiperparatiroidismo en la insuficiencia renal.

Morfología. Las glándulas paratiroides son hiperplásicas en el hiperparatiroidismo secundario.

Igual que en el hiperparatiroidismo primario el grado de aumento de tamaño glandular no es necesariamente proporcional. A nivel microscópico las glándulas hiperplásicas contienen más células principales o células con citoplasma claro más abundante (denominadas células claras) con una distribución difusa o multinodular. Hay menos grasa. También puede haber **cambios óseos** similares a los del hiperparatiroidismo primario. Puede haber **calcificación metastática** en muchos tejidos como pulmones, corazón, estómago y vasos sanguíneos.

Evolución clínica. En las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo secundario predominan los síntomas de la insuficiencia renal crónica. Las anomalías óseas (*osteodistrofia renal*) y otros cambios asociados al exceso de PTH son, en general, menos pronunciados que en el hiperparatiroidismo primario. La calcificación vascular asociada al hiperparatiroidismo secundario puede provocar en ocasiones un daño isquémico sustancial en la piel u otros órganos, un proceso denominado *calcifilaxia*. Los pacientes con hiperparatiroidismo secundario a menudo responden bien a los suplementos dietéticos de vitamina D, así como a los quelantes del fósforo para reducir la hiperfosfatemia prevalente.

En una minoría de los pacientes, la actividad paratiroidea puede ser autónoma y excesiva con aparición de hipercalcemia, un proceso que en ocasiones se denomina *hiperparatiroidismo terciario*. Puede ser necesaria la paratiroidectomía para controlar el hiperparatiroidismo en estos pacientes.

Hipoparatiroidismo

El hipoparatiroidismo es bastante menos frecuente que el hiperparatiroidismo. El hipoparatiroidismo adquirido es casi siempre una consecuencia inadvertida de la cirugía. Además, hay varias causas genéticas de hipoparatiroidismo:

- El *hipoparatiroidismo provocado por cirugía* se desarrolla tras la extirpación inadvertida de todas las glándulas paratiroides durante una tiroidectomía, resección de las glándulas paratiroides por confundirlas con ganglios linfáticos durante una disección

cervical radical por cáncer o extracción de una proporción excesiva de tejido paratiroideo en el tratamiento del hiperparatiroidismo terciario.

- El *hipoparatiroidismo autoinmunitario* se asocia a menudo a candidiasis mucocutánea crónica e insuficiencia suprarrenal primaria en un síndrome denominando síndrome poliendocrino autoinmunitario tipo 1 (APS1) causado por mutaciones en el gen *regulador autoinmunitario (AIRE)*. Este síndrome aparece en la infancia habitualmente con el inicio de candidiasis, seguida varios años después de insuficiencia suprarrenal en la adolescencia. El APS1 se explica con más detalle en «Glándulas suprarrenales».
- El *hipoparatiroidismo autosómico dominante* está causado por mutaciones que potencian la función en el gen del *receptor sensible al calcio (CASR)*. Una actividad CASR inapropiada por una sensibilidad anormal al calcio suprime la PTH y produce *hipocalcemia e hipercalcúria*.
- El *hipoparatiroidismo aislado familiar* es un trastorno infrecuente con herencia autosómica recesiva o dominante. La forma dominante está causada por una mutación en el gen que codifica el péptido precursor de la PTH, lo que altera el procesamiento hacia la hormona madura. La forma recesiva está causada por mutaciones que frenan la función en el gen del factor de transcripción *ausente en las células gliales-2 (GCM2)* esencial para el desarrollo de las paratiroides.
- La *ausencia congénita* de las glándulas paratiroides puede asociarse a otras malformaciones como aplasia del timo y defectos cardiovasculares o puede ser un elemento del síndrome de delección 22q11.²⁸ Como explicamos en el capítulo 5, cuando se asocia a defectos tímicos se denomina síndrome de DiGeorge.

Las manifestaciones clínicas principales del hipoparatiroidismo están relacionadas con el grado y la duración de la hipocalcemia.

- El rasgo característico de la hipocalcemia es la *tetania*, caracterizada por *irritabilidad neuromuscular* causada por una disminución de la concentración de calcio iónico sérico. Los síntomas van desde las parestesias periorales (hormigueo) o de la región distal de las extremidades con espasmo carpopedio, al laringoespasma potencialmente mortal y las convulsiones generalizadas. Los hallazgos clásicos en la exploración física son el *signo de Chvostek* y el *signo de Trousseau*. El signo de Chvostek se provoca

en la enfermedad subclínica golpeando el trayecto del nervio facial, lo que provoca contracciones de los músculos del ojo, boca o nariz. El signo de Trousseau se refiere a los espasmos carpiianos producidos por oclusión de la circulación del antebrazo y mano con un manguito de presión arterial durante varios minutos.

- Los *cambios del estado mental* consisten en inestabilidad emocional, ansiedad y depresión, estado confusional, alucinaciones y psicosis manifiesta.
- Las *manifestaciones intracraneales* consisten en calcificaciones de los ganglios basales, trastornos del movimiento tipo Parkinson e hipertensión intracraneal con papiledema. La asociación paradójica de hipocalcemia y calcificaciones puede estar causada por un aumento de la concentración de fósforo que produce depósitos de calcio locales.
- La *enfermedad ocular* produce una calcificación del cristalino con formación de cataratas.
- Entre las *manifestaciones cardiovasculares* destaca un defecto de conducción con prolongación característica del intervalo QT en el electrocardiograma.
- Las *anomalías dentales* aparecen en presencia de hipocalcemia durante el desarrollo inicial. Estos hallazgos son muy característicos del hipoparatiroidismo y comprenden hipoplasia dental, fallos de erupción, defectos en la formación del esmalte y de la raíz y caries dentales.

Seudohipoparatiroidismo

En este trastorno el hipoparatiroidismo está causado por una resistencia de los órganos diana a las acciones de la PTH. De hecho, la concentración sérica de PTH es normal o alta. En una forma de pseudohipoparatiroidismo hay resistencia multihormonal de los órganos diana a la TSH y a la FSH/LH además de a la PTH. Todas estas hormonas emplean segundos mensajeros activados por proteína G y el trastorno se debe a defectos genéticos en esta vía. La resistencia a la PTH es la manifestación clínica más llamativa con hipocalcemia, hiperfosfatemia y elevación de la PTH circulante. La resistencia a la PTH suele ser leve, mientras que la resistencia a la FSH/LH se manifiesta por hipogonadismo hipogonadotrópico en las mujeres.

PÁNCREAS ENDOCRINO



El páncreas endocrino tiene alrededor de un millón de agregados de células, los *islotos de Langerhans*, que contienen cuatro tipos principales y dos secundarios de células. Los cuatro tipos principales son células β , α , δ y PP (polipéptido pancreático). Se distinguen por las características ultraestructurales de sus gránulos y por su contenido hormonal (fig. 24-26). La célula β produce insulina como se explica en la exposición de la diabetes. Los gránulos intracelulares que contienen insulina tienen una matriz cristalina rectangular rodeada por un halo. La célula α secreta glucagón que produce hiperglucemia por su actividad glucogenolítica en el hígado. Los gránulos de las células α son redondos con membranas en estrecha

aposición y un centro denso. Las células δ contienen somatostatina que suprime la liberación de insulina y de glucagón y contienen gránulos grandes y pálidos con membranas en estrecha aposición. Las células PP contienen un polipéptido pancreático exclusivo con diversas acciones digestivas como estimular la secreción de enzimas gástricas e intestinales e inhibir la motilidad intestinal. Estas células tienen gránulos oscuros pequeños y no sólo están presentes en islotos, sino que también están dispersas en el páncreas exocrino. Los dos tipos celulares secundarios son las células D1 y las células enterocromafines. Las células D1 sintetizan polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), una hormona que produce glucogenólisis e hiperglu-

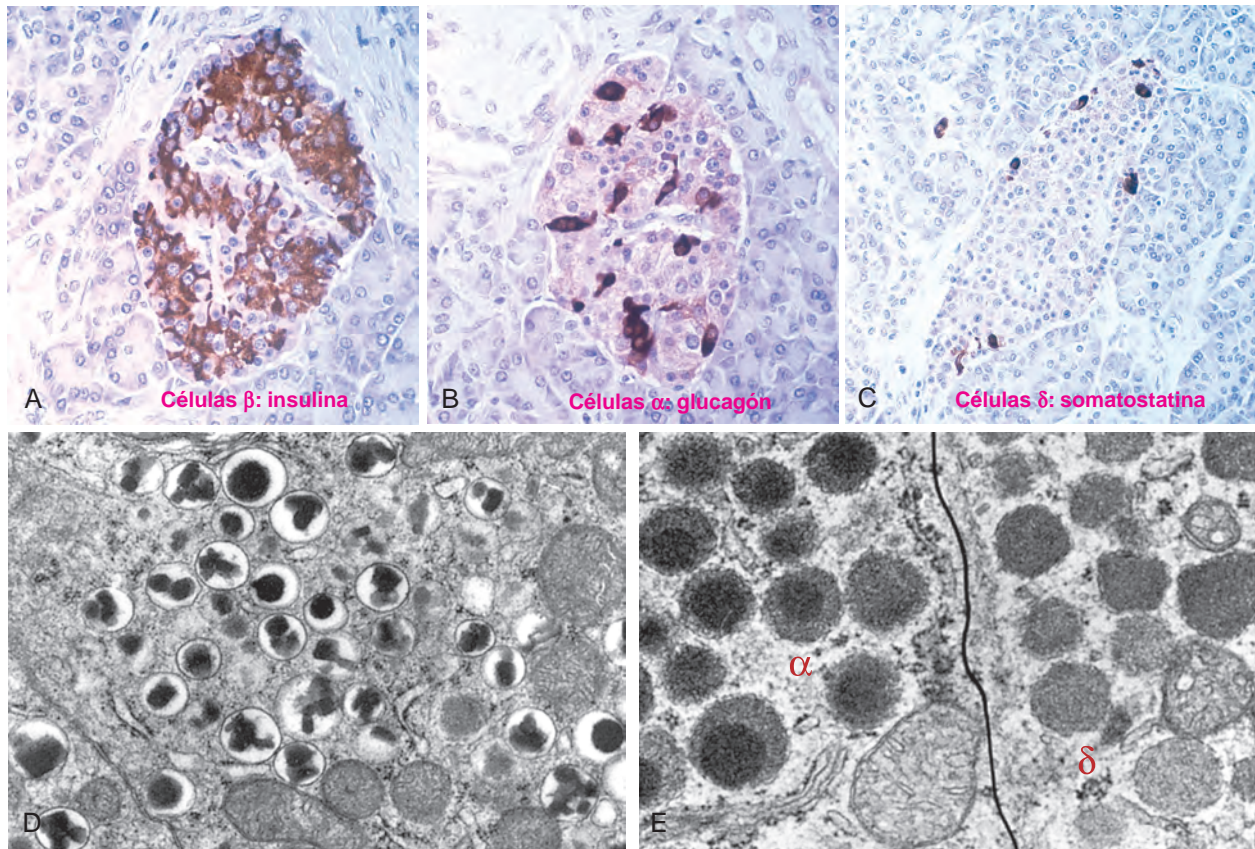


FIGURA 24-26 Producción de hormonas en las células de los islotes pancreáticos. La tinción con inmunoperoxidasa muestra un producto reactivo oscuro para insulina en las células β (A), glucagón en las células α (B) y somatostatina en las células δ (C). D. Microfotografía electrónica de una célula β con los gránulos rodeados por membrana característicos, cada uno con un núcleo denso a menudo rectangular y un halo definido. E. Parte de las células α (izquierda) y δ (derecha), que también tienen gránulos, pero con membranas dispuestas de forma agregada. El gránulo de la célula α tiene un centro denso redondo. (Las microfotografías electrónicas son cortesía del Dr. Arthur Like, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA.)

cemia, aunque también estimula la secreción de fluidos digestivo y produce diarrea secretora. Las células enterocromafines sintetizan serotonina y son el origen de los tumores pancreáticos que causan el síndrome carcinoide (v. capítulo 19).

A continuación abordamos los dos trastornos principales de las células de los islotes: diabetes mellitus y tumores endocrinos pancreáticos.

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus no es una enfermedad única sino un grupo de trastornos metabólicos que comparten la característica común de la hiperglucemia. La hiperglucemia en la diabetes se debe a defectos en la secreción de la insulina, acción de la insulina o ambas. La hiperglucemia crónica y la alteración metabólica asociada pueden asociarse a daño secundario en múltiples sistemas de órganos como riñones, ojos, nervios y vasos sanguíneos. Según la American Diabetes Association, la diabetes afecta a más de 20 millones de niños y adultos estadounidenses (un 7% de la población), de los que casi un tercio no saben que tienen hiperglucemia. Cada año se diagnostican aproximadamente 1,5 millones de casos nuevos en EE. UU. Y la diabetes es la causa principal de insuficiencia renal crónica, ceguera del adulto y amputación no traumática de la extremidad inferior. Casi 54 millones de adultos de este país tienen «prediabetes»,

definida como una elevación de la glucemia que no alcanza el criterio aceptado para un diagnóstico definitivo de diabetes (v. más adelante). Las personas con prediabetes tienen riesgo elevado de desarrollar una diabetes establecida. En comparación con los blancos no hispanos, los americanos nativos, afroamericanos y los hispanos tienen 1,5 a 2 veces más probabilidad de sufrir diabetes a lo largo de su vida. El número total de personas con diabetes en todo el mundo era de 151 millones a 171 millones al cambiar de siglo y es previsible que aumente a 366 millones hacia 2030. La prevalencia de diabetes está aumentando bruscamente en el mundo industrializado conforme las personas adoptan un estilo de vida sedentario e India y China son los principales responsables de la carga mundial de diabetes.

DIAGNÓSTICO

La glucemia se mantiene normalmente en un rango muy estrecho, por lo general entre 70 y 120 mg/dl. El diagnóstico de diabetes se basa en una elevación de la glucemia con alguno de estos tres criterios:

1. Una glucemia al azar >200 mg/dl con signos y síntomas clásicos (explicado más adelante)
2. Una glucemia en ayunas >126 mg/dl en más de una ocasión
3. Una prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) anormal con una glucemia >200 mg/dl 2 h después de administrar una cantidad fija de hidratos de carbono

La glucemia evoluciona de modo continuo. Las personas con una glucemia en ayunas <100 mg/dl o <140 mg/dl tras una PTGO son euglucémicas. Sin embargo, aquellas con una glucemia en ayunas >100 mg/dl pero <126 mg/dl o >140 mg/dl pero <200 mg/dl en la PTGO tienen intolerancia a la glucosa o «prediabetes». Las personas prediabéticas tienen un riesgo considerable de diabetes establecida con el paso del tiempo ya que entre un 5 y un 10% evolucionan a diabetes mellitus por año. Además, los prediabéticos tienen riesgo de enfermedad cardiovascular por el metabolismo anormal de los hidratos de carbono, así como por la coexistencia de otros factores de riesgo como una concentración baja de lipoproteína de baja densidad, hipertrigliceridemia y aumento del inhibidor del activador tisular del plasminógeno-1 (PAI-1) (v. capítulo 11).

CLASIFICACIÓN

Aunque todas las formas de diabetes mellitus comparten la hiperglucemia como característica común, las anomalías implicadas en la aparición de la hiperglucemia son diversas. Los esquemas previos de clasificación de la enfermedad estaban basados en la edad de inicio o en el tipo de tratamiento. Por el contrario, la clasificación etiológica refleja los avances en el conocimiento de la patogenia de cada variante (tabla 24-6). *La gran mayoría de los casos de diabetes corresponden a dos clases principales:*

La *diabetes de tipo 1* es una enfermedad autoinmunitaria caracterizada por destrucción de la célula β pancreática y por una deficiencia absoluta de insulina. Supone alrededor del 5-10% de todos los casos y es el subtipo más frecuente en los pacientes menores de 20 años.

La *diabetes de tipo 2* está causada por una combinación de resistencia periférica a la acción de la insulina y de respuesta secretora inadecuada por las células β pancreáticas («deficiencia relativa de insulina»). Aproximadamente del 90 al 95% de los pacientes diabéticos sufren una diabetes de tipo 2 y la inmensa mayoría de estas personas tienen sobrepeso. Aunque clásicamente se considera de «inicio en el adulto», la prevalencia de diabetes de tipo 2 en niños y adolescentes está aumentando a un ritmo alarmante.²⁹

Existen diversas causas monogénicas y secundarias para los casos restantes que explicamos más adelante. Conviene destacar que los tipos principales de diabetes tienen mecanismos fisiopatológicos diferentes aunque *las complicaciones a largo plazo en riñones, ojos, nervios y vasos sanguíneos son similares igual que las causas principales de morbilidad y mortalidad*. Exponemos por separado la patogenia de los dos tipos principales, aunque antes revisaremos brevemente la secreción normal de insulina y el mecanismo de señalización de la insulina porque son esenciales para comprender la patogenia de la diabetes.

HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

La homeostasis normal de la glucosa está regulada de modo intenso por tres procesos interrelacionados: producción hepática de glucosa, captación y utilización de glucosa por los tejidos periféricos sobre todo por el músculo estriado, y acciones de la insulina y de las hormonas antagonistas como glucagón en la captación y el metabolismo de la glucosa.

La insulina y el glucagón tienen efectos reguladores opuestos en la homeostasis de la glucosa. Durante el ayuno una concentración baja de insulina y alta de glucagón facilitan la gluconeogenia y la glucogenólisis (degradación del glucógeno) hepáticas y disminuyen

TABLA 24-6 Clasificación de la diabetes mellitus

1. Diabetes de tipo 1 (destrucción de célula β que habitualmente provoca una deficiencia absoluta de insulina)

Mediada por inmunidad
Idiopática

2. Diabetes de tipo 2 (combinación de resistencia a la insulina y disfunción de célula β)

3. Defectos genéticos de la función de la célula β

Diabetes de la madurez en el joven (MODY) causada por mutaciones en:

Factor nuclear del hepatocito 4 α (HFN4A), MODY1

Glucocinasa (GCK), MODY2

Factor nuclear del hepatocito 1 α (HFN1A), MODY3

Homeosecuencia pancreática y duodenal 1 (PDX1), MODY4

Factor nuclear del hepatocito 1 β (HFN1B), MODY5

Factor de diferenciación neurogénica 1 (NEUROD1), MODY6

Diabetes neonatal (mutaciones activadoras en KCNJ11 y ABCC8 que codifican Kir6.2 y SUR1 respectivamente)

Diabetes y sordera heredadas de la madre (MIDD) por mutaciones del ADN mitocondrial (m.3243A→G)

Defectos en la conversión de proinsulina

Mutaciones en gen de insulina

4. Defectos genéticos en la acción de la insulina

Resistencia a insulina tipo A

Diabetes lipoatrófica, incluyendo mutaciones en PPARG

5. Defectos pancreáticos exocrinos

Pancreatitis crónica

Pancreatectomía/traumatismo

Neoplasia

Fibrosis quística

Hemocromatosis

Pancreatopatía fibrocalculosa

6. Endocrinopatías

Acromegalia

Síndrome de Cushing

Hipertiroidismo

Feocromocitoma

Glucagonoma

7. Infecciones

Citomegalovirus

Virus Coxsackie B

Rubéola congénita

8. Fármacos

Gucocorticoides

Hormona tiroidea

Interferón α

Inhibidores de proteasa

Agonistas β -adrenérgicos

Tiacidas

Ácido nicotínico

Fenitoína

Vacor

9. Síndromes genéticos asociados a diabetes

Síndrome de Down

Síndrome de Klinefelter

Síndrome de Turner

Síndrome de Prader-Willi

10. Diabetes mellitus gestacional

American Diabetes Association: Position statement from the American Diabetes Association on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 31 (Suppl. 1):S55-S60, 2008.

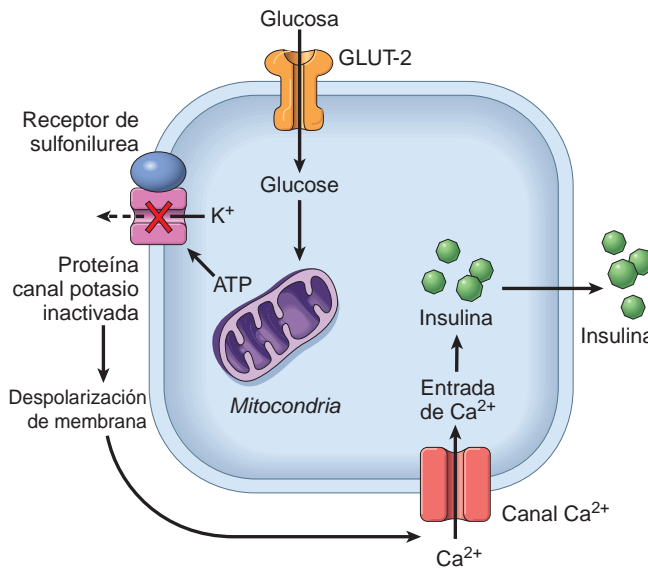


FIGURA 24-27 Síntesis y secreción de insulina. El transporte intracelular de glucosa está mediado por GLUT-2, un transportador de glucosa independiente de insulina en las células β . La glucosa sufre metabolismo oxidativo en la célula β para generar ATP. El ATP inhibe un receptor del canal K^+ rectificador de entrada en la superficie de la célula β . El propio receptor es un complejo dimérico del receptor de sulfonilurea (SUR1) y de una proteína del canal K^+ (Kir6.2). La inhibición de este receptor provoca despolarización de la membrana, entrada de iones Ca^{2+} y liberación de insulina almacenada por las células β . Las sulfonilureas son fármacos antidiabéticos orales que se unen a la proteína receptor SUR1.

la síntesis de glucógeno evitando así la hipoglucemia. Por tanto, la glucosa plasmática en ayunas está determinada principalmente por la secreción hepática de glucosa. Después de comer, la concentración de insulina sube y la de glucagón baja en respuesta a la carga de glucosa. La insulina promueve la captación y utilización de la glucosa por los tejidos (explicado más adelante). El músculo estriado es el órgano principal sensible a la insulina para el uso posprandial de la glucosa y es esencial para evitar la hiperglucemia y mantener la homeostasis de la glucosa.

Regulación de la liberación de insulina

El gen de insulina está expresado en las células β de los islotes pancreáticos (v. fig. 24-26). La preproinsulina es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso a partir del ARNm de insulina y liberada en el aparato de Golgi. Allí una serie de pasos de descomposición proteolítica generan insulina madura y un péptido de separación, *péptido C*. Tanto la insulina como el péptido C se almacenan en gránulos secretorios y son secretados en cantidades equimolares tras un estímulo fisiológico. Por tanto, la concentración de péptido C sirve como marcador indirecto de la función de la célula β , disminuyendo con la pérdida de masa de célula β en la diabetes de tipo 1 o aumentando en la hiperinsulinemia asociada a resistencia a la insulina.

El estímulo principal para la síntesis y liberación de insulina es la propia glucosa.³⁰ Un incremento de la glucemia provoca la captación de glucosa por las células β pancreáticas facilitada por un transportador de glucosa independiente de insulina, GLUT-2 (fig. 24-27). Las células β expresan en la membrana un canal K^+ sensible al ATP con dos subunidades: un canal K^+ de rectificación interna (Kir6.2) y el receptor de sulfonilurea (SUR1) que es el sitio de unión de los anti-

diabéticos orales (sulfonilureas). El metabolismo de la glucosa por glucólisis genera ATP con elevación del índice ATP/ADP citoplásmico en la célula β . Esto inhibe la actividad del canal K^+ sensible al ATP con despolarización de la membrana y entrada de Ca^{2+} a través de canales Ca^{2+} dependientes de voltaje. El aumento resultante del Ca^{2+} intracelular estimula la secreción de insulina, probablemente de la hormona almacenada en el interior de los gránulos en la célula β . Esta es la fase de *liberación inmediata de insulina*. Si se mantiene el estímulo secretor sigue una respuesta diferida y prolongada con *síntesis activa de insulina*. Otros factores, como las hormonas intestinales y ciertos aminoácidos (leucina y arginina), estimulan también la liberación de insulina, pero no su síntesis.

Acción de la insulina y vías de señalización de la insulina

La insulina es la hormona anabólica más potente conocida, con múltiples efectos sintéticos y promotores del crecimiento (fig. 24-28).³¹ Su función metabólica principal es aumentar la velocidad de transporte de glucosa en ciertas células para aumentar la provisión de energía. Estas células son las células del músculo estriado (incluso las células miocárdicas) y en menor medida los adipocitos que en conjunto representan dos tercios del peso corporal total. La captación de glucosa en otros tejidos periféricos depende de la insulina, sobre todo en el encéfalo. En las células musculares se almacena la glucosa como glucógeno o se oxida para obtener ATP. En el tejido adiposo la glucosa se almacena principalmente como lípidos. Además de promover la síntesis de lípidos, la insulina inhibe su degradación en los adipocitos. De modo similar, la insulina promueve la captación de aminoácidos y la síntesis de proteínas además de inhibir la degradación de estas últimas. De este modo, los efectos anabólicos de la insulina son atribuibles al aumento de la síntesis y la reducción de la degradación de glucógeno, lípidos y

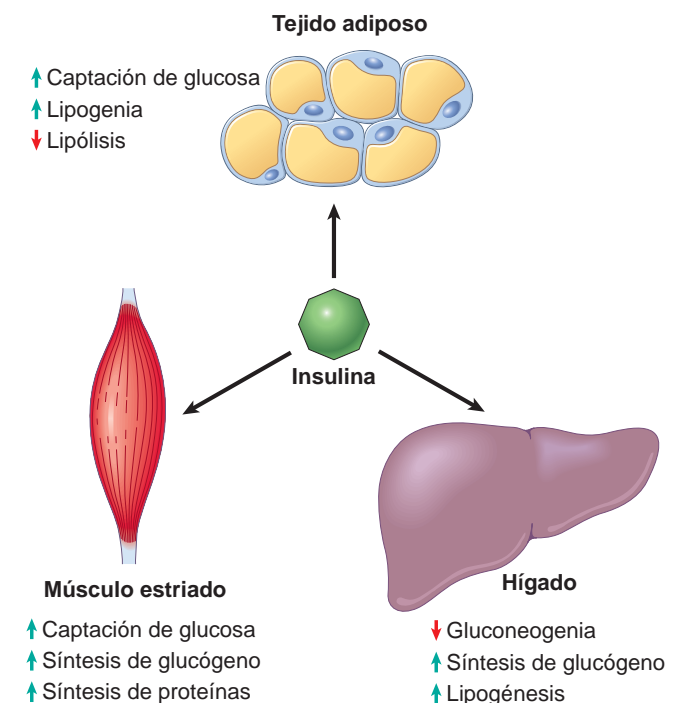


FIGURA 24-28 Acciones metabólicas de la insulina en el músculo estriado, tejido adiposo e hígado.

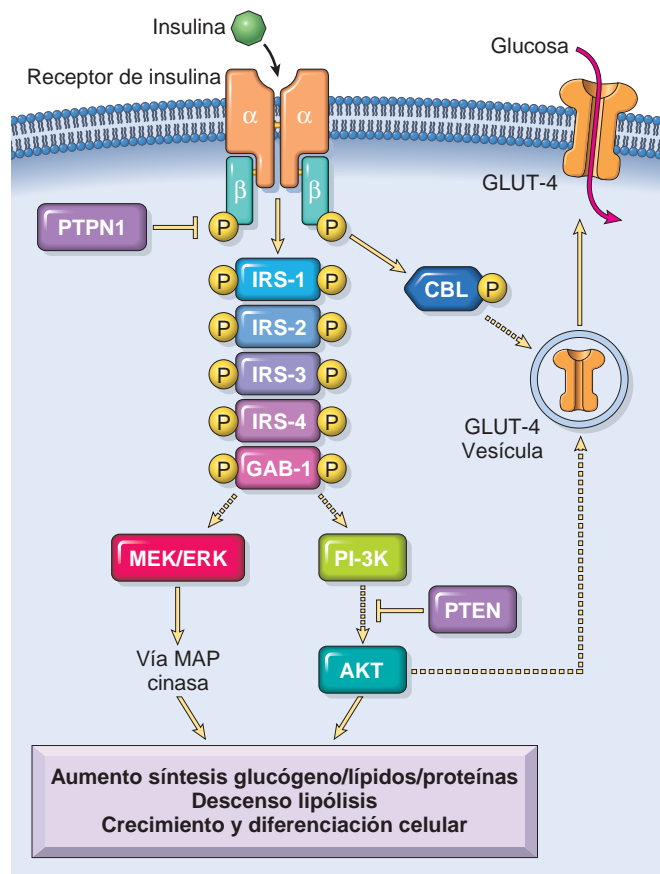


FIGURA 24-29 Acción de la insulina en una célula diana. Las acciones metabólicas de la insulina son promover la síntesis de glucógeno al activar la glucógeno sintasa y aumentar la síntesis de proteínas y la lipogénesis al tiempo que inhibe la lipólisis (v. el texto). Las flechas entrecortadas representan proteínas intermedias y elementos de unión no mostrados en este diagrama general.

proteínas. Además, la insulina tiene diversas funciones *mitógenas*, como el inicio de la síntesis de ADN en ciertas células y la estimulación de su crecimiento y diferenciación.

Descubrir la vía de señalización de la insulina ha sido esencial para conocer la patogenia de la diabetes. Una descripción completa de esta red intrincada sobrepasa el alcance de este capítulo y sólo resumiremos algunos de los mediadores más pertinentes oportunos (fig. 24-29). El *receptor de la insulina* es una proteína tetramérica con dos subunidades α y dos β . El dominio citosólico de la subunidad β posee actividad tirosina cinasa. La unión de la insulina al dominio extracelular de la subunidad α activa la subunidad β de la tirosina cinasa con autofosforilación del receptor y fosforilación (activación) de varias proteínas de sustrato intracelular, como la familia de las proteínas del sustrato del receptor de insulina (IRS) que comprende IRS1-IRS4 y GAB1. Las proteínas sustrato de hecho activan múltiples cascadas de señalización anterógrada, como las vías MAP cinasa y PI-3K, que intervienen en las actividades metabólicas y mitógenas de la insulina en la célula. La señalización de insulina facilita la tráfico y el almacenamiento de las vesículas que contienen la proteína transportadora de glucosa GLUT-4 a la membrana plasmática, que promueve la captación de glucosa. Este proceso está mediado por AKT, el efector principal de la vía PI-3K, aunque también de modo independiente por la proteína citoplásmica CBL que es una diana de fosforilación directa del receptor de insulina. La

señalización de insulina disminuye *in vivo* por varios inhibidores endógenos que actúan sobre componentes de la vía. Por ejemplo, la fosfatasa de tirosina de proteína 1B (PTPN1B) defosforila el receptor de insulina e inhibe la señalización de insulina. La fosfatasa PTEN puede disminuir la señalización de insulina mediante bloqueo de la activación AKT por la vía PI-3K.

PATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

La diabetes mellitus de tipo 1 es una enfermedad autoinmunitaria en la que la destrucción de los islotes está causada principalmente por células efectoras inmunitarias que reaccionan contra antígenos de las células β endógenas. La diabetes de tipo 1 comienza con más frecuencia en la infancia, se manifiesta en la pubertad y avanza con la edad. La denominación «diabetes juvenil» se considera obsoleta en la actualidad porque puede afectar a personas de cualquier edad, incluso ancianos. De modo similar, el término antiguo «diabetes mellitus insulino dependiente» ha quedado fuera de la clasificación reciente de la diabetes porque la dependencia de insulina no es un factor distintivo. No obstante, la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 1 dependen de la insulina para sobrevivir ya que sin insulina padecen complicaciones metabólicas graves como cetoacidosis y coma. Existe una forma infrecuente de diabetes de tipo 1 «idiopática» sin evidencia definitiva de autoinmunidad.³² Aquí nos centramos en la diabetes de tipo 1 autoinmunitaria típica.

Igual que la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias, la patogenia de la diabetes de tipo 1 es una interacción entre predisposición genética y factores ambientales.

Predisposición genética

Los estudios epidemiológicos, como los que muestran una tasa de concordancia más alta en gemelos monocigóticos que en los dicigóticos, han confirmado de modo convincente un fundamento genético para la diabetes de tipo 1. Más recientemente, estudios de asociación del genoma completo han identificado múltiples locus de predisposición genética para la diabetes de tipo 1 así como para la diabetes de tipo 2 (v. más adelante). Existen ahora más de una docena de locus de predisposición para la diabetes de tipo 1.^{33,34} El más importante de estos es el *locus HLA* en el cromosoma 6p21, que según algunos cálculos contribuye hasta en un 50% de la predisposición genética a la diabetes de tipo 1. El 90-95% de las personas de raza blanca con esta enfermedad tienen un haplotipo HLA-DR3 o HLA-DR4 frente al 40% de las personas sanas. Además, el 40-50% de las personas con diabetes de tipo 1 son heterocigóticos combinados DR3/DR4 frente al 5% de las personas sanas. Las personas sanas con DR3 o DR4 combinado con haplotipo DQ8 (que corresponde a los alelos *DQA1*0301-DQB1*0302*) tienen uno de los riesgos hereditarios más altos de diabetes de tipo 1 en los estudios familiares.³⁵ De modo previsible, los polimorfismos en las moléculas HLA están en –o adyacentes a– los puntos de unión a péptido en consonancia con el concepto de que los alelos asociados a enfermedad codifican moléculas con características particulares de representación de antígeno. Sin embargo, como explicamos en el capítulo 6, no se sabe aún si estas asociaciones HLA-enfermedad reflejan la capacidad de moléculas HLA específicas para presentar los autoantígenos o si están relacionadas con la selección y tolerancia de los linfocitos T.

También varios genes *no HLA* confieren predisposición a la diabetes de tipo 1. El primer gen *no CPH* asociado a enfermedad identificado era la *insulina* con un número variable de repeticiones en

tándem (VNTR) en la región promotora asociada a predisposición a la enfermedad.³⁶ Se desconoce el mecanismo inherente a esta asociación. Es probable que estos polimorfismos influyan en el grado de expresión de insulina en el timo, alterando así la selección negativa de los linfocitos T sensibles a insulina (v. capítulo 6). Ya hemos mencionado la asociación entre polimorfismos en *CTLA4* y *PTPN22* y tiroiditis autoinmunitaria (v. más atrás). Ambos genes están vinculados también a propensión a la diabetes de tipo 1. Se cree que tanto CTLA-4 como PTPN-22 inhiben las respuestas de los linfocitos T, por lo que cabe esperar que los polimorfismos que interfieren con su actividad funcional preparen el terreno para la activación excesiva de los linfocitos T. No se sabe si este es el único mecanismo de acción de estas proteínas en el desarrollo de las enfermedades autoinmunitarias. Otro polimorfismo identificado hace poco tiempo afecta a *CD25*, que codifica la cadena α del receptor IL-2. Se cree que este polimorfismo reduce la actividad de este receptor que es esencial para mantener la regulación funcional de los linfocitos T reguladores.³⁷ Muchos de los otros locus de predisposición identificados en la diabetes de tipo 1 están vinculados con distintas regiones cromosómicas, aunque no se han definido los genes implicados.

Factores ambientales

Hay indicios de que los factores ambientales, sobre todo las infecciones virales, pueden influir en la destrucción de las células de los islotes en la diabetes de tipo 1. Se han identificado asociaciones epidemiológicas entre diabetes de tipo 1 e infección por virus de la parotiditis, rubéola, Coxsackie B o citomegalovirus, entre otros. Se han propuesto al menos tres mecanismos diferentes para explicar el papel de los virus en la inducción de la autoinmunidad. El primero es un daño «anónimo» en el que las infecciones virales provocan inflamación y lesión de los islotes que conduce a la liberación de antígenos de células β secuestrados y activación de linfocitos T autorreactivos. La segunda posibilidad es que los virus produzcan proteínas que imitan a los antígenos de las células β y la respuesta inmunitaria frente a la proteína viral tenga una reacción cruzada con el propio tejido («similitud molecular»). La tercera hipótesis sugiere que las infecciones virales en los primeros años de vida («virus predisponentes») podrían persistir en el tejido de interés y una reinfección posterior por un virus relacionado («virus precipitante») que comparte epítopos antigénicos activa una respuesta inmunitaria contra las células de los islotes infectadas. Este último mecanismo, denominado también «*déjà vu* viral» explicaría la latencia entre las infecciones y el inicio de la diabetes. No está claro si alguno de estos mecanismos contribuye en el daño de las células β y no se ha confirmado una infección viral causal. De hecho, algunos datos epidemiológicos y estudio de modelos experimentales indican que las infecciones pueden ser protectoras aunque se desconocen los mecanismos responsables de dicho efecto protector. Un estudio epidemiológico también ha confirmado la ausencia de asociación causal entre las vacunaciones infantiles y el riesgo de sufrir diabetes de tipo 1.³⁸

Mecanismos de destrucción de las células β

Aunque el inicio clínico de la diabetes de tipo 1 suele ser brusco, el proceso autoinmunitario comienza habitualmente muchos años antes de que la enfermedad sea manifiesta con pérdida progresiva de las reservas de insulina³⁹ (fig. 24-30). Las manifestaciones clásicas de la enfermedad (hiperglucemia y cetosis) aparecen tarde en la evolución después de la destrucción de más del 90% de las células β . Muchos de los avances en la patogenia de la diabetes de tipo 1

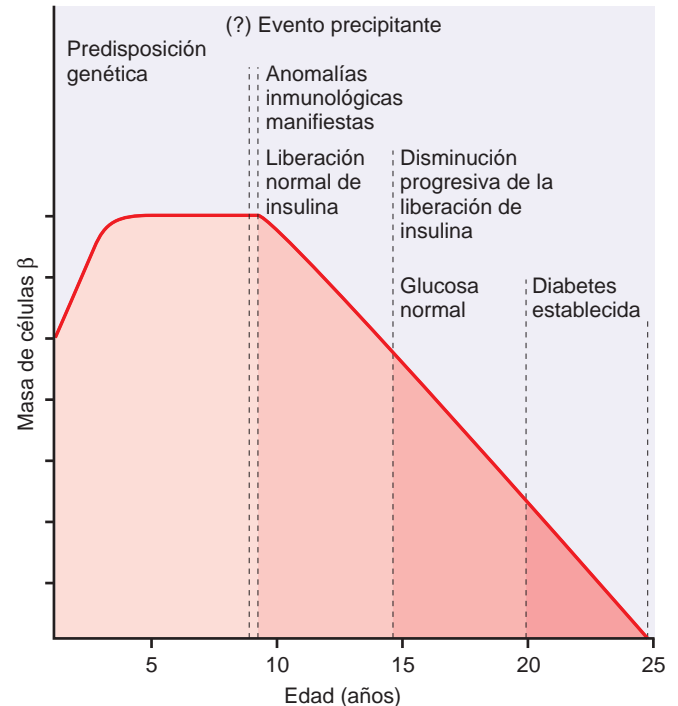


FIGURA 24-30 Etapas en la evolución de la diabetes mellitus de tipo 1. Las etapas se presentan de izquierda a derecha y se muestra la masa hipotética de células β respecto a la edad. (Tomado de Eisenbarth GE: Type 1 diabetes: a chronic autoimmune disease. N Engl J Med 314:1360, 1986. Copyright © 1986, Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados).

proceden de estudios en un modelo de ratón diabético no obeso que comparte las características de la destrucción autoinmunitaria de los islotes observada en la enfermedad humana. *La anomalía inmunitaria fundamental en la diabetes de tipo 1 es un defecto de autotolerancia en los linfocitos T.*⁴⁰ Este defecto de tolerancia puede ser consecuencia de una combinación de delección clonal defectuosa de los linfocitos T autorreactivos en el timo así como defectos en las funciones de los linfocitos T reguladores o resistencia de los linfocitos T efectores a la supresión por células reguladoras. Por tanto, los linfocitos T autorreactivos no sólo sobreviven, sino que están listos para responder a los autoantígenos. Se cree que la activación inicial de estas células tiene lugar en los ganglios linfáticos peripancreáticos quizá en respuesta a los antígenos liberados por los islotes dañados. Los linfocitos T activados circulan después hacia el páncreas donde lesionan las células β . En este efecto lesivo pueden participar múltiples tipos de linfocitos T, como los T_H1 (que pueden lesionar las células β mediante secreción de citocinas como IFN- γ y FNT) y los LTC CD8+ (que destruyen las células β de modo directo). Los autoantígenos de los islotes que son objetivos del ataque inmunitario pueden ser la propia insulina, así como la enzima GAD (descarboxilasa del ácido glutámico) de la célula β y el autoantígeno 512 de la célula del islote (ICA512).⁴¹

Se sospecha la participación de los anticuerpos en la diabetes de tipo 1 por la presencia de autoanticuerpos contra los antígenos del islote en la inmensa mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 1, así como en familiares asintomáticos con riesgo de progresión a enfermedad establecida. De hecho, la presencia de anticuerpos contra la célula del islote es un marcador de predicción de la enfermedad.⁴² Sin embargo, no está claro si los autoanticuerpos producen la lesión o son un producto de la lesión del islote.

PATOGENIA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad compleja multifactorial prototípica. Es indudable la participación de factores ambientales, como un estilo de vida sedentario y los hábitos dietéticos, como queda de manifiesto por su asociación con la obesidad. También están implicados factores genéticos como demuestra una concordancia del 35 al 60% en gemelos monocigóticos en comparación con casi la mitad en gemelos dicigóticos. Dicha concordancia es todavía mayor que en la diabetes de tipo 1, lo que indica que la influencia genética es mayor en la diabetes de tipo 2. Además, el riesgo durante la vida de diabetes de tipo 2 en un descendiente es más del doble si ambos progenitores están afectados. *Hay indicios adicionales de una base genética obtenidos en recientes estudios a gran escala de asociación de genoma completo que han identificado más de una docena de locus de predisposición.*^{43,44} La descripción detallada de estos estudios sobrepasa el alcance de este libro y sólo presentamos algunos ejemplos oportunos. De modo poco sorprendente, los polimorfismos en los genes relacionados con la función de la célula β y con la secreción de insulina confieren el riesgo genético más elevado de sufrir diabetes de tipo 2. La asociación más frecuente corresponde al *factor de transcripción 7-similar al 2 (TCF7L2)* en el cromosoma 10q que codifica un factor de transcripción en la vía de señalización WNT. A diferencia de la diabetes de tipo 1, no está vinculada a genes implicados en la tolerancia y regulación inmunitaria (*HLA*, *CTLA4*, etc.) y tampoco hay indicios de una base autoinmunitaria.

Los dos defectos metabólicos que caracterizan la diabetes de tipo 2 son: 1) *respuesta alterada de los tejidos periféricos a la insulina (resistencia a la insulina)*, y 2) *disfunción de la célula β que se manifiesta por una secreción inadecuada de insulina en presencia de resistencia a la insulina y la hiperglucemia*. La resistencia a la insulina precede a la hiperglucemia y suele estar asociada a una hiperfunción compensadora de la célula β e hiperinsulinemia en las fases iniciales de la evolución de la diabetes (fig. 24-31).

Resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina se define como un defecto en la respuesta de los tejidos diana a la insulina. Disminuye la captación de glucosa en el músculo, reduce la glucólisis y la oxidación de los ácidos grasos en el hígado y se pierde la capacidad para suprimir la gluconeogenia hepática. Estudios en el ratón con anulación mediante manipulación genética del receptor de insulina específico de tejido indican que la *pérdida de sensibilidad a la insulina en el hepatocito es probablemente el elemento esencial en la patogenia de la resistencia a la insulina in vivo*.⁴⁵ Se han identificado diversos defectos funcionales en la vía de señalización de la insulina en estados de resistencia a la insulina (p. ej., disminución de la fosforilación de tirosina y aumento de la fosforilación de serina del receptor de insulina y proteínas IRS) que debilitan la transducción de la señal.⁴⁶ *Pocos factores tienen un papel tan importante como la obesidad en la aparición de la resistencia a la insulina.*

Obesidad y resistencia a la insulina. La asociación epidemiológica entre obesidad y diabetes de tipo 2 es conocida desde hace décadas y más del 80% de los pacientes tienen obesidad visceral. La obesidad tiene efectos notables sobre la sensibilidad de los tejidos a la insulina y, por tanto, en la homeostasis sistémica de la glucosa. La resistencia a la insulina está presente incluso en la obesidad simple no asociada a hiperglucemia, lo que indica una anomalía fundamental de la señalización de la insulina en estados de exceso de grasa (v. síndrome metabólico más adelante). El riesgo de diabetes aumenta

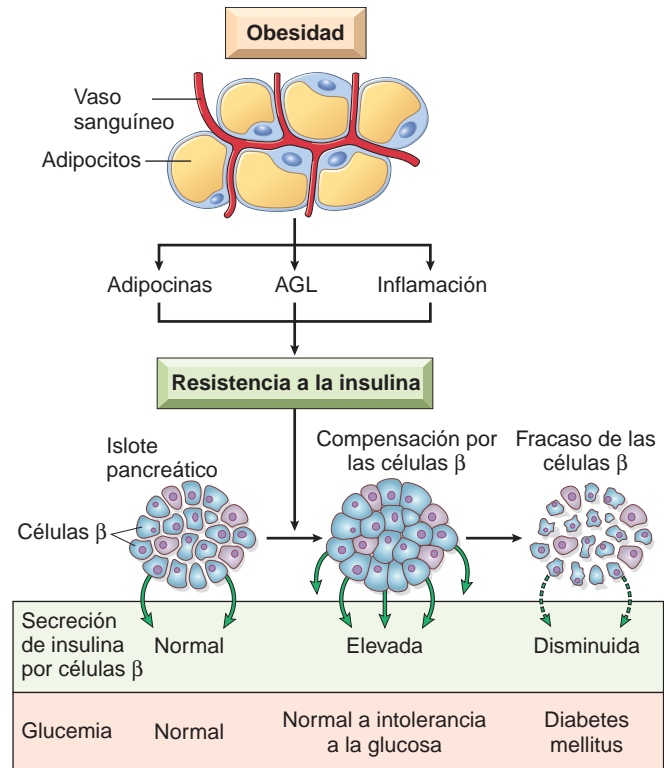


FIGURA 24-31 Desarrollo de la diabetes de tipo 2. La resistencia a la insulina asociada a obesidad está causada por adipocinas, ácidos grasos libres e inflamación crónica del tejido adiposo. Las células β pancreáticas compensan la resistencia a la insulina mediante hipersecreción de insulina. No obstante, en algún momento la compensación de las células β se convierte en insuficiencia de las células β y aparece la diabetes. AGL, ácidos grasos libres. (Reproducido con autorización de Kasuga M: Insulin resistance and pancreatic β -cell failure. J Clin Invest 116:1756, 2006.)

al hacerlo el índice de masa corporal (un indicador del contenido de grasa corporal). No sólo influye en la sensibilidad a la insulina la cantidad absoluta, sino también la distribución de la grasa: la obesidad central (grasa abdominal) se asocia con mayor probabilidad a una resistencia a la insulina que los depósitos periféricos de grasa (glúteos/subcutáneos). *La obesidad puede deteriorar la sensibilidad a la insulina por distintas vías (v. fig. 24-31).*⁴⁷

● **Ácidos grasos no esterificados (AGNE):** estudios transversales han demostrado una correlación inversa entre AGN plasmáticos en ayunas y la sensibilidad a la insulina. La concentración intracelular de triglicéridos suele estar muy elevada en el músculo y el hígado en personas obesas, probablemente por un exceso de AGNE circulantes que se depositan en estos órganos. El tejido adiposo central es más «lipolítico» que el periférico, lo que explicaría las consecuencias especialmente perjudiciales de este tipo de distribución de la grasa. Los AGNE intracelulares en exceso saturan las vías de oxidación de ácidos grasos y provocan la acumulación de intermediarios citoplásmicos como diacilglicerol (DAG) y ceramida. Estos intermediarios «tóxicos» pueden activar cinasas de serina/treonina con fosforilación anómala de serina del receptor de insulina y proteínas IRS. Recuerde que, a diferencia de la modificación tirosina, la fosforilación de los residuos de serina *disminuye* la señalización de insulina. En condiciones normales la insulina inhibe la gluconeogenia hepática mediante

bloqueo de la actividad de la fosfoenolpiruvato carboxinasa, el primer paso enzimático de este proceso. Una disminución de la señalización de insulina permite a la fosfoenolpiruvato carboxinasa «potenciar» la gluconeogénesis. El exceso de AGNE compite también con la glucosa por la oxidación del sustrato y provoca una inhibición retrógrada de las enzimas glucolíticas que empeora el desequilibrio ya existente de la glucosa.

- **Adipocinas:** sabemos que el tejido adiposo no es sólo un depósito pasivo de grasa, sino un órgano endocrino funcional que secreta hormonas en respuesta a cambios en el estado metabólico. Se han identificado diversas proteínas secretadas en la circulación sistémica por el tejido adiposo denominadas en conjunto *adipocinas* (o citocinas adiposas). Existen adipocinas prohiperglucémicas (p. ej., resistina, proteína transportadora de retinol [RBP4]) y adipocinas antihyperglucémicas (leptina, adiponectina). La leptina y la adiponectina mejoran la sensibilidad a la insulina potenciando de modo directo la actividad de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), una enzima que promueve la oxidación de los ácidos grasos en el hígado y en el músculo estriado. La concentración de adiponectina disminuye en la obesidad y contribuye a la resistencia a la insulina. Es destacable que AMPK es también la diana de la metformina, un antidiabético oral muy utilizado.⁴⁸
- **Inflamación:** el tejido adiposo secreta también distintas citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral, interleucina-6 y la proteína quimioatrayente de macrófagos-1, que atraen a los macrófagos a los depósitos de grasa. Estudios en modelos experimentales han demostrado que una concentración baja de citocinas proinflamatorias aumenta la sensibilidad a la insulina. Estas citocinas inducen resistencia a la insulina al aumentar el «estrés» celular, lo que a su vez activa múltiples cascadas de señalización que antagonizan la acción de la insulina en los tejidos periféricos.
- **Receptor γ de peroxisoma activado por proliferador (PPAR γ):** es un receptor nuclear y un factor de transcripción expresado en el tejido adiposo que tiene un papel esencial en la diferenciación del adipocito. Las tiazolidinodionas, una clase de fármacos antidiabéticos, actúan como ligandos agonistas del PPAR γ y mejoran la sensibilidad a la insulina. La activación del PPAR γ promueve la secreción de adipocinas antihyperglucémicas, como adiponectina, y desplaza la acumulación de AGNE hacia el tejido adiposo en lugar del hígado y el músculo estriado. Como veremos más adelante, algunas mutaciones infrecuentes de *PPARG* que producen una pérdida notable de función de la proteína pueden causar diabetes monogénica.

Disfunción de las células β

En la diabetes de tipo 2 las células β agotan su capacidad de adaptación a las demandas prolongadas por la resistencia periférica a la insulina. En estado de resistencia a la insulina como la obesidad, la secreción de insulina es más alta inicialmente para cualquier concentración de glucosa. Este estado hiperinsulinémico es una compensación de la resistencia periférica y a menudo permite mantener una glucemia normal durante años. No obstante, finalmente la compensación de las células β es inadecuada y se produce hiperglucemia. *La observación de que no todas las personas obesas con resistencia a la insulina sufren una diabetes florida indica que también debe existir una predisposición intrínseca al fracaso de la célula β .* Por ejemplo, estudios recientes han hallado que las variantes alélicas asociadas al riesgo más alto de diabetes de tipo 2 en el gen diabético-

geno *TCF7L2* (v. más atrás) están asociadas a un descenso de la secreción de insulina por las células de los islotes que indican una predisposición al fracaso de la célula β .⁴⁹ Los mecanismos moleculares inherentes a la disfunción de la célula β en la diabetes de tipo 2 son multifactoriales y en muchos casos se solapan con los implicados en la resistencia a la insulina. Así, el exceso de AGNE y la debilidad de la señalización de la insulina («lipotoxicidad») predisponen a la resistencia a la insulina y al fracaso de la célula β . Fármacos como la metformina que aumentan la oxidación de los ácidos grasos mediante activación AMPK (v. más atrás) también mejoran la función de la célula β , lo que subraya aún más los mecanismos patogénicos compartidos por la resistencia a la insulina y el fracaso de la célula β . La sustitución de los islotes por amiloide es un hallazgo característico en las personas con diabetes de tipo 2 de larga evolución y está presente en más del 90% de los islotes diabéticos examinados. Algunos autores creen que la proteína amiloide del islote tiene un efecto citotóxico directo similar al de las placas de amiloide implicadas en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer (v. capítulo 28).

FORMAS MONOGENICAS DE DIABETES

Aunque las causas genéticas de diabetes son infrecuentes, su estudio ha ido en aumento con la esperanza de obtener nuevos descubrimientos sobre la enfermedad. Como muestra la tabla 24-6, las formas monogénicas de diabetes se clasifican por separado de los tipos 1 y 2. Estas formas de diabetes se deben a un defecto primario en la función de la célula β o a un defecto en la señalización del receptor insulina-insulina, como describimos más adelante.

Defectos genéticos en la función de la célula β . Aproximadamente el 1-2% de los diabéticos son portadores de un *defecto primario en la función de la célula β que no produce pérdida de células β , aunque afecta a la masa de células β y/o a la producción de insulina*. Esta forma de diabetes monogénica está causada por un grupo heterogéneo de defectos genéticos y se caracteriza por: 1) herencia autosómica dominante con alta penetrancia; 2) inicio temprano, habitualmente antes de los 25 años e incluso en el período neonatal a diferencia de la mayoría de los pacientes con diabetes de tipo 2 que debutan después de los 40 años; 3) ausencia de obesidad, y 4) ausencia de autoanticuerpos contra las células β . Dada la heterogeneidad genética, las manifestaciones clínicas son diferentes desde una hiperglucemia leve persistente a una diabetes grave que precisa insulina para sobrevivir.

El subgrupo más amplio de pacientes de esta categoría se denominaba clásicamente como «diabetes de inicio en la madurez en el joven» o MODY (*maturity onset diabetes of de young*) por su similitud a la diabetes de tipo 2 y su aparición en personas jóvenes. Puede estar causada por mutaciones hemisigóticas que reducen la función en uno de seis genes (v. tabla 24-6). La glucocinasa, implicada en MODY2, es una enzima que cataliza la transferencia de fósforo desde el ATP a la glucosa, el primer paso y limitante de la velocidad en el metabolismo de la glucosa. La glucocinasa de la célula β controla la entrada de glucosa en el ciclo glucolítico que de hecho está acoplada a la secreción de insulina. Las mutaciones del gen *glucocinasa* (*GCK*) aumentan el umbral de glucosa que activa la liberación de insulina y produce un aumento ligero de la glucemia en ayunas (*hiperglucemia en ayunas leve familiar*). *Hasta el 50% de las portadoras de mutaciones de la glucocinasa presentan diabetes mellitus gestacional definida como cualquier grado de intolerancia a la glucosa durante el embarazo.* Por el contrario, alrededor del 2-5% de las mujeres con diabetes mellitus gestacional y familiares de primer grado con

diabetes son portadoras de una mutación en el gen de la glucocinasa. Los otros cinco genes mutados en MODY codifican factores de transcripción que controlan la expresión de insulina en las células β y la masa de células β . Uno de dichos factores, el *IPF1* (también denominado *PDX1*) tiene un papel esencial en el desarrollo del páncreas.

La *diabetes permanente neonatal* (distinta a los estados hiperglucémicos neonatales transitorios) es consecuencia de mutaciones en los genes *KCNJ11* y *ABCC8* que codifican las subunidades Kir6.2 y SUR1 del canal K^+ sensible a ATP (v. fig. 24-27).^{50,51} Recuerde que la desactivación de este canal es necesaria para la despolarización de la membrana y para la secreción fisiológica de insulina por las células β . Las mutaciones que potencian la función en *KCNJ11* o *ABCC8* producen activación constitutiva del canal K^+ , hiperpolarización de membrana y diabetes hipoinsulinémica. La diabetes neonatal permanente produce hiperglucemia y cetoacidosis graves, y el 20% de estos pacientes presentan también síntomas neurológicos concurrentes como epilepsia. La *diabetes y sordera heredada de la madre* está causada por mutaciones del ADN mitocondrial.⁵² La alteración de la síntesis mitocondrial de ATP en células de los islotes metabólicamente activos disminuye la secreción de insulina. La diabetes mitocondrial se asocia a sordera neurosensible bilateral. Por último, se han identificado mutaciones en el propio *gen de insulina* como causa de una forma de diabetes mongénica que afecta con más frecuencia a los recién nacidos, aunque también a niños y adolescentes.⁵³

Defectos genéticos de la acción de la insulina. Algunas mutaciones infrecuentes del *receptor de insulina* que afectan a la síntesis del receptor, unión a insulina o actividad tirosina cinasa del receptor pueden causar una resistencia intensa a la insulina acompañada de hiperinsulinemia y diabetes (resistencia a la insulina de tipo A). Dichos pacientes tienen a menudo una hiperpigmentación aterciopelada de la piel denominada *acantosis nigricans*. Las mujeres con resistencia a la insulina de tipo A presentan a menudo ovarios poliquísticos y aumento de la concentración de andrógenos. La *diabetes lipoatrófica*, como su nombre indica, consiste en hiperglucemia acompañada de pérdida de tejido adiposo, sobre todo de la grasa subcutánea. Este infrecuente grupo de trastornos genéticos comparte la resistencia a la insulina, diabetes, hipertrigliceridemia, acantosis nigricans y acumulación anormal de grasa en el hígado (esteatosis hepática). Se han descrito muchos subtipos de diabetes lipoatrófica cada uno relacionado con una mutación causal diferente. Las mutaciones negativas dominantes en el dominio de unión al ADN de PPAR γ están presentes en un subgrupo de pacientes e interfieren con la función de PPAR γ en el núcleo, provocando una resistencia intensa a la insulina.⁵⁴ Como ya hemos explicado los polimorfismos PPAR γ frecuentes están asociados a predisposición a la diabetes de tipo 2, mientras que PPAR γ es una diana para los tratamientos dirigidos a mejorar la sensibilidad a la insulina en esta enfermedad.

PATOGENIA DE LAS COMPLICACIONES DE LA DIABETES

La morbilidad asociada a la diabetes de larga evolución de cualquier tipo se debe a varias complicaciones graves causadas principalmente por lesiones que afectan a las arterias musculares de calibre grueso y mediano (*macroangiopatía*) y disfunción capilar en los órganos diana (*microangiopatía*). La macroangiopatía produce *aterosclerosis acelerada* que aumenta el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y gangrena de las extremidades inferiores. Los efectos de la microangiopatía son más graves en la retina, los riñones

y los nervios periféricos, y produce *retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética*.

La *patogenia de las complicaciones a largo plazo de la diabetes es multifactorial, aunque la hiperglucemia prolongada («glucotoxicidad») es un elemento clave*. Gran parte de la evidencia sobre la influencia del control glucémico en la mejoría de las complicaciones a largo plazo de la diabetes procede de estudios aleatorizados amplios. La evaluación del control glucémico en dichos estudios está basada en el porcentaje de *hemoglobina glucosilada* (Hb_{A1C}) formada por la adición no covalente de moléculas de glucosa a la hemoglobina en los eritrocitos. A diferencia de la glucemia, la Hb_{A1C} es un indicador del control glucémico a lo largo de la vida media de un eritrocito (120 días) y está poco afectada por las variaciones día a día. La *American Dietetic Association* recomienda mantener la Hb_{A1C} por debajo del 7% en pacientes diabéticos. Es importante subrayar que la hiperglucemia no es el único factor responsable de las complicaciones a largo plazo de la diabetes y que otras anomalías subyacentes, como la resistencia a la insulina y comorbilidades como la obesidad, desempeñan también un papel importante.

Al menos tres vías metabólicas distintas pueden estar implicadas en los efectos perjudiciales en los tejidos periféricos de la hiperglucemia persistente aunque se desconoce la relevancia de cada uno de estos. Estas vías se exponen más adelante.

Formación de productos terminales de glucación avanzada. Los *productos terminales de la glucación avanzada* (AGE) se forman como consecuencia de reacciones no enzimáticas entre precursores dicarbonilo derivados de glucosa intracelulares (glioxal, metilglioxal y 3 desoxiglucosona) con grupos amino de proteínas intra- y extracelulares. La velocidad natural de formación de AGE aumenta en presencia de hiperglucemia. Los AGE se unen a un receptor específico (RAGE) expresado en las células inflamatorias (macrófagos y células T), endotelio y músculo liso vascular. Los efectos perjudiciales del eje de señalización AGE-RAGE en el interior del compartimento intravascular son: 1) liberación de *citocinas y factores de crecimiento* proinflamatorios por los macrófagos de la íntima; 2) generación de *especies reactivas del oxígeno* en las células endoteliales; 3) aumento de la *actividad procoagulante* en las células endoteliales y macrófagos, y 4) aumento de la *proliferación de las células musculares lisas vasculares y de la síntesis de matriz extracelular*. De modo poco sorprendente la sobreexpresión específica endotelial de RAGE en ratones diabéticos acelera la macroangiopatía y la microangiopatía, mientras que los ratones sin RAGE muestran atenuación de estos efectos.^{55,56} Se han sintetizado antagonistas del RAGE como estrategia terapéutica en la diabetes y están analizándose en ensayos clínicos.

Además de los efectos mediados por receptor, los AGE *pueden establecer de modo directo enlaces cruzados con las proteínas de la matriz extracelular*. La formación de enlaces cruzados en las moléculas de colágeno de tipo I de los grandes vasos disminuye su elasticidad y puede predisponer a estos vasos al cizallamiento y la lesión endotelial (v. capítulo 11). De modo similar, los enlaces cruzados inducidos por AGE en el colágeno de tipo IV de la membrana basal disminuyen la adhesión de la célula endotelial y aumentan la extravasación de líquido. Las proteínas que establecen enlaces cruzados por los AGE son resistentes a la digestión proteolítica. Así, la formación de enlaces cruzados disminuye la eliminación de proteínas y favorece su acumulación. Los componentes de la matriz modificados por los AGE retienen también proteínas no glucadas plasmáticas o intersticiales. En los vasos grandes la retención de LDL, por ejemplo, retrasa su salida de la pared y aumenta la acumulación de colesterol en la íntima, acelerando así la aterogenia (v. capítulo 11).

En los capilares, incluso en los de los glomérulos renales, las proteínas plasmáticas como la albúmina se unen a la membrana basal glucada y son responsables en parte del engrosamiento de la misma característico de la microangiopatía diabética.

Activación de la proteína cinasa C. La activación de la proteína cinasa C (PKC) intracelular por los iones Ca^{2+} y el segundo mensajero diacilglicerol (DAG) es importante en muchos sistemas celulares. La hiperglucemia intracelular estimula la síntesis *de novo* de DAG a partir de intermediarios glucolíticos y activa la PKC. Los efectos anterógrados de la activación PKC son los siguientes:

- Producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) proangiogénico implicado en la neovascularización característica de la retinopatía diabética (v. capítulo 29)
- Aumento de la concentración de la endotelina-1 vasoconstrictora y disminución de la concentración de NO vasodilatador por disminución de la expresión de sintasa de óxido nítrico endotelial
- Producción de factores profibróticos como TGF- β que aumentan la acumulación de material en la matriz extracelular y en la membrana basal
- Producción de PAI-1 que disminuye la fibrinólisis y provoca episodios obstructivos vasculares
- Producción de citocinas proinflamatorias por el endotelio vascular

Es evidente que algunos efectos de los AGE y de la PKC activada se solapan y ambos contribuyen a las complicaciones a largo plazo de la microangiopatía diabética. Los estudios clínicos con inhibidor de la PKC (ruboxistaurina) han obtenido resultados alentadores en la retinopatía diabética,⁵⁷ y esta vía está investigándose también como diana terapéutica en la nefropatía diabética.

Hiperglucemia intracelular y trastornos en las vías poliol. En algunos tejidos que no precisan insulina para transportar la glucosa (p. ej., nervios, cristalino, riñones, vasos sanguíneos), la hiperglucemia persistente en el medio extracelular aumenta la glucosa intracelular. Este exceso de glucosa es metabolizado por la enzima aldosa reductasa a sorbitol, un poliol, y finalmente a fructosa, en una reacción que emplea NADPH (forma reducida de nicotinamida dinucleótido fosfato) como cofactor. El NADPH es empleado también por la enzima glutatión reductasa en una reacción que regenera el glutatión reducido (GSH). Recuerde que el GSH es uno de los mecanismos antioxidantes importante en la célula (v. capítulo 1) y cualquier descenso de GSH aumenta la sensibilidad celular al estrés oxidativo. En presencia de una hiperglucemia prolongada, la depleción progresiva de NADPH intracelular por aldol reductasa compromete la regeneración de GSH y aumenta la sensibilidad celular al estrés oxidativo. En las neuronas, la hiperglucemia prolongada puede ser la causa principal de la neuropatía diabética («neurotoxicidad por la glucosa»).⁵⁸ Aunque los estudios clínicos con inhibidores de la aldosa reductasa han sido infructuosos hasta ahora, actuar sobre esta vía para mejorar las complicaciones de la diabetes sigue siendo una propuesta razonable.

MORFOLOGÍA DE LA DIABETES Y DE SUS COMPLICACIONES TARDÍAS

Los hallazgos anatomopatológicos en el páncreas son heterogéneos y no siempre llamativos. Los importantes cambios morfológicos

están relacionados con las numerosas complicaciones sistémicas tardías de la diabetes. Existe gran variabilidad entre los pacientes en el momento de inicio de estas complicaciones, su gravedad y el órgano u órganos concretos afectados. En las personas con un control estricto de la diabetes es posible retrasar el inicio. No obstante, en la mayoría de los pacientes es probable observar cambios morfológicos en las arterias (*macroangiopatía*), membranas basales de los pequeños vasos (*microangiopatía*), retina (*retinopatía*), nervios (*neuropatía*) y otros tejidos (fig. 24-32). Estos cambios están presentes tanto en la diabetes de tipo 1 como en la de tipo 2.

Morfología

Páncreas. Las lesiones en el páncreas son inconstantes y pocas veces tienen utilidad diagnóstica. Los cambios distintivos son más frecuentes en la diabetes de tipo 1 que en la de tipo 2. Pueden estar presentes una o más de las alteraciones siguientes:

- **Reducción del número y tamaño de los islotes.** Es más frecuente en la diabetes de tipo 1, sobre todo cuando la evolución es rápida. La mayoría de los islotes son pequeños y poco visibles.
- **Infiltrados leucocitarios en los islotes** (insulinitis) formados principalmente por linfocitos T, también presentes en modelos animales de diabetes autoinmunitaria (fig. 24-33A). Los infiltrados linfocíticos pueden estar presentes en los diabéticos tipo 1 en el momento de la presentación clínica. La distribución de la insulinitis puede ser muy irregular. También puede haber infiltrados de eosinófilos, sobre todo en neonatos diabéticos que no sobreviven más allá del período neonatal.
- **En la diabetes de tipo 2 puede haber una reducción ligera de la masa de células de los islotes**, identificable sólo con técnicas morfométricas especiales.
- **El depósito de amiloide en los islotes en la diabetes de tipo 2** comienza en y alrededor de los capilares y entre las células. En las fases avanzadas los islotes pueden estar virtualmente obliterados (fig. 24-33B). Puede haber fibrosis. Puede haber lesiones similares en las personas ancianas no diabéticas aparentemente como parte del envejecimiento fisiológico.
- **El aumento del número y tamaño de los islotes** es muy característico de los recién nacidos no diabéticos de madre diabética. Probablemente los islotes fetales sufren hiperplasia en respuesta a la hiperglucemia materna.

Macroangiopatía diabética. La diabetes provoca un daño considerable en el sistema vascular. La **disfunción endotelial** (v. capítulo 11), que predispone a la aterosclerosis y a otras comorbilidades cardiovasculares, es generalizada en la diabetes como consecuencia de los efectos dañinos en el compartimento vascular de la hiperglucemia y de la resistencia a la insulina persistentes. La característica clave de la macroangiopatía diabética es la **aterosclerosis acelerada** que afecta a la aorta y a arterias de tamaño grande y mediano. Excepto por su mayor gravedad y aparición a edad más temprana, la aterosclerosis de la diabetes es indistinguible de la de las personas no diabéticas (v. capítulo 11). **El infarto de miocardio por aterosclerosis de las arterias coronarias es la causa más frecuente de muerte en los diabéticos**, e incluso

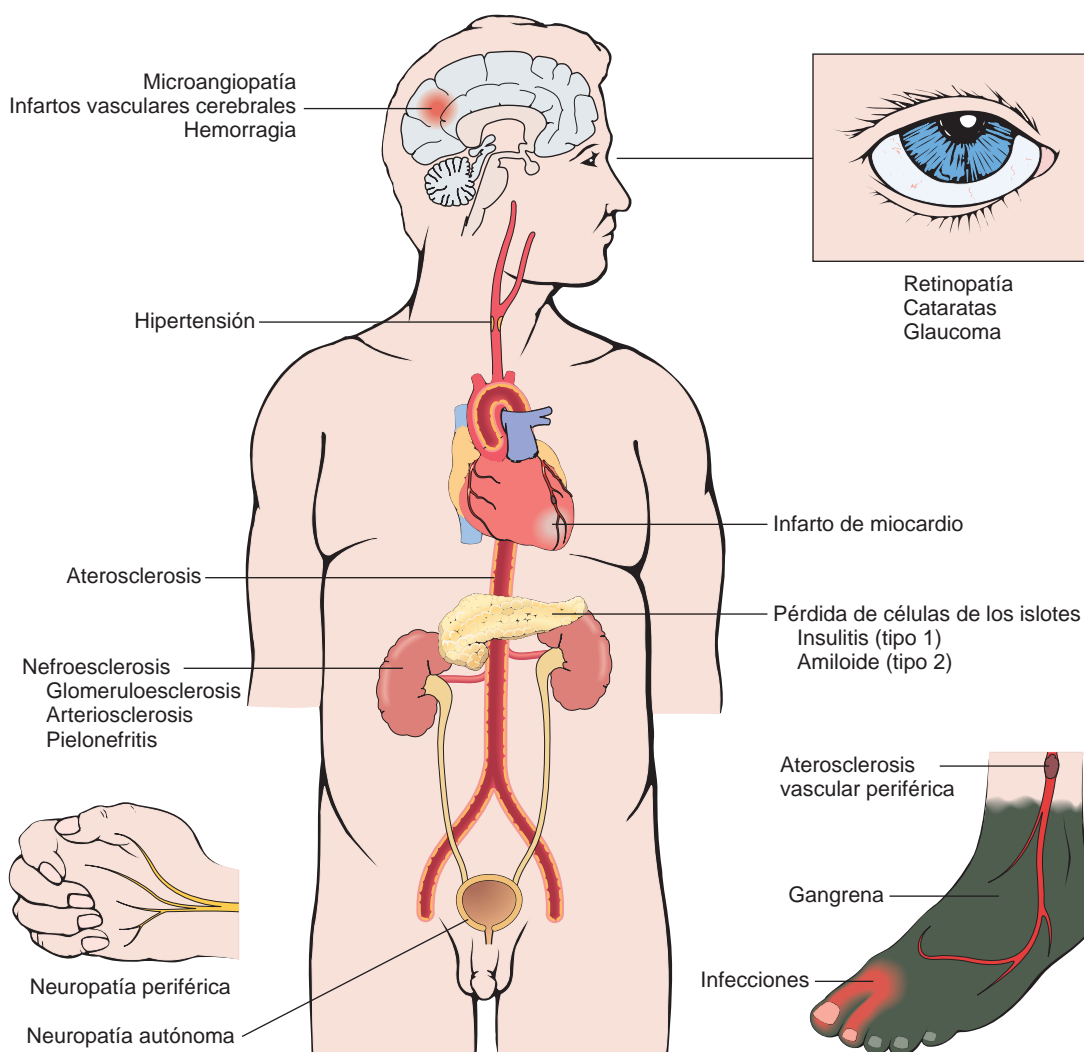


FIGURA 24-32 Complicaciones de la diabetes a largo plazo

los prediabéticos tienen un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular.

De modo relevante, el infarto de miocardio es casi tan frecuente en las mujeres diabéticas como en los hombres diabéticos. Por el contrario, el infarto de miocardio es infrecuente en las mujeres diabéticas en edad fértil. **La gangrena de las extremidades inferiores** como consecuencia de una vasculopatía avanzada es unas 100 veces más frecuente en los diabéticos que en la población general. Las arterias renales grandes sufren también aterosclerosis intensa, aunque el efecto más dañino de la diabetes en los riñones se localiza en los glomérulos y en la microcirculación, como se comenta más adelante.

La **arterioloesclerosis hialina**, la lesión vascular asociada a la hipertensión (v. capítulos 11 y 20), es más prevalente y más pronunciada en los diabéticos que en los no diabéticos, aunque no es específica de la diabetes y puede afectar a personas ancianas no diabéticas sin hipertensión. Cursa con un engrosamiento hialino amorfo de la pared de las arteriolas con estrechamiento de la luz (fig. 24-34). De modo pre-

visible, en los diabéticos está relacionada no sólo con la duración de la enfermedad sino también con la presión arterial.

Microangiopatía diabética. Uno de los rasgos morfológicos más constantes de la diabetes es el **engrosamiento difuso de las membranas basales**. El engrosamiento es más evidente en los capilares de la piel, músculo estriado, retina, glomérulos renales y médula renal. No obstante, también puede estar presente en estructuras no vasculares, como los túbulos renales, la cápsula de Bowman, los nervios periféricos y la placenta. Conviene recordar que a pesar del aumento de grosor de la membrana basal, **los capilares diabéticos son más permeables que los normales a las proteínas plasmáticas**. La **microangiopatía es responsable de la nefropatía, retinopatía y algunas formas de neuropatía diabéticas**. En personas ancianas no diabéticas puede hallarse una microangiopatía similar a la de los pacientes con diabetes de larga evolución, aunque pocas veces tan extensa.

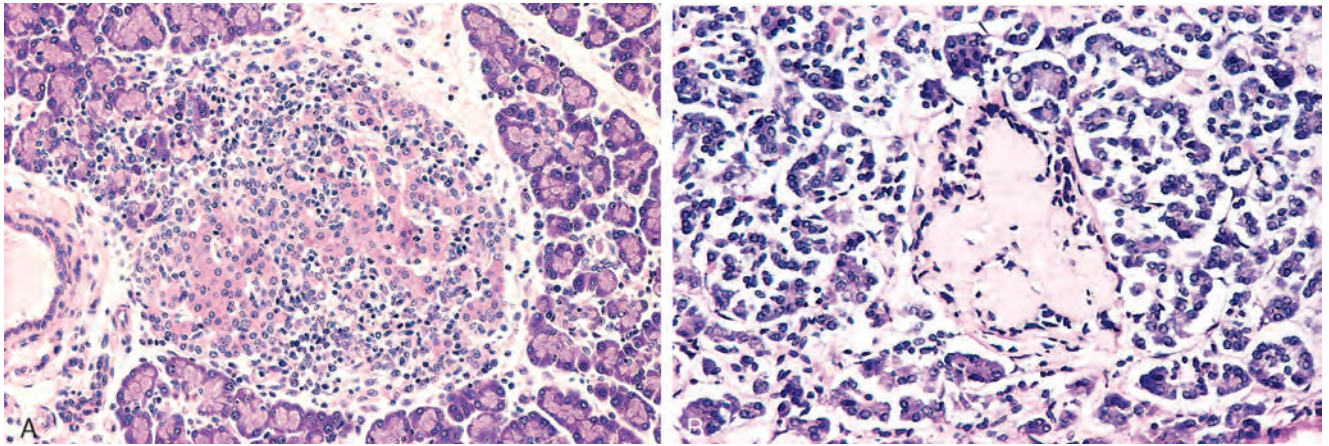


FIGURA 24-33 A. Insulitis en un modelo en la rata (BB) de diabetes autoinmunitaria, también presente en la diabetes de tipo 1 humana. B. Amiloidosis de un islote pancreático en la diabetes de tipo 2. (A, por cortesía del Dr. Arthur Like, University of Massachusetts, Worcester, MA.)

Nefropatía diabética. Los riñones son las dianas principales de la diabetes. La insuficiencia renal sólo está superada por el infarto de miocardio como causa de muerte en diabéticos. Hay tres lesiones: 1) lesiones glomerulares; 2) lesiones vasculares renales, principalmente aterosclerosis, y 3) pielonefritis, incluso papilitis necrosante.

Las lesiones glomerulares más importantes son el engrosamiento de la membrana basal capilar, la esclerosis mesangial difusa y la glomerulosclerosis nodular.

Engrosamiento de la membrana basal capilar. El engrosamiento generalizado de la membrana basal capilar glomerular afecta a casi todos los pacientes con nefropatía diabética y forma parte de la microangiopatía diabética. El engrosamiento puro de la membrana basal capilar puede detectarse sólo mediante microscopía electrónica (fig. 24-35). Los estudios morfométricos minuciosos demuestran que este engrosamiento comienza a los 2 años del inicio de la diabetes de tipo 1 y a los 5 años ha aumentado un 30%

aproximadamente. El engrosamiento continúa de modo progresivo y habitualmente asociado a ensanchamiento mesangial. Al mismo tiempo se produce un engrosamiento de las membranas basales tubulares (fig. 24-36).

Esclerosis mesangial difusa. Esta lesión consiste en un aumento difuso de la matriz mesangial. Puede haber una ligera proliferación de las células mesangiales al principio, aunque la proliferación celular no es un elemento prominente de esta lesión. El aumento mesangial se asocia habitualmente a un engrosamiento global de la membrana basal capilar glomerular.

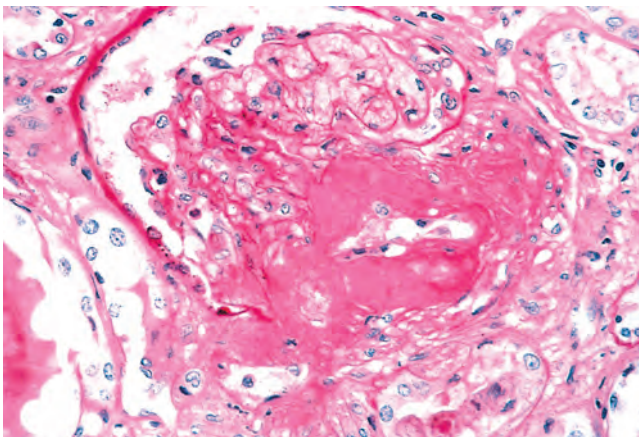


FIGURA 24-34 Arteriolesclerosis hialina renal avanzada. Obsérvese la arteriola aferente tortuosa y muy engrosada. Es evidente la naturaleza amorfa de la pared vascular engrosada. (Tinción de PAS). (Por cortesía de M.A. Venkatachalam, MD, Department of Pathology, University of Texas Health Science Center at San Antonio, TX.)

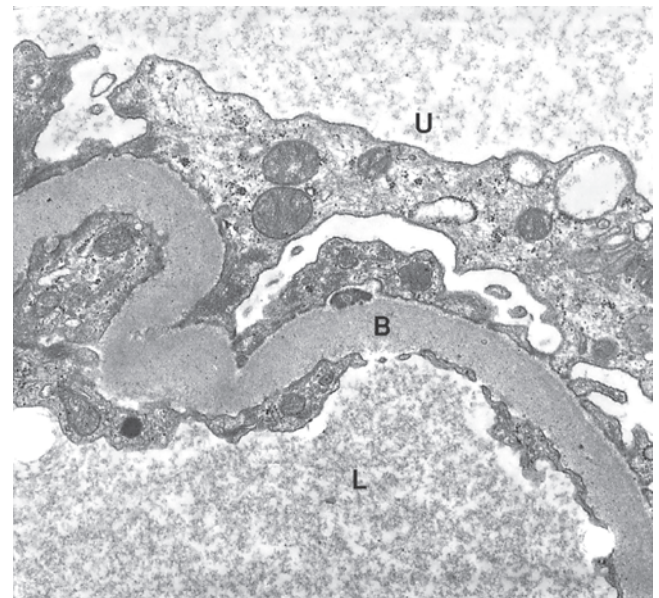


FIGURA 24-35 Microfotografía electrónica de un glomérulo renal con engrosamiento pronunciado de la membrana basal (B) en un diabético. L, luz del capilar glomerular; U, espacio urinario. (Por cortesía del Dr. Michael Kashgarian, Department of Pathology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT.)

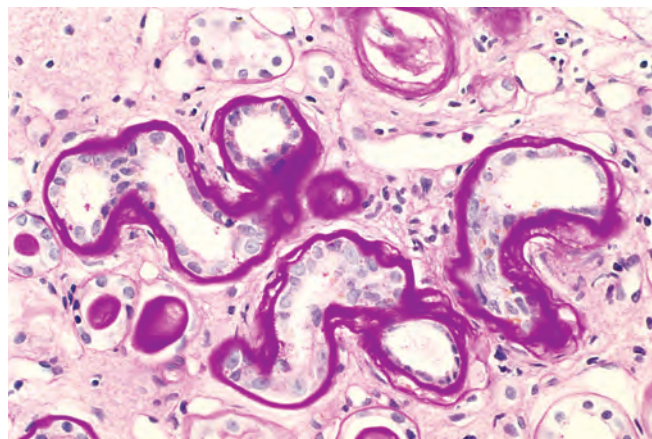


FIGURA 24-36 Corteza renal con engrosamiento de la membrana basal tubular en un paciente diabético (tinción de PAS).

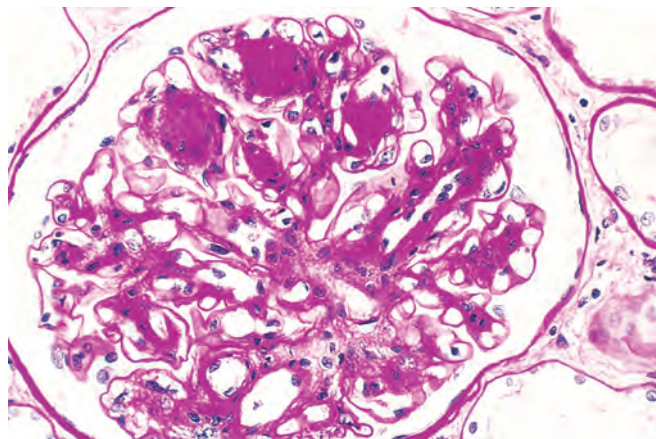


FIGURA 24-37 Glomeruloesclerosis diabética nodular y difusa (tinción de PAS). Obsérvense el aumento difuso de la matriz mesangial y los nódulos acelulares PAS-positivos característicos.

Los depósitos en la matriz son PAS positivos (fig. 24-37). Al avanzar la enfermedad, la expansión de las áreas mesangiales puede extenderse con configuraciones nodulares. La expansión progresiva del mesangio muestra una correlación firme con los indicadores de deterioro de la función renal, como el aumento de la proteinuria.

Glomeruloesclerosis nodular. También denominada **glomeruloesclerosis intercapilar o enfermedad de Kimmelstein-Wilson**. Las lesiones glomerulares son nódulos de matriz ovoides o esféricos, a menudo laminados en la periferia del glomérulo. Los nódulos son PAS positivos. Están en el eje mesangial de los lóbulos glomerulares y pueden estar rodeados por asas capilares periféricas permeables (v. fig. 24-37) o por asas muy dilatadas. Los nódulos tienen a menudo signos de mesangiólisis con desgaste de la interfase mesangial/luz capilar, rotura en las zonas en las que los capilares se anclan a los ejes mesangiales y formación de microaneurismas capilares conforme los capilares no anclados se distienden hacia fuera como consecuencia de la presión y el flujo intracapilares. Habitualmente no hay lesiones nodulares en todos los lóbulos del glomérulo individual, pero incluso los lóbulos y glomérulos no afectados tienen una esclerosis mesangial difusa llamativa. Conforme avanza el proceso los nódulos individuales crecen y pueden llegar a comprimir y englobar los capilares obliterando el penacho glomerular. Estas lesiones nodulares se acompañan a menudo de acumulaciones prominentes de material hialino en asas capilares («cubiertas de fibrina») o en las cápsulas de Bowman adherentes («gotas capsulares»). Tanto la arteriola hilar glomerular aferente como eferente tienen hialinosis. El riñón sufre isquemia como consecuencia de las lesiones glomerulares y arteriolares, presenta atrofia tubular y fibrosis intersticial y habitualmente presenta una reducción global de tamaño (fig. 24-38). Aproximadamente del 15 al 30% de las personas con diabetes de larga evolución presentan glomeruloesclerosis nodular y en la mayoría se asocia a insuficiencia renal.

La **aterosclerosis y arterioloesclerosis renal** forman parte de la macroangiopatía diabética. El riñón es uno de los ór-

ganos afectados con más frecuencia e intensidad aunque los cambios en las arterias y arteriolas son similares a los del resto del cuerpo. La arterioloesclerosis hialina afecta no sólo a la arteriola aferente sino también a la eferente. Dicha arterioloesclerosis eferente es infrecuente, o inexistente, en personas sin diabetes.

La **pielonefritis** es una inflamación aguda o crónica de los riñones que suele comenzar en el tejido intersticial y después se extiende para afectar a los túbulos. Tanto la forma aguda como la crónica afectan a personas con y sin diabetes, aunque es más frecuente en diabéticos que en la población general y, cuando están afectados, los diabéticos suelen tener una afectación más grave. Un tipo

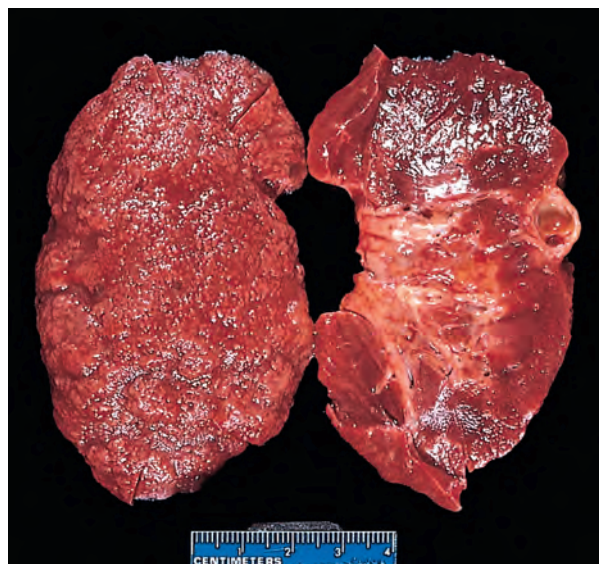


FIGURA 24-38 Nefroesclerosis en un paciente con diabetes de larga evolución. Se ha seccionado el riñón por la mitad para mostrar la transformación granular difusa de la superficie (*izquierda*), así como el adelgazamiento pronunciado del tejido cortical (*derecha*). Otros signos adicionales son algunas depresiones irregulares como consecuencia de pielonefritis y un quiste cortical casual (*derecha*).

específico de pielonefritis aguda, la **papilitis necrosante** (o necrosis papilar) es mucho más prevalente en los diabéticos.

Complicaciones oculares de la diabetes. Pueden ser retinopatía, cataratas o glaucoma. Las características morfológicas se explican con detalle en el capítulo 29.

Neuropatía diabética. La diabetes afecta también al sistema nervioso central y al periférico. La morfología de la diabetes en el sistema nervioso se describe con más amplitud en el capítulo 27.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA DIABETES

Es difícil sintetizar las diversas formas clínicas de la diabetes mellitus. Sólo presentaremos algunos tipos característicos.

Antes se pensaba que la *diabetes de tipo 1* afectaba principalmente a los menores de 18 años, aunque ahora se sabe que afecta a cualquier edad. En el primero o los dos primeros años de una diabetes establecida las necesidades de insulina exógena pueden ser mínimas debido a la secreción de insulina endógena (denominado *período de luna de miel*). Después, la reserva residual de células β se agota y la necesidad de insulina endógena aumenta notablemente. Aunque la destrucción de las células β es un proceso prolongado, la transición de intolerancia a la glucosa a la diabetes florida puede ser brusca y a menudo coincide con algún desencadenante como una infección que aumenta la necesidad de insulina.

El inicio está marcado por poliuria, polidipsia, polifagia y, cuando es grave, cetoacidosis, debida a los trastornos metabólicos. Dado que la insulina es una de las principales hormonas anabólicas del organismo, *la deficiencia de insulina produce un estado catabólico que afecta no sólo al metabolismo de la glucosa sino también al metabolismo de las grasas y de las proteínas*. La secreción no contrarrestada de hormonas antagonistas (glucagón, hormona de crecimiento, adrenalina) influye también en dichas alteraciones metabólicas. La asimilación de la glucosa en el músculo y en el tejido adiposo disminuye mucho o desaparece. No sólo cesa el almacenamiento de glucógeno en el hígado y en el músculo sino que las reservas se agotan por la glucogenólisis. La hiperglucemia consiguiente sobrepasa el umbral de reabsorción renal y se produce glucosuria. La glucosuria induce una diuresis osmótica y dicha *poliuria* provoca una pérdida intensa de agua y electrolitos (fig. 24-39). La pérdida renal de agua por la hiperosmolaridad debida al aumento de la glucemia disminuye el agua intracelular y activa los osmoreceptores de los centros encefálicos de la sed. Esto provoca una sed intensa (*polidipsia*). La deficiencia de insulina provoca un desplazamiento del anabolismo por insulina al catabolismo de las proteínas y las grasas. Aumenta la proteólisis y los aminoácidos gluconeogénicos son captados por el hígado para formar glucosa. El catabolismo de las proteínas y grasas provoca un balance energético negativo que a su vez aumenta el apetito (*polifagia*) y completa la tríada clásica de *poliuria, polidipsia y polifagia*. A pesar del aumento del apetito, prevalecen los efectos catabólicos y se produce pérdida de peso y debilidad muscular. *La combinación de polifagia y pérdida de peso es paradójica y siempre debe hacer sospechar una diabetes*.

La *cetoacidosis diabética* es una complicación grave de la diabetes de tipo 1, aunque también es posible en la de tipo 2, pero no es tan frecuente ni tan intensa. Estos pacientes tienen una notable deficiencia de insulina y la liberación de *adrenalina* bloquea la acción de la insulina residual y estimula la secreción de glucagón. La deficiencia de insulina combinada con el exceso de glucagón disminuye la utilización periférica de la glucosa y aumenta la gluconeogenia empeorando aún más la hiperglucemia (la glucemia suele ser de 500 a 700 mg/dl). La hiperglucemia provoca diuresis osmótica y deshidratación características del estado cetoacidótico. El segundo efecto relevante de la alteración del índice insulina/glucagón es la activación del maquinaria cetógena. La deficiencia de insulina estimula la lipoproteína lipasa con la consiguiente degradación de los depósitos grasos y aumento de la concentración de ácidos grasos libres. Cuando estos ácidos grasos libres alcanzan el hígado son esterificados con la acil coenzima A grasa. La oxidación de las moléculas de acil coenzima A grasa en el interior de las mitocondrias hepáticas produce *cuerpos cetónicos* (ácido acetoacético y ácido β -hidroxibutírico). La velocidad de formación de cuerpos cetónicos puede sobrepasar la velocidad de utilización de estos por los tejidos periféricos y se produce *cetonemia y cetonuria*. Si la excreción urinaria de cetonas disminuye por deshidratación, se produce una *cetoacidosis metabólica*. La liberación de aminoácidos cetógenos por el catabolismo de las proteínas agrava el estado cetósico.

La *diabetes de tipo 2* puede manifestarse también con poliuria y polidipsia, pero a diferencia de la de tipo 1, los pacientes suelen ser mayores (>40 años) y a menudo obesos. Sin embargo, el aumento de la obesidad y del estilo de vida sedentario en nuestra sociedad ha incrementado la frecuencia de diabetes de tipo 2 en niños y adolescentes. Algunos pacientes acuden al médico por debilidad o pérdida de peso injustificados. *Sin embargo, con más frecuencia, el diagnóstico se establece tras un análisis de sangre u orina rutinario en personas asintomáticas*. La escasa frecuencia de la cetoacidosis y su intensidad leve en la diabetes de tipo 2 se deben probablemente a la mayor concentración de insulina en la vena porta del hígado en estos pacientes que en los diabéticos tipo 1 que evita la oxidación hepática sin restricción de los ácidos grasos y limita la formación de cuerpos cetónicos. En estado descompensado estos pacientes pueden presentar un *coma no cetósico hiperosmolar* por una deshidratación intensa causada por una diuresis osmótica prolongada (sobre todo en los pacientes que no beben suficiente agua para compensar las pérdidas urinarias asociadas a la hiperglucemia crónica). Por lo general, el paciente es un diabético anciano discapacitado por un ictus o una infección que no puede mantener un consumo de agua adecuado. Además, la ausencia de cetoacidosis y sus síntomas (náuseas, vómito, dificultades respiratorias) retrasa la solicitud de atención sanitaria hasta que se producen una deshidratación intensa y coma. La tabla 24-7 resume algunas de las características clínicas, genéticas e histopatológicas que distinguen la diabetes de tipo 1 y 2.

En ambos tipos los responsables de la inmensa mayoría de la morbilidad y mortalidad son los efectos de la diabetes a largo plazo más que las complicaciones metabólicas agudas.^{59,60} En la mayoría de los pacientes estas complicaciones aparecen entre 15 y 20 años después del inicio de la hiperglucemia.

- Las complicaciones macrovasculares, como el infarto de miocardio, la insuficiencia vascular renal y los accidentes cerebrovasculares,

TABLA 24-7 Diabetes mellitus de tipo 1 y 2

	Diabetes mellitus tipo 1	Diabetes mellitus tipo 2
CLÍNICA	<p>Inicio: habitualmente infancia y adolescencia</p> <p>Peso normal o pérdida de peso previa al diagnóstico</p> <p>Descenso progresivo de la concentración de insulina</p> <p>Autoanticuerpos circulantes contra los islotes (antiinsulina, anti-GAD, anti-ICA512)</p> <p>Cetoacidosis diabética en ausencia de insulina</p>	<p>Inicio: habitualmente adulto; aumento de incidencia en infancia y adolescencia</p> <p>Inmensa mayoría de obesos (80%)</p> <p>Aumento de insulina en sangre (principio); descenso moderado o insulina normal (tardío)</p> <p>No autoanticuerpos antiislotes</p> <p>Coma hiperosmolar no cetósico más frecuente</p>
GENÉTICA	<p>Asociación principal a genes del CPH clase I y II; también vinculada a polimorfismos en <i>CTLA4</i> y <i>PTPN22</i>, y VNTR en gen de insulina</p>	<p>No asociación con HLA; vinculado a presuntos genes diabetógenos y relacionados con la obesidad (<i>TCF7L2</i>, <i>PPARG</i>, <i>FTO</i>, etc.)</p>
PATOGENIA	<p>Disfunción de linfocitos T reguladores (Treg) con pérdida de la autotolerancia a los autoantígenos de los islotes</p>	<p>Resistencia a insulina en tejidos periféricos, fallo de compensación por células β</p> <p>Múltiples factores asociados a obesidad (ácidos grasos no esterificados, mediadores inflamatorios y adipocinas circulantes) ligados a la patogenia de la resistencia a la insulina</p>
PATOLOGÍA	<p>Insulinitis (infiltrado inflamatorio de células T y macrófagos)</p> <p>Depleción células β, atrofia de islotes</p>	<p>Sin insulinitis; acumulación de amiloide en islotes</p> <p>Depleción ligera células β</p>

CPH, complejo principal de histocompatibilidad; HLA, antígeno leucocitario humano; VNTR, número variable de tándems repetidos.

- La *nefropatía diabética* es la causa principal de insuficiencia renal terminal en EE. UU. Aproximadamente el 30-40% de todos los diabéticos tienen signos clínicos de nefropatía aunque una proporción bastante menor de los pacientes con diabetes de tipo 2 sufren una nefropatía terminal. No obstante, debido a la prevalencia mucho más alta de diabetes de tipo 2, estos pacientes representan algo más de la mitad de los pacientes diabéticos que empiezan tratamiento con diálisis cada año. La frecuencia de nefropatía diabética está muy influida por la dotación genética de la población. Por ejemplos, los americanos nativos, hispanos y afroamericanos tienen más riesgo de nefropatía terminal que los blancos no hispanos con diabetes de tipo 2. La primera manifestación de la nefropatía diabética es la aparición de pequeñas cantidades de albúmina en la orina (> 30 mg/día pero < 300 mg/día), es decir, *microalbuminuria*. Es destacable que la microalbuminuria es también un marcador de un aumento considerable de la morbilidad y mortalidad cardiovascular en personas con diabetes de tipo 1 o 2. Por tanto, en todos los pacientes con microalbuminuria es aconsejable una detección selectiva de la macroangiopatía y deben aplicarse medidas agresivas para reducir los factores de riesgo cardiovascular. Sin medidas específicas, alrededor del 80% de los diabéticos tipo 1 y el 20 al 40% de los diabéticos tipo 2 presentan una *nefropatía establecida con macroalbuminuria* (> 300 mg/dl) en 10 a 15 años, acompañada habitualmente de hipertensión. La progresión de nefropatía establecida a nefropatía terminal es muy variable. A los 20 años más del 75% de los diabéticos del tipo 1 y aproximadamente el 20% del tipo 2 con nefropatía establecida presentan nefropatía terminal con necesidad de diálisis o trasplante renal.

La nefropatía diabética se expone también en el capítulo 20.

- El *deterioro visual*, en ocasiones con ceguera completa, es una de las consecuencias más temidas de la diabetes de larga evolución. Aproximadamente el 60-80% de los pacientes tienen algún tipo de *retinopatía diabética* 15 a 20 años después del diagnóstico. La lesión fundamental de la retinopatía, la neovascularización, es atribuible a la sobreexpresión causada por hipoxia del VEGF en la retina. De hecho, el tratamiento actual de este trastorno es la inyección intravítrea de fármacos antiangiogénicos. La retinopatía diabética, descrita en el capítulo 29, consiste en una constelación de cambios que en conjunto son virtualmente diagnósticos de la enfermedad para muchos oftalmólogos. Además de la retinopatía, los diabéticos son más propensos al *glaucoma* y a la *formación de cataratas* que contribuyen al deterioro visual en la diabetes.
- La *neuropatía diabética* puede provocar distintos síndromes clínicos que afectan al sistema nervioso central, periférico, autónomo y nervios sensitivomotores (v. capítulo 27). El trastorno más frecuente es la *polineuropatía simétrica distal* en las extremidades inferiores que afecta a la función motora y sensitiva, pero sobre todo a la sensitiva. Con el tiempo puede afectar también a las extremidades superiores con una polineuropatía en «guante y calcetín». Otros tipos son la *neuropatía autónoma* que produce trastornos en la función vesical e intestinal y en ocasiones impotencia sexual, y la *mononeuropatía diabética* que puede provocar una parálisis para la extensión del pie o de la muñeca, o parálisis aislada de un nervio craneal.

● *Los diabéticos son más propensos a las infecciones cutáneas y a la tuberculosis, neumonía y pielonefritis.* Estas infecciones causan la muerte de aproximadamente el 5% de los diabéticos. En una persona con neuropatía diabética una infección banal en un dedo del pie puede ser el desencadenante de una larga sucesión de complicaciones (gangrena, bacteriemia, neumonía) que pueden acabar en la muerte. La causa de esta mayor propensión es multifactorial y comprende un deterioro de la función de los neutrófilos (quimiotaxis, adherencia al endotelio y actividad microbicida) y una alteración de la producción de citocinas por los macrófagos. El compromiso vascular reduce también la liberación de células y moléculas circulantes necesarias para la defensa del huésped.

El aumento del estilo de vida sedentario y de los malos hábitos alimentarios en los últimos años ha contribuido a la escalada simultánea de la diabetes y de la obesidad en todo el mundo, lo que algunos han denominado la «epidemia de diabetes». ⁶² Lamentablemente, la obesidad y la diabetes ahora afectan incluso a los niños expuestos a comida «basura» y con ejercicio insuficiente. El término *síndrome metabólico* (antes «síndrome X») se aplica a un trastorno cada día más frecuente en el que la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina se acompañan de una constelación de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, como un lípidograma anormal. ⁶³ Las personas con síndrome metabólico se benefician mucho de los cambios en su estilo de vida como modificación dietética y reducción de peso. En las personas con diabetes de tipo 2 establecida se observa un beneficio similar. ⁶⁴ Conforme disminuye la incidencia de enfermedades transmisibles y aumenta la esperanza de vida, la diabetes se ha convertido en un problema grave de salud pública y continúa siendo una de las diez principales causas de muerte en EE. UU. La American Diabetes Association calcula que el coste total por la diabetes para la economía estadounidense es de 132.000 millones de dólares, con 92.000 millones por coste sanitario directo y 40.000 millones por coste indirecto como discapacidad, absentismo laboral y mortalidad prematura. No obstante, hay esperanza porque aumenta el reconocimiento de la prevención primaria de la diabetes de tipo 2 mediante modificaciones dietéticas y del estilo de vida y de la prevención secundaria de las complicaciones diabéticas mediante control estricto de la glucemia. También se espera que el trasplante de células de los islotes, el tratamiento con células madre y moduladores inmunitarios puedan curar a las personas con diabetes de tipo 1.

Neoplasias endocrinas pancreáticas

El término preferido para los tumores de las células de los islotes pancreáticos («tumores de las células de los islotes») es *neoplasias endocrinas pancreáticas*. Son infrecuentes en comparación con los tumores del páncreas exocrino y suponen tan sólo el 2% de todas las neoplasias pancreáticas. Son más frecuentes en los adultos y pueden localizarse en cualquier parte del páncreas, inmersas en el propio páncreas o en los tejidos peripancráticos adyacentes. Tienen un aspecto similar a los tumores carcinoides que pueden asentar en cualquier lugar del tubo digestivo (v. capítulo 17). Estos tumores pueden ser únicos o múltiples y benignos o malignos. Las neoplasias endocrinas pancreáticas elaboran a menudo hormonas pancreáticas, aunque algunos son nulos en el aspecto funcional.

Igual que cualquier otra neoplasia endocrina (v. más adelante) es difícil predecir la conducta biológica de una neoplasia endocrina

basándose sólo en criterios de microscopia óptica. *Los criterios inequívocos de malignidad* son las metástasis, la invasión vascular y la infiltración local. El estado funcional del tumor influye algo en el pronóstico porque el 90% aproximadamente de los insulinomas son benignos, mientras que del 60 al 90% de otras neoplasias endocrinas pancreáticas funcionales y no funcionales son malignas. Por suerte, los insulinomas son el tipo más frecuente de neoplasia endocrina pancreática.

Los tres síndromes clínicos más frecuentes y distintivos asociados a neoplasias endocrinas pancreáticas son: 1) *hiperinsulinismo*; 2) *hipergastrinemia* y *síndrome de Zollinger-Ellison*, y 3) *MEN* (descrito con detalle más adelante).

HIPERINSULINISMO (INSULINOMA)

Los tumores de células β son las neoplasias endocrinas pancreáticas más frecuentes. Pueden ser responsables de la elaboración de suficiente insulina para provocar una hipoglucemia con repercusión clínica. El cuadro clínico característico está dominado por los episodios hipoglucémicos que: 1) aparecen con una glucemia <50 mg/dl; 2) consisten principalmente en manifestaciones del sistema nervioso central, y 3) están desencadenados por el ayuno o el ejercicio y mejoran de inmediato por la alimentación o la administración parenteral de glucosa.

Morfología. Los insulinomas se localizan con más frecuencia en el interior del páncreas y suelen ser benignos. La mayoría son solitarios, aunque pueden ser múltiples. Los carcinomas verdaderos, que representan sólo el 10% de los casos aproximadamente, se diagnostican por invasión local y metástasis a distancia. En muy pocos casos el insulinoma puede asentar en tejido pancreático ectópico. En estos casos la microscopia electrónica revela los gránulos distintivos de células β (v. fig. 24-26).

Los **tumores solitarios** suelen ser nódulos pequeños (a menudo <2 cm de diámetro) y encapsulados, pálidos a rojo-marrón localizados en cualquier lugar del páncreas. En el plano histológico estos tumores benignos se parecen mucho a islotes gigantes con conservación de los cordones regulares de células monótonas y de su orientación respecto a la vasculatura. Sin embargo, las lesiones malignas no siempre tienen una anaplasia llamativa y pueden estar encapsuladas. La **acumulación de amiloide** en el tejido extracelular es un rasgo característico de muchos insulinomas (fig. 24-40).

El hiperinsulinismo también puede estar causado por una **hiperplasia localizada o difusa de los islotes**. Esto se observa ocasionalmente en los adultos, pero es mucho más frecuente en el hiperinsulinismo congénito con hipoglucemia en neonatos y lactantes. Distintos trastornos clínicos pueden causar hiperplasia de los islotes (antes denominada *nesidioblastosis*) como diabetes materna, síndrome de Beckwith-Wiedemann (v. capítulo 10) y mutaciones infrecuentes en la proteína del canal de K^+ de la célula β o en el receptor de sulfonilurea. ⁶⁵ En la diabetes materna los islotes fetales responden a la hiperglucemia aumentando su tamaño y número. En el período posnatal estos islotes hiperactivos pueden causar episodios de hipoglucemia profunda. Habitualmente este fenómeno es transitorio.

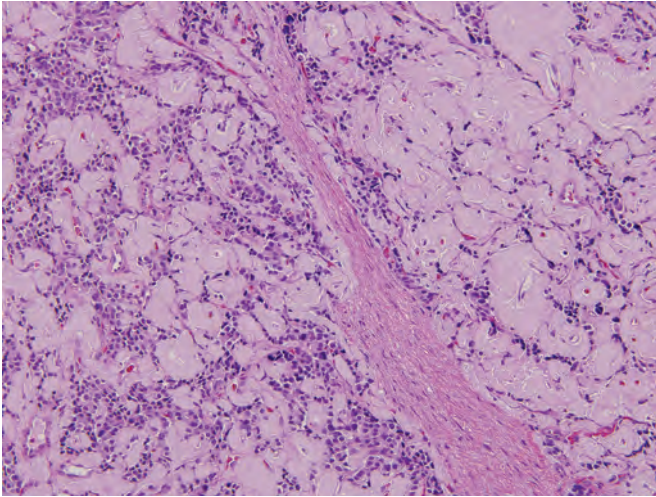


FIGURA 24-40 Neoplasia endocrina pancreática («tumor de células de los islotes»). Las células neoplásicas son monótonas y tienen mínimo pleomorfismo o actividad mitótica. Hay abundante acumulación de amiloide característica de un insulinooma. A nivel clínico el paciente presentaba una hipoglucemia episódica.

Características clínicas. Aunque hasta el 80% de los tumores de las células de los islotes secretan demasiada insulina, la hipoglucemia es leve en el 80% y en muchos casos nunca produce síntomas clínicos. Los hallazgos de laboratorio esenciales en los insulinomas son una concentración elevada de insulina circulante y un índice insulina/glucosa alto. La extirpación quirúrgica del tumor suele conseguir una corrección inmediata de la hipoglucemia.

Es importante destacar que *hay muchas otras causas de hipoglucemia además de los insulinomas*. El diagnóstico diferencial de esta anomalía metabólica comprende trastornos como una sensibilidad anormal a la insulina, hepatopatía difusa, glucogenosis hereditarias y producción ectópica de insulina por ciertos fibromas y fibrosarcomas retroperitoneales. Dependiendo de las circunstancias clínicas también hay que descartar una hipoglucemia causada por autoinyección de insulina.

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON (GASTRINOMAS)

Una hipersecreción exagerada de gastrina suele estar causada por tumores productores de gastrina (*gastrinomas*) que se localizan con la misma frecuencia en el duodeno y partes blandas peripancreáticas y en el páncreas (denominado triángulo del gastrinoma). No existe acuerdo sobre la célula de origen de estos tumores, aunque es probable que puedan ser células endocrinas del intestino o del páncreas. Zollinger y Ellison fueron los primeros en llamar la atención sobre la *asociación entre lesiones en las células de los islotes del páncreas, hipersecreción ácida gástrica y ulceración péptica grave*, presentes en el 90-95% de los pacientes.

Morfología. Los gastrinomas pueden originarse en el páncreas, la región peripancreática o la pared duodenal. **Más de la mitad de los tumores productores de gastrina son localmente invasivos o ya han metastatizado en el momento del diagnóstico.** Aproximadamente en el 25% de los

pacientes los gastrinomas están asociados a otros tumores endocrinos, formando parte del síndrome MEN-1 (v. más adelante). Los gastrinomas asociados a MEN-1 suelen ser múltiples, mientras que los gastrinomas esporádicos suelen ser únicos. Igual que los tumores pancreáticos secretores de insulina, los tumores productores de gastrina son histológicamente benignos y pocas veces tienen una anaplasia pronunciada.

En el síndrome de Zollinger-Ellison la hipergastrinemia provoca una secreción ácida gástrica extrema que a su vez produce **ulceración péptica** (v. capítulo 17). Las úlceras gástricas y duodenales suelen ser múltiples, aunque son idénticas a las observadas en la población general pero a menudo son resistentes al tratamiento. Además, pueden localizarse en zonas inusuales como el yeyuno. En presencia de úlceras yeyunales resistentes al tratamiento hay que sospechar un síndrome de Zollinger-Ellison.

Características clínicas. Más del 50% de los pacientes tienen diarrea y en el 30% este es el síntoma inicial. El tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison consiste en controlar la secreción ácida gástrica con inhibidores de la ATPasa H^+ , K^+ (v. capítulo 17) y resección de la neoplasia. La resección total de la neoplasia, cuando es posible, elimina el síndrome. Los pacientes con metástasis hepáticas tienen un acortamiento sustancial de la esperanza de vida y el crecimiento progresivo del tumor provoca insuficiencia hepática habitualmente en 10 años.

OTRAS NEOPLASIAS ENDOCRINAS PANCREÁTICAS INFRECENTES

Los *tumores de células α (glucagonomas)* se asocian a aumento de la concentración sérica de glucagón y a un síndrome que incluye diabetes mellitus leve, una erupción cutánea característica (eritema migratorio necrolítico) y anemia. Son más frecuentes en las mujeres pre- y posmenopáusicas y se caracterizan por una concentración plasmática de glucagón extremadamente alta.

Los *tumores de células δ (somatostatínomas)* se asocian a diabetes mellitus, coledocistitis, esteatorrea e hipoclorhidria. Son muy difíciles de localizar antes de la cirugía. Para el diagnóstico es necesaria una concentración plasmática alta de somatostatina.

El *VIPoma (diarrea acuosa, hipopotasemia, aclorhidria o síndrome WDHA)* es un tumor endocrino que provoca un síndrome característico causado por la liberación de péptido intestinal vasoactivo (VIP) por el tumor. Algunos de estos tumores son localmente invasivos y metastáticos. Debe realizarse un análisis del VIP en todos los pacientes con diarrea secretora intensa. Los tumores de la cresta neural como neuroblastomas, ganglioneuroblastomas y ganglioneuromas (v. capítulo 10) y los feocromocitomas (v. a continuación) también pueden estar asociados al síndrome VIPoma.

Los *tumores carcinoides pancreáticos* productores de serotonina y de un síndrome carcinoide atípico son excepcionales. Los *tumores endocrinos secretores de polipéptido pancreático* son asintomáticos desde el punto de vista endocrino, a pesar de la presencia de una concentración plasmática hormonal elevada.

Algunos tumores endocrinos pancreáticos y extrapancreáticos producen una o más hormonas. Además de insulina, glucagón y gastrina, los tumores endocrinos pancreáticos pueden producir

ACTH, MSH, ADH, serotonina y noradrenalina. Estos *tumores multihormonales* deben distinguirse de los síndromes MEN (se ex-

plica más adelante) en los que la multiplicidad de hormonas es producida por tumores en varias glándulas diferentes.

GLÁNDULAS SUPRARRENALES



Corteza suprarrenal

Las *glándulas suprarrenales* son órganos endocrinos pares con corteza y médula que difieren en su desarrollo, estructura y función. Bajo la cápsula suprarrenal está la capa estrecha de la zona glomerulosa. La zona reticular también estrecha está en contacto con la médula. Entre ambas se encuentra la zona fascicular ancha, que representa alrededor del 75% de toda la corteza. La *corteza suprarrenal* sintetiza tres tipos de esteroides diferentes: 1) *glucocorticoides* (principalmente cortisol), sintetizados principalmente en la zona fascicular y en menor grado en la zona reticular; 2) *mineralocorticoides*, de los que el más importante es la aldosterona producida en la zona glomerular, y 3) *esteroides sexuales* (estrógenos y andrógenos) producidos principalmente en la zona reticular. La *médula suprarrenal* está formada por células cromafines que sintetizan y secretan *catecolaminas*, principalmente adrenalina. Las catecolaminas tienen muchos efectos que permiten adaptaciones rápidas a cambios en el entorno.

Las enfermedades de la corteza suprarrenal pueden dividirse en asociadas a hiperfunción y asociadas a hipofunción.

HIPERFUNCIÓN CORTICOSUPRARRENAL (HIPERADRENALISMO)

Igual que hay tres tipos básicos de corticoesteroides elaborados por la corteza suprarrenal, existen tres síndromes hiperadrenales distintos: 1) *síndrome de Cushing*, caracterizado por un exceso de cortisol; 2) *hiperaldosteronismo*, y 3) *síndromes adrenogenitales* o virilizantes

causados por un exceso de andrógenos. Las características clínicas de estos síndromes se solapan por las funciones superpuestas de algunos esteroides suprarrenales.

Hipercortisolismo (síndrome de Cushing)

Patogenia. Este trastorno está causado por cualquier alteración que aumente la concentración de glucocorticoides. El origen del síndrome de Cushing puede dividirse en causas *exógenas* y *endógenas*. La *amplia mayoría de los casos de síndrome de Cushing se deben a la administración de glucocorticoides exógenos* («síndrome de Cushing iatrógeno»).⁶⁶ Las causas endógenas pueden, de hecho, dividirse en *ACTH dependientes* y *ACTH independientes* (tabla 24-8).

Los adenomas hipofisarios secretores de ACTH suponen alrededor del 70% de los casos de hipercortisolismo endógeno. En reconocimiento de Harvey Cushing, el neurocirujano que publicó por primera vez la descripción completa de este síndrome, esta forma hipofisaria se denomina *enfermedad de Cushing*.⁶⁷ El trastorno afecta a las mujeres alrededor de cuatro veces más que a los hombres y con más frecuencia a adultas jóvenes. En la inmensa mayoría de los casos está causado por un *microadenoma hipofisario productor de ACTH*. Algunos tumores corticotopos son *macroadenomas* (>10 mm). Pocas veces la hipófisis anterior tiene zonas de *hiperplasia de las células corticotropas* sin un adenoma definido. La hiperplasia de células corticotopas puede ser primaria o secundaria a una estimulación excesiva de la liberación de ACTH por un tumor productor de hormona liberadora de corticotropina. Las glándulas suprarrenales en los pacientes con una enfermedad de Cushing se caracterizan

TABLA 24-8 Causas endógenas de síndrome de Cushing

Causa	Frecuencia relativa (%)	Proporción hombre/mujer
DEPENDIENTE DE ACTH		
Enfermedad de Cushing (adenoma hipofisario; infrecuente hiperplasia hipofisaria CRH-dependiente)	70	3,5:1
Síndrome de corticotropina ectópica (carcinoma microcítico pulmonar secretor de ACTH, carcinoide bronquial)	10	1:1
INDEPENDIENTE DE ACTH		
Adenoma suprarrenal	10	4:1
Carcinoma suprarrenal	5	1:1
Hiperplasia macronodular (expresión ectópica de receptores hormonales como GIPR, LHR, vasopresina y serotonina)	<2	1:1
Enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria (mutaciones <i>PRKARIA</i> y <i>PDE11</i>)	<2	1:1
Síndrome McCune-Albright (mutaciones <i>GNAS</i>)	<2	1:1

ACTH, hormona adrenocorticotropa; GIPR, receptor polipéptido inhibidor gástrico; LHR, receptor hormona luteinizante; *PDE11*, fosfodiesterasa 11.^a; *PRKAR1A*, receptor subunidad 1α reguladora A proteína cinasa.
Nota: Estas etiologías son responsables de síndrome de Cushing endógeno. Las causa global más frecuente de síndrome de Cushing es la administración exógena de glucocorticoide (síndrome de Cushing iatrógeno).
Adaptado con autorización de Newell-Price J et al.: Cushing syndrome. Lancet 367:1605–1616, 2006.

por un grado variable de hiperplasia cortical nodular (v. más adelante) causada por una concentración elevada de ACTH. La hiperplasia cortical es responsable del hipercortisolismo.

La *secreción ectópica de ACTH* por tumores no hipofisarios representa alrededor del 10% del síndrome de Cushing dependiente de ACTH. En muchos pacientes, el tumor responsable es un *carcinoma microcítico pulmonar*, aunque otras neoplasias, como los carcinoides, carcinomas medulares del tiroides y tumores de células de los islotes, están asociadas a este síndrome. Además de los tumores que producen ACTH ectópica, una neoplasia endocrina ocasional produce CRH ectópica que a su vez produce secreción de ACTH e hipercortisolismo. Igual que en la variante hipofisaria, las glándulas suprarrenales presentan hiperplasia cortical bilateral pero el rápido deterioro de los pacientes con este tipo de cánceres impide a menudo el aumento de tamaño suprarrenal. Esta variante del síndrome de Cushing es más frecuente en los hombres y habitualmente aparece en la quinta y sexta décadas.

Las *neoplasias suprarrenales primarias* como el adenoma suprarrenal (~10%) y el carcinoma suprarrenal (~5%) son las causas subyacentes más frecuentes de síndrome de Cushing *independiente de ACTH*. La condición bioquímica imprescindible del síndrome de Cushing independiente de ACTH es una concentración sérica de cortisol elevada con una concentración baja de ACTH. Los carcinomas corticales tienden a producir un hipercortisolismo más intenso que los adenomas o la hiperplasia. En la neoplasia unilateral la corteza suprarrenal no afectada y la corteza de la glándula opuesta se atrofian por la supresión de la secreción de ACTH.

La inmensa mayoría de las suprarrenales hiperplásicas son dependientes de ACTH y la *hiperplasia suprarrenal primaria* (es decir, *hiperplasia independiente de ACTH*) es infrecuente. En la *hiperplasia macronodular* los nódulos suelen medir > 3 mm de diámetro. La hiperplasia macronodular es por lo general un trastorno esporádico (no sindrómico) observado en adultos. Se sabe que a pesar de ser independiente de ACTH, no es totalmente «autónomo». En concreto, la producción de cortisol está regulada por hormonas circulantes distintas de ACTH como consecuencia de la sobreexpresión ectópica de sus receptores correspondientes en las células corticosuprarrenales. Por ejemplo, en los tejidos hiperplásicos se observa a menudo sobreexpresión de los receptores del péptido inhibidor gástrico, LH, ADH y serotonina.⁶⁸ No obstante, se desconoce el mecanismo de la sobreexpresión de estos receptores para hormonas diferentes de ACTH en los tejidos corticosuprarrenales. Un tipo específico de hiperplasia macronodular corresponde al síndrome de McCune-Albright, caracterizado por mutaciones activadoras en la línea germinal de *GNAS* que codifica una G_s alfa (v. capítulo 26). Además, las hiperplasias corticales primarias pueden estar causadas por mutaciones en otros genes que controlan la concentración intracelular de AMPc, como el gen *PRKRI1A* (v. más adelante) y el gen de la *fosfodiesterasa 11A* (*PDE11A*).⁶⁹

Morfología. Las lesiones principales del síndrome de Cushing se encuentran en la hipófisis y en las glándulas suprarrenales. La **hipófisis** tiene alteraciones con independencia de la causa. La alteración más frecuente, por aumento de la concentración de glucocorticoides endógenos o exógenos, se denomina **cambio hialino de Croke**. En esta enfermedad el citoplasma granular basófilo normal de las células productoras de ACTH en la hipófisis anterior



FIGURA 24-41 Hiperplasia suprarrenal difusa comparada con una glándula suprarrenal normal. En el corte transversal la corteza suprarrenal es amarilla y gruesa y se aprecia ligera nodularidad (compárese con la figura 24-46). Ambas glándulas suprarrenales presentan hiperplasia difusa en este paciente con síndrome de Cushing dependiente de ACTH.

es más homogéneo y pálido. Esta alteración se debe a la acumulación de filamentos intermedios de queratina en el citoplasma.

Según la causa del hipercortisolismo las **suprarrenales** tienen una de las siguientes anomalías: 1) atrofia cortical; 2) hiperplasia difusa; 3) hiperplasia macronodular o micronodular, y 4) adenoma o carcinoma. Cuando el síndrome está causado por glucocorticoides exógenos, la supresión de la ACTH endógena produce **atrofia cortical** bilateral por la falta de estimulación de la zona fascicular y reticular por la ACTH. La zona glomerular tiene un espesor normal en estos pacientes porque es independiente de ACTH. Por el contrario, en el hipercortisolismo endógeno las suprarrenales son hiperplásicas o contienen una neoplasia cortical. En pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH hay una **hiperplasia difusa** (fig. 24-41). Ambas glándulas aumentan de tamaño, poco o mucho, y llegan a pesar 30 g. La corteza suprarrenal presenta un engrosamiento difuso y variablemente nodular, aunque los nódulos no son tan pronunciados como en la hiperplasia nodular independiente de ACTH. A nivel microscópico la corteza hiperplásica tiene una zona reticular «pobre en lípidos» ampliada con células eosinófilas compactas rodeadas por una zona exterior de células vacuoladas «ricas en lípidos» similar a la observada en la zona fascicular. Cualquier nódulo presente tiene células vacuoladas «ricas en lípidos» responsables del color amarillo de las glándulas con hiperplasia difusa. Por el contrario, en la **hiperplasia macronodular** las suprarrenales son sustituidas casi por completo por nódulos prominentes de diversos tamaños (≤ 3 cm) que contienen una mezcla de células ricas en lípidos y pobres en lípidos.

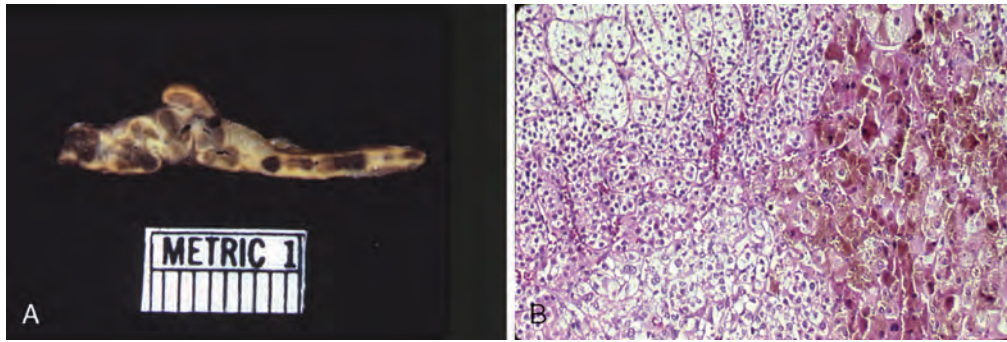


FIGURA 24-42 **A.** Enfermedad corticosuprarrenal nodular pigmentada primaria con nódulos pigmentados prominentes en la glándula suprarrenal. **B.** En la imagen histológica los nódulos están formados por células que contienen pigmento de lipofuscina como se aprecia en la parte derecha del campo. (Fotografías por cortesía del Dr. Aidan Carney, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN.)

A diferencia de la hiperplasia difusa, las zonas entre los nódulos macroscópicos tienen también signos de modularidad microscópica. La **hiperplasia micronodular** está formada por micronódulos oscuros (marrón a negro) de 1 a 3 mm y zonas interpuestas atróficas (fig. 24-42). Se cree que el pigmento es lipofuscina, un pigmento que indica desgaste celular (v. capítulo 1).

Las **neoplasias corticosuprarrenales primarias** que producen síndrome de Cushing pueden ser malignas o benignas. Los adenomas o carcinomas funcionales de la corteza suprarrenal no tienen diferencias morfológicas con las neoplasias suprarrenales no funcionales (descritas más adelante). Tanto las lesiones benignas como las malignas son más frecuentes en las mujeres en la cuarta y quinta década. Los **adenomas** corticosuprarrenales son tumores amarillos rodeados por una cápsula delgada o bien formada y la mayoría pesa <30 g. A nivel microscópico están formados por células similares a las de la zona fascicular normal. Por el contrario, los **carcinomas** asociados a síndrome de Cushing suelen ser más grandes que los adenomas. Estos tumores son masas no encapsuladas que a menudo superan los 200 a 300 g de peso y con las características anaplásicas del cáncer, como se describe más adelante. En los tumores funcionales, benignos o malignos, la corteza suprarrenal adyacente y la de la glándula suprarrenal contraria son atróficas por la supresión de la ACTH endógena por la elevada concentración de cortisol.

Evolución clínica. El síndrome de Cushing se desarrolla lentamente y sus manifestaciones iniciales pueden ser casi imperceptibles. En las fases iniciales puede haber hipertensión y aumento de peso (tabla 24-9). Con el tiempo se hace aparente el patrón más característico de acumulación central de tejido adiposo en forma de obesidad del tronco, cara de luna llena y acumulación de grasas en la región posterior del cuello y espalda (joroba de búfalo). El hipercortisolismo produce atrofia selectiva de las fibras musculares de activación rápida (tipo 2) con disminución de la masa muscular y debilidad proximal en las extremidades. Los glucocorticoides inducen gluconeogénesis e inhiben la captación celular de glucosa con *hiperglucemia*, *glucosuria* y *polidipsia* (*diabetes secundaria*). Los efectos catabólicos producen pérdida de colágeno y resorción ósea. Por consiguiente, la *piel es fina, frágil y presenta*

equimosis con facilidad, la cicatrización de las heridas es inadecuada y las estrías cutáneas son más frecuentes en la región abdominal (fig. 24-43). La resorción ósea produce *osteoporosis* con dolor de espalda y mayor propensión a las fracturas. Las personas con síndrome de Cushing tienen más riesgo de diversas infecciones porque los glucocorticoides suprimen la respuesta inmunitaria. Las manifestaciones adicionales son varios *trastornos mentales* como cambios de ánimo, depresión y psicosis franca, así como *hirsutismo* y *trastornos menstruales*.

El síndrome de Cushing se diagnostica en el laboratorio por: 1) aumento de la concentración de cortisol libre en orina de 24 h, y 2) pérdida del patrón diurno normal de secreción de cortisol. Determinar la causa del síndrome de Cushing depende de la concentración sérica de ACTH y de la excreción urinaria de esteroides tras la administración de dexametasona (prueba de supresión con dexametasona). Los resultados de estas pruebas son de tres tipos generales:

TABLA 24-9 Características clínicas del síndrome de Cushing

Obesidad o aumento de peso	95%*
Plétora facial	90%
Cara redondeada	90%
Libido disminuida	90%
Piel fina	85%
Reducción del crecimiento lineal en niños	70-80%
Irregularidad menstrual	80%
Hipertensión	75%
Hirsutismo	75%
Depresión/labilidad emocional	70%
Equimosis con facilidad	65%
Intolerancia a la glucosa	60%
Debilidad	60%
Osteopenia o fractura	50%
Nefrolitiasis	50%

*100% en niños.

Adaptado de Newell-Price J et al: Cushing syndrome. Lancet 367:1605-1616, 2006.



FIGURA 24-43 Paciente con síndrome de Cushing que presenta obesidad central, «cara de luna llena» y estrías abdominales. (Reproducido con autorización de Lloyd RV et al: Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases. Washington, DC, American Registry of Pathology, 2002.)

1. En el síndrome de Cushing hipofisario, el más frecuente, la concentración de ACTH es alta y se suprime con la administración de una dosis baja de dexametasona. Por tanto, no disminuye la excreción urinaria de 17-hidroxicorticoesteroides. No obstante, tras la inyección de una dosis alta de dexametasona disminuye la secreción hipofisaria de ACTH con supresión de la excreción urinaria de esteroides.
2. La secreción ectópica de ACTH aumenta la concentración de ACTH aunque su secreción es completamente insensible a una dosis alta o baja de dexametasona exógena.
3. Cuando el síndrome de Cushing está causado por un tumor suprarrenal, la concentración de ACTH es bastante baja debido a la inhibición retrógrada de la hipófisis. Igual que en la secreción ectópica de ACTH, una dosis baja o alta de dexametasona no suprime la excreción de cortisol.

Hiperaldosteronismo primario

Hiperaldosteronismo es un término genérico para un grupo de trastornos relacionados caracterizados por una secreción excesiva crónica de aldosterona. El hiperaldosteronismo puede ser primario o secundario a una causa no suprarrenal. El *hiperaldosteronismo primario* se debe a una producción autónoma excesiva de aldosterona que suprime el sistema renina-angiotensina y *disminuye la actividad de la renina plasmática*. La elevación de la presión arterial es la manifestación más frecuente del hiperaldosteronismo primario causado por uno de estos tres mecanismos (fig. 24-44):

- *Hiperaldosteronismo idiopático bilateral* (HAI), caracterizado por hiperplasia nodular bilateral de las glándulas suprarrenales, es la causa más frecuente de hiperaldosteronismo primario y supone el 60% de los casos. Las personas con HAI suelen ser mayores y con una hipertensión más ligera que las que presentan neoplasias suprarrenales; se desconoce la patogenia del HAI.
- *Neoplasia corticosuprarrenal*, que puede corresponder a un adenoma productor de aldosterona (la causa más frecuente) o, con menos frecuencia, a un carcinoma corticosuprarrenal. Aproximadamente en el 35% de los casos el hiperaldosteronismo primario está causado por un adenoma solitario secretor de aldosterona, un trastorno denominado *síndrome de Conn*.⁷⁰ Este síndrome es más frecuente en adultos de mediana edad y en las mujeres que en los hombres (2:1). Algunos pacientes tienen adenomas múltiples.
- *Hiperaldosteronismo corregible con glucocorticoides*, que es una causa poco frecuente de hiperaldosteronismo familiar primario. En algunas familias está causado por un gen quimérico por la fusión entre *CYP11B1* (el gen de la *11β-hidroxilasa*) y *CYP11B2* (el gen de la *aldosterona sintasa*). Esto provoca una producción mantenida de esteroides híbridos, además de cortisol y aldosterona. La activación de la secreción de aldosterona está bajo la influencia de la ACTH, y por tanto puede suprimirse mediante administración exógena de dexametasona.

Por el contrario, en el *hiperaldosteronismo secundario* la liberación de aldosterona está regulada por la activación del sistema renina-angiotensina (v. capítulo 11). Se caracteriza por un *aumento de la concentración de renina plasmática* y está presente en las siguientes circunstancias:

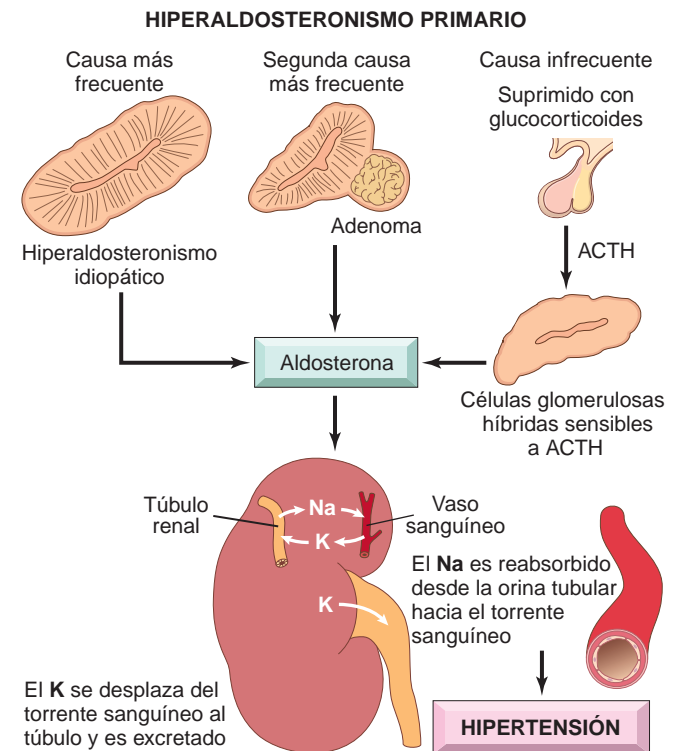


FIGURA 24-44 Causas principales de hiperaldosteronismo primario y efectos principales en el riñón.

- Descenso de la perfusión renal (nefroesclerosis arteriolar, estenosis arteria renal)
- Hipovolemia arterial y edema (insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis, síndrome nefrótico)
- Embarazo (por aumento del sustrato de la renina plasmática inducido por estrógeno)

Morfología. Los **adenomas productores de aldosterona** son casi siempre lesiones bien delimitadas, pequeñas (<2 cm de diámetro) y solitarias, más frecuentes en el lado izquierdo que en el derecho. Suelen aparecer en la cuarta y quinta década, con más frecuencia en la mujer que en el hombre. Estas lesiones a menudo están escondidas dentro de la glándula y no producen un aumento de tamaño visible, algo que debe recordarse al interpretar las imágenes ecográficas o topográficas. Al corte tienen un color amarillo brillante y, de modo sorprendente, contienen células corticales cargadas de lípidos más parecidas a las células fasciculares que a las glomerulares (el origen normal de la aldosterona). En general, las células suelen tener un tamaño uniforme y se parecen a las células corticales maduras. En ocasiones existe ligero pleomorfismo nuclear y celular (v. fig. 24-50). Un rasgo característico de los adenomas productores de aldosterona es la presencia de inclusiones citoplásmicas eosinófilas laminadas denominadas **cuerpos de espironolactona**, presentes tras el tratamiento con este fármaco antihipertensivo. A diferencia de los adenomas corticales asociados a síndrome de Cushing, los asociados a hiperaldosteronismo no suelen suprimir la secreción de ACTH. Por tanto, la corteza suprarrenal adyacente y la de la glándula contraria no están atrofiadas.

La **hiperplasia idiopática bilateral** se caracteriza por hiperplasia difusa y localizada de células similares a las de la zona glomerular normal. La hiperplasia suele tener forma de cuña y se extiende desde la periferia hacia el centro de la glándula. En la hiperplasia idiopática el aumento de tamaño puede ser escaso y como norma hay que descartar un adenoma corticosuprarrenal como causa del hiperaldosteronismo.

Evolución clínica. La *manifestación sine qua non* del hiperaldosteronismo es la hipertensión. Con una prevalencia estimada del 5-10% en pacientes hipertensos no seleccionados, el hiperaldosteronismo primario puede ser la causa más frecuente de hipertensión secundaria (es decir, hipertensión secundaria a una causa identificable). La prevalencia de hiperaldosteronismo aumenta con el grado de hipertensión y alcanza casi el 20% en pacientes con hipertensión resistente al tratamiento. Mediante efectos en el receptor mineralocorticoide renal la aldosterona favorece la reabsorción de sodio, con aumento secundario de la reabsorción de agua, expansión del volumen extracelular y aumento del gasto cardíaco. Además, la aldosterona contribuye a la disfunción endotelial al disminuir la concentración de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, que a su vez reduce la síntesis endotelial de óxido nítrico y provoca estrés oxidativo.⁷¹ Los efectos a largo plazo de la hipertensión causada por hiperaldosteronismo son el compromiso cardiovascular (p. ej., hipertrofia ventricular izquierda y disminución de los volúmenes diastólicos) y aumento de prevalencia de episodios adversos como ictus e infarto de miocardio. La *hipopotasemia* se

consideraba un signo imprescindible del hiperaldosteronismo primario aunque ahora se diagnostican más pacientes con una concentración normal de potasio. La hipopotasemia se debe a pérdida renal de potasio y, cuando está presente, puede causar diversas manifestaciones neuromusculares, como debilidad, parestesia, trastornos visuales y en ocasiones tetania franca. El diagnóstico de hiperaldosteronismo se confirma por un cociente entre la concentración plasmática de aldosterona/actividad renina plasmática elevado. Si esta prueba de detección selectiva es positiva, debe realizarse una *prueba de supresión de aldosterona* para confirmación porque muchas causas no relacionadas pueden alterar el cociente aldosterona/renina plasmáticas.

El tratamiento del hiperaldosteronismo primario depende de la causa. En los adenomas consiste en extirpación quirúrgica. Por el contrario, la cirugía no es muy útil en los pacientes con hiperaldosteronismo primario por hiperplasia bilateral que a menudo afecta a los niños y adultos jóvenes. En estos casos es mejor el tratamiento no quirúrgico con un antagonista de la aldosterona, como la espironolactona. El tratamiento del hiperaldosteronismo secundario depende de la causa subyacente que estimula el sistema renina-angiotensina.

Síndromes adrenogenitales

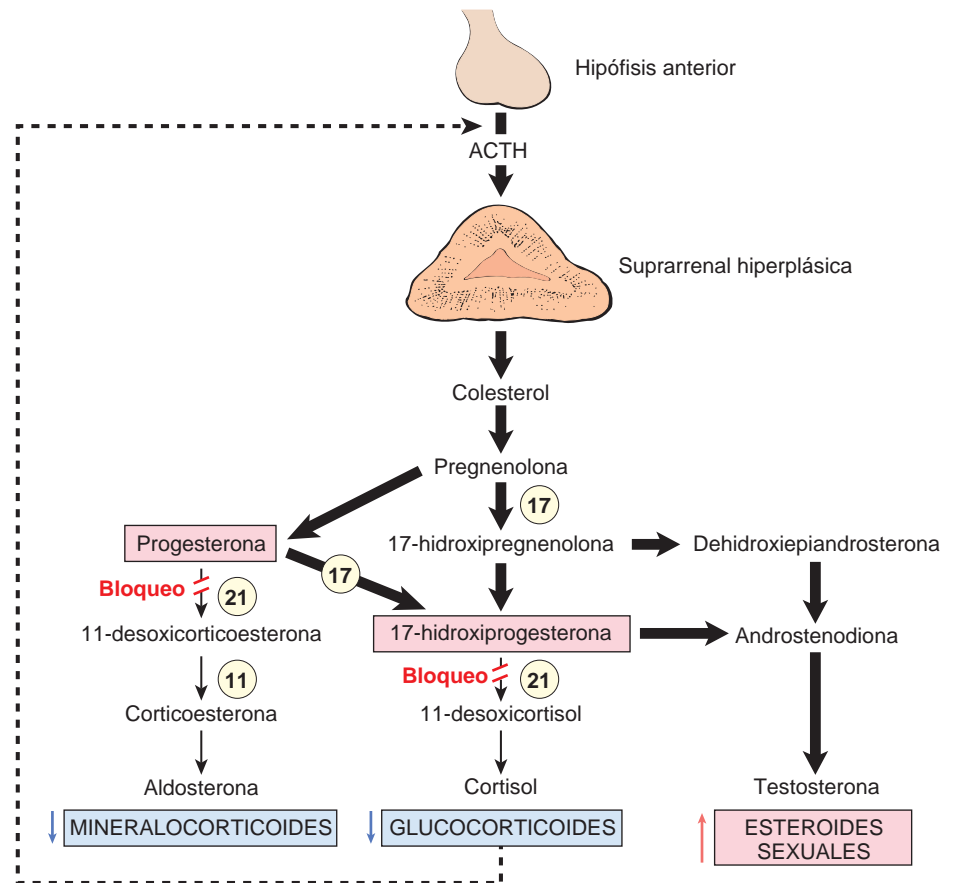
Las anomalías de la diferenciación sexual como la virilización o la feminización pueden estar causadas por trastornos gonadales primarios (v. capítulo 22) y por diversos trastornos suprarrenales primarios. La corteza suprarrenal secreta dos sustancias (dehidroepiandrosterona y androstenodiona) que pueden convertirse en testosterona en los tejidos periféricos. A diferencia de los andrógenos gonadales, la ACTH regula la formación suprarrenal de andrógenos (fig. 24-45). Por tanto, el exceso de secreción puede deberse a un síndrome «puro» o a un componente de la enfermedad de Cushing. Las causas suprarrenales de exceso de andrógenos son las *neoplasias corticosuprarrenales* y un grupo de trastornos denominados *hiperplasia suprarrenal congénita* (HSC).

Las *neoplasias corticosuprarrenales* asociadas a virilización son *carcinomas suprarrenales secretores de andrógenos* con más frecuencia que adenomas. Dichos tumores se asocian a menudo a *hipercortisolismo* («síndrome mixto»). Son morfológicamente idénticos a otras neoplasias corticales y se exponen más adelante.

La HAC es un grupo de errores metabólicos con herencia autosómica recesiva caracterizados por la deficiencia o la ausencia total de una enzima concreta implicada en la biosíntesis de esteroides corticales, sobre todo cortisol. La esteroidogenia se desvía por otras vías y aumenta la producción de andrógenos causantes de virilización. Al mismo tiempo la deficiencia de cortisol aumenta la secreción de ACTH que provoca hiperplasia suprarrenal. Ciertos defectos enzimáticos pueden alterar también la secreción de aldosterona y añaden la *pérdida de sal* al síndrome de virilización. Otros defectos pueden ser incompatibles con la vida, o en casos excepcionales sólo afectan a la vía de la aldosterona sin alterar la síntesis de cortisol. Así, existe una amplia gama de síndromes entre los que destacan los siguientes.

Deficiencia de 21-hidroxilasa. La conversión defectuosa de progesterona en 11-desoxicorticoesterona por la 21-hidroxilasa (el producto del gen *CYP21A2*) supone más del 90% de los casos de HAC. La figura 24-45 ilustra la esteroidogenia suprarrenal

FIGURA 24-45 Consecuencias de la deficiencia de C-21 hidroxilasa. La deficiencia de 21-hidroxilasa deteriora la síntesis de cortisol y de aldosterona. El descenso resultante de la inhibición retrógrada (*línea discontinua*) aumenta la secreción de ACTH que en última instancia produce hiperplasia suprarrenal y aumento de síntesis de testosterona. El lugar de acción de la 11, 17 y 21-hidroxilasa se muestra con números en círculos.



normal y las consecuencias de la deficiencia de 21-hidroxilasa que puede variar entre una deficiencia ligera y una ausencia completa según la naturaleza de la mutación *CYP21A2*. Pueden describirse tres síndromes diferenciados: 1) adrenogenitalismo con pérdida de sal (clásico); 2) adrenogenitalismo virilizante simple, y 3) adrenogenitalismo no clásico, una enfermedad leve que puede ser asintomática o producir sólo síntomas de exceso de andrógeno en la infancia y la pubertad.

La frecuencia de portador de la forma clásica es aproximadamente 1 en 120 mientras que en la forma no clásica o leve puede ser más alta según el grupo étnico. Los hispanos y los judíos asquenazíes tienen la frecuencia más alta. La incidencia de la deficiencia de 21-hidroxilasa clásica varía algo en distintas poblaciones con una media mundial alrededor de 1 por cada 13.000 recién nacidos. El mecanismo de inactivación del gen *CYP21A2* en la deficiencia de 21-hidroxilasa consiste en recombinación con un pseudogén colindante en el cromosoma 6p21 denominado *CYP21A1* (un *pseudogén* es un gen homólogo inactivo creado por una duplicación ancestral en una región localizada del genoma).⁷² En la mayoría de los casos de HAC, partes del pseudogén *CYP21A1* sustituyen parte o todo el gen *CYP21A2* activo. La introducción de secuencias no funcionales de *CYP21A1* en la secuencia de *CYP21A2* tiene el mismo efecto que las mutaciones inactivadoras en *CYP21A2*.

El *síndrome pierde sal* se debe a la incapacidad para convertir la progesterona en desoxicorticoesterona por ausencia total de la hidroxilasa. Así, prácticamente no se sintetizan mineralocorticoides y al mismo tiempo está bloqueada la conversión de hidroxiprogesterona en desoxicortisol con deficiencia de la síntesis de cortisol.

Este síndrome se manifiesta habitualmente poco después de nacer porque en la vida intrauterina los electrolitos y los líquidos son regulados por los riñones de la madre. Existe *pérdida de sal*, *hiponatremia* e *hiperpotasemia* que provocan acidosis, *hipotensión*, shock cardiovascular y posiblemente la muerte. El bloqueo concomitante de la síntesis de cortisol y la producción excesiva de andrógenos producen virilización que se detecta con facilidad en el sexo femenino al nacer o intraútero y con dificultad en el sexo masculino. Los recién nacidos masculinos con este trastorno pasan desapercibidos al nacer, aunque son diagnosticados 5 a 15 días después por una crisis con pérdida de sal.

El *síndrome adrenogenital virilizante simple sin pérdida de sal* (que produce ambigüedad sexual) afecta a un tercio aproximadamente de los pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa. Estos pacientes generan suficiente mineralocorticoides para la reabsorción de sal y evitan una «crisis» por pérdida de sal. No obstante, la baja concentración de glucocorticoides no provoca inhibición retrógrada de la secreción de ACTH. La concentración de testosterona aumenta y provoca una virilización progresiva.

La *virilización suprarrenal tardía o no clásica* es bastante más frecuente que las formas clásicas recién descritas. Existe una deficiencia parcial de función de 21-hidroxilasa, responsable del inicio tardío. Las personas con este síndrome pueden estar casi completamente asintomáticas o presentar manifestaciones leves como hirsutismo, acné e irregularidades menstruales. La HAC no clásica no

puede diagnosticarse mediante la detección selectiva neonatal convencional y suele ser necesario demostrar los defectos biosintéticos en la esteroidogénesis.

Morfología. En todos los pacientes con HAC existe una hiperplasia suprarrenal bilateral con aumento de tamaño que en ocasiones llega a alcanzar 10 a 15 veces el peso normal por la elevación prolongada de la ACTH. La corteza suprarrenal es gruesa y nodular, y al corte es marrón por la depleción total de los lípidos. La mayoría de las células proliferantes son compactas, eosinófilas, sin lípidos y están mezcladas con células claras cargadas de lípidos. La mayoría de los pacientes con HAC tienen hiperplasia de las células corticotropas (productoras de ACTH) hipofisarias.

Evolución clínica. Las características clínicas de estos trastornos dependen de la deficiencia enzimática específica y consisten en anomalías relacionadas con el *exceso de andrógenos*, con o sin *deficiencia de aldosterona* y de *glucocorticoides*. La HAC afecta no sólo a las enzimas corticales suprarrenales sino también a los productos sintetizados en la médula. Es necesaria una concentración elevada de glucocorticoides intra-suprarrenales para facilitar la síntesis medular de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). En pacientes con deficiencia intensa de 21-hidroxilasa con pérdida de sal la combinación de concentración baja de colesterol y defectos congénitos medulares (*displasia adrenomedular*) afecta profundamente a la secreción de catecolaminas lo que aumenta la predisposición de estas personas a la hipotensión y al shock circulatorio.⁷³

Según la naturaleza y la magnitud del defecto enzimático, los síntomas clínicos pueden aparecer en el período neonatal, al final de la infancia o, con menos frecuencia, en la etapa adulta. Por ejemplo, en la deficiencia de 21-hidroxilasa la actividad excesiva de los andrógenos produce masculinización en las mujeres desde una hipertrofia del clítoris y pseudohermafroditismo en los lactantes a oligomenorrea, hirsutismo y acné en las mujeres pospuberales. En el sexo masculino el exceso de andrógenos se asocia a aumento de tamaño de los genitales externos y a otros signos de pubertad precoz en la etapa prepuberal y a oligospermia en hombres mayores.

Hay que sospechar HAC en el neonato con genitales ambiguos. Una deficiencia enzimática grave en el lactante puede ser potencialmente mortal con vómitos, deshidratación y pérdida de sal. Las personas con HAC reciben tratamiento con glucocorticoides exógenos que, además de normalizar la concentración de glucocorticoides, suprimen la concentración de ACTH y reducen, por tanto, la síntesis excesiva de las hormonas esteroides responsables de muchas de las anomalías clínicas. En las variantes de HAC con pérdida de sal es necesario el aporte complementario de mineralocorticoides. El pronóstico de las distintas variantes, incluso las más graves, ha mejorado de modo considerable gracias al cribado metabólico neonatal sistemático de la HAC y a los análisis moleculares para detección prenatal de mutaciones 21-hidroxilasa.

INSUFICIENCIA CORTICOSUPRARRENAL

La insuficiencia corticosuprarrenal, o hipofunción, puede estar causada por enfermedad suprarrenal primaria (hipoadrenalismo prima-

TABLA 24-10 Insuficiencia corticosuprarrenal

INSUFICIENCIA PRIMARIA

Pérdida de corteza

Hipoplasia suprarrenal congénita
 Hipoplasia suprarrenal ligada a X (gen *DAX1* en Xp21)
 Hipoplasia suprarrenal tipo «miniatura» (causa desconocida)
 Adrenoleucodistrofia (gen *ALD* en Xq28)
 Insuficiencia suprarrenal autoinmunitaria
 Síndrome de poliendocrinopatía múltiple tipo 1 (gen *AIRE1* en 21q22)
 Síndrome de poliendocrinopatía múltiple tipo 2 (poligénico)
 Adrenalitis autoinmunitaria aislada (poligénica)
 Infección
 Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
 Tuberculosis
 Hongos
 Necrosis hemorrágica aguda (*síndrome Waterhouse-Friderichsen*)
 Amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis
 Carcinoma metastásico

Fallo metabólico de producción hormonal

Hiperplasia suprarrenal congénita (deficiencia de aldosterona y cortisol con virilización)
 Inhibición de ACTH o de función celular cortical por fármacos o esteroides

INSUFICIENCIA SECUNDARIA

Enfermedad del hipotálamo o la hipófisis

Neoplasia, inflamación (sarcoidosis, tuberculosis, bacterias piógenas, hongos)

Supresión hipotálamo-hipofisaria

Administración de esteroides a largo plazo
 Neoplasias productoras de esteroides

ACTH, hormona adrenocorticotropa.

rio) o por un descenso de la estimulación de las suprarrenales por deficiencia de ACTH (hipoadrenalismo secundario) (tabla 24-10). Los tipos de insuficiencia corticosuprarrenal son los siguientes: 1) insuficiencia corticosuprarrenal *aguda* primaria (crisis suprarrenal); 2) insuficiencia corticosuprarrenal *crónica* primaria (*enfermedad de Addison*), y 3) insuficiencia corticosuprarrenal secundaria.

Insuficiencia corticosuprarrenal aguda primaria

Puede aparecer en distintas circunstancias clínicas:

- Como una *crisis* en personas con insuficiencia corticosuprarrenal precipitada por cualquier tipo de estrés que precisa un aumento inmediato de la secreción de esteroide por unas glándulas sin capacidad de respuesta.
- En pacientes en tratamiento con glucocorticoides exógenos en los que una *retirada rápida de los esteroides* o la falta de incremento de la dosis de esteroides en respuesta a un estrés agudo puede precipitar una crisis suprarrenal como consecuencia de la incapacidad de las suprarrenales atroficas para producir hormonas glucocorticoideas.
- Como consecuencia de una *hemorragia suprarrenal masiva* que daña la corteza suprarrenal lo suficiente para causar una insuficiencia corticosuprarrenal aguda, como sucede en neonatos tras un parto prolongado y difícil con traumatismo e hipoxia considerables. Los neonatos son especialmente vulnerables porque a

menudo tienen una deficiencia de protrombina durante los primeros días de vida. También aparece en algunos pacientes con tratamiento anticoagulante, en el postoperatorio de pacientes con coagulación intravascular diseminada con el consiguiente infarto hemorrágico de las suprarrenales y como complicación de una bacteriemia que se denomina *síndrome de Waterhouse-Friderichsen*.^{74,75}

Síndrome de Waterhouse-Friderichsen

Este síndrome infrecuente, pero catastrófico, se caracteriza por:

- Infección bacteriana grave, clásicamente septicemia por *Neisseria meningitidis* pero en ocasiones por otras bacterias virulentas como especies de *Pseudomonas*, neumococos, *Haemophilus influenzae* o incluso estafilococos
- Hipotensión rápidamente progresiva que conduce a shock circulatorio
- Coagulación intravascular diseminada asociada a púrpura generalizada sobre todo en la piel
- Insuficiencia suprarrenal de aparición brusca asociada a hemorragia suprarrenal bilateral masiva

El síndrome de Waterhouse-Friderichsen puede aparecer a cualquier edad, aunque es algo más frecuente en la infancia. Se desconoce la causa de la hemorragia suprarrenal, pero podría ser la siembra bacteriana directa en los pequeños vasos suprarrenales, la coagulación intravascular diseminada, una vasculitis por endotoxinas o algún tipo de vasculitis por hipersensibilidad. *Sea cual sea la base, las suprarrenales se convierten en sacos de sangre coagulada que ocultan cualquier detalle subyacente* (fig. 24-46). El análisis histológico revela que la hemorragia comienza en la médula cerca de los sinusoides venosos de pared delgada y se propaga periféricamente a la corteza dejando a menudo islas con células corticales reconocibles (fig. 24-47). Cuando se diagnostica pronto y se trata de modo apropiado con antibióticos puede lograrse la recuperación aunque la evolución clínica suele ser abrupta y devastadora. El diagnóstico y el tratamiento deben ser inmediatos porque si no el paciente puede morir en horas o en pocos días.

Insuficiencia corticosuprarrenal crónica primaria (enfermedad de Addison)

En un artículo publicado en 1855, Thomas Addison describió a un grupo de pacientes con un conjunto de síntomas como «languidez y debilidad general, notable debilidad de la acción del corazón y un cambio peculiar de color de la piel» asociados a una enfermedad de las «cápsulas suprarrenales» o, en terminología actual, de las glándulas suprarrenales.⁷⁶ La enfermedad de Addison, o insuficiencia corticosuprarrenal crónica, es un trastorno infrecuente causado por una destrucción progresiva de la corteza suprarrenal. En general, las manifestaciones clínicas de la insuficiencia corticosuprarrenal no aparecen hasta que está comprometido al menos el 90% de la corteza suprarrenal. Las causas de la insuficiencia corticosuprarrenal crónica se recogen en la tabla 24-10. Aunque puede afectar a cualquier raza y sexo, ciertas causas de enfermedad de Addison (como la adrenalitis autoinmunitaria) son mucho más frecuentes en la raza blanca y en las mujeres.

Patogenia. Varias enfermedades pueden afectar a la corteza suprarrenal, incluidos linfomas, amiloidosis, sarcoidosis, hemocro-

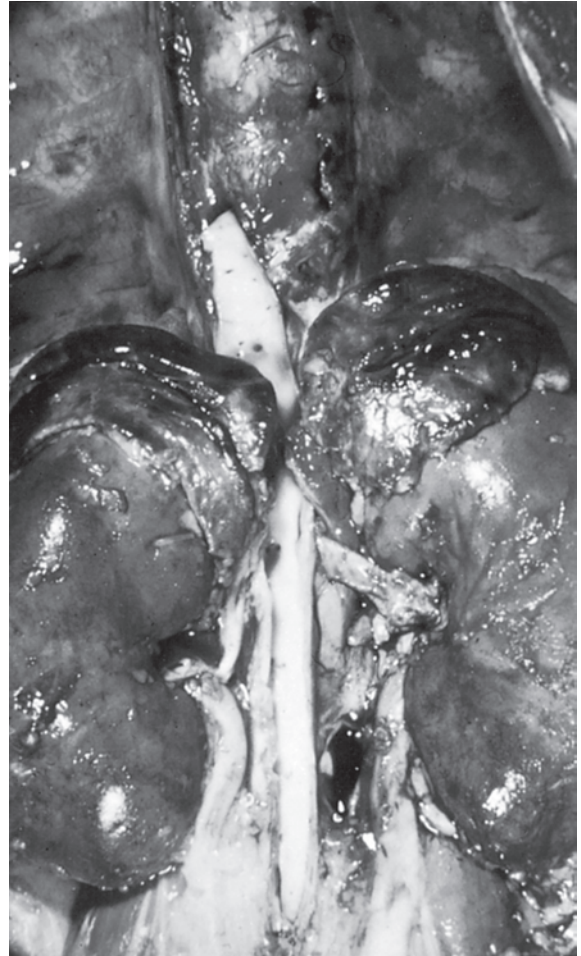


FIGURA 24-46 Síndrome de Waterhouse-Friderichsen en un niño. Las glándulas suprarrenales hemorrágicas oscuras están distendidas por sangre.

matosis, infecciones fúngicas y hemorragia suprarrenal aunque más del 90% se deben a una de estas cuatro: *adrenalitis autoinmunitaria, tuberculosis, sida o metástasis*.

La *adrenalitis autoinmunitaria* supone del 60 al 70% de los casos y es con diferencia la causa más frecuente de insuficiencia suprarrenal primaria en los países industrializados. Como su nombre indica, se produce una destrucción autoinmunitaria de las células encargadas de la esteroidogénesis. Se han detectado autoanticuerpos contra varias enzimas claves de la esteroidogénesis (21-hidroxilasa, 17-hidroxilasa) en estos pacientes. La adrenalitis autoinmunitaria puede suceder en uno de dos contextos clínicos:

- **Síndrome poliendocrino autoinmunitario tipo 1 (APS1)** también denominado poliendocrinopatía autoinmunitaria, candidiasis y distrofia ectodérmica. El APS1 se caracteriza por candidiasis mucocutánea crónica y anomalías de la piel, esmalte dental y uñas (distrofia ectodérmica) asociadas a trastornos autoinmunitarios de órganos específicos (adrenalitis autoinmunitaria, hipoparatiroidismo autoinmunitario, hipogonadismo idiopático, anemia perniciosa) que producen una destrucción inmune de los órganos diana. El APS1 está causado por mutaciones en el gen regulador autoinmunitario (*AIRE*) en el cromosoma 21q22. *AIRE* se expresa principalmente en el timo, donde actúa como

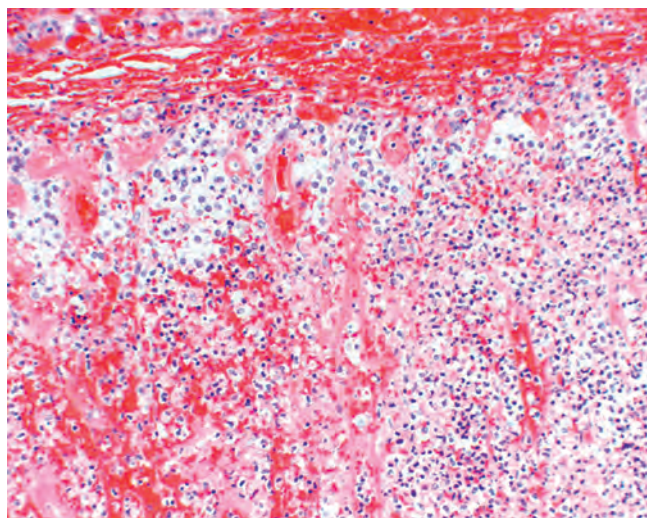


FIGURA 24-47 Síndrome de Waterhouse-Friderichsen. En la autopsia, las suprarenales eran hemorrágicas y estaban muy contraídas. A nivel microscópico se aprecia escasa arquitectura cortical residual.

factor de transcripción que promueve la expresión de numerosos antígenos tisulares periféricos. Los linfocitos T autorreactivos que reconocen estos antígenos sufren una delección clonal (v. capítulo 6).⁷⁷ En ausencia de función AIRE se altera la tolerancia central a los antígenos tisulares periféricos y se facilita la autoinmunidad.

- **Síndrome poliendocrino autoinmunitario tipo 2 (APS2)** que suele comenzar al principio de la etapa adulta y se manifiesta por una combinación de insuficiencia suprarrenal y tiroiditis autoinmunitaria o diabetes de tipo 1. A diferencia del APS1, no existe candidiasis mucocutánea, displasia ectodérmica ni hipoparatiroidismo autoinmunitario.

Las *infecciones*, sobre todo la tuberculosis y las causadas por hongos, pueden causar también una insuficiencia corticosuprarrenal crónica primaria. La adrenalitis tuberculosa, que en tiempos era responsable del 90% de los casos de enfermedad de Addison, es menos frecuente por el uso de fármacos antituberculosos. Siempre hay que tener presente esta causa de insuficiencia suprarrenal debido al resurgimiento de la tuberculosis en muchos núcleos urbanos y a su persistencia en los países en vías de desarrollo. La adrenalitis tuberculosa suele asociarse a infección activa en otros órganos, sobre todo pulmones y aparato genitourinario. Entre los hongos, las infecciones diseminadas causadas por *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis* pueden producir una insuficiencia corticosuprarrenal crónica. Los pacientes con sida tienen riesgo de insuficiencia suprarrenal por diversas complicaciones infecciosas (citomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracelulare*) y no infecciosas (sarcoma de Kaposi).

Las *metástasis del cáncer* en las suprarenales son otra causa de insuficiencia suprarrenal. Son una localización frecuente de las metástasis en pacientes con carcinomas diseminados. Aunque la mayoría de estos pacientes conservan la función suprarrenal, las metástasis destruyen en ocasiones suficiente corteza para producir cierto grado de insuficiencia suprarrenal. Los carcinomas de pulmón y mama son el origen de la mayoría de las metástasis, aunque otros muchos tipos de cáncer, como los carcinomas digestivos, melanomas

y cánceres hematopoyéticos también pueden metastatizar en las suprarenales.

Las *causas genéticas de insuficiencia suprarrenal* son la hipoplasia suprarrenal congénita (*hipoplasia congénita suprarrenal*) y la *adrenoleucodistrofia*. La adrenoleucodistrofia se describe en el capítulo 28. La hipoplasia suprarrenal congénita es una enfermedad infrecuente ligada al cromosoma X causada por mutaciones en un gen que codifica un factor de transcripción implicado en el desarrollo de las suprarenales.

Morfología. Los cambios anatómicos en las glándulas suprarenales dependen del trastorno subyacente. La **adrenolitis autoinmunitaria primaria** se caracteriza por glándulas contraídas irregulares que pueden ser difíciles de identificar dentro del tejido adiposo suprarrenal. A nivel histológico la corteza contiene sólo células corticales residuales dispersas en un entramado colapsado de tejido conjuntivo. Existe un infiltrado linfóide variable en la corteza que puede extenderse a la médula adyacente aunque la médula suele estar conservada por lo demás (fig. 24-48). En la **tuberculosis o en la infección por hongos** la arquitectura suprarrenal se borra por una reacción inflamatoria granulomatosa idéntica a la observada en otros focos de infección. Cuando el hipoadrenalismo está causado por **carcinoma metastático** las suprarenales están aumentadas de tamaño y su arquitectura normal está oculta por la neoplasia infiltrante.

Evolución clínica. La enfermedad de Addison tiene un comienzo insidioso y no llama la atención hasta que la concentración de glucocorticoides y mineralocorticoides circulantes sufren un descenso notable. Las manifestaciones iniciales son *debilidad progresiva y cansancio fácil* que pueden confundirse con síntomas inespecíficos. Los trastornos *digestivos* son frecuentes y consisten en anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso y diarrea. En personas con enfermedad suprarrenal primaria es muy característica la *hiperpigmentación* de la piel, sobre todo de las zonas expuestas al sol y las zonas de presión, como cuello, codos, rodillas y nudillos. Esto se debe a una concentración elevada de proopiomelanocortina (POMC) procedente de la hipófisis anterior,

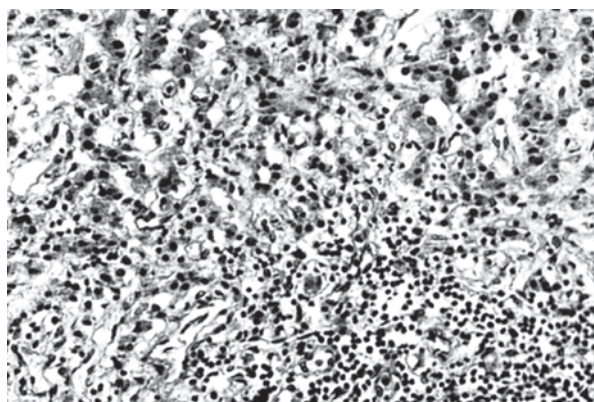


FIGURA 24-48 Adrenolitis autoinmunitaria. Además de la pérdida de todas las células de la corteza, excepto una franja subcapsular hay un infiltrado extenso de células mononucleares.

que es un precursor de la ACTH, y de la hormona estimulante de los melanocitos (MSH). Por el contrario, la hiperpigmentación está ausente en las personas con insuficiencia corticosuprarrenal causada por una enfermedad hipofisaria o hipotalámica primaria. La disminución de la actividad mineralocorticoide en las personas con insuficiencia suprarrenal primaria provoca retención de potasio y pérdida de sodio con la consiguiente *hiperpotasemia*, *hiponatremia*, *depleción de volumen* e *hipotensión*. En ocasiones hay hipoglucemia como consecuencia de la deficiencia de glucocorticoide y del deterioro de la gluconeogénesis. El estrés causado por infecciones, traumatismos o intervenciones quirúrgicas en estos pacientes puede precipitar una crisis suprarrenal aguda que se manifiesta por vómitos persistentes, dolor abdominal, hipotensión, coma y shock vascular. La muerte se produce con rapidez, a menos que se inicie de inmediato el tratamiento con corticosteroides.

Insuficiencia corticosuprarrenal secundaria

Cualquier trastorno del hipotálamo y de la hipófisis, como las metástasis o la irradiación, que disminuye la secreción de ACTH causa un síndrome de hipoadrenalismo con muchas similitudes con la enfermedad de Addison. De modo similar, la administración prolongada de glucocorticoides exógenos suprime la secreción de ACTH y la función suprarrenal. *En la insuficiencia corticosuprarrenal secundaria no aparece la hiperpigmentación de la primaria, porque la concentración de hormona estimulante de los melanocitos es normal.* Las manifestaciones también son distintas porque la insuficiencia corticosuprarrenal secundaria se caracteriza por una secreción deficiente de cortisol y andrógenos con una síntesis normal de aldosterona. Así, en la insuficiencia suprarrenal secundaria a una alteración hipofisaria no hay hiponatremia ni hiperpotasemia relevantes.

La deficiencia de ACTH puede ser aislada, aunque en algunos casos es un componente de un panhipopituitarismo asociada a múltiples deficiencia de hormonas tróficas. La enfermedad secundaria puede distinguirse de la primaria por una concentración plasmática baja de ACTH. En pacientes con enfermedad primaria la destrucción de la corteza suprarrenal impide una respuesta a la ACTH exógena mientras que en la secundaria esto provoca una elevación inmediata de la concentración plasmática de cortisol.

Morfología. En el hipoadrenalismo secundario a enfermedad hipotalámica o hipofisaria (**hipoadrenalismo secundario**) el tamaño de las suprarrenales puede estar poco o muy reducido según el grado de deficiencia de ACTH. Las glándulas pequeñas y aplanadas conservan habitualmente su color amarillo, porque tienen una pequeña cantidad residual de lípidos. La corteza puede quedar reducida a una cinta delgada formada principalmente por la zona glomerular. La médula es normal.

NEOPLASIAS CORTICOSUPRARRENALES

Ya debería estar claro que las neoplasias suprarrenales funcionales pueden ser responsables de cualquiera de los distintos tipos de hiperadrenalismo. La frecuencia de adenomas y carcinomas es casi

igual en el adulto, mientras que en el niño predominan los carcinomas. Aunque la mayoría de las neoplasias corticales son esporádicas, existen dos síndromes familiares con predisposición a sufrir carcinomas corticosuprarrenales: síndrome de Li-Fraumeni en el que los pacientes son portadores de mutaciones de línea germinal *p53* (v. capítulo 7), y síndrome de Beckwith-Wiedemann, un trastorno de desarrollo (v. capítulo 10). *Los adenomas funcionales se asocian con más frecuencia al hiperaldosteronismo y al síndrome de Cushing, mientras que la probabilidad de que una neoplasia virilizante sea un carcinoma es más alta.* Sin embargo, no todas las neoplasias corticosuprarrenales elaboran hormonas esteroideas. *No es posible distinguir las neoplasias corticosuprarrenales funcionales y no funcionales por los rasgos morfológicos.* Para confirmar la funcionalidad es necesaria una evaluación clínica con cuantificación de las hormonas o de los metabolitos hormonales en la sangre.

Morfología. La mayoría de los **adenomas corticosuprarrenales** son inactivos y suelen ser hallazgos casuales de autopsia o en técnicas de diagnóstico por imagen abdominal por un motivo no relacionado (v. comentario sobre los «incidentomas» suprarrenales más adelante). Algunos expertos creen que todos los adenomas suprarrenales deberían, por definición, tener signos clínicos o bioquímicos de hiperfunción y que los «tumores» detectados de modo casual deberían clasificarse como hiperplasia. En cualquier caso el adenoma cortical típico es una lesión nodular bien delimitada hasta 2,5 cm de diámetro que expande la suprarrenal (fig. 24-49). A diferencia de los adenomas funcionales, que se asocian a atrofia de la corteza adyacente, la corteza adyacente a los adenomas no funcionales es normal. En la superficie de corte los adenomas suelen ser amarillos o amarillos-marrones por la presencia de lípidos. A nivel microscópico los adenomas están formados por células similares a las de la corteza suprarrenal normal. Los núcleos tienden a ser pequeños, aunque puede haber cierto grado de pleomorfismo incluso en

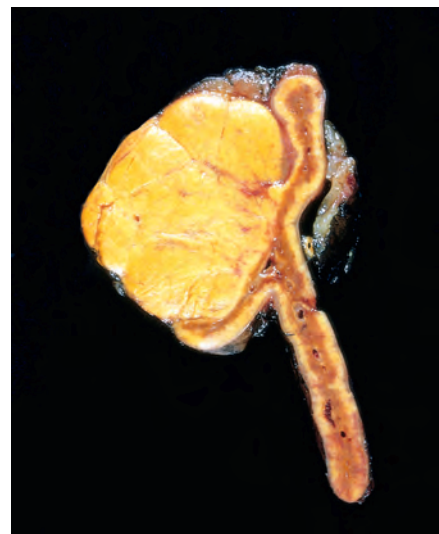


FIGURA 24-49 Adenoma cortical suprarrenal. El adenoma se distingue de la hiperplasia nodular por su naturaleza solitaria y circunscrita. El estado funcional de un adenoma cortical suprarrenal no puede determinarse por su aspecto macro o microscópico.

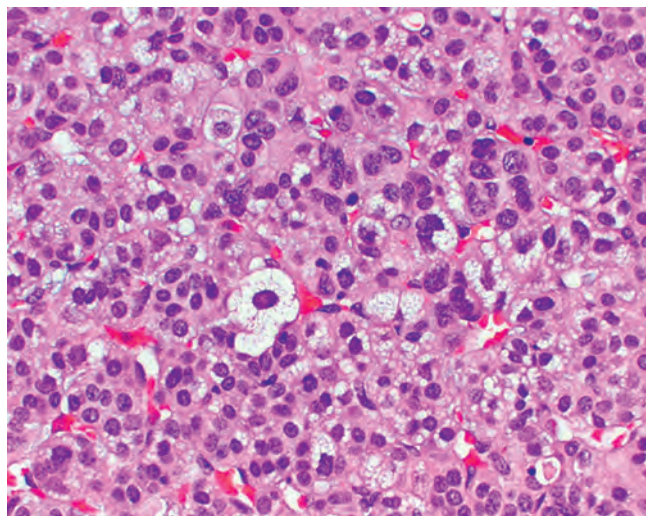


FIGURA 24-50 Signos histológicos de un adenoma cortical suprarenal. Las células neoplásicas están vacuolizadas por la presencia de lípidos intracitoplasmáticos. Existe un ligero pleomorfismo nuclear. No hay actividad mitótica ni necrosis.

lesiones benignas («atipia endocrina»). El citoplasma de las células neoplásicas va de eosinófilo a vacuolado según su contenido de lípidos (fig. 24-50). Por lo general la actividad mitótica es escasa.

Los **carcinomas corticosuprarrenales** son neoplasias infrecuentes que pueden aparecer a cualquier edad, incluida la infancia. Tienen más probabilidad de ser funcionales que los adenomas y a menudo se asocian a virilismo o a otras manifestaciones clínicas de hiperadrenalismo. En la mayoría de los casos los carcinomas corticosuprarrenales son lesiones invasivas grandes, muchas mayores de 20 cm de diámetro, que borran la glándula suprarenal nativa (fig. 24-51). Las lesiones pequeñas más circunscritas y menos frecuentes pueden ser difíciles de distinguir de un adenoma. En la superficie de corte suelen ser lesiones abigarradas, mal delimitadas con zonas de necrosis, hemorragia y cambios quí-

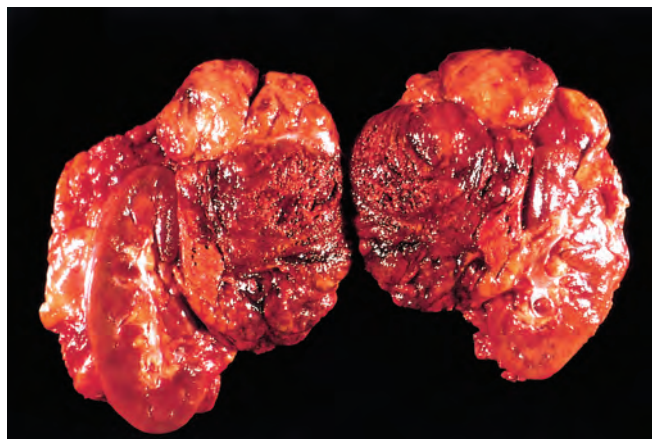


FIGURA 24-51 Carcinoma suprarenal. El tumor hemorrágico y necrótico hace parecer pequeño el riñón y comprime el polo superior.

ticos. Los cánceres suprarenales tienen una tendencia manifiesta a invadir la vena suprarenal, vena cava y linfáticos. Las metástasis en los ganglios linfáticos regionales y periaórticos son frecuentes, igual que la diseminación hematológica a distancia a los pulmones y otras vísceras. Las metástasis óseas son inusuales. La mediana de supervivencia de estos pacientes es de 2 años aproximadamente. A nivel microscópico los carcinomas corticosuprarrenales pueden estar formados por células bien diferenciadas similares a las de los adenomas corticales o por células gigantes monstruosas y bizarras (fig. 24-52), que pueden ser difíciles de distinguir de una metástasis suprarenal de un carcinoma indiferenciado. Entre estos extremos hay cánceres con grados moderados de anaplasia, algunos con predominio de células fusiformes. Los carcinomas, sobre todo los de origen bronquial, pueden metastatizar en las suprarenales y pueden ser difíciles de distinguir de los carcinomas corticales primarios. Conviene recordar que en la corteza suprarenal son bastante más frecuentes los carcinomas metastáticos que el carcinoma corticosuprarrenal primario.

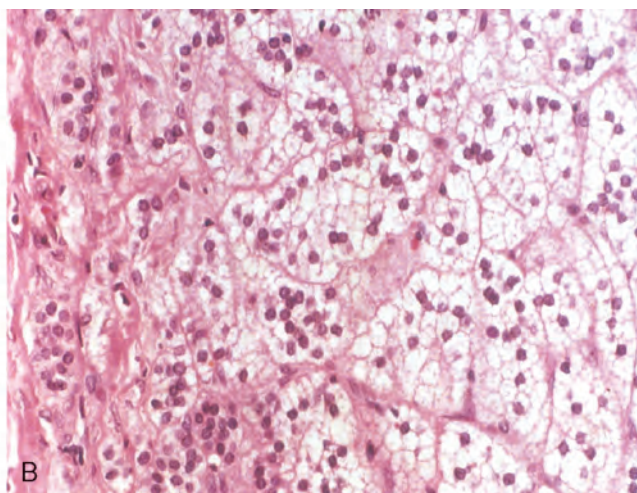
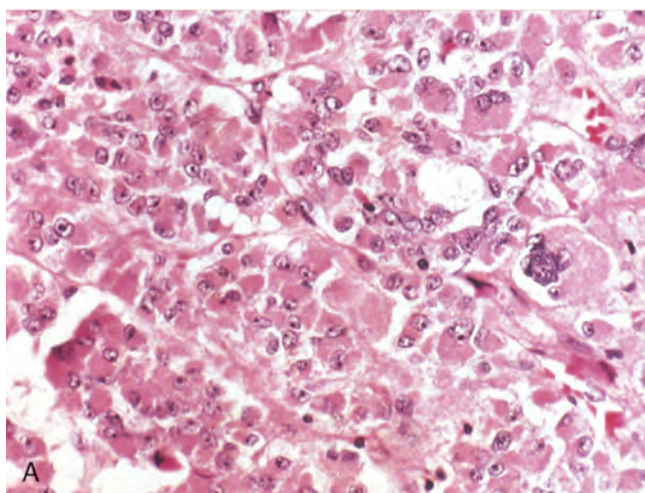


FIGURA 24-52 Carcinoma suprarenal (A) con notable anaplasia en contraste con las células corticales suprarenales normales (B).

OTRAS LESIONES SUPRARRENALES

Los quistes suprarrenales son relativamente infrecuentes, aunque con técnicas avanzadas de imagen abdominal la frecuencia de detección de estas lesiones va en aumento. Los quistes más grandes pueden producir una masa abdominal y dolor en el flanco. Tanto las neoplasias corticales como las medulares pueden sufrir necrosis y degeneración quística y pueden presentarse como «quistes no funcionales».

Los *mielolipomas suprarrenales* son lesiones benignas inusuales formadas por células hematopoyéticas y grasas maduras. Aunque la mayoría son hallazgos casuales, algunos pueden alcanzar proporciones masivas. A nivel histológico, los adipocitos maduros están combinados con agregados de células hematopoyéticas de las tres estirpes. En los tumores corticales y en las suprarrenales con hiperplasia cortical puede haber focos con cambio mielolipomatoso.

El término *incidentaloma suprarrenal* es un apodo que se ha introducido en el léxico médico gracias a que los avances en diagnóstico por imagen permiten el hallazgo casual de masas suprarrenales en personas asintomáticas o en las que la sintomatología no está relacionada de modo directo con la glándula suprarrenal.⁷⁸ La prevalencia en la población de «incidentalomas» descubiertos mediante imagen es del 4% aproximadamente con un aumento dependiente de la edad. Por suerte, *la inmensa mayoría de los incidentalomas son adenomas corticales pequeños no secretores sin relevancia clínica*.

Médula suprarrenal

La médula suprarrenal es diferente de la corteza suprarrenal en origen, función y estructura. Está formada por células especializadas de la cresta neural (neuroendocrinas) denominadas *cromafines* y por células de sostén (sustentaculares). La médula suprarrenal es la fuente principal de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina) del organismo. Las células neuroendocrinas similares a las células cromafines están ampliamente dispersas fuera de la glándula suprarrenal en agregados y nódulos que en conjunto con la médula suprarrenal forman el *sistema paraganglionar*. Estos paraganglios suprarrenales tienen un vínculo firme con el sistema nervioso autónomo y pueden dividirse en tres grupos por su distribución anatómica: 1) branquiómicos; 2) intravagales, y 3) aorticosimpáticos. Los dos primeros asociados al sistema parasimpático están cerca de las arterias principales y nervios craneales de la cabeza y el cuello, e incluyen los cuerpos carotídeos (v. capítulo 16). Los paraganglios intravagales, como su nombre implica, están distribuidos a lo largo del nervio vago. La cadena aorticosimpática está asociada a ganglios segmentarios del sistema simpático y, por tanto, se distribuyen principalmente junto a la aorta abdominal. Los órganos de Zuckerkindl, cercanos a la bifurcación aórtica, pertenecen a este grupo.

Las enfermedades más importantes de la médula suprarrenal son las neoplasias que comprenden neoplasias de las células cromafines (*feocromocitomas*) y neoplasias neuronales (*tumores neuroblásticos*). Los neuroblastomas y otros tumores neuroblásticos se exponen con más amplitud en el capítulo 10.

FEOCROMOCITOMA

Los feocromocitomas son neoplasias formadas por células cromafines que sintetizan y secretan catecolaminas y en algunos casos hormonas peptídicas. Es importante reconocer estos tumores porque

son una causa infrecuente de hipertensión que puede corregirse mediante cirugía. Clásicamente se ha asociado al feocromocitoma con la «regla del diez»:

- El 10% de los feocromocitomas son suprarrenales en sitios como los órganos de Zuckerkindl y el cuerpo carotídeo. Los localizados en los paraganglios extrasuprarrenales se denominan *paragangliomas* y se exponen en el capítulo 16.
- El 10% de los feocromocitomas suprarrenales esporádicos son bilaterales, aunque este porcentaje puede subir al 50% en casos asociados a síndromes familiares (v. más adelante).
- El 10% de los feocromocitomas suprarrenales son malignos en el plano biológico definido por la presencia de metástasis. De modo notable, el cáncer es más frecuente (20 a 40%) en los paragangliomas suprarrenales y en los tumores asociados a ciertas mutaciones en la línea germinal (v. más adelante).
- El 10% de los feocromocitomas no están asociados a hipertensión. Del 90% que presentan hipertensión, dos tercios aproximadamente tienen episodios «paroxísticos» asociados a un incremento brusco de la presión arterial con palpitaciones, que en ocasiones pueden ser mortales.
- Una regla del 10% «clásica» que ahora se ha modificado corresponde a los casos familiares. Ahora sabemos que *hasta el 25% de las personas con feocromocitomas y paragangliomas son portadoras de una mutación de línea germinal* en al menos uno de seis genes conocidos (tabla 24-11).⁷⁹ Los pacientes con mutaciones en la línea germinal son por lo general más jóvenes al inicio que los pacientes con tumores esporádicos y la enfermedad suele ser bilateral. La incidencia de cáncer es mayor (~30%) en los tumores en el seno de mutaciones *SDHB* de línea germinal. Los tres genes de la subunidad del complejo succinato deshidrogenasa (*SDHB*, *SDHC* y *SDHD*) codifican proteínas implicadas en el transporte mitocondrial de electrones y en la sensibilidad al oxígeno. Se cree que la reducción de la función en una o más de estas subunidades produce estabilización del factor 1 α inducible por factor de hipoxia (HIF-1 α) y favorece la carcinogénesis.⁸⁰ De modo notable, la estabilización de HIF-1 α es también el mecanismo más probable subyacente a la predisposición al cáncer en pacientes con síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) porque en condiciones normales la proteína VHL destruye el HIF-1 α .

Morfología. Los feocromocitomas van desde lesiones circunscritas pequeñas confinadas en la suprarrenal (fig. 24-53) a masas hemorrágicas grandes con kilogramos de peso. El peso promedio de un feocromocitoma es de 100 g aunque puede ir desde 1 g a casi 4.000 g. Los tumores más grandes están bien delimitados por tejido conjuntivo, por cortical comprimida o por tejido medular. Las trabéculas fibrosas muy vascularizadas en el interior del tumor producen un aspecto lobulado. En muchos tumores pueden apreciarse los restos de la glándula suprarrenal, distendidos sobre la superficie o conectados a un polo. Al corte, las superficies de los feocromocitomas más pequeños pueden ser amarillas oscuras. Los de mayor tamaño tienden a ser hemorrágicos, necróticos y quísticos, y por lo general borran la glándula suprarrenal. La incubación de tejido en fresco con una solución de dicromato potásico hace que el tumor se vuelva marrón oscuro por oxidación de las catecolaminas almacenadas, de ahí el término **cromafín**.

TABLA 24-11 Síndromes familiares asociados a feocromocitoma y paragangliomas extrasuprarrenales			
Síndrome	Gen	Lesión asociada	Otros signos
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN-2A)	RET	Feocromocitoma	Carcinoma medular de tiroides Hiperplasia paratiroidea
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (MEN-2B)	RET	Feocromocitoma	Carcinoma medular de tiroides Hábito marfanoide GN mucocutáneo
Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)	NF1	Feocromocitoma	Neurofibromatosis Manchas café con leche Glioma del nervio óptico
Von Hippel-Lindau (VHL)	VHL	Feocromocitoma, paraganglioma (infrecuente)	Carcinoma de células renales Hemangioblasoma Neoplasia endocrina pancreática
Paraganglioma familiar 1	SDHD	Feocromocitoma, paraganglioma	
Paraganglioma familiar 3	SDHC	Paraganglioma	
Paraganglioma SDHB familiar 4	SDHB	Feocromocitoma, paraganglioma	

GN, ganglioneuroma; *NF1*, neurofibromina; *SDHB*, complejo succinato deshidrogenada, subunidad B; *SDHC*, complejo succinato deshidrogenada, subunidad C; *SDHD*, complejo succinato deshidrogenada, subunidad D.
Adaptado con autorización de Elder EE et al: Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. J Surg Oncol 89:193–201, 2005.

El patrón histológico del feocromocitoma es muy variable. Los tumores están formados por células cromafines o por células principales poligonales a fusiformes agrupadas con las células sustentaculares en nidos o alveolos pequeños (**zellballen**) por un entramado vascular abundante (fig. 24-54). De modo infrecuente, el tipo celular dominante es una célula pequeña o fusiforme, aunque puede haber distintos patrones

en un mismo tumor. El citoplasma tiene un aspecto granular fino que se aprecia mejor mediante tinciones de plata debido a la presencia de gránulos que contienen catecolaminas. Los núcleos suelen ser redondos a ovoides con cromatina punteada en forma de «sal y pimienta» característica de los tumores neuroendocrinos. La microscopia electrónica revela un número variable de gránulos secretores electrodensos unidos a la membrana (fig. 24-55). Las células principales reaccionan con los marcadores neuroendocrinos (cromogranina y

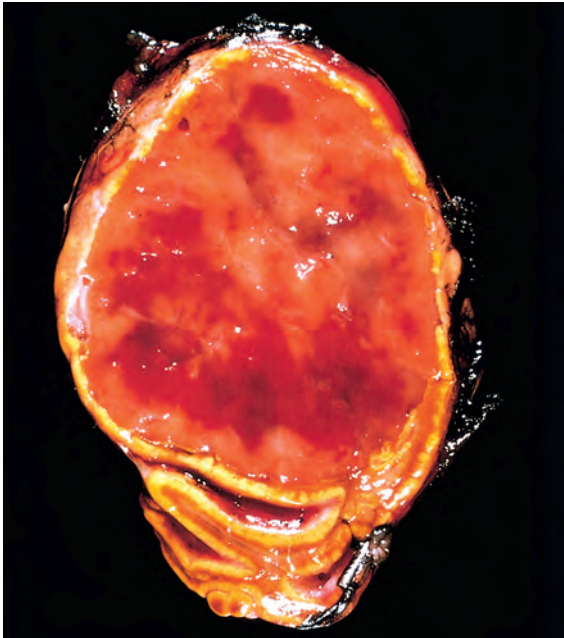


FIGURA 24-53 Feocromocitoma. El tumor está rodeado por una corteza atenuada y tiene zonas de hemorragia. Abajo se aprecia la suprarrenal residual en forma de coma. (Por cortesía del Dr. Jerrold R. Turner, Department of Pathology, University of Chicago Hospitals, Chicago, IL.)

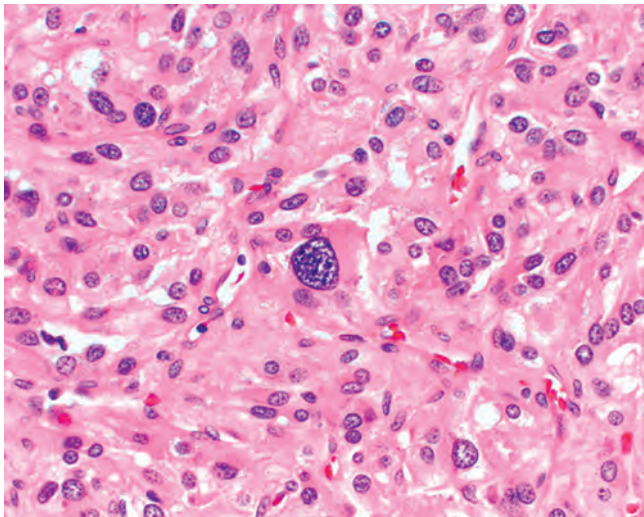


FIGURA 24-54 Feocromocitoma con los nidos de células característicos («zellballen») con abundante citoplasma. Los gránulos que no contienen catecolaminas no se ven en esta preparación. Es relativamente frecuente observar células anormales incluso en el feocromocitoma biológicamente benigno. (Por cortesía del Dr. Jerrold R. Turner, Department of Pathology, University of Chicago Hospitals, Chicago, IL.)

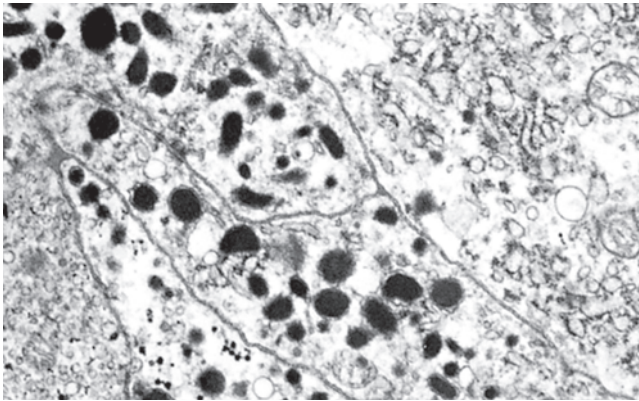


FIGURA 24-55 Microfotografía electrónica del feocromocitoma. Este tumor contiene gránulos secretorios rodeados por membrana en los que se almacenan catecolaminas ($\times 30.000$).

sinaptofisina), mientras que las células sustentaculares periféricas se tiñen con anticuerpos contra S-100, una proteína de unión al calcio expresada por diversos tipos de células mesenquimatosas.

En los feocromocitomas puede ser desconcertante determinar la malignidad. **No hay ninguna característica histológica que sea un indicador fiable de la conducta clínica.** Varias características histológicas, como el número de mitosis, necrosis tumoral confluyente y morfología de célula fusiforme, pueden estar asociadas a una conducta agresiva y al aumento del riesgo de metástasis. Los tumores con características histológicas «benignas» pueden metastatizar, mientras que tumores pleomórficos extraños pueden permanecer confinados en la glándula suprarrenal. De hecho, el pleomorfismo celular y nuclear, incluyendo la presencia de células gigantes, y las formas mitóticas están presentes a menudo en los feocromocitomas benignos, mientras que la monotonía celular se asocia de modo paradójico a una conducta agresiva. Es posible encontrar incluso invasión capsular y vascular en las lesiones benignas. **Por tanto, en el feocromocitoma el diagnóstico definitivo de malignidad está basado de modo exclusivo en la**

presencia de metástasis. Estas pueden afectar a los ganglios linfáticos regionales, así como a órganos a distancia como hígado, pulmón y hueso.

Evolución clínica. La manifestación clínica dominante del feocromocitoma es la *hipertensión*, presente en el 90% de los pacientes. Alrededor de dos tercios de los pacientes con hipertensión sufren *episodios paroxísticos* descritos como un ascenso precipitado y brusco de la presión arterial asociado a taquicardia, palpitaciones, cefalea, sudoración, temblor y sensación de temor. Estos episodios pueden asociarse también a dolor abdominal o torácico, náuseas y vómitos. Los episodios paroxísticos de hipertensión *aislados* afectan a menos de la mitad de los pacientes. Es más frecuente una elevación prolongada de la presión arterial salpicada de episodios como los descritos. Los paroxismos pueden estar precipitados por tensión emocional, ejercicio, cambio de postura y palpación de la región del tumor. En los pacientes con paragangliomas de la vejiga urinaria la micción desencadena en ocasiones un episodio paroxístico. El incremento de la presión arterial está provocado por la liberación súbita de catecolaminas que puede ocasionar insuficiencia cardíaca congestiva, edema pulmonar, infarto de miocardio, fibrilación ventricular y accidentes cerebrovasculares. Las complicaciones cardíacas se atribuyen a la denominada *miocardiopatía por catecolaminas* o inestabilidad miocárdica y arritmias ventriculares por catecolaminas. Los cambios miocárdicos inespecíficos, como necrosis focal, infiltrados mononucleares y fibrosis intersticial se atribuyen a daño isquémico secundario a la constricción vasomotora de la circulación miocárdica provocada por catecolamina o a toxicidad directa de catecolamina. En algunos casos, los feocromocitomas secretan otras hormonas como ACTH y somatostatina, por lo que pueden producir síntomas relacionados con estas u otras hormonas peptídicas. El diagnóstico de laboratorio del feocromocitoma está basado en el aumento de la excreción urinaria de catecolaminas libres y de sus metabolitos como ácido vanilmandélico y metanefrinas.

Los tumores benignos aislados se tratan mediante extirpación quirúrgica tras tratamiento pre- e intraoperatorio con bloqueantes adrenérgicos para evitar la crisis hipertensiva. Las lesiones multifocales precisan tratamiento farmacológico de la hipertensión a largo plazo.

SÍNDROMES DE NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE



Los síndromes MEN son un grupo de enfermedades genéticas hereditarias con lesiones proliferativas (hiperplasia, adenomas y carcinomas) en múltiples órganos endocrinos. Igual que otros tumores hereditarios (v. capítulo 7), los tumores endocrinos en el contexto de los síndromes MEN tienen ciertos rasgos distintivos que los diferencian de los tumores endocrinos esporádicos.

- Los tumores aparecen a una *edad más temprana* que los esporádicos.

- Aparecen en *múltiples órganos endocrinos*, bien de modo *sincrónico* (al mismo tiempo) o *metacrónico* (en momentos distintos).
- Incluso si están en un solo órgano, los tumores suelen ser *multifocales*.
- Los tumores suelen estar precedidos por una *fase asintomática de hiperplasia endocrina* que afecta a la célula de origen. Por ejemplo, casi todas las personas con MEN-2 tienen hiperplasia de células C en el parénquima tiroideo adyacente a carcinomas medulares de tiroides.

- Estos tumores son habitualmente *más agresivos y recidivan* en un porcentaje más elevado de pacientes que los tumores endocrinos esporádicos.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 1

La MEN-1, o *síndrome de Werner*, es una enfermedad hereditaria infrecuente con una prevalencia alrededor de 2 por 100.000. MEN-1 se caracteriza por anomalías en las *paratiroides*, *páncreas* e *hipófisis*:

- *Paratiroides*: la manifestación inicial y más frecuente de MEN-1 (80 a 95% de los pacientes) es el *hiperparatiroidismo primario* que aparece entre los 40 y 50 años en la mayoría de los pacientes. Las anomalías pueden ser hiperplasia y adenomas. Las hiperplasias en el contexto de MEN-1 son monoclonales.
- *Páncreas*: los *tumores endocrinos del páncreas* son una causa principal de morbilidad y mortalidad en personas con MEN-1. Estos tumores suelen ser agresivos y a menudo se manifiestan con metástasis. No es infrecuente encontrar múltiples «microadenomas» dispersos por el páncreas en combinación con una o dos lesiones dominantes. Los tumores endocrinos pancreáticos suelen ser funcionales, aunque como el producto de secreción más frecuente es el polipéptido pancreático estos tumores no se acompañan de un síndrome de hipersecreción endocrina. Los subtipos más frecuentes de los tumores pancreáticos sintomáticos son los gastrinomas asociados a síndrome de Zollinger-Ellison y los insulinomas asociados a hipoglucemia y manifestaciones neurológicas.
- *Hipófisis*: el tumor más frecuente de la hipófisis anterior en MEN-1 es el *prolactinoma*. Algunos pacientes presentan acromegalia por tumores secretores de somatotropina.

Ahora se sabe que el espectro de esta enfermedad va más allá de estas tres glándulas. El *duodeno* es la *localización más frecuente de los gastrinomas en personas con MEN-1* (con mucha más frecuencia que los gastrinomas pancreáticos) y en la misma persona puede haber tumores duodenales y pancreáticos simultáneos. Además, los tumores carcinoides, adenomas tiroideos y suprarrenales no corticales, y los lipomas son más frecuentes que en la población general.

El síndrome MEN-1 está causado por mutaciones en la línea germinal en el gen supresor tumoral *MEN1* que codifica un producto de 610 aminoácidos denominado *menina*. Se sabe poco del efecto de la menina, aunque está claro que participa en la regulación de la transcripción génica normal.⁸¹ La menina es un componente de varios complejos de factor de transcripción diferentes que pueden activar o inhibir la expresión génica (según las demás proteínas constituyentes). Por ejemplo, algunos complejos que contienen menina activan la expresión de inhibidores del ciclo celular, como p16 y p27, mientras la menina interfiere con la capacidad del factor de transcripción JunD para activar la transcripción.⁸² Igual que otros muchos supresores tumorales y oncogenes de expresión ubicua asociados de modo preferencial a tipos específicos de tumores, se desconoce por qué los defectos en la menina aumentan de modo selectivo la frecuencia de tumores neuroendocrinos.

Las manifestaciones clínicas dominantes de MEN-1 son consecuencia habitualmente de las hormonas peptídicas producidas en exceso y comprenden anomalías como hipoglucemia de repetición

por insulinomas, úlceras pépticas resistentes al tratamiento en personas con síndrome de Zollinger-Ellison, nefrolitiasis causada por hipercalcemia provocada por PTH o síntomas de exceso de prolactina por un tumor hipofisario. Como es previsible, la conducta maligna de uno o más tumores endocrinos presentes en estos pacientes es a menudo la causa inmediata de muerte.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 2

La MEN-2 se subdivide en tres síndromes diferentes: MEN-2A, MEN-2B y cáncer medular de tiroides familiar.

- *MEN-2A*, o *síndrome de Sipple*, se caracteriza por *feocromocitoma*, *carcinoma medular* e *hiperplasia paratiroidea* (v. tabla 24-11). Los carcinomas medulares de tiroides están presentes casi en el 100% de los pacientes. Suelen ser multifocales y casi todos contienen focos de hiperplasia de células C en el tiroides adyacente. Los carcinomas medulares pueden sintetizar calcitonina y otros productos activos, y habitualmente son clínicamente agresivos. El 40-50% de las personas con MEN-2A tienen feocromocitomas, que a menudo son bilaterales y pueden localizarse fuera de las suprarrenales. Existe hiperplasia paratiroidea con hipercalcemia o cálculos renales en el 10-20% de los pacientes. MEN-2A es distinto desde el punto de vista clínico y genético del MEN-1 y se ha vinculado con mutaciones en la línea germinal en el protooncogén *RET* en el cromosoma 10q11.2. Como ya hemos señalado, el protooncogén *RET* codifica un receptor tirosina cinasa que se une al *factor neurotrófico derivado glial* (GDNF) y a otros ligandos de la familia GDNF y transmite señales de crecimiento y diferenciación (v. capítulo 7). Las mutaciones *con pérdida de función* en *RET* producen aganglioneosis intestinal y enfermedad de Hirschsprung (v. capítulo 17). Por el contrario, en la MEN-2A (igual que en la MEN-2B), las mutaciones en la línea germinal activan de modo constitutivo el receptor *RET* y producen *aumento de función*.
- *MEN-2B* tiene una superposición clínica considerable con MEN-2A. Los pacientes presentan carcinomas medulares de tiroides que suelen ser multifocales y más agresivos que en MEN-2A, y feocromocitomas. No obstante, a diferencia de MEN-2A, no hay hiperparatiroidismo primario. MEN-2B se acompaña de *neuroomas* o ganglioneuromas en la piel, mucosa oral, ojos, aparato respiratorio y aparato digestivo, y un *hábito marfanoides* con aumento de longitud del esqueleto axial y articulaciones hiperextensibles (v. tabla 24-11). Un cambio de un solo aminoácido en *RET*, distinto de las mutaciones presentes en MEN-2A, puede ser responsable de casi todos los casos de MEN-2B y afecta a una región crítica del dominio catalítico tirosina cinasa de la proteína.⁸³ El cambio de conformación resultante provoca autofosforilación y activación constitutiva de RET en ausencia de ligando. Es destacable que alrededor de un tercio de los carcinomas medulares de tiroides son portadores de una mutación somática idéntica y estos casos están asociados a enfermedad agresiva y pronóstico adverso.
- El *carcinoma medular de tiroides familiar* es una variante de MEN-2A, con una predisposición notable al cáncer medular de tiroides, pero no al resto de las manifestaciones clínicas de MEN-2A o MEN-2B. Una mayoría considerable de los casos de cáncer medular de tiroides son esporádicos, pero hasta el 20% pueden ser familiares. Los cánceres medulares de tiroides familiares aparecen a edad más avanzada que los del síndrome MEN-2 florido y tienen una evolución más indolente.

A diferencia de MEN-1, en el que el efecto beneficioso del diagnóstico precoz mediante detección selectiva de tipo genético no está confirmado, el diagnóstico mediante detección selectiva de los miembros de la familia con riesgo de MEN-2A es importante porque el carcinoma medular de tiroides es una enfermedad potencialmente mortal que puede prevenirse mediante tiroidectomía precoz. En la

actualidad, los estudios genéticos convencionales identifican antes y con más fiabilidad a los portadores de mutaciones *RET* entre los familiares de personas con MEN-2. *A todas las personas portadoras de mutaciones RET de línea germinal se les recomienda la tiroidectomía profiláctica para prevenir la aparición inevitable de carcinomas medulares.*

GLÁNDULA PINEAL



La escasa frecuencia de las lesiones con relevancia clínica (tumores casi exclusivamente) justifica la brevedad de la exposición sobre la glándula pineal. Es un órgano diminuto en forma de piña de pino (de ahí su nombre) que pesa entre 100 y 180 mg situado entre los colículos superiores en la base del cerebro. Está formada por un estroma neuroglial laxo que engloba nidos de *pineocitos* con aspecto epitelial, células con funciones fotosensibles y neuroendocrina (de ahí la denominación de la glándula pineal como «tercer ojo»). Las tinciones de impregnación con plata revelan que estas células tienen prolongaciones finas y largas que recuerdan a los precursores neuronales primitivos reminiscentes combinados con prolongaciones de las células astrocitarias. El principal producto de secreción de la glándula pineal es la melatonina que participa en el control de los ritmos circadianos como el ciclo sueño-vigilia. De ahí el uso popular de la melatonina para el tratamiento del desfase horario.

Todos los tumores que afectan a la pineal son poco frecuentes. La mayoría (del 50 al 70%) proceden de células germinales embrionarias secuestradas (v. capítulo 28). Los más frecuentes son los *germinomas* que recuerdan al seminoma testicular (v. capítulo 21) o al disgerminoma ovárico (v. capítulo 22). Otras líneas de diferenciación de células embrionarias son los carcinomas embrionarios, coriocarcinomas, mezclas de germinoma, carcinoma embrionario y coriocarcinoma, y, con menos frecuencia, teratomas típicos (habitualmente benignos). Existe controversia sobre si estas neoplasias de células germinales deben considerarse pinealomas aunque la mayoría de los «pinealófilos» son partidarios de limitar el término *pinealoma* a las neoplasias que surgen en los pineocitos.

Pinealomas

Estas neoplasias se dividen en dos categorías, pineoblastomas y pineocitomas según su grado de diferenciación que está correlacionado con su agresividad. Estos tumores son excepcionales y se describen en libros especializados.

BIBLIOGRAFÍA

- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al: The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 101:613, 2004.
- Asa SL, Ezzat S: The pathogenesis of pituitary tumors. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 4:97, 2009.
- Karhu A, Aaltonen LA: Susceptibility to pituitary neoplasia related to MEN-1, CDKN1B and AIP mutations: an update. *Hum Mol Genet* 16 (Spec No 1):R73, 2007.
- Pellegata NS, et al: Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103:15558, 2006.
- Vierimaa O, et al: Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 312:1228, 2006.
- Ellison DH, Berl T: Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 356:2064, 2007.
- Devdhar M, et al: Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36:595, 2007.
- Kere J: Overview of the SLC26 family and associated diseases. *Novartis Found Symp* 273:2, 2006.
- Gull WW: On a cretinoid state supervening in adult life in women. *Transactions of the Clinical Society of London* 7:180, 1873.
- Hashimoto H: Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch Klin* 97, 1912.
- Kavvoura FK, Akamizu T, Awata T, et al: Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen 4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92:3162, 2007.
- Jacobson EM, Tomer Y: The CD40, CTLA-4, thyroglobulin, TSH receptor, and PTPN22 gene quintet and its contribution to thyroid autoimmunity: back to the future. *J Autoimmun* 28:85, 2007.
- McLachlan SM, Nagayama Y, Pichurin PN, et al: The link between Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a role for regulatory T cells. *Endocrinology* 148:5724, 2007.
- Graves RJ: A newly observed affection of the thyroid gland in females. *London Med Surg J* 7:516, 1835.
- Jacobson EM, Huber A, Tomer Y: The HLA gene complex in thyroid autoimmunity: from epidemiology to etiology. *J Autoimmun* 30:58, 2008.
- Baloch ZW, LaVolsi VA: Our approach to follicular-patterned lesions of the thyroid. *J Clin Pathol* 60:244, 2007.
- Kondo T, Ezzat S, Asa SL: Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 6:292, 2006.
- Marques AR, Espadinha C, Catarino AL, et al: Expression of PAX8-PPAR gamma 1 rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 87:3947, 2002.
- Xing M: BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endocr Rev* 28:742, 2007.
- Santaripa L, El-Naggar AK, Cote GJ, Myers JN, Sherman SI: Phosphatidylinositol 3-kinase/akt and ras/raf-mitogen-activated protein kinase pathway mutations in anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 93:278, 2008.
- Williams ED: Chernobyl and thyroid cancer. *J Surg Oncol* 94:670, 2006.
- Albores-Saavedra J, Wu J: The many faces and mimics of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pathol* 17:1, 2006.
- Adeniran AJ, Zhu Z, Gandhi M, et al: Correlation between genetic alterations and microscopic features, clinical manifestations, and prognostic characteristics of thyroid papillary carcinomas. *Am J Surg Pathol* 30:216, 2006.
- Wan PT, Garnett MJ, Roe SM, et al: Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 116:855, 2004.
- Santoro M, Carlomagno F: Drug insight: Small-molecule inhibitors of protein kinases in the treatment of thyroid cancer. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2:42, 2006.
- Roodman GD, Dougall WC: RANK ligand as a therapeutic target for bone metastases and multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 34:92, 2008.

27. Brown EM: Clinical lessons from the calcium-sensing receptor. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:122, 2007.
28. Kobrynski LJ, Sullivan KE: Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11.2 deletion syndromes. *Lancet* 370:1443, 2007.
29. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P: Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *Lancet* 369:1823, 2007.
30. Herman MA, Kahn BB: Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *J Clin Invest* 116:1767, 2006.
31. Youngren JF: Regulation of insulin receptor signaling. *Cell Mol Life Sci* 64:873, 2007.
32. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y: A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 342:301, 2000.
33. Wellcome Trust Case Control Consortium: Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 447:661, 2007.
34. Todd JA, Walker NM, Cooper JD, et al: Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet* 39:857, 2007.
35. Jones EY, Fugger L, Strominger JL, Siebold C: MHC class II proteins and disease: a structural perspective. *Nat Rev Immunol* 6:271, 2006.
36. Park Y: Functional evaluation of the type 1 diabetes (T1D) susceptibility genes. *Diabetes Res Clin Pract* 77 (Suppl 1):S110, 2007.
37. Chistiakov, et al: The crucial role of IL-2/IL-2RA-mediated immune regulation in the pathogenesis of type 1 diabetes, an evidence coming from genetic and animal model studies. *Immunol Lett* 118:1, 2008.
38. Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M: Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 350:1398, 2004.
39. Eisenbarth GS: Type 1 diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 314:1360, 1986.
40. Knip M, Siljander H: Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimm Rev* 7:550, 2008.
41. Zhang L, et al: Insulin as an autoantigen in NOD/human diabetes. *Curr Opin Immunol* 20:111, 2008.
42. Taplin CE, Barker JM: Autoantibodies in type 1 diabetes. *Autoimmunity* 41:11, 2008.
43. Frayling TM: Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Genet* 8:657, 2007.
44. Zeggini E, et al: Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet*, 2008.
45. Michael MD, et al: Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Molecular Cell* 6:87, 2000.
46. Muoio DM, Newgard CB: Mechanisms of disease: molecular and metabolic mechanisms of insulin resistance and beta-cell failure in type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol* 9:193, 2008.
47. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM: Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 444:840, 2006.
48. Long YC, Zierath JR: AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation. *J Clin Invest* 116:1776, 2006.
49. Lyssenko V, Lupi R, Marchetti P, et al: Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 117:2155, 2007.
50. Babenko AP, et al: Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med* 355:456, 2006.
51. Gloyn AL, et al: Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 350:1838, 2004.
52. Murphy R, et al: Clinical features, diagnosis and management of maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) associated with the 3243A>G mitochondrial point mutation. *Diabet Med*, 2008.
53. Stoy J, et al: Insulin gene mutations as a cause of permanent neonatal diabetes. *Proc Nat Acad Sci USA* 104:15040, 2007.
54. Agostini M, et al: Non-DNA binding, dominant-negative, human PPARgamma mutations cause lipodystrophic insulin resistance. *Cell Metab* 4:303, 2006.
55. Harja E, et al: Vascular and inflammatory stresses mediate atherosclerosis via RAGE and its ligands in apoE^{-/-} mice. *J Clin Invest* 118:183, 2008.
56. Yamamoto Y, et al: Development and prevention of advanced diabetic nephropathy in RAGE-overexpressing mice. *J Clin Invest* 108:261, 2001.
57. Clarke M, Dodson PM: PKC inhibition and diabetic microvascular complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 21:573, 2007.
58. Tomlinson DR, Gardiner NJ: Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci* 9:36, 2008.
59. Daneman D: Type 1 diabetes. *Lancet* 367:847, 2006.
60. Stumvoll M, et al: Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 365:1333, 2005.
61. Boyle PJ: Diabetes mellitus and macrovascular disease: mechanisms and mediators. *Am J Med* 120:S12, 2007.
62. Zimmet P, et al: Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 414:782, 2001.
63. Despres JP, Lemieux I: Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 444:881, 2006.
64. Pi-Sunyer X, et al: Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 30:1374, 2007.
65. Delonlay P, et al: Neonatal hyperinsulinism: clinicopathologic correlation. *Hum Pathol* 38:387, 2007.
66. Newell-Price J, et al: Cushing's syndrome. *Lancet* 367:1605, 2006.
67. Cushing HW: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 50:137, 1932.
68. Mazzucco TL, et al: Aberrant GPCR expression is a sufficient genetic event to trigger corticoadrenal tumorigenesis. *Mol Cell Endocrinol* 23:265-266, 2007.
69. Horvath A, et al: A genome-wide scan identifies mutations in the gene encoding phosphodiesterase 11A4 (PDE11A) in individuals with corticoadrenal hyperplasia. *Nat Genet* 38:794, 2006.
70. Conn JW, Louis LH: Primary aldosteronism: a new clinical entity. *Trans Assoc Am Physicians* 68:215, 1955.
71. Leopold JA, et al: Aldosterone impairs vascular reactivity by decreasing glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. *Nature Medicine* 13:189, 2007.
72. Goncalves J, et al: Congenital adrenal hyperplasia: focus on the molecular basis of 21-hydroxylase deficiency. *Expert Rev Mol Med* 9:1, 2007.
73. Merke DP, et al: Adrenomedullary dysplasia and hypofunction in patients with classic 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 343:1362, 2000.
74. Waterhouse R: A case of suprarenal apoplexy. *Lancet* 1:577, 1911.
75. Friderichsen C: Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern. *Jahrbuch für Kinderheilkunde* 87:109, 1918.
76. Addison T: On the constitutional and local effects of disease of the supra-renal capsules. London, 1855, Samuel Highley.
77. Mathis D, Benoist C: A decade of AIRE. *Nat Rev Immunol* 7:645, 2007.
78. Young WF Jr: Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 356:601, 2007.
79. Elder EE, et al: Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. *J Surg Oncol* 89:193, 2005.
80. Kaelin WG: Von hippel-lindau disease. *Annu Rev Pathol* 2:145, 2007.
81. Scacheri PC, et al: Genome-wide analysis of menin binding provides insights into MEN1 tumorigenesis. *PLoS Genet* 2:e51, 2006.
82. Agarwal SK, et al: Transcription factor JunD, deprived of menin, switches from growth suppressor to growth promoter. *Proc Nat Acad Sci USA* 100:10770, 2003.
83. Gujral TS, et al: Molecular mechanisms of RET receptor-mediated oncogenesis in multiple endocrine neoplasia 2B. *Cancer Res* 66:10741, 2006.

La piel

ALEXANDER J.F. LAZAR · GEORGE F. MURPHY

La piel: más que una barrera mecánica

Definiciones de términos macroscópicos

Definiciones de términos microscópicos

Trastornos de la pigmentación y de los melanocitos

Pecas (efélides)

Lentigo

Nevo melanocítico (nevo pigmentado, lunar)

Nevos displásicos

Melanoma

Tumores epiteliales benignos

Queratosis seborreica

Acantosis pigmentaria

Pólipo fibroepitelial

Quistes epiteliales

Tumores anexiales (anejos)

Tumores epidérmicos premalignos y malignos

Queratosis actínica

Carcinoma espinocelular (epidermoide)

Carcinoma basocelular

Tumores de la dermis

Histiocitoma fibroso benigno (dermatofibroma)

Dermatofibrosarcoma protuberante

Tumores de las células migradas a la piel

Micosis fungoide (linfoma cutáneo de células T)

Mastocitosis

Trastornos de la maduración epidérmica

Ictiosis

Dermatosis inflamatorias agudas

Urticaria

Dermatitis eccematosa aguda

Eritema multiforme

Dermatosis inflamatorias crónicas

Psoriasis

Dermatitis seborreica

Liquen plano

Enfermedades con formación de ampollas (ampollosas)

Trastornos inflamatorios con formación de ampollas

Pénfigo

Penfigoide ampolloso

Dermatitis herpetiforme

Trastornos no inflamatorios con formación de ampollas

Epidermólisis ampollosa y porfiria

Trastornos de los anejos cutáneos

Acné vulgar

Rosácea

Paniculitis

Eritema nodular y eritema indurado

Infección

Verrugas

Molusco contagioso

Impétigo

Infecciones fúngicas superficiales

La piel: más que una barrera mecánica

Hace poco más de un siglo, el destacado anatomopatólogo Rudolph Virchow consideraba la piel como una mera cubierta protectora de las vísceras internas más delicadas y con mayor sofisticación funcional.¹ Entonces, y durante el siglo siguiente, la piel era considerada principalmente una barrera protectora pasiva frente a la pérdida de líquido y la lesión mecánica. No obstante, en las últimas décadas diversos estudios han demostrado que la piel es un órgano complejo, el más grande del cuerpo, en el que interacciones moleculares y celulares regulan respuestas cruciales a nuestro entorno.

Igual que otros órganos complejos, la piel está formada por varios tipos y estructuras celulares interdependientes que colaboran en el plano funcional (fig. 25-1).

- Las *células epiteliales escamosas (queratinocitos)*, además de producir queratina (proteína protectora), participan en la biosíntesis de moléculas solubles (citocinas), que regulan a las células epidérmicas adyacentes y a las células en la dermis.
- Los *melanocitos* en el interior de la epidermis son células responsables de la producción de melanina, un pigmento marrón que protege frente a la radiación ultravioleta (UV) potencialmente nociva de la luz solar.
- *Células dendríticas*. La piel está siendo agredida de modo constante por antígenos microbianos y no microbianos que son

procesados por las *células de Langerhans* dendríticas intraepidérmicas, que interaccionan con el sistema inmunitario mediante migración a los ganglios linfáticos regionales. Los *dendrocitos* especializados en el interior de la dermis desempeñan funciones similares.

- *Linfocitos*. Tanto el sistema inmunitario innato como el adaptativo responden a esas señales (fig. 25-2), incluido un subgrupo de linfocitos programados para alojarse en la piel mediante la expresión del antígeno asociado a los linfocitos cutáneos (CLA). Igual que en cualquier otra región del organismo, las células T cutáneas se dividen en colaboradoras (CD4+) y citotóxicas (CD8+) (v. capítulo 6). La respuesta del tejido local a las citocinas producidas por estas células T determina los patrones microscópicos y las expresiones clínicas de las enfermedades cutáneas inflamatorias e infecciosas.²
- Los *órganos terminales neurales* y las *prolongaciones axonales* avisan de factores físicos dañinos en el entorno, y hace poco se ha observado que ayudan a regular las células inmunocompetentes, lo que refleja una modulación neuroinmunitaria.³ En el entramado neural hay *células de Merkel* neuroendocrinas residentes en la capa de células basales epiteliales. Pueden actuar como mecanorreceptores o quizá realicen una función endocrina en la piel.⁴
- *Anejos cutáneos*. Las *glándulas sudoríparas* protegen frente a variaciones perjudiciales de la temperatura corporal y los *foliculos pilosos*; además de fabricar el tallo del pelo, contienen células madre epiteliales capaces de regenerar estructuras cutáneas

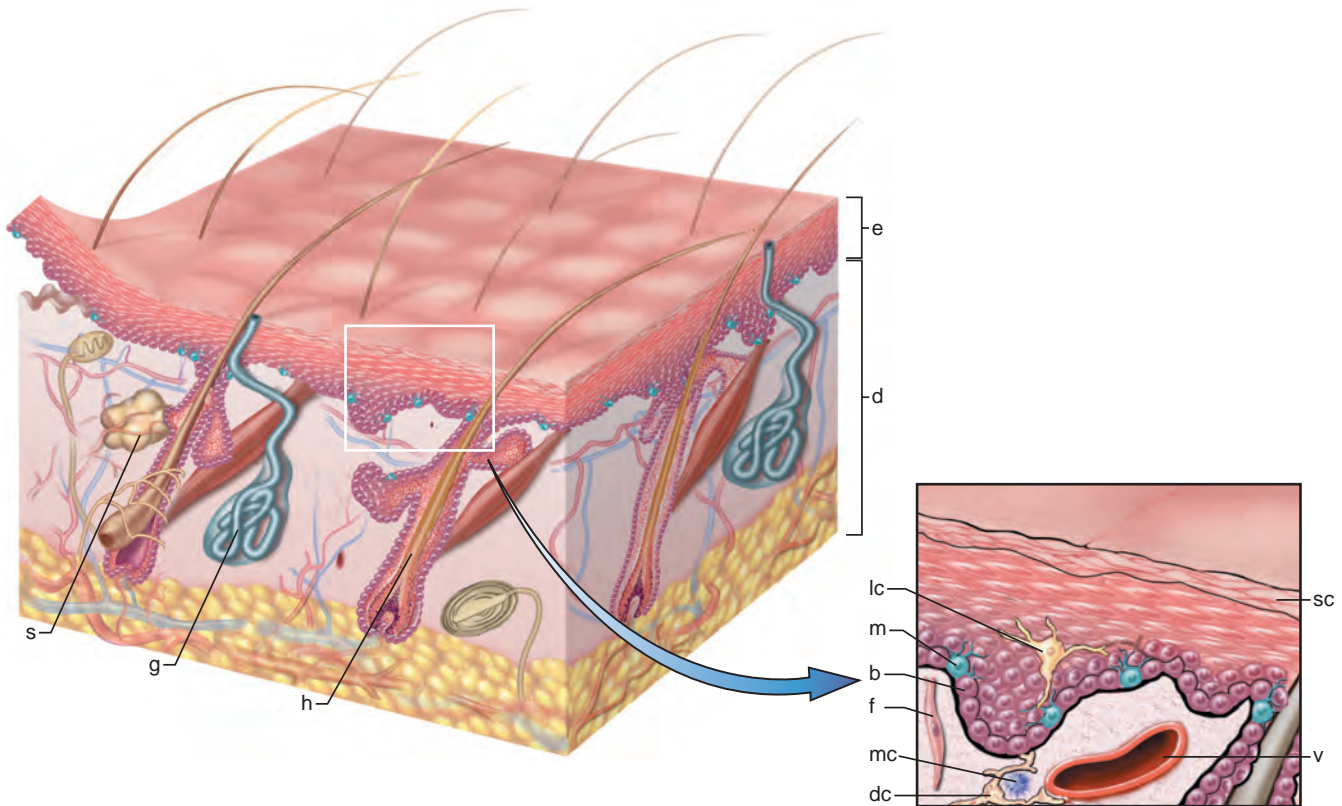


FIGURA 25-1 **A.** La piel está formada por una capa epidérmica (e) desde la que anejos especializados (foliculos pilosos, h; glándulas sudoríparas, g; y glándulas sebáceas, s) descienden a la dermis (d) subyacente. **B.** Este dibujo de la capa epidérmica (e) y de la dermis superficial subyacente muestra la maduración ascendente progresiva de las células basales (b) a células epiteliales escamosas cornificadas del estrato córneo (sc). También hay melanocitos dendríticos que contienen melanina (y algunas células de Merkel que contienen gránulos neurosecretorios) y células dendríticas de Langerhans en la zona media de la epidermis. La dermis subyacente contiene pequeños vasos (v), fibroblastos (f), mastocitos perivascuales (mc) y dendrocitos (dc) importantes para la inmunidad y reparación dérmicas.

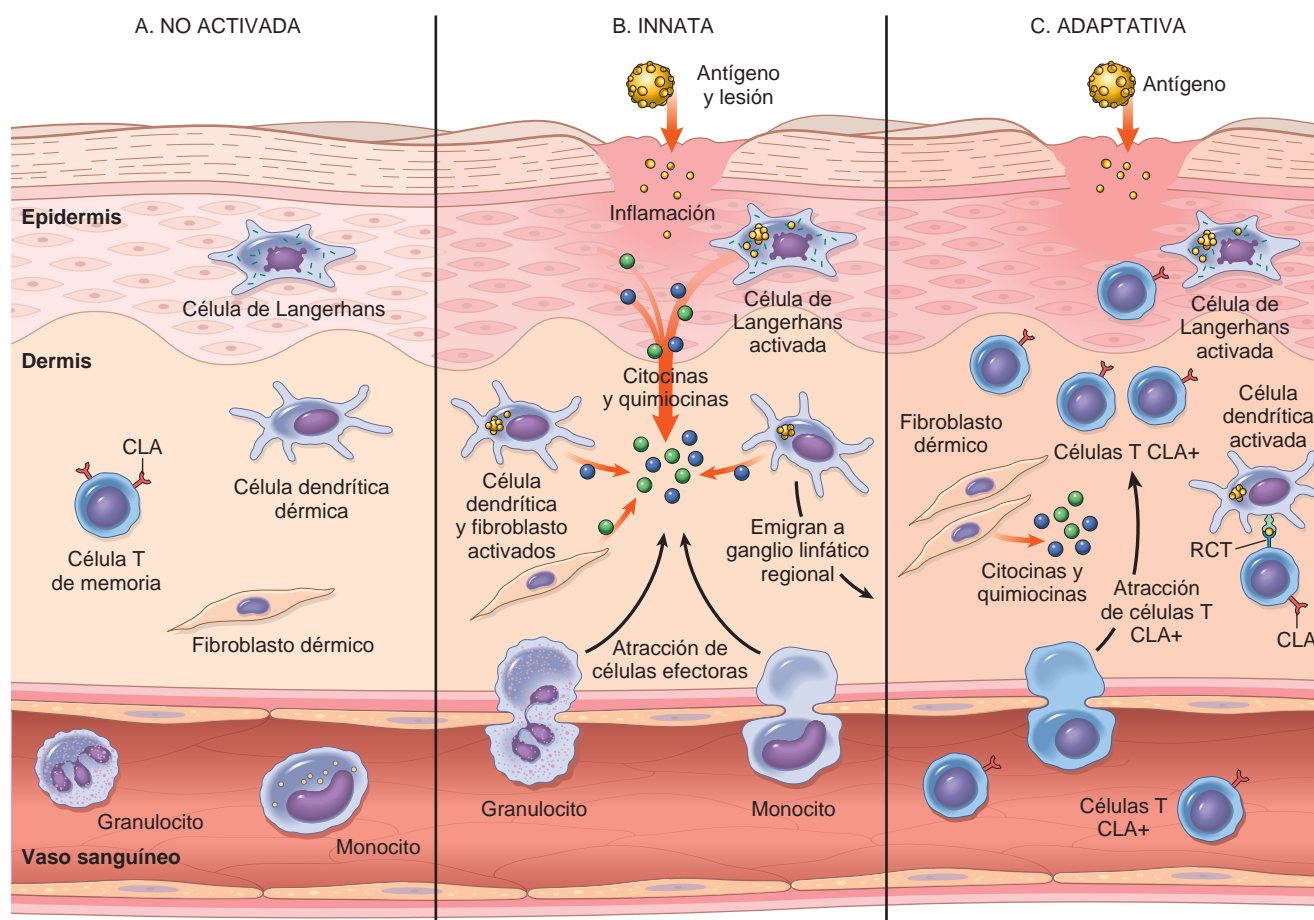


FIGURA 25-2 **A.** En ausencia de inflamación, la piel contiene varias células inmunitarias, algunas estacionarias y otras transitorias, que vigilan el entorno y están preparadas para responder. **B.** La respuesta innata a la lesión epitelial o a la presentación de antígeno activa las células inmunitarias residentes, que a su vez atraen células efectoras inespecíficas, como neutrófilos y eosinófilos. **C.** La respuesta adaptativa se activa cuando el antígeno presentado en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad es reconocido de modo específico por las células T y como consecuencia son atraídas células T residentes en la piel específicas de antígeno (CLA+). RCT, receptor de célula T.

epiteliales superficiales dañadas por distintos agentes hostiles externos e internos (v. capítulo 3).⁵

Aunque el tegumento humano puede parecer simple en comparación con la piel y el pelo de otros miembros del reino animal, resulta extraordinariamente sorprendente la diversidad y complejidad de las funciones protectoras que desempeña.

Los desequilibrios en factores que afectan a la delicada homeostasis que existe entre las células cutáneas pueden provocar trastornos tan diversos como arrugas y pérdida de pelo, ampollas y exantemas, y cánceres y trastornos de la regulación inmunitaria potencialmente mortales. Por ejemplo, la exposición crónica a la luz del sol acelera el envejecimiento cutáneo prematuro, amortiguando las respuestas inmunitarias ante los antígenos del entorno, y favorece la aparición de diversas neoplasias cutáneas premalignas y malignas. Las sustancias ingeridas, como los fármacos, pueden causar un número elevado de erupciones o exantemas. Las enfermedades sistémicas, como la diabetes mellitus, la amiloidosis y el lupus eritematoso, pueden producir también manifestaciones cutáneas relevantes.

Las enfermedades de la piel son muy frecuentes y afectan a un tercio aproximadamente de la población estadounidense cada año. Dado que la piel es excepcionalmente accesible a la exploración visual, el observador experto puede obtener percepciones muy

valiosas sobre el estado funcional del cuerpo, cuando no del alma, de un paciente. Es esencial una descripción precisa del aspecto de las lesiones cutáneas, porque el aspecto macroscópico es, a menudo, fundamental para establecer el diagnóstico y comprender la patogenia subyacente. Para subrayar su importancia, en cada una de las enfermedades expondremos con detalle el aspecto de las lesiones cutáneas.

Existen literalmente miles de enfermedades cutáneas específicas. Sólo describimos las que son frecuentes o las que reflejan mecanismos patológicos importantes. Pero primero revisaremos de forma breve los términos clínicos e histológicos importantes usados para describir las enfermedades de la piel.

DEFINICIONES DE TÉRMINOS MACROSCÓPICOS

Escama	Excrecencia córnea y seca laminar. Habitualmente por queratinización imperfecta
Excoriación	Lesión traumática que rompe la epidermis y deja expuesta una zona lineal (p. ej., arañazo profundo). A menudo autoprovocada

Habón	Lesión elevada, transitoria y pruriginosa, con palidez y eritema variable, que aparece como consecuencia de edema de la dermis
Liquenización	Piel engrosada y áspera caracterizada por marcas cutáneas prominentes (como el líquen en el tronco de un árbol). Consecuencia, por lo general, de un rozamiento repetitivo
Mácula	Lesión circunscrita ≤ 5 mm de diámetro caracterizada por ser plana y distinguida por su coloración (una mancha es > 5 mm)
Onicólisis	Separación de la lámina ungueal del lecho ungueal
Pápula	Lesión elevada cupuliforme o plana y ≤ 5 mm (el nódulo mide > 5 mm)
Placa	Lesión elevada plana, habitualmente > 5 mm (puede estar causada por pápulas confluentes)
Pústula	Lesión elevada, con pus, aislada
Vesícula	Lesión elevada llena de líquido ≤ 5 mm (la bulla es > 5 mm y ampolla es el término común para ambas)

DEFINICIONES DE TÉRMINOS MICROSCÓPICOS

Acantólisis	Pérdida de cohesión intercelular entre los queratinocitos
Acantosis	Hiperplasia epidérmica difusa
Disqueratosis	Queratinización prematura anormal de las células por debajo del estrato granuloso
Edema hidrópico (balonización)	Edema intracelular de los queratinocitos, a menudo en infecciones virales
Erosión	Discontinuidad de la piel con pérdida incompleta de epidermis
Espongiosis	Edema intercelular de la epidermis.
Exocitosis	Infiltración de la epidermis por células inflamatorias
Hipergranulosis	Hiperplasia del estrato granuloso, a menudo por rozamiento intenso
Hiperqueratosis	Engrosamiento del estrato córneo, asociado a menudo a anomalías cualitativas de la queratina
Lentiginoso	Patrón lineal de proliferación de los melanocitos en el interior de la capa de células basales epidérmica
Papilomatosis	Elevación de la superficie causada por hiperplasia y aumento de tamaño de papilas dérmicas contiguas
Paraqueratosis	Queratinización con núcleos conservados en el estrato córneo. En las mucosas, la paraqueratosis es normal
Ulceración	Discontinuidad de la piel con pérdida completa de la epidermis y exposición de la dermis o de la hipodermis.
Vacuolización	Formación de vacuolas en o adyacentes a las células. A menudo se refiere a la región de la membrana basal-célula basal.

Trastornos de la pigmentación y de los melanocitos

La pigmentación de la piel ha tenido clásicamente importantes implicaciones sociales. El deseo estético de aumentar la pigmentación (bronceado) en la raza blanca y de reducirla en la raza negra ha provocado prácticas perjudiciales. La pérdida localizada o generalizada de la pigmentación protectora normal puede convertir a las personas en focos de atención no deseados y extraordinariamente vulnerables a los efectos nocivos de la luz solar (como en el albinismo). Un cambio en la pigmentación cutánea previa puede reflejar fenómenos primarios importantes en la piel (p. ej., transformación maligna de un lunar) o trastornos importantes de vísceras internas (p. ej., enfermedad de Addison, v. capítulo 24).

PECAS (EFÉLIDES)

Las pecas son las lesiones pigmentadas más frecuentes de la infancia en personas con escasa pigmentación. Suelen ser pequeñas (uno a varios milímetros de diámetro), máculas de color pardo-rojizo o marrón claro que aparecen tras la exposición al sol. Una vez presentes, las pecas desaparecen y se oscurecen de modo cíclico durante el invierno y el verano, respectivamente. No se debe a un cambio del número de melanocitos, sino del grado de pigmentación.

Morfología. La hiperpigmentación de las pecas se debe a un incremento de la cantidad de melanina dentro de los queratinocitos basales. Los melanocitos pueden estar ligeramente aumentados de tamaño, pero su número es normal. No está claro si la peca representa: 1) anomalía localizada de la producción de pigmento por un grupo aislado de melanocitos; 2) aumento de la transferencia de pigmento a los queratinocitos adyacentes, o 3) ambos. Las manchas café con leche de la neurofibromatosis (v. capítulo 5) son histológicamente indistinguibles de las pecas, aunque las primeras aparecen con independencia de la exposición al sol y pueden contener agregados de melanosomas (macromelanosomas) dentro del citoplasma de los melanocitos.

LENTIGO

El término *lentigo* se refiere a una hiperplasia localizada benigna frecuente de los melanocitos que aparece a cualquier edad, aunque a menudo comienza en la lactancia o infancia. No tiene predilección sexual ni racial, y se desconocen la causa y la patogenia. Estas lesiones pueden afectar a las mucosas igual que a la piel, y consisten en máculas o manchas de color marrón oscuros, ovaladas y pequeñas (5-10 mm). A diferencia de las pecas, los lentigos no se oscurecen con la exposición a la luz solar.

Morfología. La característica histológica esencial de un lentigo es la hiperplasia melanocítica lineal (sin formación de nidos) limitada a la capa celular inmediatamente por encima de la membrana basal y que condiciona que la capa de células

basales esté hiperpigmentada. Este patrón es tan característico que el término **lentigo** se usa para describir proliferaciones celulares similares en el interior de la capa celular basal en los tumores melanocíticos, como en los nevos lentiginosos, y en ciertos melanomas (denominados **melanomas lentiginosos acrales**). La elongación y el adelgazamiento de las crestas interpapilares son habituales también en un lentigo.

NEVO MELANOCÍTICO (NEVO PIGMENTADO, LUNAR)

La mayoría de nosotros tenemos al menos varios lunares y probablemente los consideramos vulgares y poco interesantes. Sin embargo, los lunares verdaderos (o nevos) son diversos, dinámicos y biológicamente interesantes. Hablando en sentido estricto, el término nevo corresponde a cualquier lesión cutánea congénita (p. ej., mancha de nacimiento). Nevo *melanocítico* se refiere de modo específico a cualquier neoplasia de los melanocitos y, por tanto, es una denominación incorrecta, porque la mayoría de los nevos melanocíticos son adquiridos.

Los nevos melanocíticos adquiridos son *regiones sólidas de piel relativamente plana (máculas) o elevada (pápulas) pequeñas (habitualmente <6 mm) pardas a marrones con pigmentación uniforme, bien delimitadas con bordes redondeados* (figs. 25-3A y 25-4A). Existen numerosos tipos clínicos e histológicos de nevos melanocíticos, con aspecto clínico diverso. La tabla 25-1 es un resumen comparativo de las características destacadas de algunos tipos frecuentes de nevos melanocíticos. Los nevos melanocíticos adquiridos (v. figs. 25-3 y 25-4) son probablemente el tipo más frecuente y casi universales. Pueden hacerse más prominentes durante el embarazo, lo que indica cierto grado de sensibilidad hormonal.

Morfología. Se cree que los nevos melanocíticos progresan a través de una serie de cambios morfológicos con el tiempo. Las lesiones iniciales son los **nevos de la unión**, que consisten

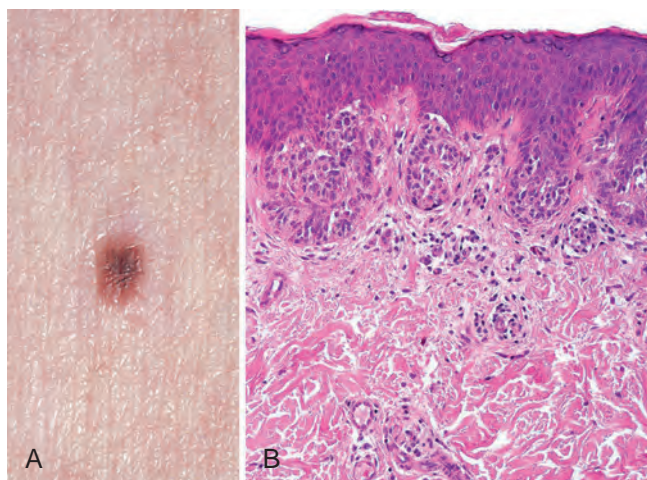


FIGURA 25-3 Nevo melanocítico de la unión. **A.** Macroscópicamente, las lesiones son pequeñas, relativamente planas, simétricas y uniformes. **B.** Al microscopio, los nevos de la unión se caracterizan por nidos redondos de células del nevo originados en los extremos de las crestas interpapilares de la unión dermoepidérmica.

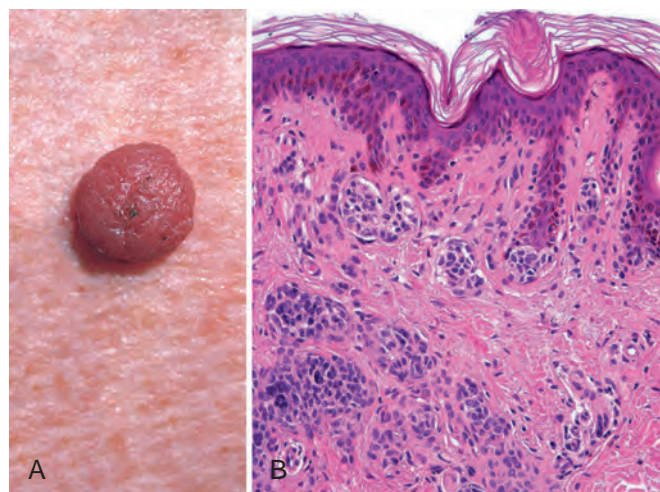


FIGURA 25-4 Nevo melanocítico mixto. A diferencia del nevo de la unión, el nevo mixto (**A**) está más elevado y tiene forma de cúpula; la distribución simétrica y uniforme del pigmento indica un proceso benigno. A nivel histológico (**B**) los nevos mixtos combinan los rasgos de los nevos de la unión (nidos de células del nevo intraepidérmico) con nidos y cordones de células del nevo en la dermis subyacente.

en cúmulos o nidos de células redondas que crecen a lo largo de la unión dermoepidérmica (fig. 25-3B). Los núcleos de las células del nevo son uniformes y de contorno redondo, contienen nucléolos poco prominentes y escasa o nula actividad mitótica. Finalmente, la mayoría de los nevos de la unión crecen en la dermis subyacente como nidos o cordones de células para formar **nevos compuestos** (fig. 25-4B). En las lesiones más antiguas, los nidos epidérmicos pueden desaparecer por completo para formar **nevos intradérmicos**. Clínicamente, los nevos compuestos y los dérmicos están a menudo más elevados que los nevos de la unión.

El crecimiento progresivo de las células del nevo desde la unión dermoepidérmica a la dermis subyacente se acompaña de un proceso de **maduración** (fig. 25-5). Las células de los nevos superficiales son más grandes, tienden a producir melanina y crecen en nidos, y las de los profundos son menores, producen escaso o nulo pigmento y aparecen como cordones y como células individuales. Las células del nevo más «maduras» pueden encontrarse en la extensión más profunda de las lesiones, donde a menudo adquieren un contorno fusiforme y crecen en fascículos que recuerdan al tejido nervioso (neurotización, v. fig. 25-5E). Esta metamorfosis sorprendente se correlaciona con cambios enzimáticos (pérdida progresiva de actividad tirosinasa y adquisición de actividad colinesterasa en las células del nevo similares al nervio, no pigmentadas y profundas). **Esta secuencia de maduración de células del nevo individuales tiene importancia diagnóstica para distinguir algunos nevos benignos de los melanomas, que, por lo general, tienen maduración escasa o nula.**

Aunque los nevos melanocíticos son frecuentes, su diversidad clínica e histológica precisa un conocimiento exhaustivo de su aspecto y evolución natural para no confundirlos con otras lesiones cutáneas, entre las que destaca el melanoma. No obstante, la

TABLA 25-1 Variantes representativas de los nevos melanocíticos			
Variante de nevo	Rasgos estructurales diagnósticos	Rasgos citológicos	Relevancia clínica
Nevo congénito	Crecimiento dérmico profundo y en ocasiones subcutáneo alrededor de los anejos, haces vasculonerviosos y paredes de los vasos sanguíneos	Idénticos a los nevos adquiridos ordinarios	Presente al nacer. Las variantes grandes aumentan el riesgo de melanoma
Nevo azul	Infiltración dérmica sin nidos, a menudo asociada a fibrosis	Células del nevo muy pigmentadas y muy dendríticas	Nódulo azul-negro; a menudo se confunde clínicamente con melanoma
Nevo de células epitelioides y fusiformes (nevo de Spitz)	Crecimiento fascicular	Células gordas y grandes con citoplasma rosa-azul; células fusiformes	Frecuente en la infancia; nódulo rojo-rosa; clínicamente se confunde a menudo con hemangioma
Nevo de halo	Infiltración linfocítica alrededor de las células del nevo	Idéntico al nevo adquirido ordinario	Respuesta inmunitaria del anfitrión contra las células del nevo y los melanocitos normales
Nevo displásico	Nidos intraepidérmicos concluyentes	Atipia citológica	Probable marcador o precursor de melanoma

importancia biológica de algunos nevos radica en su posible transformación en melanoma (v. a continuación).

Patogenia. La prueba de que los nevos son neoplasias procede de estudios que muestran que muchos presentan mutaciones adquiridas en *BRAF* o en *NRAS*. *BRAF* codifica una serina/treonina cinasa, que es un mediador positivo de las señales RAS, y las mutaciones en *BRAF* y en *NRAS* presentes en los nevos producen una activación constitutiva de la vía de señalización RAS/*BRAF* (descrita con más detalle en el melanoma).⁶ Como RAS está en una vía de señalización transformadora potente, es razonable preguntarse por qué los nevos muy pocas veces evolucionan a melanomas. Parece que la respuesta está en el fenómeno denominado senescencia inducida por oncogén. La expresión de RAS o *BRAF* activadas en los melanocitos humanos normales causa sólo un período limitado de proliferación, seguido

de una detención permanente del crecimiento mediada por la acumulación de p16/*INK4a*,⁷ que es un inhibidor potente de varias cinasas dependientes de ciclina, como CDK4 y CDK6 (v. capítulo 7). Esta respuesta protectora está alterada en el melanoma y en algunas lesiones precursoras de melanoma.

NEVOS DISPLÁSICOS

La asociación entre nevos melanocíticos y melanoma fue planteada hace más de 185 años,⁸ aunque no se identificó con claridad un precursor del melanoma hasta 1978, cuando Clark et al. describieron las lesiones que ahora se denominan nevos *displásicos*.⁹ Varias líneas de evidencia sustentan el concepto de que *los nevos displásicos son precursores del melanoma*. Uno de los elementos de evidencia más

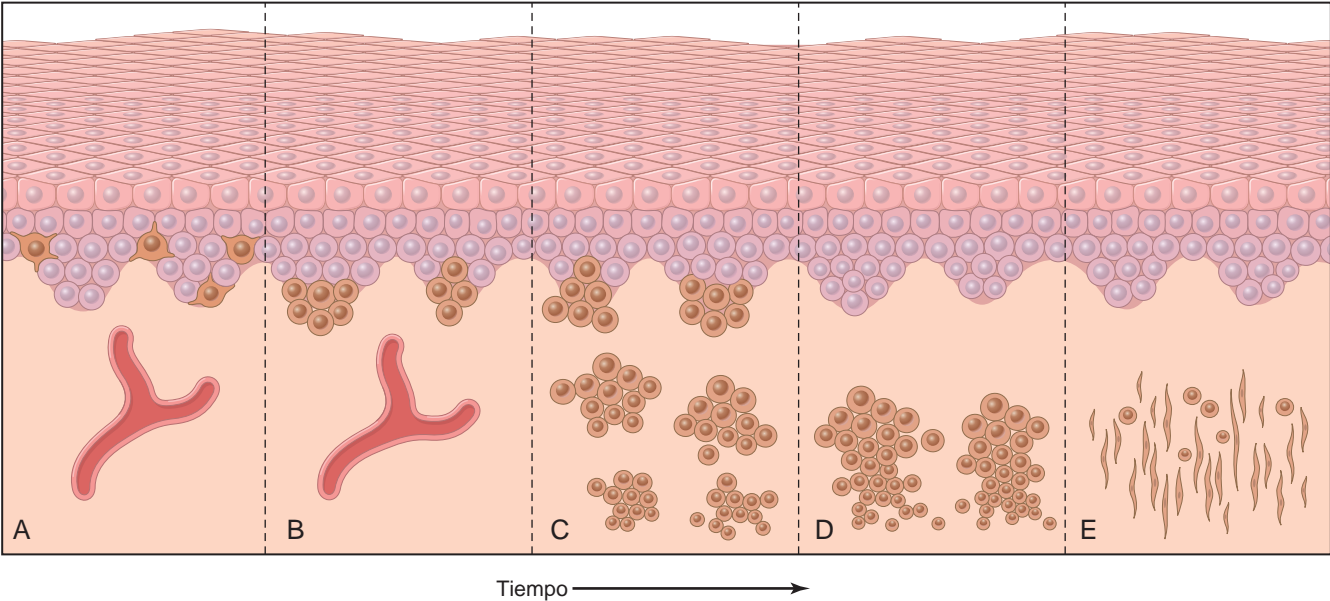


FIGURA 25-5 Secuencia de maduración de los nevos melanocíticos no displásicos. **A.** La piel normal contiene sólo melanocitos dendríticos dispersos. **B.** Nevos de la unión. **C.** Nevo mixto. **D.** Nevo dérmico. **E.** Nevo dérmico con neurotización (maduración extrema). Los nevos pueden estar en cualquier fase de esta secuencia durante períodos variables de tiempo, aunque muchos siguen esta secuencia.

convincientes son los estudios de familias afectadas por el *síndrome del nevo displásico*,¹⁰ en el que se hereda en conjunto una tendencia a presentar múltiples nevos displásicos y melanoma. La probabilidad de que una persona con síndrome del nevo displásico presente un melanoma es superior al 50% hacia los 60 años de edad,¹¹ y la persona con riesgo presenta a menudo varios melanomas en distintas regiones. Incluso más directamente, se ha comprobado histológicamente la transformación de nevos displásicos en melanoma.

Aunque los nevos displásicos pueden dar lugar a un melanoma, la inmensa mayoría de estas lesiones son clínicamente estables y nunca progresan. Por el contrario, no todos los melanomas en personas con síndrome del nevo displásico se originan sobre un nevo displásico, lo que indica que estas lesiones deben considerarse indicadores o marcadores de aumento del riesgo de melanoma. Los nevos displásicos pueden ser también lesiones aisladas en personas sanas, y en ellas el riesgo de transformación maligna es muy bajo.

Los nevos displásicos son *mayores que la mayoría de los nevos adquiridos (a menudo >5 mm) y pueden ser cientos en las personas con síndrome del nevo displásico* (fig. 25-6A). Son *máculas planas, placas ligeramente elevadas con superficie «adoquinada» o lesiones tipo diana con un centro elevado más oscuro y una periferia plana irregular*. Pueden reconocerse por su tamaño, variabilidad en la pigmentación («multicolorido») y bordes irregulares, y en la mayoría de los casos parecen adquiridos más que congénitos. A diferencia de los lunares comunes, los nevos displásicos aparecen tanto en zonas expuestas al sol como en superficies corporales protegidas del sol.

Morfología. Microscópicamente, los nevos displásicos son mixtos habitualmente y tienen atipia estructural y citológica (fig. 25-6B; v. fig. 25-6A). **Los nidos de células del nevo dentro de la epidermis pueden estar aumentados de tamaño y a menudo se fusionan o unen a nidos adyacentes. Como parte de este proceso, las células del nevo aisladas comienzan a reemplazar la capa celular basal siguiendo la unión dermoepidérmica y producen una hiperplasia lentiginosa.** La atipia citológica cursa con un aumento de tamaño nuclear con contornos

nucleares irregulares, a menudo angulados, e hiper cromasía (fig. 25-6C). Las alteraciones asociadas en la dermis superficial comprenden infiltrados linfocíticos (habitualmente escasos), liberación de melanina por las células del nevo muertas en la dermis (incontinencia de melanina), donde es fagocitada por los macrófagos dérmicos y una fibrosis lineal peculiar, rodeando las crestas interpapilares afectadas por el nevo. Esta constelación de características ayuda al diagnóstico histológico.

Patogenia. Clark et al. han propuesto etapas en el desarrollo de los nevos displásicos y en su eventual progresión a melanoma (fig. 25-7),¹² presumiblemente mediante adquisición escalonada de mutaciones o cambios epigenéticos. El síndrome del nevo displásico tiene una herencia autosómica dominante. Se han descubierto varios genes mutados en familias afectadas, como *CDKN2A* en el cromosoma 9p21 y *CDK4* (cinasa dependiente de ciclina 4) en el cromosoma 12q14, ambos asociados también a formas familiares de melanoma (se explica más adelante). No obstante, la vinculación de estas mutaciones con el fenotipo del nevo displásico no es directa, porque no todos los pacientes con mutaciones de línea germinal *CDKN2A* y *CDK4* tienen nevos displásicos ni todos los nevos displásicos familiares se asocian a mutaciones en estos genes. Se sospecha que otros modificadores genéticos determinan si las mutaciones *CDKN2A* y *CDK4* causan nevos displásicos en una persona concreta. Se han detectado las identidades de estos modificadores genéticos, así como los otros genes responsables del síndrome. Igual que los nevos convencionales, los nevos displásicos tienen con frecuencia mutaciones activadoras adquiridas en *NRAS* y *BRAF*.

MELANOMA

El melanoma es una neoplasia relativamente frecuente que continúa siendo mortal si no se detecta en sus fases más precoces. La gran mayoría afectan a la piel, aunque también aparecen en

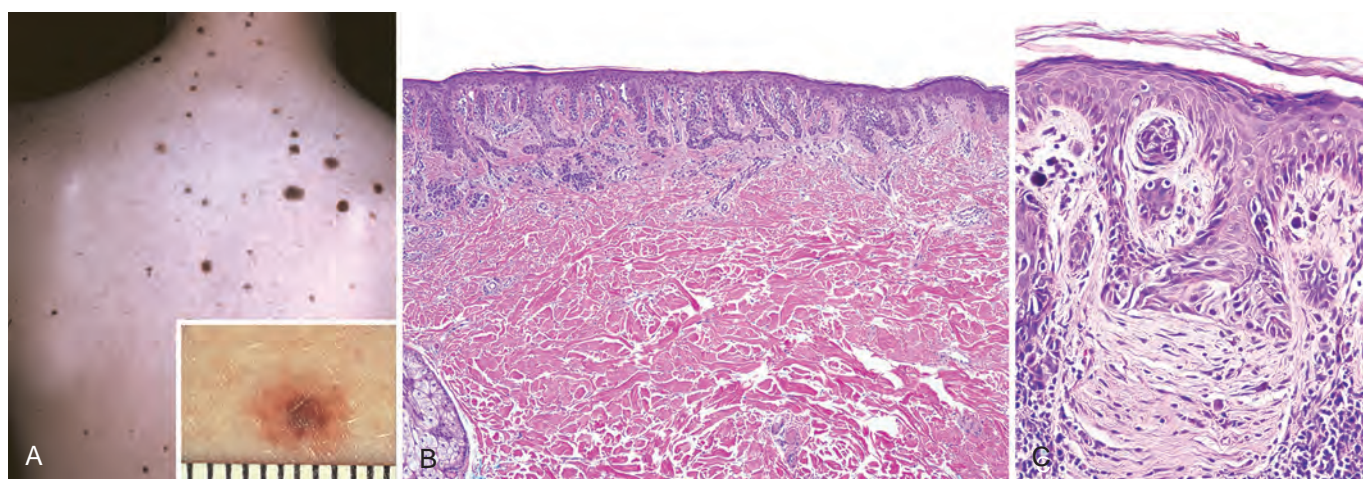


FIGURA 25-6 Nevo displásico. **A.** Numerosos nevos atípicos en la espalda. **B.** Una de estas lesiones (*detalle A*) tiene un componente de nevo mixto (*lado izquierdo del campo*) y un componente de nevo de la unión asimétrico (*lado derecho del campo*). El primero se correlaciona con la zona central elevada y más pigmentada y el último con la periferia plana menos pigmentada. **C.** Un signo importante es la presencia de atipia citológica (núcleos de tinción oscura y forma irregular). La dermis subyacente a las células atípicas muestra de modo característico fibrosis lineal o laminar.

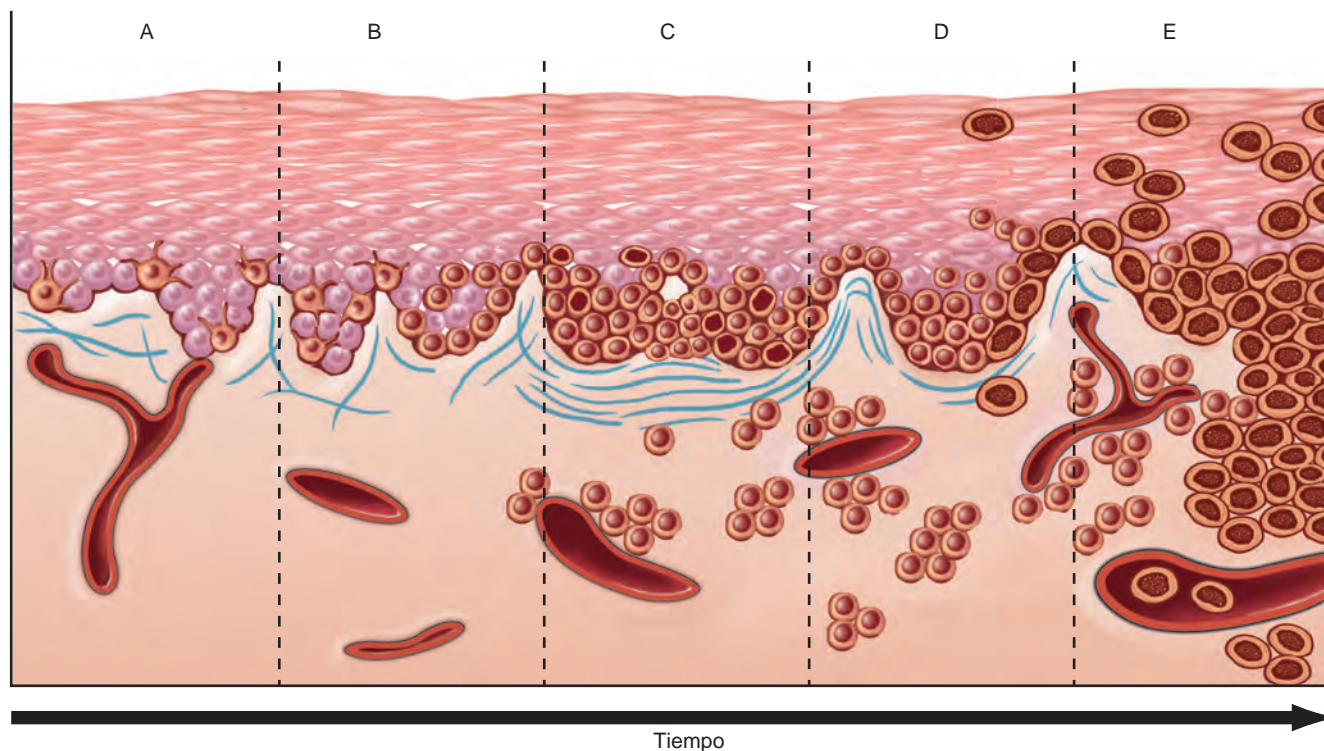


FIGURA 25-7 Etapas probables de progresión del tumor en los nevos displásicos. **A.** Hiperplasia melanocítica lentiginosa. **B.** Nevo de la unión lentiginoso. **C.** Nevo mixto lentiginoso con rasgos estructurales y citológicos anómalos (nevo displásico). **D.** Melanoma inicial o melanoma en fase de crecimiento radial (células oscuras grandes en la epidermis). **E.** Melanoma avanzado (fase de crecimiento vertical) con diseminación maligna a la dermis y vasos. Existe riesgo de transformación maligna de un nevo displásico simple, aunque es extremadamente bajo.

las superficies mucosas oral y anogenital, esófago, meninges y ojo (v. capítulo 29). Los comentarios siguientes se aplican a los melanomas cutáneos.

En la actualidad, y como consecuencia de la mayor sensibilización pública ante los signos del melanoma cutáneo, la mayoría se curan mediante cirugía.¹³ Sin embargo, la incidencia de melanoma está aumentando, con más de 60.000 casos y más de 8.000 muertes en EE. UU. en 2008.¹⁴

Características clínicas. *El diagnóstico precoz y la extirpación completa inmediata son esenciales, porque los melanomas evolucionan con el tiempo desde lesiones cutáneas localizadas a tumores agresivos que metastatizan y son resistentes al tratamiento.* El melanoma cutáneo suele ser asintomático, aunque las manifestaciones iniciales pueden ser picor o dolor. La mayoría de las lesiones son mayores de 10 mm de diámetro en el momento del diagnóstico. Los signos clínicos más frecuentes son *cambios de color, tamaño o forma de una lesión pigmentada*. A diferencia de los nevos benignos, los melanomas muestran llamativas *variaciones de color*, con tonos negros, marrones, rojos, azules oscuros y grises (fig. 25-8A). En ocasiones, también aparecen zonas de hipopigmentación blanca o color piel por regresión localizada del tumor. Los *márgenes de los melanomas son irregulares y a menudo hendidos*, y no lisos, redondos y uniformes, como en los nevos melanocíticos. Por insistir, *los signos de alerta más importantes son:* 1) *asimetría*; 2) *bordes irregulares*, y 3) *color abigarrado*. Otras características de las lesiones pigmentadas que deben evaluarse con atención son un diámetro mayor de 6 mm, cualquier cambio de aspecto y aparición por primera vez de picor o dolor.

Morfología. Para comprender la progresión del melanoma, es esencial el concepto de fases de crecimiento radial y vertical.¹⁵ El **crecimiento radial** describe la diseminación horizontal del melanoma dentro de la epidermis y dermis superficial (fig. 25-8B). Durante esta fase inicial, parece que las células tumorales carecen de capacidad de metastatizar. Los tumores en fase de crecimiento radial se pueden clasificar en varios grupos clínico-patológicos, que se conocen como: **lentigo maligno**, habitualmente como lesión inactiva en la cara de hombres mayores que puede permanecer en fase de crecimiento radial durante varias décadas; **extensión superficial**, el tipo más frecuente de melanoma que habitualmente afecta a la piel expuesta al sol; y melanoma **lentiginoso acral/mucoso**, no relacionado con la exposición al sol.

Tras un período de tiempo variable (e imprevisible), el melanoma cambia de la fase radial a la **fase de crecimiento vertical**, en la que las células tumorales infiltran en profundidad las capas profundas de la piel como una masa expansiva (fig. 25-8C). **La fase de crecimiento vertical viene precedida a menudo por la aparición de un nódulo y se correlaciona con la aparición de un clon de células con capacidad metastásica.** A diferencia de los nevos melanocíticos, no hay maduración en la porción invasiva profunda del melanoma. La probabilidad de metástasis en estas lesiones se correlaciona con la profundidad de invasión, que por convención es la distancia desde la capa granulosa de la epidermis hasta las células tumorales intradérmicas más profundas. Esta

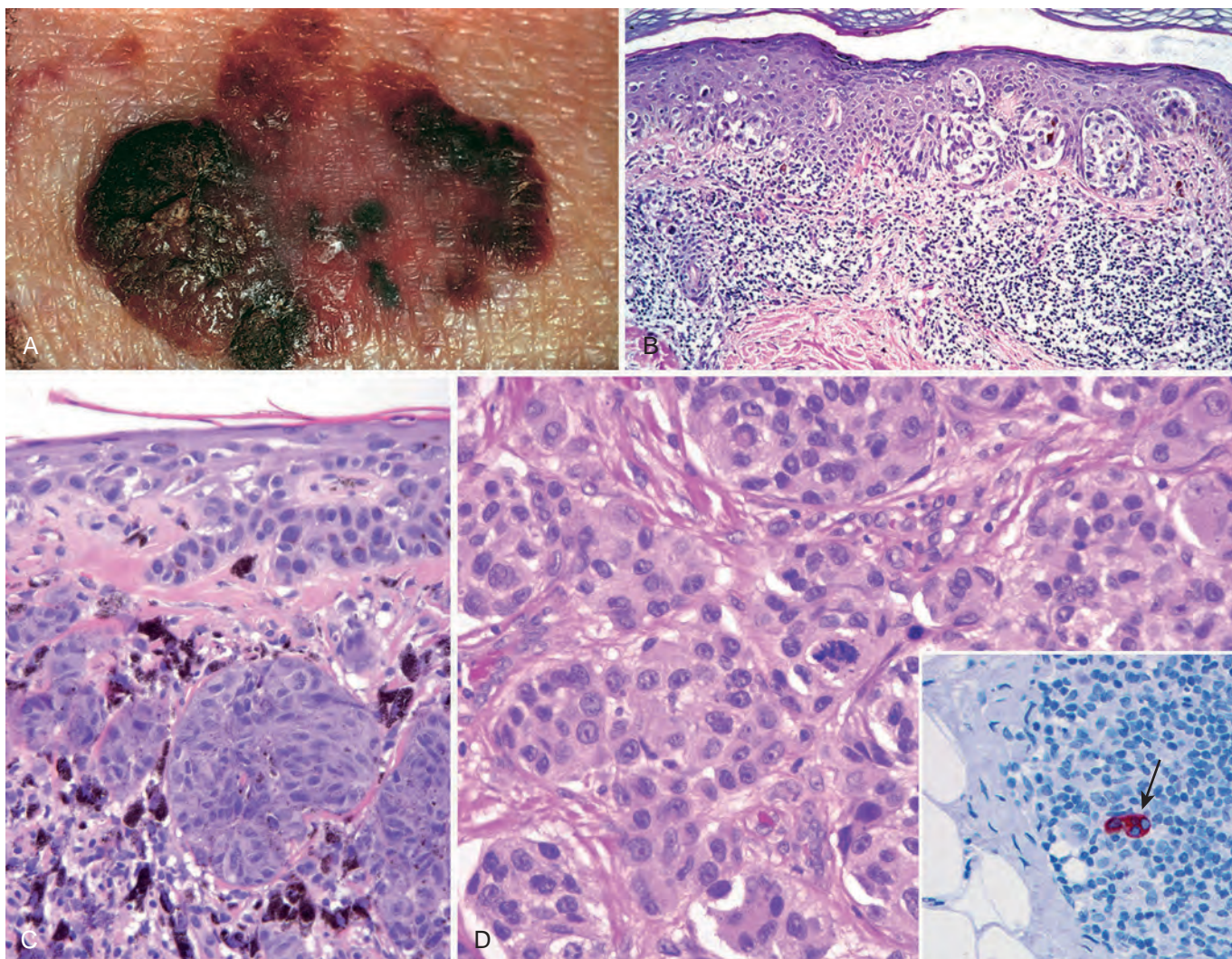


FIGURA 25-8 Melanoma. **A.** Habitualmente, las lesiones tienen contorno y pigmentación irregulares. Las zonas maculares se correlacionan con la fase de crecimiento radial, mientras que las zonas elevadas corresponden por lo general a conjuntos nodulares de células malignas en la fase de crecimiento vertical. **B.** Fase de crecimiento radial con crecimiento en nidos o de células individuales dentro de la epidermis y una respuesta inflamatoria subyacente en la dermis. **C.** Fase de crecimiento vertical con conjuntos nodulares de células infiltrantes. **D.** Imagen a gran aumento de las células del melanoma. El detalle muestra un ganglio linfático centinela con un agregado minúsculo de células del melanoma (flecha), que se tiñe con el marcador melanocítico HMB-45. Incluso un pequeño número de células malignas en un ganglio linfático de drenaje puede empeorar el pronóstico.

distancia se denomina espesor de Breslow.¹⁶ Otras características histológicas correlacionadas con el pronóstico son el número de mitosis y la presencia de ulceración.^{17,18} Estos y otros factores pronóstico se describen con más detalle más adelante.

Las células del melanoma individuales suelen ser considerablemente más grandes que los melanocitos normales o que las células presentes en los nevos melanocíticos. Contienen núcleos grandes con contornos irregulares, cromatina grumosa de modo característico en la periferia de la membrana nuclear y nucléolos rojos (eosinófilos) prominentes (fig. 25-8D). El aspecto de las células tumorales es similar en las fases de crecimiento radial y vertical. Aunque la mayoría de los nevos y melanomas se distinguen con facilidad por su aspecto, una minoría de lesiones «atípicas» ocupan una zona gris histológica y se denominan **tumores**

melanocíticos con dudoso potencial maligno.^{13,19} Estas lesiones precisan una resección completa y un seguimiento clínico intensivo.

Factores pronósticos. Cuando se extirpa un melanoma, se utilizan varias características clínicas e histopatológicas para calcular la probabilidad de diseminación metastásica y el pronóstico. Un modelo establece el pronóstico basándose en las siguientes variables:²⁰ 1) *espesor* del tumor (grosor de Breslow); 2) número de *mitosis*; 3) evidencia de *remisión* del tumor (presumiblemente por la respuesta inmunitaria del anfitrión); 4) presencia y número de *linfocitos infiltrantes en el tumor* (LIT); 5) *sexo*, y 6) *localización* (región central o extremidades). Los determinantes de un *pronóstico más favorable* en este modelo son una profundidad del tumor <1,7 mm, escasas o nulas mitosis, una respuesta LIT (linfocitos infiltrantes en el tumor)

considerable, ausencia de regresión, sexo femenino y localización en una extremidad. En un estudio multifactorial retrospectivo del AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), el espesor del tumor y la presencia o ausencia de ulceración tenían relevancia pronóstica independiente del estadio clínico.^{21,22} Puede obtenerse información pronóstica adicional mediante biopsia del ganglio centinela igual que en el cáncer de mama (v. capítulo 23), porque la mayoría de los melanomas metastatizan en primer lugar a los ganglios linfáticos regionales. Para ello se debe identificar, extirpar y analizar de forma minuciosa el ganglio (o ganglios) linfático que se corresponden con el lugar de drenaje inicial de los vasos linfáticos intratumorales. La afectación microscópica del ganglio centinela incluso por un pequeño número de células de melanoma (micrometástasis) implica peor pronóstico (v. fig. 25-8D, *detalle*).²³ El grado de afectación y el número total de ganglios linfáticos afectados se correlacionan con la supervivencia global.

Patogenia. Los dos factores de predisposición más importantes son los genes heredados y la exposición solar. Los melanomas surgen con más frecuencia en superficies expuestas al sol, sobre todo la zona alta de la espalda en los hombres y la espalda y las piernas en las mujeres, y las personas con pigmentación escasa tienen más riesgo que las más pigmentadas. No obstante, la relación entre exposición solar y melanoma no es tan directa como con otros cánceres cutáneos (se explica más adelante). Algunos estudios indican que las quemaduras graves a temprana edad son el factor de riesgo más importante. Está claro que la luz solar no es el único factor de predisposición y que otros factores ambientales pueden contribuir también al riesgo, porque los melanomas afectan también a personas de piel oscura y en zonas corporales no expuestas al sol.²⁴

Se calcula que el 10-15% de los melanomas son familiares, y muchos (pero no todos) los pacientes con melanoma familiar presentan nevos displásicos. Varios de los genes responsables del melanoma familiar codifican supresores tumorales bien caracterizados y también están mutados en tumores esporádicos (se explica más adelante). Otras variantes genéticas ligadas a riesgo de melanoma en personas de piel blanca controlan la producción de melanina; estos genes de pigmentación tienen efectos débiles y confieren un aumento ligero del riesgo. Son *MC1R*, que codifica el receptor de melanocortina-1, *ASIP* (proteína de señalización agouti), que codifica un regulador de la señalización del receptor de melanocortina, y *TYR*, que codifica la tirosinasa, una enzima específica del melanocito necesaria para la síntesis de melanina.²⁵

Las mutaciones que disminuyen la actividad de las proteínas supresoras tumorales del retinoblastoma (RB) son frecuentes tanto en el melanoma esporádico como en el familiar. El gen *CDKN2A* (explicado antes en los nevos displásicos) está mutado en el 40% de los familiares con melanoma familiar autosómico dominante. El *CDKN2A* es un locus complejo que codifica tres genes supresores tumorales diferentes, p15/INK4b, p16/INK4a y p14/ARF. De estos, la pérdida de p16/INK4a está claramente implicada en el melanoma humano, y existe evidencia experimental firme del papel de la pérdida de p14/ARF. Recordará del capítulo 7 que p16/INK4a potencia la actividad de las proteínas supresoras tumorales de la familia RB al inhibir la cinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4) y la cinasa dependiente de ciclina 6 (CDK6), mientras que p14/ARF potencia la actividad del supresor tumoral p53 al inhibir la actividad de la oncoproteína MDM2. *CDKN2A* está mutado en el 10% de los melanomas esporádicos aproximadamente,²⁶ y estas mutaciones anulan de modo uniforme la producción de p16/INK4a y afectan de modo más variable a p14/ARF. No obstante, se sospecha que estas mutaciones son la punta del «iceberg oncogénico» respecto a las lesiones moleculares

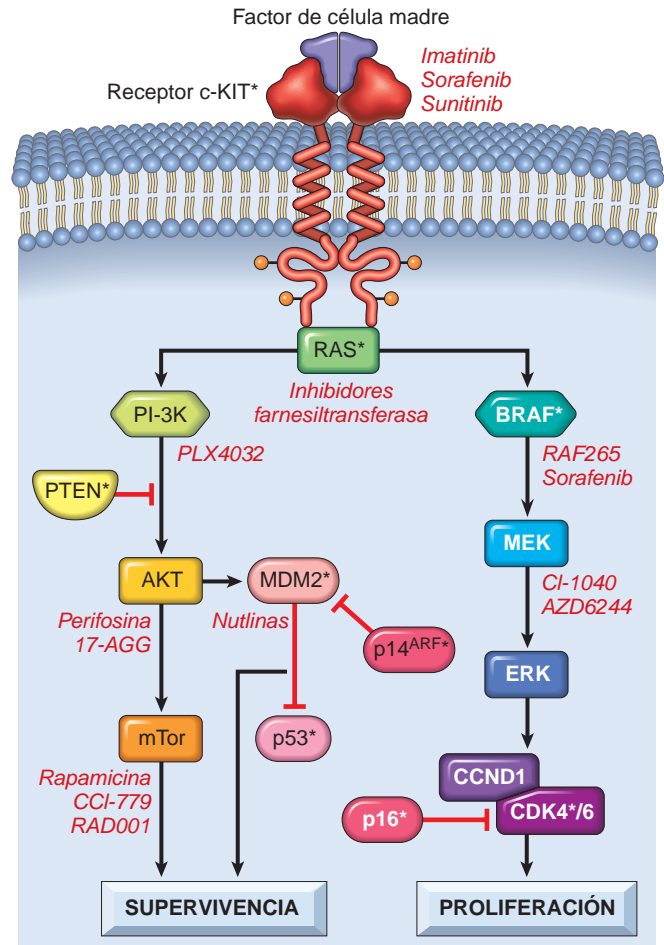


FIGURA 25-9 Vías importantes en el melanoma. Las vías PI-3K/PTEN/AKT y BRAF/ERK regulan la supervivencia y proliferación celulares. Las proteínas alteradas en el melanoma están señaladas con asteriscos. Están en estudio inhibidores de estas vías como agentes terapéuticos. En rojo se indican algunos ejemplos específicos.

que afectan a la función de las proteínas RB. Por ejemplo, hasta el 30-70% de los melanomas tienen pérdida de expresión p16/INK4a mediante diversos mecanismos,²⁷ y otros melanomas familiares y esporádicos infrecuentes tienen mutaciones en CDK4 que impiden su inhibición por p16/INK4a. El efecto neto de todas estas alteraciones es el mismo: aumento de la proliferación de los melanocitos y evitación de la senescencia celular inducida por oncogenes.

El segundo grupo en frecuencia de lesiones moleculares en el melanoma esporádico produce aumentos anormales de la señalización RAS y PI3K/AKT (fig. 25-9), que son vías que promueven el crecimiento y la supervivencia celular (v. capítulo 7). Las mutaciones activadoras en *BRAF*, que codifica una cinasa de serina/treonina posterior a RAS, están presentes en el 60-70% de los melanomas, mientras que las mutaciones activadoras de *NRAS* (que es previo a *BRAF*) están presentes en un 10-15% adicional de los tumores. Por razones poco claras, los melanomas que surgen en zonas sin exposición solar tienen mucha más probabilidad de presentar mutaciones activadoras en el receptor tirosina cinasa c-KIT,^{28,29} que es previo tanto a RAS como a PI-3K/AKT, que en *NRAS* o en *BRAF*. *PTEN*, un supresor tumoral que actúa mediante regulación a la baja de la señalización mediante PI-3K/AKT, está silenciado epigenéticamente en otro 20% de los melanomas.^{30,31}

Las lesiones moleculares de estos dos tipos son probablemente necesarias, pero no suficientes, para la aparición del melanoma. Como ya hemos explicado, los nevos melanocíticos tienen las mismas mutaciones activadoras en *NRAS* y *BRAF* presentes en los melanomas, se malignizan con muy poca frecuencia, probablemente porque la señal RAS sin restricción conduce a senescencia celular. p16/INK4a parece esencial para la senescencia celular inducida por oncogenes,³¹ y en su ausencia la proliferación persiste, poniendo a los melanocitos en riesgo de transformación en un melanoma. No obstante, los nevos displásicos presentan en ocasiones lesiones tanto en p16/INK4a como en RAS o BRAF, y se transforman en melanomas floridos sólo con algo más de frecuencia que los nevos convencionales. Está claro que otras vías aún no identificadas contribuyen también al proceso de transformación.

Estos descubrimientos moleculares han generado intentos de tratar el melanoma con nuevos fármacos dirigidos contra la vía RAS y PI-3K/AKT (v. fig. 25-9). Estos nuevos enfoques son necesarios con urgencia, porque el melanoma metastásico es resistente a la quimioterapia y radioterapia convencionales. En última instancia, es probable que estos tipos de tratamientos dirigidos se utilicen en combinaciones adaptadas a las lesiones oncogénicas presentes en tumores individuales.³² Por ejemplo, un tumor con una mutación activadora en c-KIT precisará tratamiento con diferentes inhibidores que un tumor con una mutación activadora en RAS o BRAF. Los enfoques inmunoterapéuticos para el melanoma en los que se «entrena» a los linfocitos del anfitrión a reconocer y destruir las células del melanoma han generado interés considerable, en parte por el reconocimiento de que existen remisiones esporádicas del melanoma metastásico presumiblemente mediadas por la respuesta inmunitaria del anfitrión. En ocasiones se obtienen respuestas excelentes,³³ aunque aún no se ha confirmado la posibilidad de generalizar dichos tratamientos.

Tumores epiteliales benignos

Las neoplasias epiteliales benignas son frecuentes y por lo general no generan consecuencias biológicas, aunque pueden causar considerable tensión psicológica a la persona afectada. Estos tumores derivados del epitelio escamoso estratificado queratinizado de la epidermis y folículos pilosos y epitelio de los conductos de las glándulas cutáneas reproducen a menudo las estructuras en las que se originan. En ocasiones, se confunden clínicamente con neoplasias malignas, sobre todo cuando están pigmentadas o inflamadas, y suele ser necesario el análisis histológico de una biopsia para establecer un diagnóstico definitivo. En pocas ocasiones son un signo elocuente de síndromes asociados a cánceres viscerales potencialmente mortales, como los tricoleiomas múltiples en el síndrome de Cowden o las neoplasias sebáceas múltiples en el síndrome de Muir-Torre. El diagnóstico de los tumores epiteliales en estos casos puede facilitar la identificación del síndrome subyacente y la aplicación de intervenciones clínicas apropiadas.

QUERATOSIS SEBORREICA

Estos tumores epidérmicos comunes son más frecuentes en personas de mediana edad y ancianas. Surgen de modo espontáneo y son especialmente numerosos en el tronco, aunque también pueden afectar a las extremidades, cabeza y cuello. En personas de color, las lesiones pequeñas múltiples en la cara se denominan *dermatosis papulosa negra*.

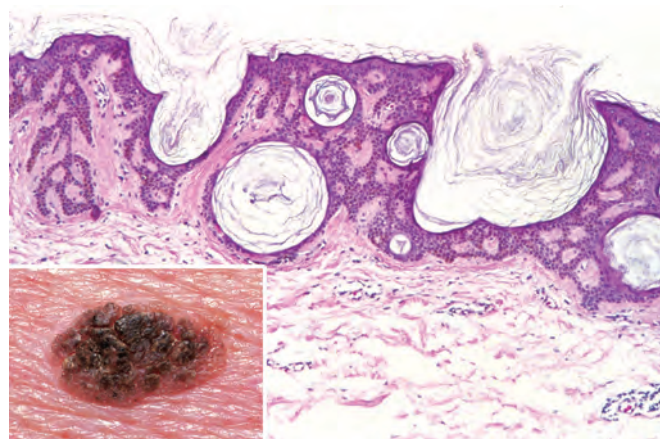


FIGURA 25-10 Queratosis seborreica. Lesión pigmentada numular bien delimitada con tapones superficiales rellenos de queratina (*detalle*) formada por células basaloides asociadas a quistes «córneos» rellenos de queratina prominentes, algunos de los cuales comunican con la superficie (quistes seudocórneos).

La queratosis seborreica se caracteriza por placas céreas, numulares, planas y redondas, con un diámetro entre pocos milímetros y varios centímetros (fig. 25-10, *detalle*). Son uniformemente pardas a marrones oscuras, y habitualmente tienen una superficie aterciopelada a granular. La inspección con una lupa manual revela, por lo general, pequeños orificios redondos similares a poros, un signo útil para distinguir estas lesiones pigmentadas de los melanomas.

Morfología. En el análisis histológico, estas neoplasias son exofíticas y bien delimitadas de la epidermis adyacente. Están formadas por sábanas de células pequeñas parecidas a las células basales de la epidermis normal (v. fig. 25-10). Estas células basaloides muestran una pigmentación variable por melanina responsable del color marrón. Existe una producción exagerada de queratina (hiperqueratosis) en la superficie, y otros rasgos característicos son los pequeños quistes llenos de queratina (quistes córneos) y las invaginaciones de la queratina en la masa principal (quistes de invaginación). Curiosamente, cuando la queratosis seborreica se irrita e inflama presenta focos arremolinados de diferenciación escamosa que imitan las corrientes en espiral de un arroyo.²⁷

Patogenia. Las mutaciones activadoras del gen del factor de crecimiento de los fibroblastos 3 (*FGFR3*) están presentes en muchas queratosis seborreicas esporádicas y se cree que favorecen el crecimiento del tumor.^{34,35} La queratosis seborreica puede aparecer de forma explosiva con un número elevado de lesiones cuando es parte de un síndrome paraneoplásico (*signo de Láser-Trélat*), probablemente bajo la estimulación del factor de crecimiento transformante α producido por las células tumorales, con más frecuencia por carcinomas digestivos.³⁶

ACANTOSIS PIGMENTARIA

La acantosis pigmentaria es un trastorno marcado por una piel hiperpigmentada y engrosada con una textura «aterciopelada», que

aparece con más frecuencia en las zonas de flexión (axilas, pliegues del cuello, ingle y región anogenital). *Puede ser un signo cutáneo importante de enfermedades benignas y malignas* y, por tanto, hay dos tipos.³⁷ El *tipo benigno*, que supone el 80% de todos los casos, aparece de modo gradual y aparece por lo general en la infancia o pubertad. Puede: 1) tener herencia autosómica dominante con penetrancia variable; 2) estar asociado a obesidad o anomalías endocrinas (sobre todo, tumores hipofisarios o pineales y diabetes), y 3) formar parte de varios síndromes congénitos infrecuentes. Igual que la queratosis seborreica, la acantosis pigmentaria se corresponde en ocasiones con un proceso paraneoplásico provocado por la producción de factores de crecimiento por distintos tumores. El *tipo maligno* se refiere a las lesiones que aparecen en personas de edad mediana o avanzada asociadas a un cáncer subyacente, con más frecuencia adenocarcinomas digestivos.

Morfología. Todas las formas de acantosis pigmentaria tienen rasgos histológicos similares. La epidermis y las papilas dérmicas subyacentes aumentadas de tamaño adquieren una ondulación pronunciada para formar numerosos picos y valles distribuidos de forma regular. Puede haber un grado variable de hiperplasia, además de hiperqueratosis y ligera hiperpigmentación de la capa de células basales (pero sin hiperplasia melanocítica).

Patogenia. La identificación de la acantosis pigmentaria puede permitir la detección precoz de una enfermedad sistémica oculta, porque estas lesiones anteceden a los síntomas y signos clínicos del trastorno subyacente. La forma familiar se asocia a mutaciones activadoras de línea germinal en FGFR3. En función de la mutación, la acantosis puede ser un hallazgo aislado o puede asociarse a deformidades óseas, como acondroplasia y displasia tanatófica.³⁸

PÓLIPO FIBROEPITELIAL

El pólipo fibroepitelial tiene numerosos nombres (acrocordón, papiloma escamoso, fibroma blando) y es una de las lesiones cutáneas más frecuentes. Se detecta, por lo general, como hallazgo casual en personas de edad mediana o avanzada en el cuello, tronco, cara y axilas o ingles como un tumor pediculado, del color de la piel y blando conectado a menudo a la piel colindante por un tallo delgado. Con poca frecuencia coexisten pólipos fibroepiteliales y tumores del mesénquima perifolicular (fibroblastos especializados asociados al bulbo piloso) en el síndrome de Birt-Hogg-Dubé, aunque la inmensa mayoría de estos pólipos son esporádicos.³⁹

Morfología. En el análisis histológico, estos tumores están formados por ejes fibrovasculares cubiertos por epitelio escamoso benigno. No es infrecuente que presenten necrosis isquémica por torsión, que puede causar dolor y precipita su extirpación.

Los pólipos fibroepiteliales suelen ser intrascendentes, pero en ocasiones se asocian a diabetes, obesidad y poliposis intestinal. Es interesante destacar que, al igual que los nevos melanocíticos y los

hemangiomas, a menudo son más numerosos o prominentes durante el embarazo, probablemente en relación con la estimulación hormonal.

QUISTES EPITELIALES

Los quistes epiteliales son lesiones frecuentes formadas por la invaginación y expansión quística de la epidermis o de un folículo piloso. Estos quistes contienen queratina y restos de secreciones sebáceas con lípidos. Clínicamente, son nódulos dérmicos o subcutáneos, bien delimitados, firmes y a menudo desplazables. Cuando son grandes, pueden sufrir una rotura traumática, que puede provocar inflamación y dolor.

Morfología. Los quistes epiteliales se clasifican en diversos tipos histológicos. El **quiste de inclusión epidérmico** tiene una pared que recuerda a la epidermis normal y está lleno de láminas de queratina. Los **quistes pilares o triquilemales** tienen una pared que recuerda al epitelio folicular sin una capa granulosa y están llenos de una mezcla más homogénea de queratina y lípidos. El **quiste dermoide** es similar al quiste de inclusión epidérmico, pero, además, contiene múltiples anejos (como pequeños folículos pilosos) que sobresalen en la pared. Por último, el **esteatocistoma simple** es un quiste con una pared similar al conducto de la glándula sebácea de la que salen numerosos lóbulos sebáceos comprimidos. La importancia de reconocer este quiste deriva de la naturaleza hereditaria dominante de la lesión (**esteatocistoma múltiple**), que puede estar causada por mutaciones de un aminoácido en el gen que codifica la queratina 17. De modo interesante, estas mismas mutaciones están asociadas a un síndrome denominada **paquioniquia congénita de tipo 2**, que se asocia a defectos localizados en piel y uñas y quistes pilosebáceos.^{40,41} Estos fenotipos son coherentes con el patrón de expresión de queratina 17, que está limitado al lecho ungueal y a los anejos cutáneos.

TUMORES ANEXIALES (ANEJOS)

Existen literalmente cientos de neoplasias que surgen de o tienen diferenciación hacia los apéndices cutáneos. Su relevancia varía según el tipo y el contexto clínico. Algunos son completamente benignos, aunque pueden confundirse con cánceres cutáneos como el carcinoma basocelular. Otros tumores anexiales están asociados a patrones mendelianos de herencia y aparecen como lesiones de formantes múltiples. En algunas ocasiones, estas lesiones alertan de una predisposición a un cáncer interno, como la relación entre los *tricolemmomas* múltiples y el síndrome de Cowden, un trastorno causado por mutaciones de línea germinal en el gen supresor *PTEN* que se asocia a un aumento del riesgo de cáncer de mama y de muchos otros tumores.⁴² Aquí ofrecemos ejemplos seleccionados para ilustrar las neoplasias de los folículos pilosos y de las glándulas sebáceas, ecrinas y apocrinas.

Los tumores anexiales suelen ser pápulas o nódulos, solitarios o múltiples del color de la piel, sin características especiales. Algunos tienen predisposición por zonas específicas de la piel. Por ejemplo, el *poroma ecrino* predomina en las palmas y plantas. El

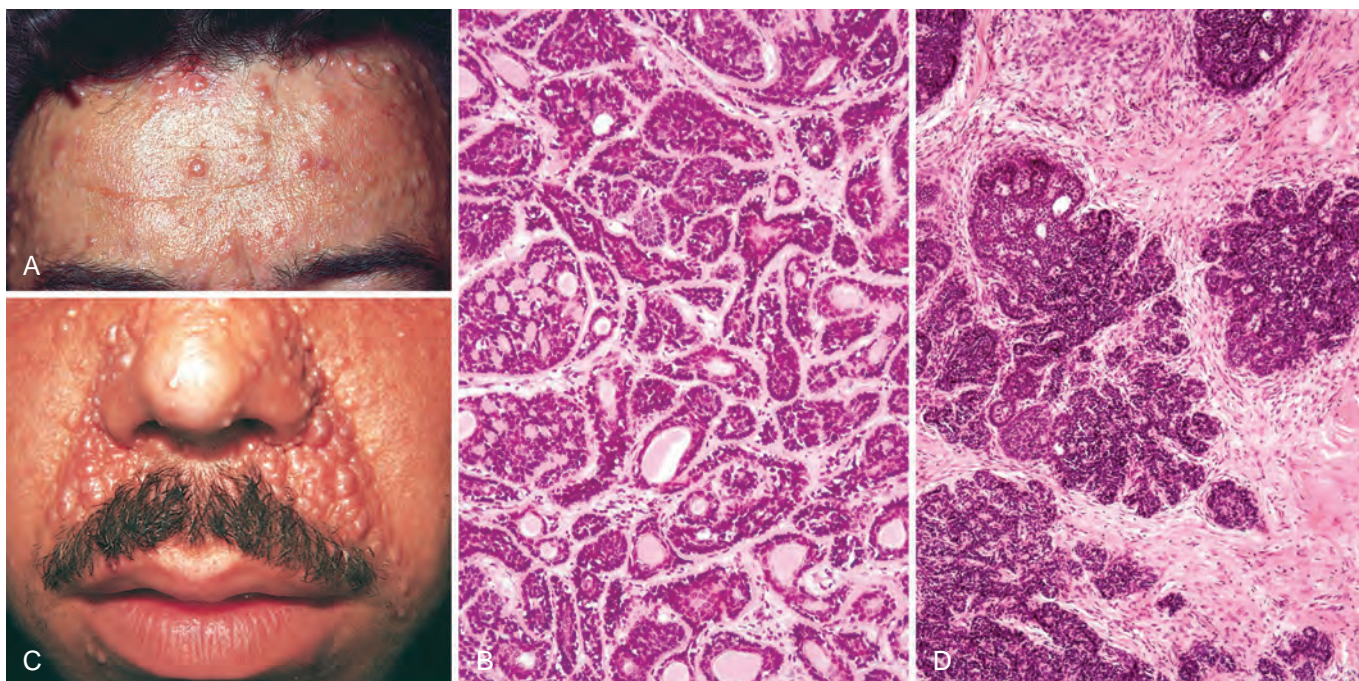


FIGURA 25-11 Tumores anexiales. **A.** Cilindromas múltiples (pápulas) en la frente, constituidos por islotes de células basaloideas (**B**) que contienen algunos conductos aislados y que se adaptan entre ellos como las piezas de un puzle. **C.** Pápulas y pequeños nódulos perinasales de tricoepitelioma, constituidos por gemas (**D**) de células basaloideas que se parecen a los folículos pilosos primitivos.

cilindroma, un tumor anexial con diferenciación ductal (apocrina o ecrina), afecta habitualmente a la frente y el cuero cabelludo (fig. 25-11A), donde la coalescencia de los nódulos con el tiempo puede producir un crecimiento de tipo sombrero que justifica su nombre *tumor en turbante*. Estas lesiones pueden tener una herencia dominante y en estos casos aparecen pronto y están asociadas a mutaciones inactivadoras en el gen supresor tumoral *CYLD*, que codifica una enzima desubcunitante que regula NF- κ B y el ciclo celular.^{43,44} Las mutaciones de línea germinal en este gen están asociadas a varios síndromes genéticos relacionados como la cilindromatosis familiar, tricoepitelioma familiar múltiple (tumor folicular) y síndrome de Brooke-Spiegler (con ambos tipos de tumores).⁴⁵ Los *siringomas*, lesiones con diferenciación ecrina, son habitualmente pápulas pardas pequeñas y múltiples en la vecindad de los párpados inferiores. Los *adenomas sebáceos* pueden estar asociados a un cáncer interno en el síndrome de Muir-Torre, un subtipo del síndrome de carcinoma colorrectal hereditario no polipósico (v. capítulo 17) asociado a defectos de línea germinal en las proteínas de reparación del ADN. Algunos tienen mutaciones en genes implicados en la señalización WNT.^{46,47} Los *pilomatricomas* con diferenciación folicular están asociados a mutaciones activadoras en *CTNNB1*, el gen que codifica la catenina- β .⁴⁸ Las mutaciones en este gen están presentes en numerosas neoplasias, aunque aquí son interesantes porque la señalización WNT mediante catenina- β es esencial para el desarrollo inicial del pelo y regula el ciclo del pelo. Los tumores anexiales pueden tener también diferenciación principalmente apocrina. Suelen asentar en zonas del cuerpo con predominio de glándulas apocrinas, como axila y cuero cabelludo. Algunos tumores anexiales de la piel pueden originarse en células madre cutáneas pluripotenciales que se cree que residen en nichos especializados asociados a los folículos pilosos.⁴⁹

Morfología. El *cilindroma* está formado por islotes de células que recuerdan a las de la capa celular basal anexial o epidérmica normal (células basaloideas). Estos islotes se unen como piezas de un rompecabezas gigante dentro de una matriz dérmica fibrosa (fig. 25-11B). El *tricoepitelioma* es una proliferación de células basaloideas que forma estructuras primitivas que recuerdan a los folículos pilosos (fig. 25-11C, D). El *adenoma sebáceo* tiene una proliferación lobular de células sebáceas con más células basaloideas periféricas y más sebocitos maduros en la porción central, caracterizados por un citoplasma espumoso o vacuolado por la presencia de vesículas de lípidos (fig. 25-12A). Los *pilomatricomas* están formados por células basaloideas con diferenciación tricolémica o pilosa similar a la observada en la porción germinal del bulbo piloso normal en la fase de crecimiento de anágén (fig. 25-12B). El *carcinoma apocrino* muestra diferenciación ductal con secreción por decapitación prominente similar a la observada en la glándula apocrina normal (fig. 25-12C). El patrón de crecimiento infiltrativo es un signo de malignidad en este tumor bien diferenciado.

Aunque la mayoría de los tumores anexiales son benignos, existen variantes malignas. Los tumores apocrinos son poco comunes, porque las formas malignas pueden ser más frecuentes que las formas benignas. Por ejemplo, el *carcinoma sebáceo* surge en las glándulas de Meibomio del párpado y puede tener una evolución agresiva con metástasis sistémicas. Los *carcinomas ecrinos* y *apocrinos* se confunden a menudo con adenocarcinomas metastásicos a la piel por su tendencia a formar glándulas abortivas.

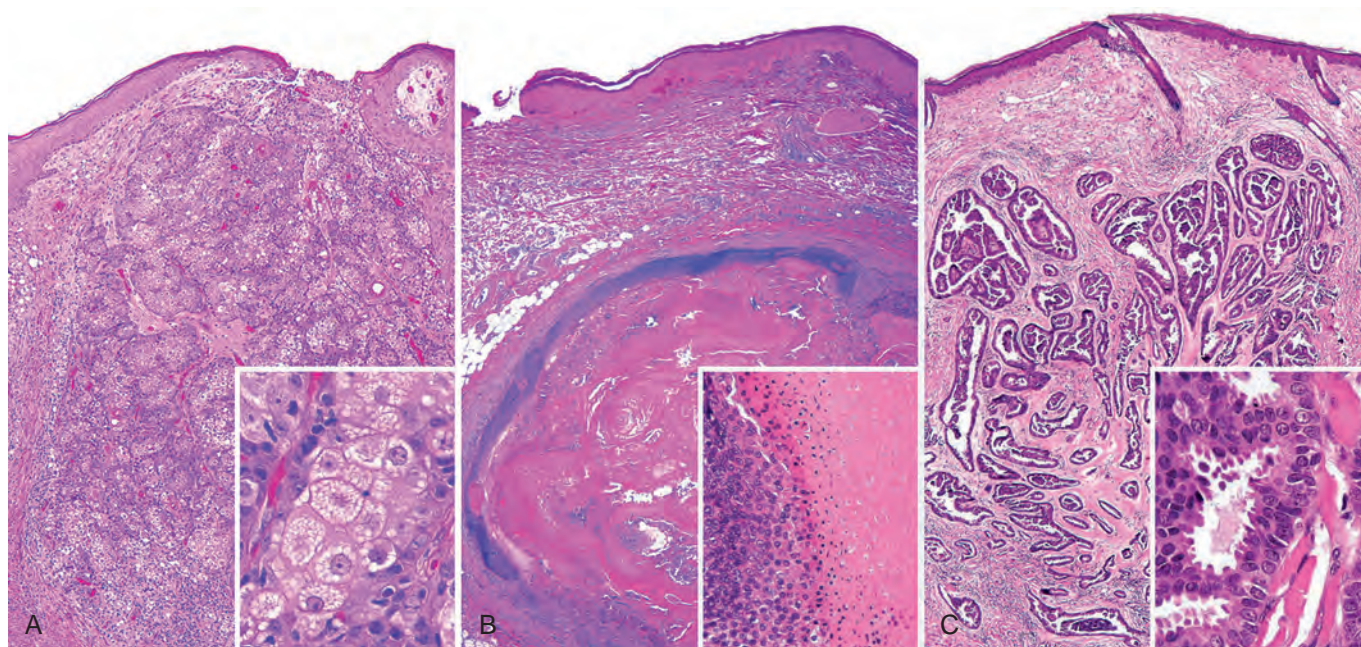


FIGURA 25-12 Tumores anexiales. **A.** Adenoma sebáceo con diferenciación sebácea (*detalle*). **B.** Pilomatrixoma con diferenciación matricial del vello (*detalle*) y maduración característica a «células fantasma» anucleadas. **C.** Carcinoma apocrino (bien diferenciado) con diferenciación apocrina (*detalle*) y secreción por decapitación luminal característica.

Tumores epidérmicos premalignos y malignos

QUERATOSIS ACTÍNICA

La aparición de cáncer epidérmico está precedida habitualmente por un período de cambios displásicos cada vez más graves, similares a las lesiones precursoras que originan el carcinoma de la mucosa escamosa del cuello uterino (v. capítulo 22). En la piel, estas lesiones precursoras se denominan *queratosis actínicas*, que, como su nombre implica, suelen aparecer en la piel dañada por el sol y presentan hiperqueratosis. Como cabría esperar, tienen más incidencia en personas con poca pigmentación. La exposición a la radiación ionizante, hidrocarburos industriales y derivados del arsénico puede provocar lesiones similares.

Las queratosis actínicas suelen tener menos de 1 cm de diámetro. Son pardas o marrones, rojas o de color piel, y tienen una consistencia rugosa como papel de lija. Algunas lesiones pueden producir tanta queratina que se forma un «cuerno cutáneo» (fig. 25-13A). Estos cuernos pueden hacerse tan prominentes que llegan a recordar a los cuernos de los animales. Las zonas expuestas al sol (cara, brazos, dorso de manos) se afectan con más frecuencia. Los labios pueden sufrir también lesiones similares (denominadas *queilitis actínica*).

Morfología. Existe atipia citológica en las capas más inferiores de la epidermis y puede estar asociada a hiperplasia de células basales (fig. 25-13B) o bien a atrofia con adelgazamiento de la epidermis. Las células basales atípicas tienen habitualmente un citoplasma rosa o rojo por disqueratosis.

Hay puentes intercelulares, a diferencia de lo que sucede en el carcinoma basocelular, en el que no son visibles. La dermis superficial contiene fibras elásticas gruesas gris-azuladas (elastosis) como consecuencia probable de una síntesis anormal de fibras elásticas por los fibroblastos dañados por el sol.³⁴ El estrato córneo es más grueso y, a diferencia de la piel normal, las células de esta capa suelen conservar sus núcleos (**paraqueratosis**).

No está claro si todas las queratosis actínicas conducen de modo inexorable al cáncer de piel (por lo general carcinoma espinocelular) si pasa el tiempo necesario. Los estudios indican que las lesiones pueden regresar o permanecer estables durante una vida de duración normal. No obstante, algunas se malignizan lo suficiente para justificar la erradicación local. Esto puede lograrse habitualmente mediante legrado delicado, congelación o aplicación tópica de antineoplásicos. Desde hace poco tiempo, se utiliza un reactivo denominado imiquimod, que activa el sistema inmunitario innato mediante estimulación de receptores de tipo «señuelo» (TLR) para erradicar las células anormales que componen este tumor.⁵⁰

CARCINOMA ESPINOCELULAR (EPIDERMÓIDE)

El carcinoma espinocelular (epidermoide) es el segundo tumor en frecuencia que aparece en zonas expuestas al sol en personas ancianas, superado sólo por el carcinoma basocelular. Salvo cuando afectan a las piernas, estos tumores son más frecuentes en hombres que en mujeres. Los carcinomas espinocelulares invasivos suelen descubrirse cuando aún son pequeños y extirpables. Menos del 5% de estos tumores metastatizan en los ganglios linfáticos regionales. Estas

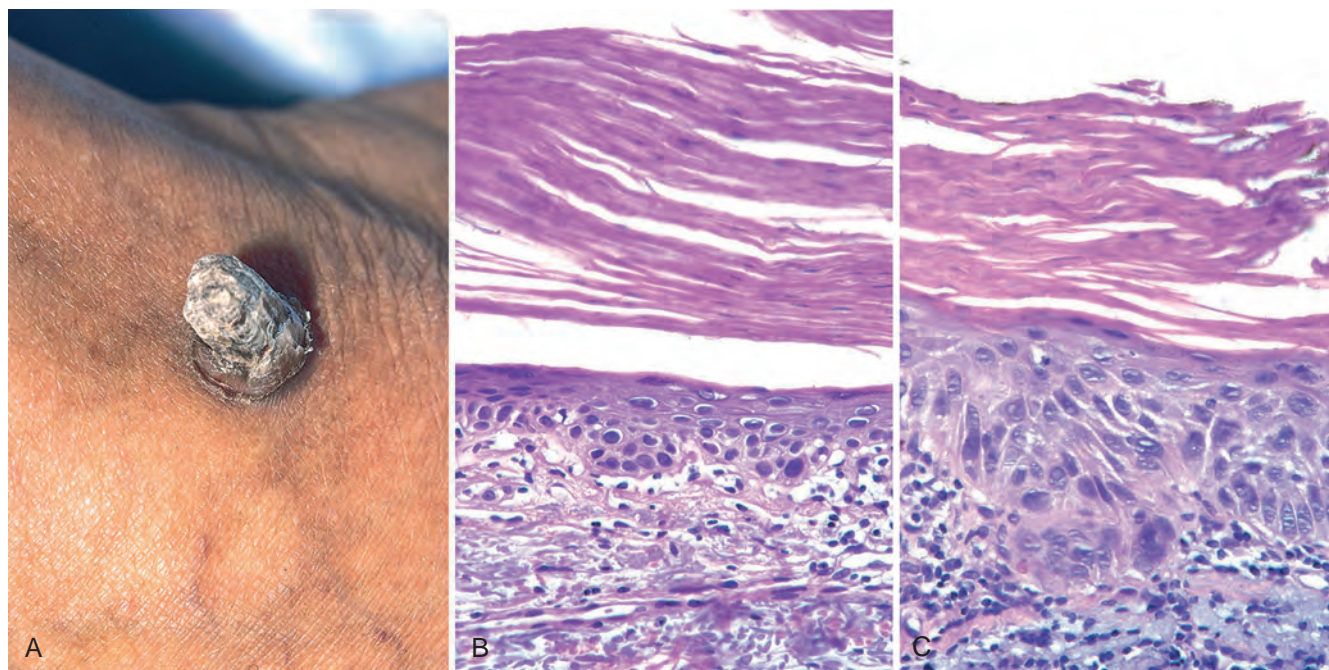


FIGURA 25-13 Queratosis actínica. **A.** La formación excesiva de escamas ha producido un «cuerno cutáneo». **B.** La atipia en la capa celular basal (displasia) se asocia a marcada hiperqueratosis y paraqueratosis. **C.** La progresión a atipia nuclear de grosor total con o sin maduración epidérmica superficial anticipa la aparición de un carcinoma espinocelular *in situ*.

lesiones infiltran en profundidad, por lo general, y afectan a la hipodermis.

Morfología. Los carcinomas espinocelulares que no invaden la membrana basal de la unión dermoepidérmica (**carcinoma**

in situ) forman placas escamosas rojas bien delimitadas. Las lesiones invasivas más avanzadas son nodulares, con un grado variable de producción de queratina (se aprecia a la vista como una escama hiperqueratósica) y pueden ulcerarse (fig. 25-14A).

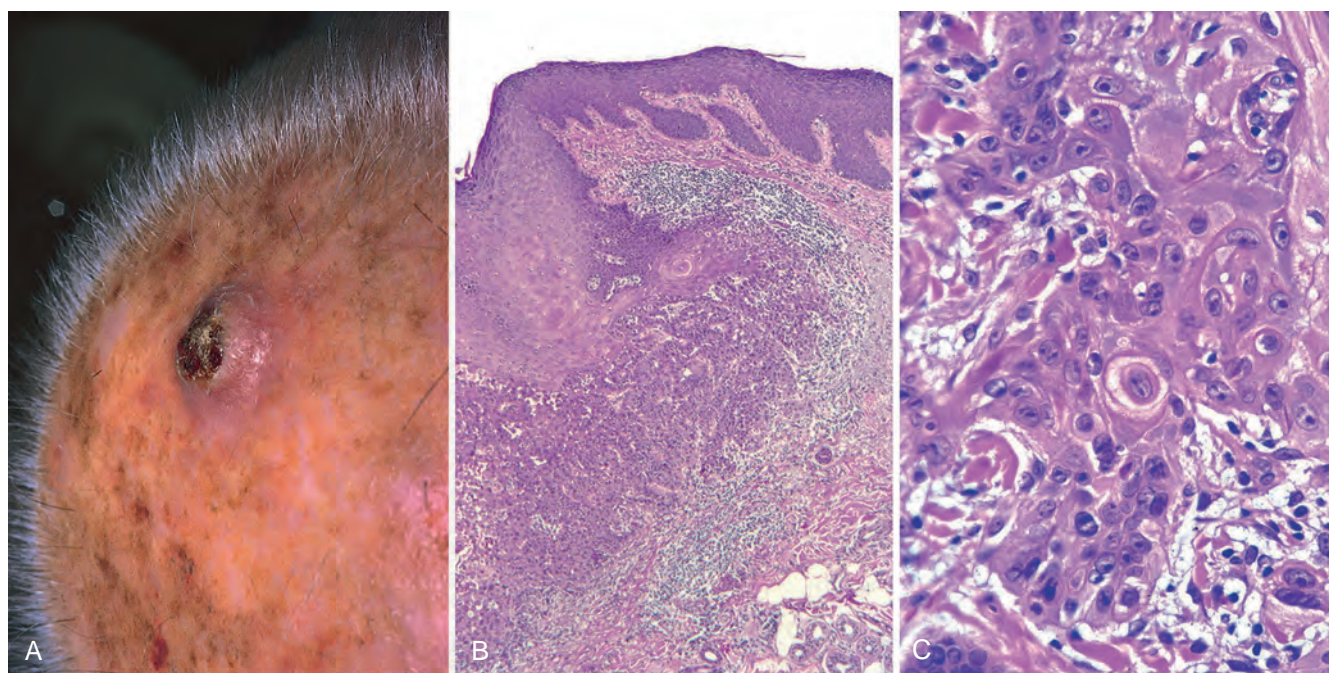


FIGURA 25-14 Carcinoma epidermoide infiltrante. **A.** Las lesiones suelen ser nodulares y ulceradas, como en este tumor del cuero cabelludo. **B.** Lengüetas de epitelio escamoso atípico han sobrepasado la membrana basal, con invasión profunda en la dermis. **C.** Imagen ampliada con células tumorales invasivas que contienen núcleos grandes, contornos angulosos y nucléolos prominentes.

A diferencia de las queratosis actínicas, en el carcinoma espinocelular *in situ* las células con núcleos atípicos (aumentados de tamaño e hiper cromáticos) afectan a **todos los estratos** de la epidermis (fig. 25-13C). El carcinoma epidermoide infiltrante (fig. 25-14B, C) tiene grados diversos de diferenciación, desde tumores formados por células poligonales dispuestas en lóbulos ordenados con numerosas zonas amplias de queratinización hasta tumores con necrosis geográfica formados por células muy anaplásicas con queratinización de célula individual abortiva (disqueratosis). Estos últimos tumores pueden estar tan poco diferenciados que para confirmar el diagnóstico son necesarias tinciones inmunohistoquímicas para queratinas.

El **queratoacantoma** es una lesión controvertida. Algunos autores la consideran una variante de un carcinoma espinocelular bien diferenciado, mientras que otros la consideran una entidad diferente. Difiere de los carcinomas epidermoides convencionales en que tras un período de crecimiento rápido suele regresar de modo espontáneo. Macroscópicamente es un tumor simétrico con forma de copa, con una depresión central llena de restos de queratina. A nivel histológico, el tumor está formado por lóbulos de células escamosas con citoplasma vítreo que sufre queratinización sin una capa granulosa interpuesta. Una vez asentado, el queratoacantoma provoca una respuesta eosinofílica y linfocítica enérgica del anfitrión.

Patogenia. La causa más importante de carcinoma epidermoide cutáneo es el daño del ADN provocado por la exposición a la luz UV. La incidencia es proporcional al grado de exposición solar durante la vida. Una segunda asociación frecuente es con la inmunodepresión, sobre todo la inmunodepresión crónica por quimioterapia o trasplante de órgano.⁵¹ La inmunodepresión puede contribuir a la carcinogénesis, al reducir la vigilancia del anfitrión y aumentar la vulnerabilidad de los queratinocitos a la infección y transformación por virus oncogénicos, sobre todo los subtipos 5 y 8 del virus del papiloma humano (VPH).⁵² Estos mismos VPH pueden estar implicados en tumores presentes en pacientes con un trastorno autosómico recesivo infrecuente, la epidermoplastia verruciforme, caracterizada por una predisposición elevada al carcinoma epidermoide cutáneo.⁵³ La luz solar, además de dañar el ADN, puede causar un defecto en la inmunidad cutánea al debilitar la función de vigilancia inmunitaria de las células de Langerhans epidérmicas.⁵⁴ Otros factores de riesgo de carcinoma epidermoide son los carcinógenos industriales (alquitranes y aceites), úlceras crónicas y osteomielitis con secreción externa, cicatrices de quemaduras antiguas, consumo de derivados de arsénico, radiación ionizante y (en la cavidad oral) tabaquismo y masticar nuez de areca.

La mayoría de los estudios sobre la genética del carcinoma espinocelular están centrados en los defectos adquiridos en tumores esporádicos, en sus precursores (queratosis actínicas) y en las relaciones entre estos defectos y la exposición solar. La incidencia de mutaciones de *p53* en las queratosis actínicas en personas de raza blanca es elevada, lo que indica que la disfunción *p53* es un fenómeno inicial en la aparición de los tumores provocados por la luz solar. En condiciones normales, el ADN dañado por la luz UV es detectado por cinasas de punto de control, como ATM y ATR, que envían señales que aumentan la expresión y la estabilidad de *p53*. De hecho,

p53 detiene la célula en la fase G₁ del ciclo y promueve una reparación de «alta fidelidad» del ADN o la eliminación mediante apoptosis de células dañadas que no pueden ser reparadas (v. capítulo 7). Cuando se pierden estas funciones protectoras de *p53*, aumenta la probabilidad de que el daño producido en el ADN por la luz solar sea «reparado» mediante mecanismos propensos a error, con aparición de mutaciones que son transmitidas a las células hijas. Es notable que las mutaciones presentes en *p53* afectan a menudo a los dímeros de pirimidina, lo que indica que también están relacionadas con el daño causado por la luz UV. Algo similar ocurre en la elevada propensión al carcinoma espinocelular de los pacientes con xerodermia pigmentaria. Este trastorno está causado por mutaciones en genes en la vía de reparación de las roturas de nucleótidos necesaria para una reparación adecuada de los dímeros de pirimidina; cuando esta vía es defectuosa, se activan vías de reparación propensas a error, con acumulación rápida de mutaciones y finalmente carcinogénesis.

Igual que con otros tipos de cáncer, el carcinoma epidermoide cutáneo se origina por lesiones moleculares en múltiples genes. Además de los defectos en *p53*, los estudios en queratinocitos humanos explantados indican que la regulación anormal de la señalización RAS desempeña un papel importante en el proceso de transformación.⁵⁵

CARCINOMA BASOCELULAR

El carcinoma basocelular es el cáncer invasivo más frecuente del ser humano, con casi un millón de casos anuales en EE. UU.⁵⁶ Son tumores de crecimiento lento, que apenas metastatizan. Tienen tendencia a aparecer en zonas con exposición solar y en personas con pigmentación escasa. Igual que el carcinoma espinocelular, la incidencia de carcinoma basocelular aumenta bruscamente con la inmunodepresión y en personas con defectos hereditarios en la reparación del ADN, como la xerodermia pigmentaria (v. capítulo 7).

Estos tumores se manifiestan clínicamente como *pápulas perladas* que a menudo contienen vasos sanguíneos subepidérmicos prominentes y dilatados (*telangiectasias*) (fig. 25-15A). Algunos tumores contienen melanina y, por tanto, son similares a los nevos melanocíticos y a los melanomas. Las lesiones avanzadas pueden ulcerarse y provocar una invasión local extensa de los huesos o senos faciales después de muchos años de tumores desapercibidos o en tumores inusualmente agresivos, lo que explicaría la denominación antigua de *úlceras roedoras*. Una variante frecuente e importante, el carcinoma basocelular superficial, se manifiesta como una placa eritematosa y ocasionalmente pigmentada que puede parecerse a las formas tempranas de melanoma.

Morfología. A nivel histológico, las células tumorales se parecen a las de la capa celular basal normal de la epidermis. Se originan en la epidermis del epitelio folicular y no aparecen en las superficies mucosas. Hay dos tipos: **crecimientos multifocales** originados en la epidermis, y que en ocasiones se extienden varios centímetros cuadrados (tipo superficial multifocal), y **lesiones nodulares** que crecen en profundidad en el interior de la dermis como cordones e islotes de células variablemente eosinófilas con núcleos hiper cromáticos inmersos en una matriz mucinosa, rodeadas a menudo por muchos fibroblastos y linfocitos (fig. 25-15B). Las células de la periferia del tumor suelen adoptar una orientación radial con sus ejes mayores paralelos (**empalizada**). En los cortes,

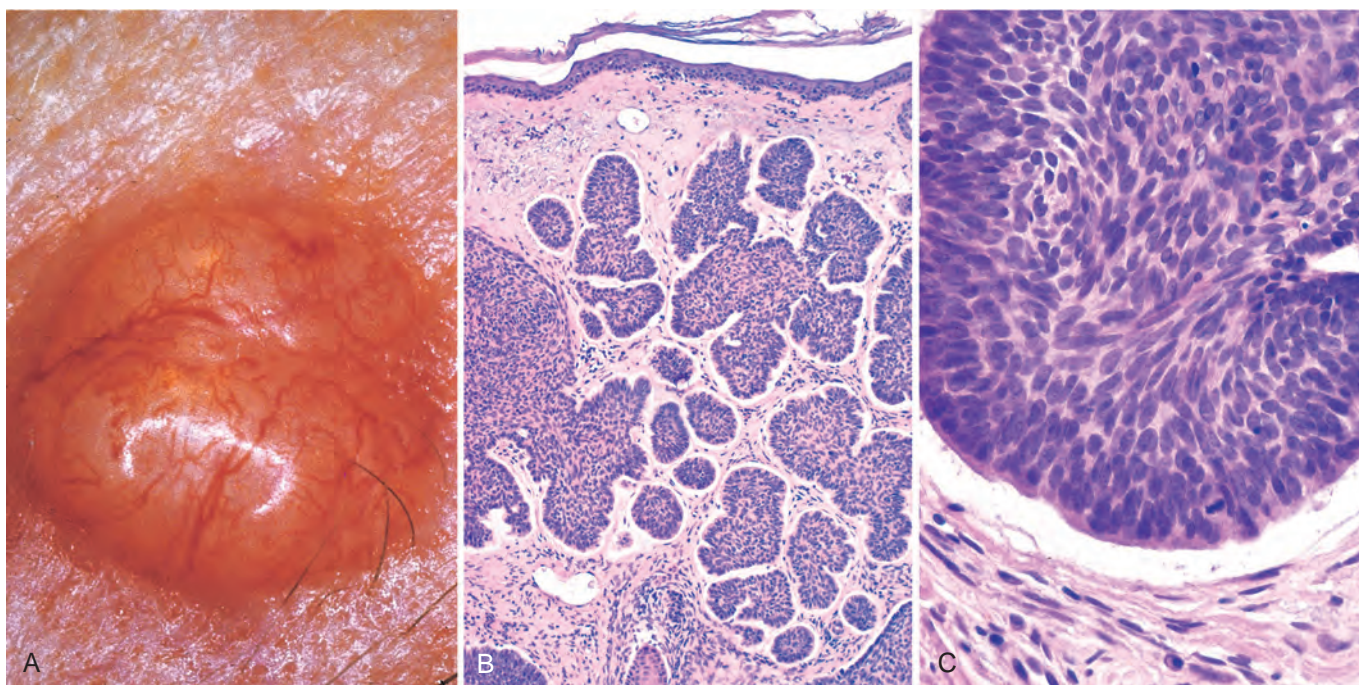


FIGURA 25-15 Carcinoma basocelular. Nódulos telangiectásicos perlados (A) formados por nidos de células basaloideas uniformemente atípicas en el interior de la dermis (B) que a menudo están separadas del estroma adyacente por hendiduras finas (C), artefacto que se genera durante la realización del corte histológico.

el estroma se retrae, separándose del carcinoma (fig. 25-15C), lo que da lugar a hendiduras o artefactos de separación que ayudan a distinguir el carcinoma basocelular de ciertos tumores anexiales caracterizados también por la proliferación de células basaloideas, como el tricoepitelioma.

Patogenia. El *síndrome de carcinoma basocelular nevoide* (SCCBN o *nevo de células basales* o *síndrome de Gorlin*) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por múltiples carcinomas basocelulares.⁵⁷ La mayoría de estos tumores aparecen antes de los 20 años y están acompañados por otras lesiones, como tumores (sobre todo meduloblastomas y fibromas ováricos), queratoquistes odontógenos y fositas en palmas y plantas. También se describen otras manifestaciones sistémicas, como calcificación intracraneal, paladar hendido y labio leporino, segmentación vertebral anormal y anomalías costales (costilla bífida, ausente o ensanchada).⁵⁸ Aunque muy infrecuente (incidencia 1 por cada 56.000), este síndrome ha ayudado a descifrar la genética molecular del carcinoma basocelular, incluso del frecuente tipo esporádico. En la tabla 25-2 se ofrece una lista de otros síndromes genéticos asociados a tumores cutáneos.

El gen asociado a SCCBN, localizado en el cromosoma 9q22.3, es *PTCH*, el homólogo humano del gen *patched* de desarrollo de *Drosophila*.⁵⁹ La patogenia de los carcinomas basocelulares en el SCCBN encaja en la hipótesis clásica de Knudson de los «dos golpes» para el retinoblastoma familiar (v. capítulo 7). Las personas con SCCBN nacen con una mutación de línea germinal en uno de los alelos *PTCH*; el segundo alelo normal se inactiva en los tumores por una mutación adquirida al azar o por exposición a mutágenos (como luz UV).

El gen *PTCH* codifica un receptor para el producto proteína del gen erizo *Sonic* (*Sonic hedgehog*, *SHH*), un miembro de la familia de genes erizo (*hedgehog*, *HH*) que determina la polaridad durante el desarrollo embrionario.⁶⁰ La vía está implicada también en la formación del folículo piloso y en el ciclo del pelo en la piel.⁵ La proteína *PTCH* forma un complejo receptor con otra proteína transmembrana denominada *SMO* («alisada»). En ausencia de este ligando, *SHH*, la *PTCH* inactiva *SMO* y la secuestra, impidiendo la transducción anterógrada de la señal. La unión de *SHH* a *PTCH* libera la supresión de *SMO* y aumenta la producción de genes *hedgehog* diana mediante una cascada de señales que afecta al factor de transcripción *GLI1* (fig. 25-16). Estudios experimentales en ratones han revelado que los animales con defectos en la vía de señalización *PTCH*, incluyendo la sobreexpresión de *GLI1*, presentan tumores cutáneos similares a los carcinomas de células basales.^{61,62} En el SCCBN, la ausencia de *PTCH* provoca una activación constitutiva de *SMO* que conduce a la aparición del carcinoma basocelular.

Las mutaciones de los genes pertenecientes a la vía de señalización *PTCH* son importantes también para la aparición de la forma esporádica frecuente de carcinoma basocelular, como queda comprobado por la inactivación de *PTCH* y la presencia de mutaciones activadoras de *SMO* en estas neoplasias cutáneas.⁶³ Las mutaciones *PTCH* están presentes en el 30% aproximadamente de los carcinomas basocelulares y alrededor de un tercio de estos tienen mutaciones (transiciones C → T) distintivas del daño UV. Las mutaciones en *p53* están presentes en el 40 al 60% de los carcinomas de células basales y el 60% de estos tienen la «impronta UV».⁶⁴ La xerodermia pigmentaria, un trastorno de la reparación del ADN, es un ejemplo sorprendente del vínculo entre exposición solar y defectos en *PTCH* y *p53*.⁶⁵ La frecuencia de mutaciones *PTCH* y *p53* en estos tumores es del 90 y el 40%, y la mayoría de los pacientes son portadores de impronta UV.

TABLA 25-2 Síndromes de cáncer familiar con manifestaciones cutáneas

Enfermedad	Herencia	Localización cromosómica	Gen/proteína	Función normal/anomalía
Ataxia-telangiectasia	AR	11q22.3	<i>ATM/ATM</i>	Reparación de ADN tras lesión por radiación/lesiones neurológicas y vasculares
Síndrome de carcinoma basocelular nevoide	AD	9q22.3	<i>PTCH/PTCH</i>	Gen de patrón del desarrollo/múltiples carcinomas de células basales; quistes mandibulares, etc.
Síndrome de Cowden	AD	10q23	<i>PTEN/PTEN</i>	Fosfatasa lipídica/tumores anexiales foliculares benignos (tricolemomas); adenocarcinoma interno (a menudo de mama)
Síndrome de melanoma familiar	AD	9p21	<i>CDKN2/p16/INK4</i>	Inhibe la fosforilación CDK de RB; promueve la detención del ciclo celular/melanoma; carcinoma pancreático
			<i>CDKN2/p14/ARF</i>	Se liga a MDM2, fomentando la función de p53/melanoma, carcinoma de páncreas
Síndrome Muir-Torre	AD	2p22	<i>MSH2/MSH2</i> <i>MLH1/MLH1</i>	Reparación de ADN/neoplasia sebácea; cáncer interno (colon y otros)
Neurofibromatosis I	AD	17q11.2	<i>NF1/neurofibromina</i>	Regulación negativa señal RAS/neurofibromas
Neurofibromatosis II	AD	22q12.2	<i>NF2/merlina</i>	Integra la señal del citoesqueleto/neurofibromas y neuromas acústicos
Esclerosis tuberosa	AD	9q34 16p13.3	<i>TSC1/hamartina</i> <i>TSC2/tuberina</i>	Participa en un complejo que regula negativamente mTOR/angiofibromas; retraso mental
Xerodermia pigmentaria	AR	9q22 y otros	<i>XPA/XPA</i> y otros	Reparación de rotura de nucleótidos/melanoma y otros cánceres cutáneos

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

Tomado de Tsai KY, Tsao H: The genetics of skin cancer. Am J Med Genet C Semin Med Genet 131C:82, 2004.

Tumores de la dermis

La dermis contiene diversos elementos, como músculo liso, pericitos, fibroblastos, tejido nervioso y endotelio. Las neoplasias con diferenciación hacia cualquiera de estos tejidos aparecen no sólo en la piel, sino también en las partes blandas y en las vísceras. En este apartado exponemos dos neoplasias dérmicas representativas (una benigna y una maligna), que aparecen principalmente en la piel.

HISTIOCITOMA FIBROSO BENIGNO (DERMATOFIBROMA)

El histiocitoma fibroso benigno comprende una familia heterogénea de neoplasias dérmicas benignas relacionadas por su morfología, histología y genética de stirpe dudosa. Estos tumores afectan habitualmente a los adultos y a menudo asientan en las piernas de mujeres de edad joven y mediana. Su conducta biológica es poco agresiva.

Estas neoplasias forman pápulas firmes de color pardo a marrón (fig. 25-17A). Las lesiones son asintomáticas o dolorosas a la palpación y pueden aumentar o disminuir ligeramente de tamaño con el tiempo. La mayoría son menores de 1 cm de diámetro, aunque las lesiones con crecimiento activo pueden alcanzar varios centímetros de diámetro. Con el tiempo, muchas se aplanan. La tendencia de los histiocitomas fibrosos a invaginarse cuando se aplica compresión lateral puede ser útil para distinguirlos de los melanomas nodulares que sobresalen al comprimirlos.

La causa de los histiocitomas fibrosos sigue siendo un misterio. Muchos pacientes refieren antecedentes traumáticos, lo que hace sospechar una respuesta anormal a la lesión e inflamación,⁶⁶ quizá similar a la acumulación de una cantidad exagerada de colágeno alterado en una cicatriz hipertrófica o en un queloide. Estos tumores frecuentes, aunque curiosos, están compuestos al menos parcialmente por dendrocitos dérmicos factor XIIIa-positivos.

Morfología. La forma habitual de histiocitoma fibroso se denomina **dermatofibroma**. Estos tumores están formados por células fusiformes benignas dispuestas en una masa no encapsulada y bien delimitada dentro de la capa media de la dermis (fig. 25-17B, C). En ocasiones, estas células se extienden a la grasa subcutánea. Muchos presentan una forma peculiar de hiperplasia epidérmica supraadyacente caracterizada por una elongación inferior de las crestas interpapilares hiperpigmentadas (patrón pseudoepiteliomatoso). Existen numerosas variantes histológicas, como las formas o tumores más celulares con acúmulos extravasculares de sangre y hemosiderina (aneurismáticos).

DERMATOFIBROSARCOMA PROTUBERANTE

El dermatofibroma protuberante debe considerarse un fibrosarcoma cutáneo primario bien diferenciado. Estos tumores son de crecimiento

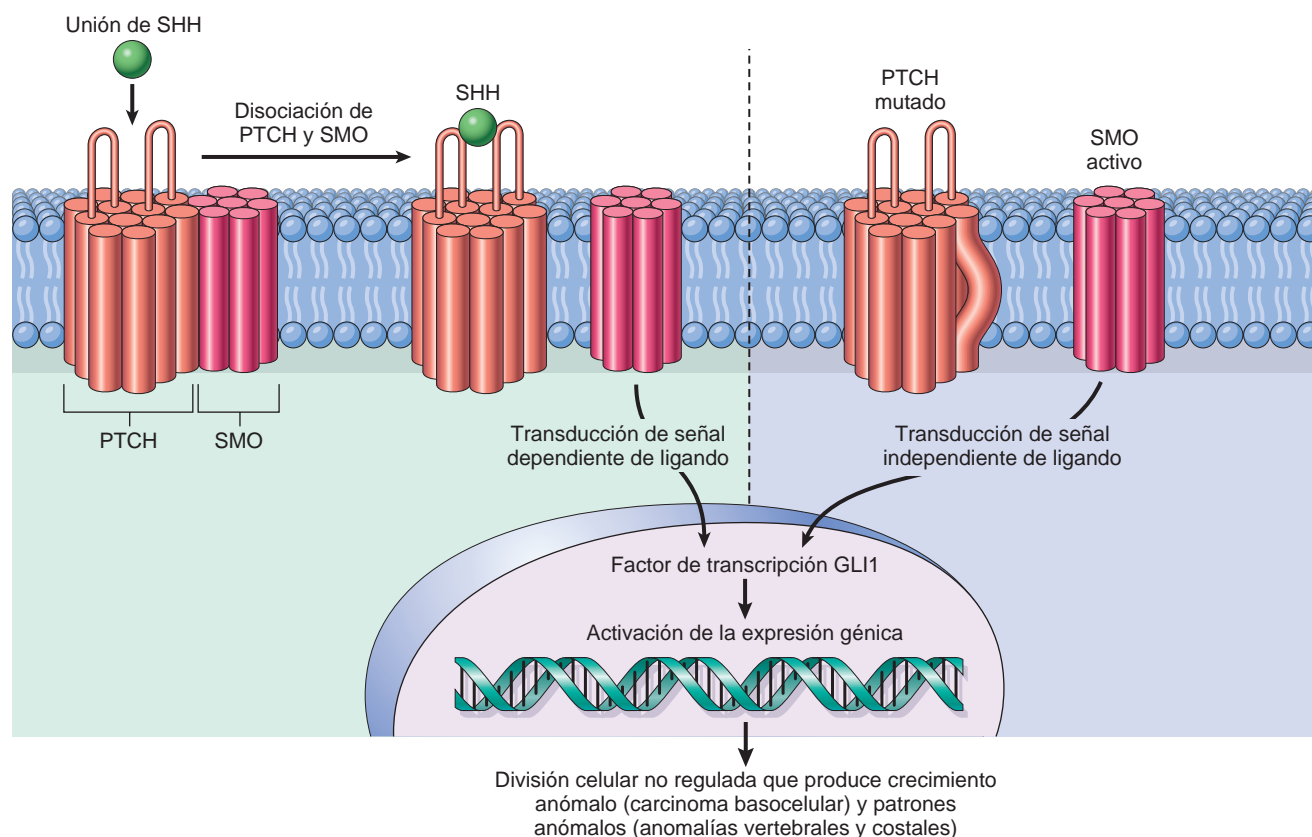


FIGURA 25-16 Señalización *hedgehog* normal y oncogénica. *Izquierda*, en condiciones normales PTCH y SMO forman un complejo receptor que se une a erizo Sonic (SHH). En ausencia de SHH, PTCH bloquea la actividad SMO. Cuando SHH se une a PTCH, se libera SMO para activar una cascada de transducción de señal que conduce a la activación de GLI1 y otros factores de transcripción. *Derecha*, las mutaciones en *PTCH* y con menos frecuencia en *SMO* permiten a *SMO* conducir la señal sin unión a ligando y son inherentes al síndrome de carcinoma basocelular nevoide (Gorlin).

lento y, aunque son localmente agresivos y pueden recidivar, pocas veces metastatizan. Clínicamente son nódulos sólidos firmes que asientan con más frecuencia en el tronco. A menudo forman tumores agregados «protuberantes» dentro de una placa o nódulo firme (indurado), que en ocasiones puede ulcerarse.

Morfología. En el análisis microscópico, estas neoplasias son celulares, compuestas por fibroblastos con disposición radial que recuerdan a las palas de un molinete, según un patrón denominado **estoriforme**. Las mitosis son infrecuentes. A diferencia del dermatofibroma, la epidermis suprayacente suele estar adelgazada. Es frecuente la extensión profunda desde la dermis a la grasa subcutánea, con un patrón en «panal» característico (fig. 25-18B, C). Estos tumores pueden emitir en profundidad tabiques fibrosos hacia la hipodermis y, por tanto, precisan una resección más amplia de lo que parece necesario para evitar la recidiva local.

Patogenia. La característica molecular del dermatofibrosarcoma protuberante es una translocación equilibrada entre los genes que codifican el colágeno 1A1 (*COL1A1*) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas β (*PDGF\beta*). Produce una yuxtaposición de

las secuencias promotoras *COL1A1* y la región codificadora de *PDGF\beta*; esto conduce por turnos a la sobreexpresión y secreción de *PDGF\beta* que a su vez dirige el crecimiento celular tumoral mediante un bucle autocrino.^{67,68} Dichos genes de fusión están siendo identificados con más frecuencia en una amplia gama de tumores, incluyendo carcinomas.⁶⁹ Aunque el tratamiento principal es la resección local amplia, en casos en los que esta opción no resulta adecuada se usa el mesilato de imatinib, un inhibidor de tirosina cinasa que inhibe la activación del receptor *PDGF\beta* y tiene una intensa actividad antitumoral.⁷⁰ La interrupción del tratamiento permite de nuevo el crecimiento del tumor, incluso tras un tratamiento a largo plazo, por lo que este fármaco debe administrarse de por vida.

Tumores de las células migradas a la piel

Aparte de los tumores que surgen directamente de las células epidérmicas y dérmicas, varios trastornos proliferativos de la piel afectan a células cuyas progenitoras aparecen en otros órganos y se alojan en el microambiente cutáneo. Los dos ejemplos explicados en este apartado (linfoma cutáneo de células T y mastocitosis) son trastornos cutáneos primarios derivados de los linfocitos y de los mastocitos respectivamente.

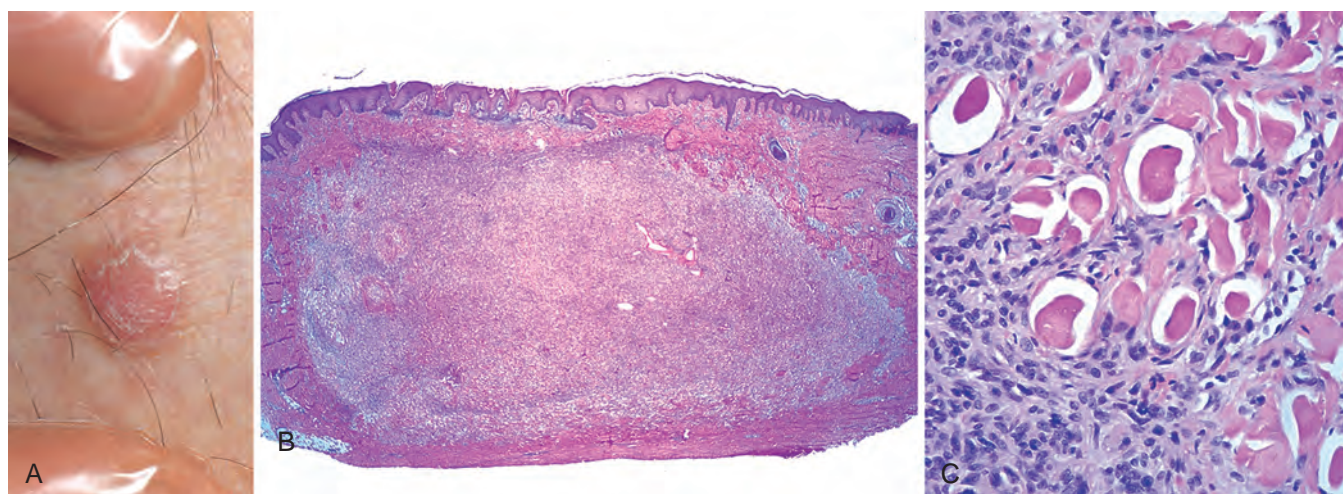


FIGURA 25-17 Histiocitoma fibroso benigno (dermatofibroma). Esta pápula parda firme en la pierna (**A**) tiene una proliferación localizada de células fusiformes de aspecto benigno en el interior de la dermis (**B**). **C**. Obsérvese la hiperplasia epidérmica supraadyacente característica y la tendencia de los fibroblastos a rodear los haces de colágeno individuales.

MICOSIS FUNGOIDE (LINFOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS T)

El linfoma cutáneo de células T (LCCT) es un espectro de trastornos linfoproliferativos que afectan a la piel (v. capítulo 13).⁷¹ Originalmente, se identificaron dos tipos clínicos diferentes de trastornos malignos de células T: *micosis fungoide*, un trastorno proliferativo crónico, y una variante eruptiva nodular más agresiva denominada *micosis fungoide d'emblée*. Ahora sabemos que hay diversas presentaciones cutáneas de linfoma de células T, pero en esta sección nos centraremos en la micosis fungoide.

La micosis fungoide es un linfoma de células T que aparece en la piel y puede evolucionar a linfoma generalizado.⁷² La mayoría de las personas afectadas tienen una enfermedad que permanece localizada en la piel muchos años y una minoría sufre una diseminación sistémica rápida. Esta enfermedad puede aparecer a cualquier edad, aunque con más frecuencia afecta a personas mayores de 40 años.

Las lesiones de la micosis fungoide afectan por lo general al tronco y consisten en *manchas* descamativas de color rojo-marrón y *placas* descamativas elevadas que pueden confundirse con psoriasis o *nódulos* con aspecto micótico. El pronóstico está relacionado con el porcentaje de superficie corporal afectada y la progresión de mancha a placa y a formas nodulares. Las lesiones de tipo eccema caracterizan las fases tempranas de la enfermedad en las que no hay afectación ganglionar ni visceral evidente. Después, pueden aparecer placas eritematosas con contornos irregulares, induradas y elevadas. La aparición de nódulos de color pardo-rojizo grandes (diámetro ≤ 10 cm o más) múltiples se correlaciona con diseminación sistémica. En ocasiones, las placas y los nódulos se ulceran (fig. 25-19A). Por último, las lesiones pueden afectar a numerosas superficies corporales, como tronco, extremidades, cara y cuero cabelludo. En algunas personas, la diseminación sanguínea de las células T malignas se acompaña de eritema difuso y descamación de toda la superficie corporal (eritrodermia), un trastorno denominado *síndrome de Sézary* (v. capítulo 13).

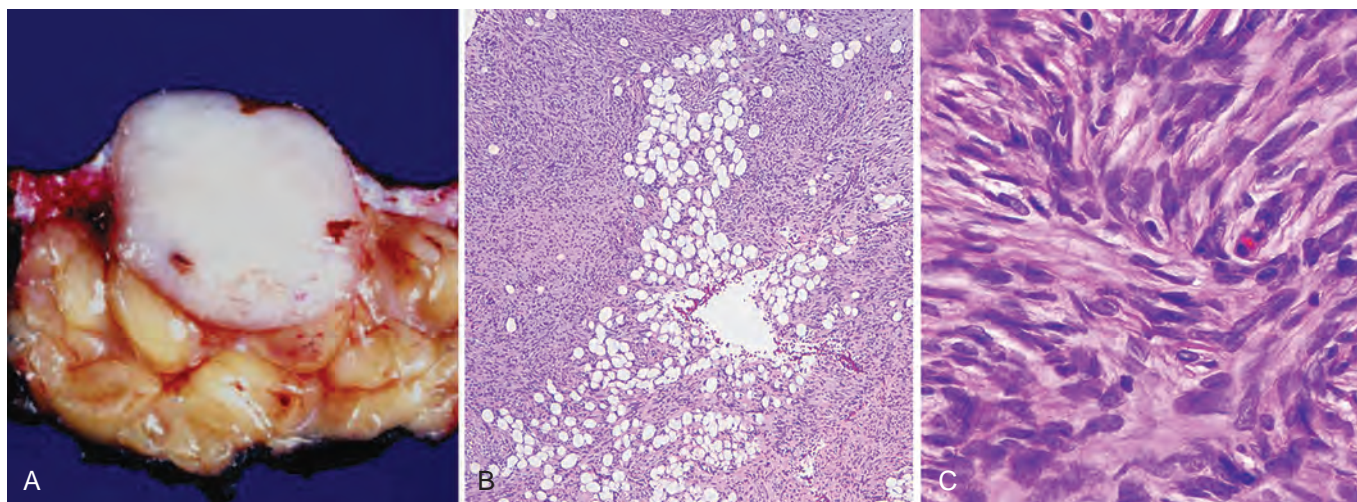


FIGURA 25-18 Dermatofibrosarcoma protuberante. **A**. El tumor corresponde habitualmente a un nódulo eritematoso color piel y tiene aspecto fibroso al corte. **B** y **C**. Celularidad en remolino característica, y la lesión invade a menudo la hipodermis de modo análogo a un «queso suizo».

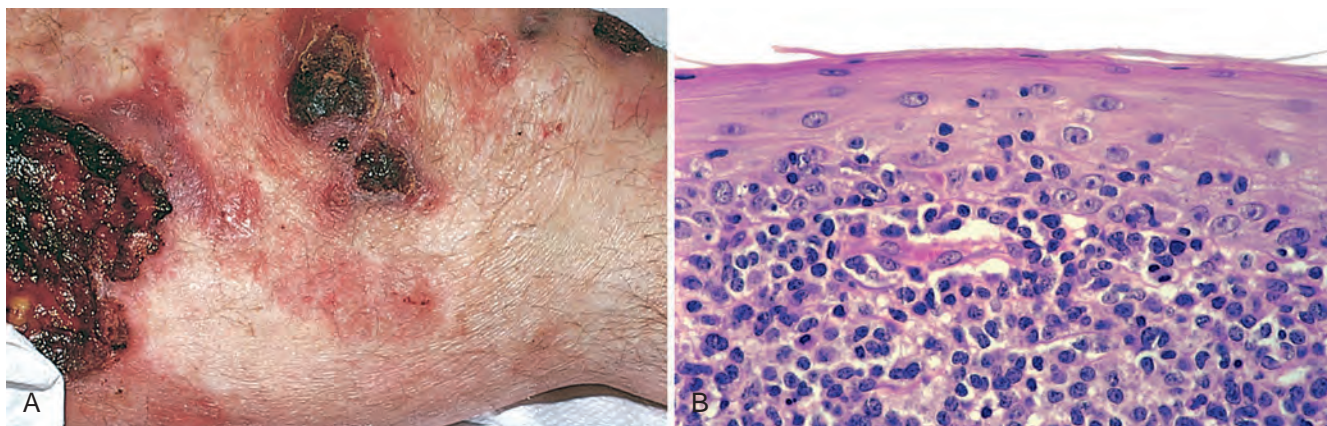


FIGURA 25-19 Linfoma cutáneo de células T. **A.** Varias placas mal delimitadas eritematosas, a menudo descamativas y en ocasiones ulceradas. **B.** Al microscopio, existe un infiltrado de linfocitos atípicos con tendencia a acumularse bajo la capa epidérmica y a invadir la dermis.

Las células proliferantes en el LCCT son poblaciones monoclonales de linfocitos CD4.^{2,73} Las células neoplásicas son dirigidas a la piel por la expresión de CLA (v. fig. 25-2) y a menudo expresan antígenos de superficie celular aberrantes, así como reordenaciones clonales del gen del receptor de célula T. La presencia de estos signos puede ayudar al diagnóstico en los casos difíciles. En las lesiones tempranas del LCCT, se emplea a menudo tratamiento tópico con corticoesteroides o luz UV, mientras que en la enfermedad avanzada está indicada la quimioterapia sistémica intensiva.

Morfología. El distintivo histológico del LCCT de tipo micosis fungoide es la presencia de **células de Sézary-Lutzner**. Son células T colaboradoras (CD4+) que forman de modo característico agregados en forma de bandas en la dermis superficial (fig. 25-19B) e invaden la epidermis como células individuales y en pequeños grupos (**microabscesos de Pautrier**). Estas células tienen membranas nucleares muy plegadas hacia dentro que les confieren un contorno muy plegado o cerebriforme. Aunque las manchas y las placas tienen una infiltración epidérmica intensa por células de Sézary-Lutzner (epidermotropismo), en las lesiones nodulares más avanzadas, las células T malignas pierden a menudo su tendencia epidermotrópica, crecen en profundidad al interior de la dermis y finalmente se propagan por vía sistémica.

MASTOCITOSIS

El término *mastocitosis* se refiere a un espectro de trastornos infrecuentes caracterizados por un aumento del número de mastocitos en la piel y, en algunos pacientes, en otros órganos. La *urticaria pigmentaria* es una forma localizada que afecta sobre todo a los niños y supone más del 50% de todos los casos. Estas lesiones son múltiples, aunque también hay mastocitomas solitarios, habitualmente poco después de nacer. Alrededor del 10% de las personas con mastocitosis padecen una enfermedad sistémica con infiltración por mastocitos en muchos órganos. Estas personas suelen ser adultos y el pronóstico puede ser peor, a diferencia de la enfermedad cutánea localizada.

Los hallazgos patológicos en la mastocitosis son muy variables. En la urticaria pigmentaria, las lesiones son múltiples y de amplia

distribución, formadas por pápulas no descamativas rojo-marrón ovales y pequeñas placas. Los mastocitomas solitarios están formados por uno o varios nódulos de color rosa a pardo que pueden ser pruriginosos o con formación de ampollas (fig. 25-20A). En la mastocitosis sistémica, las lesiones cutáneas similares a la urticaria pigmentaria están acompañadas de infiltración por mastocitos de la médula ósea, hígado, bazo y ganglios linfáticos. Muchos de estos signos y síntomas de la mastocitosis se deben a los efectos de la histamina, heparina y otras sustancias liberadas por la desgranulación de los mastocitos. El *signo de Darier* se refiere a una zona localizada de edema y eritema cutáneo (habón) que aparece al frotar la piel lesionada. El *dermatografismo* se refiere a una zona de edema dérmico similar a una roncha que aparece en la piel normal como consecuencia de la presión localizada con un instrumento afilado. En la mastocitosis sistémica, ciertos alimentos, cambios de temperatura, alcohol y algunos fármacos (morfina, codeína, ácido acetilsalicílico) desencadenan prurito y rubor por secreción nasal acuosa (rinorrea), y, con menos frecuencia, hemorragia digestiva o nasal, probablemente por el efecto anticoagulante de la heparina, y dolor óseo, como consecuencia de activación osteoblástica y osteoclástica.

Morfología. El cuadro histológico de la urticaria pigmentaria o del mastocitoma primario oscila entre un ligero aumento del número de mastocitos fusiformes y estrellados alrededor de los vasos sanguíneos dérmicos superficiales y un número elevado de mastocitos redondos a ovales apiñados en la zona superior o media de la dermis (fig. 25-20B). También puede haber diverso grado de fibrosis, edema y un número reducido de eosinófilos. Puede ser difícil distinguir los mastocitos de los linfocitos en los cortes convencionales teñidos con hematoxilina-eosina, por lo que deben usarse tinciones metacromáticas especiales (azul de toluidina o Giemsa) para ver sus gránulos (fig. 25-20C). Incluso con estas tinciones, la desgranulación extensa puede dificultar la identificación de estas células mediante microscopía óptica, aunque es fácil confirmar su identidad con tinciones inmunohistoquímicas para marcadores de los mastocitos, como la triptasa.

Patogenia. La patogenia de muchos casos de mastocitosis implica mutaciones puntuales activadoras en el receptor de

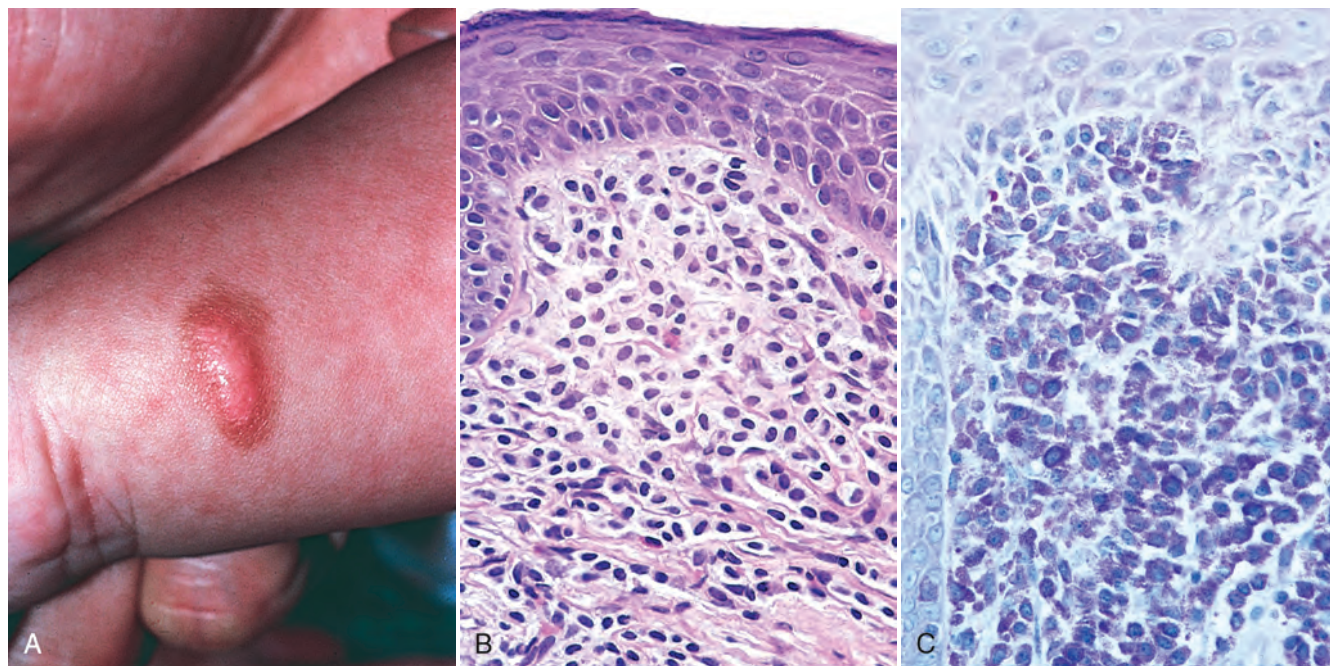


FIGURA 25-20 Mastocitosis. **A.** Mastocitoma solitario en un niño de un año. **B.** Al microscopio se observan en la dermis numerosas células ovoides con núcleos uniformes centrales. **C.** La tinción con Giemsa revela gránulos violeta «metacromáticos» en el citoplasma de las células.

tirosina cinasa c-KIT. El aumento consiguiente de la señalización c-KIT controla el crecimiento y la supervivencia del mastocito.^{74,74} El descubrimiento de esta implicación ha promovido intentos terapéuticos para esta enfermedad con inhibidores de c-KIT.

la epidermis y del estrato granuloso, así como el aspecto macroscópico y la distribución de las lesiones.

Trastornos de la maduración epidérmica

ICTIOSIS

De los numerosos trastornos que alteran la maduración epidérmica, la ictiosis es quizá uno de los más sorprendentes. El término procede de la raíz griega *ikti-* que indica «relación con los peces» y, por tanto, este grupo de trastornos hereditarios está asociado a una producción excesiva de queratina (hiperqueratosis) con formación de escamas similares a las de los peces (fig. 25-21A). La mayoría de las ictiosis se hacen aparentes en o poco después del parto. También hay variantes adquiridas (no hereditarias). La *ictiosis vulgar* adquirida del adulto puede asociarse a cáncer linfático y visceral. Los tipos clínicos de ictiosis varían según el tipo de herencia, histología y rasgos clínicos. Las categorías principales son *ictiosis vulgar* (autosómica dominante o adquirida), *eritrodermia ictiosiforme congénita* (autosómica recesiva), *ictiosis laminar* (autosómica recesiva) e *ictiosis ligada al cromosoma X*.⁷⁶

Morfología. Todas las formas de ictiosis implican un incremento del estrato córneo compactado asociado a pérdida del patrón entrecruzado normal (fig. 25-21B). Por lo general, la inflamación es escasa o nula. Para clasificar estos trastornos se emplean, por lo general, las variaciones en el grosor de

Patogenia. La anomalía principal en algunas formas de ictiosis es una descamación defectuosa que provoca una retención de la escama formada de modo anormal. Por ejemplo, en la ictiosis ligada al cromosoma X, existe una deficiencia de esteroide sulfatasa, una enzima importante para la extracción de sulfato de colesterol adherente secretado en los espacios intercelulares. La acumulación de sulfato de colesterol provoca una adhesión persistente célula a célula en el estrato córneo, que dificulta la descamación.

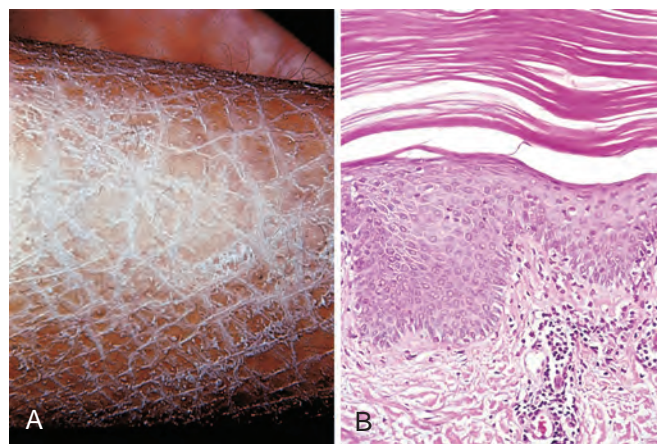


FIGURA 25-21 Ictiosis. Obsérvense las prominentes escamas análogas a las de los peces (**A**) y el estrato córneo engrosado y compactado (**B**).

Dermatosis inflamatorias agudas

Se han descrito literalmente miles de dermatosis inflamatorias. En general, las lesiones agudas duran días a semanas y se caracterizan por infiltrados inflamatorios (habitualmente formados por linfocitos y macrófagos más que por neutrófilos), edema y distinto grado de lesión epidérmica, vascular o subcutánea. Las lesiones crónicas, por el contrario, persisten durante meses o años, y a menudo se asocian a cambios del crecimiento epidérmico (atrofia o hiperplasia) o a fibrosis dérmica. Las lesiones que exponemos son representativas de las dermatosis agudas más frecuentes.

URTICARIA

La urticaria (ronchas) es un trastorno frecuente de la piel caracterizado por desgranulación localizada de los mastocitos, con la consiguiente hiperpermeabilidad microvascular dérmica. Esto provoca placas edematosas y pruriginosas denominadas *habones*. El angioedema está muy relacionado con la urticaria y se caracteriza por edema más profundo de la dermis y la grasa subcutánea.

La urticaria aparece con más frecuencia entre los 20 y los 40 años, aunque todos los grupos de edad son vulnerables. Las lesiones individuales aparecen y desaparecen en horas (habitualmente <24 h) y los episodios pueden durar días o meses. Las lesiones varían entre pequeñas pápulas pruriginosas y grandes placas edematosas (fig. 25-22A). Las lesiones individuales pueden fusionarse para adoptar configuraciones anulares, lineales o arciformes. Las zonas predilectas son cualquiera expuesta a presión, como tronco, región distal de extremidades y orejas. Los episodios persistentes de urticaria pueden anticipar una enfermedad subyacente (p. ej., enfermedades del colágeno vascular, linfoma Hodgkin), aunque en la mayoría de los pacientes no se identifica la causa subyacente.

Morfología. Los rasgos histológicos de la urticaria pueden ser poco llamativos. Existe habitualmente un infiltrado perivenular superficial disperso formado por células mononucleares y algunos neutrófilos. También puede haber eosinófilos. Los haces de colágeno están más separados que en la piel normal como consecuencia del edema dérmico

superficial (fig. 25-22B). Los conductos linfáticos superficiales están dilatados por el aumento de absorción de líquido de edema. Es característica la ausencia de cambios epidérmicos.

Patogenia. En la mayoría de los casos, la urticaria se debe a la liberación inducida por antígeno de mediadores vasoactivos en los gránulos del mastocito mediante sensibilización con anticuerpos IgE específicos. Esta reacción *dependiente de IgE* puede producirse tras la exposición a muchos antígenos diferentes (pólenes, alimentos, fármacos, veneno de insectos) (v. capítulo 6). La urticaria *independiente de IgE* puede estar causada también por sustancias que en ciertas personas provocan de modo directo la desgranulación de los mastocitos, como opiáceos, ciertos antibióticos, curare y medios de contraste radiológico. Otra causa de urticaria independiente de IgE es la exposición a fármacos, como el ácido acetilsalicílico, que inhiben la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. Existe una *urticaria mediada por complemento* en el *edema angio-neurótico hereditario* (v. capítulo 6), causada por una deficiencia hereditaria de inhibidor C1, que provoca una activación descontrolada de los primeros componentes del sistema del complemento con formación de mediadores vasoactivos.⁷⁷

DERMATITIS ECCEMATOSA AGUDA

El término griego *eccema*, que significa «hervir», describe vívidamente el aspecto de la dermatitis eczematososa aguda. Todas las formas de eccema se caracterizan por lesiones papulovesiculosas rojas, con secreción desecada, que si persisten se convierten en placas descamativas elevadas con acantosis e hiperqueratosis reactiva (fig. 25-23). Según los factores desencadenantes, la dermatitis eczematososa puede subdividirse en las siguientes categorías: 1) dermatitis alérgica de contacto; 2) dermatitis atópica; 3) dermatitis eczematososa por fármacos; 4) dermatitis fotoeczematososa, y 5) dermatitis irritante primaria.

Un ejemplo llamativo de eccema es la reacción de contacto aguda a antígenos tópicos, como hiedra/roble venenosa (*Rhus toxicodendron*), caracterizada por placas supurativas edematosas pruriginosas que a menudo contienen ampollas grandes y pequeñas (bullas y

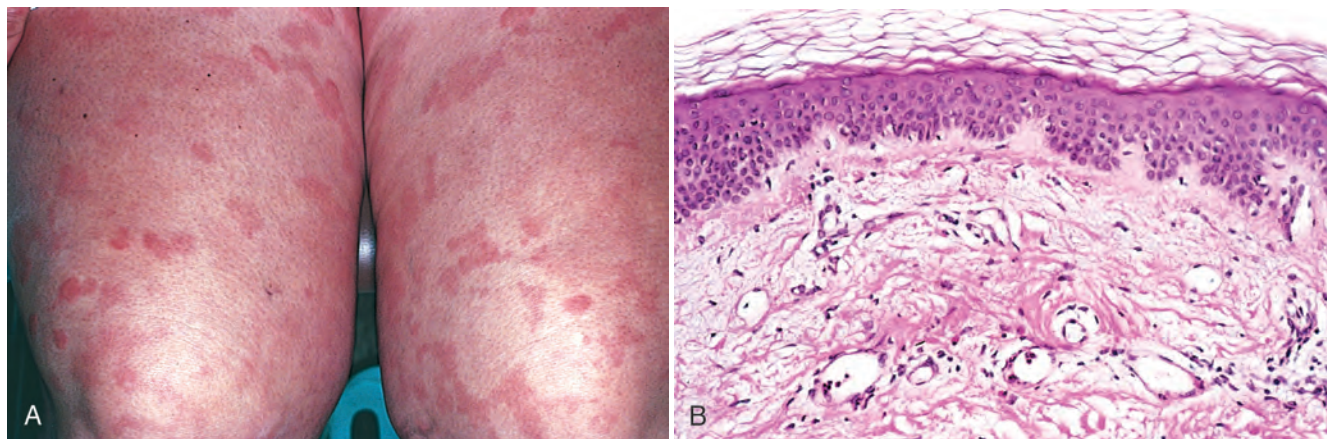


FIGURA 25-22 Urticaria. **A.** Placas eritematosas, edematosas y a menudo circulares características. **B.** Al microscopio existe edema en la dermis superficial con espacios entre los haces de colágeno, linfáticos dilatados y espacios vasculares llenos de sangre con epitelio normal.

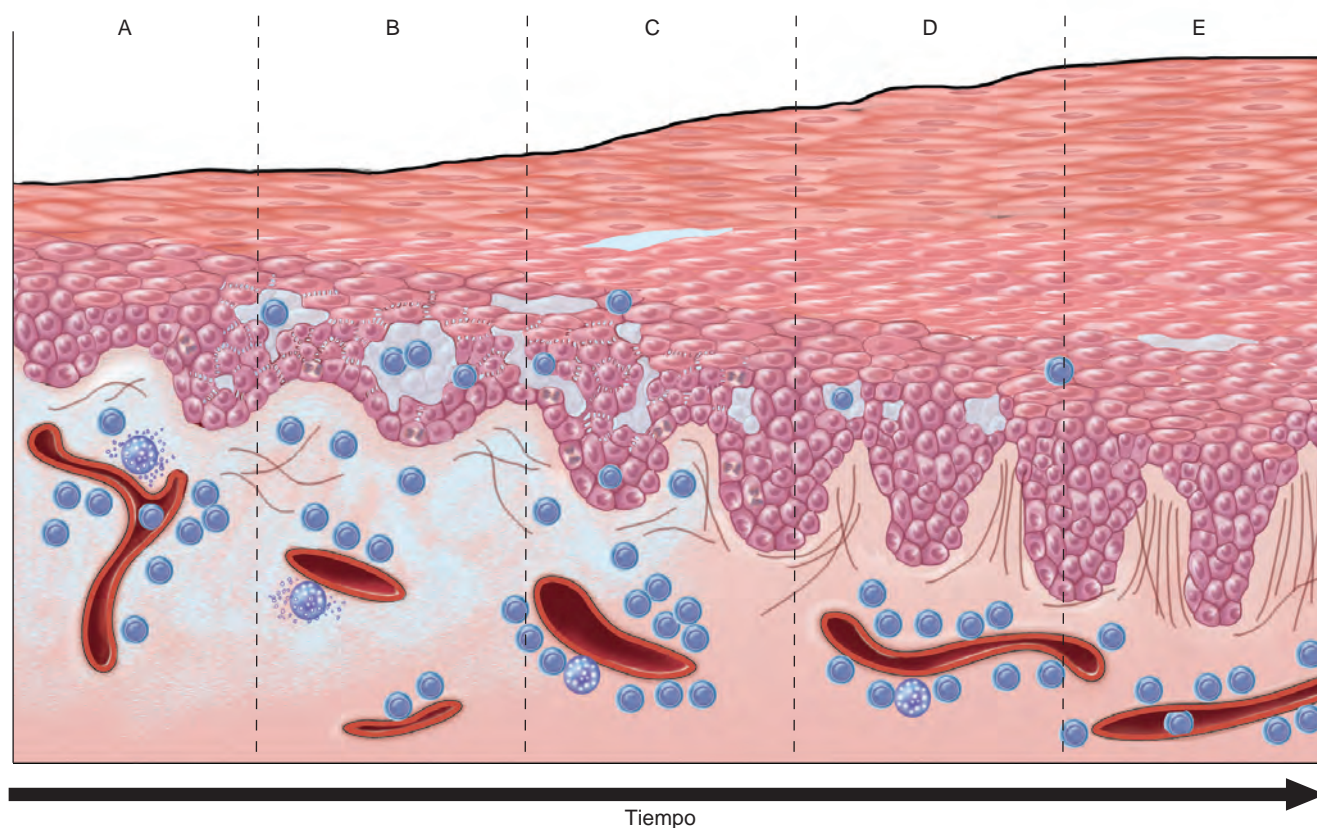


FIGURA 25-23 Etapas del desarrollo del eccema. **A.** A las 24-48 h del edema y la infiltración perivascular inicial en la dermis, se produce espongiosis y microvesículas epidérmicas (**B**). **C.** Después aparecen escamas anormales con paraqueratosis además de acantosis progresiva (**D**) e hiperqueratosis (**E**) conforme la lesión se cronifica.

vesículas) (fig. 25-24A). Estas lesiones son propensas a la sobreinfección bacteriana que produce una costra amarilla (impetiginización). Con el tiempo, las lesiones persistentes se vuelven menos «húmedas» (dejan de supurar o de formar vesículas) y progresivamente aparecen más descamativas (hiperqueratósicas) conforme la epidermis se hace más gruesa (acantosis). Las causas clínicas del eccema se dividen en ocasiones de modo general en «internas» y «externas»: enfermedad causada por aplicación externa de antígeno (como hiedra venenosa) o reacción a un antígeno circulante interno (alimento o fármaco).

El tratamiento del eccema consiste en identificar la sustancia desencadenante que pueda eliminarse del entorno. También pueden utilizarse corticosteroides tópicos, que bloquean de modo inespecífico la respuesta inflamatoria. Estos tratamientos son paliativos y no curativos, aunque son útiles para interrumpir las reagudizaciones del eccema, que pueden autoperpetuarse si no se impiden.

Morfología. La **espongiosis** caracteriza la dermatitis eczematosa aguda, de ahí el sinónimo histológico dermatitis espongiótica. A diferencia de la urticaria, en la que el edema se limita a la dermis superficial, el edema aparece en los espacios intercelulares de la epidermis, separando los queratinocitos, sobre todo en el estrato esponjoso. El cizallamiento mecánico de las zonas intercelulares de inserción

(desmosomas) y de las membranas celulares secundario a la acumulación progresiva de líquido intercelular puede dar lugar a la formación de vesículas intraepidérmicas (fig. 25-24B).

Durante las etapas iniciales de la dermatitis eczematosa, hay un infiltrado linfocítico perivascular superficial asociado a edema dérmico papilar y desgranulación de mastocitos. El patrón y la composición de este infiltrado pueden aportar indicios de la causa subyacente. Por ejemplo, el eccema causado por ciertos fármacos produce un infiltrado linfocítico que a menudo contiene eosinófilos alrededor de los vasos dérmicos profundos y superficiales. Por el contrario, la dermatitis eczematosa causada por antígenos de contacto tiende a producir una reacción inflamatoria que predomina en la capa dérmica superficial.

Patogenia. Se ha estudiado en profundidad en la dermatitis por antígenos de contacto (p. ej., hiedra venenosa). Inicialmente, los antígenos en la superficie epidérmica son captados por células de Langerhans dendríticas, que después emigran por los linfáticos dérmicos hasta los ganglios linfáticos de drenaje. Allí, los antígenos procesados por las células de Langerhans son presentados a células T CD4+ «vírgenes», que son activadas y se transforman en células efectoras y de memoria (v. capítulo 6). Ante una nueva exposición al

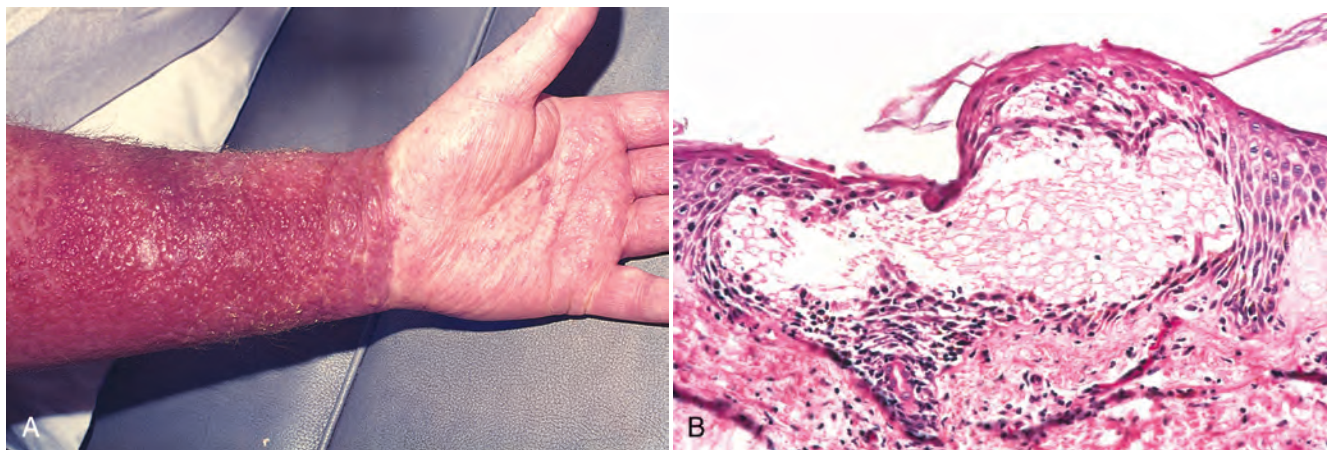


FIGURA 25-24 Dermatitis ecematosa. **A.** Dermatitis alérgica aguda de contacto con numerosas vesículas en la piel eritematosa por exposición a alérgeno (en este caso, detergente de lavandería en la ropa). **B.** Al microscopio, el edema intercelular en la epidermis origina pequeñas vesículas intraepidérmicas llenas de líquido.

antígeno, estas células T de memoria emigran a las zonas cutáneas afectadas de localización del antígeno, donde se adhieren a las vénulas poscapilares, se extravasan en los tejidos y liberan citocinas y quimiocinas, que atraen las numerosas células inflamatorias características del eccema. Este proceso dura 24 h y es responsable del eritema y prurito que caracteriza a la hipersensibilidad diferida cutánea en la fase espongíótica aguda.²

Las células de Langerhans de la epidermis tienen un papel esencial en la dermatitis de contacto y los factores que afectan a la función de estas células influyen en la reacción inflamatoria. La exposición crónica a la luz UV es perjudicial para las células de Langerhans epidérmicas y puede evitar la sensibilización ante los antígenos de contacto.⁷⁸ Otros factores que regulan la función de la célula de Langerhans son los neuropéptidos liberados por las terminaciones nerviosas próximas al cuerpo de la célula de Langerhans.⁷⁹

ERITEMA MULTIFORME

El eritema multiforme es un trastorno autolimitado infrecuente que podría ser una reacción de hipersensibilidad a ciertas infecciones y fármacos. Afecta a personas de cualquier edad y está asociado a: 1) infecciones, como herpes simple, micoplasma, histoplasmosis, coccidioidomicosis, fiebre tifoidea y lepra, entre otras; 2) administración de ciertos fármacos (sulfamidas, penicilina, barbitúricos, salicilatos, hidantoínas y antipalúdicos); 3) cáncer (carcinomas y linfomas), y 4) enfermedades del colágeno vascular (lupus eritematoso, dermatomiositis y panarteritis nudosa).⁸⁰

Las personas afectadas presentan distintas lesiones «multiformes», como máculas, pápulas, vesículas y bullas, así como la lesión diana característica, formada por una mácula o pápula roja con un centro pálido, vesicular o erosionado (fig. 25-25A). Aunque las lesiones pueden tener una distribución amplia, es frecuente la afectación simétrica de las extremidades. Existe una forma extensa y sintomática febril de la enfermedad que afecta con más frecuencia, aunque no exclusivamente, a niños, denominada *síndrome de Stevens-Johnson*. Por lo general, existen erosiones y costras hemorrágicas en los labios y mucosa oral, aunque también puede afectar a la conjuntiva, uretra y regiones genital y perianal. La infección secundaria de las zonas afectadas por pérdida de integridad de la piel puede ocasionar una septicemia potencialmente mortal. Otra variante, denominada *necrólisis epidérmica tóxica*, provoca necrosis difusa y desprendimiento

de las superficies cutáneas y epiteliales mucosas, creando una situación clínica análoga a una quemadura extensa, en la que la infección y la pérdida de líquido son preocupantes.⁸¹

Morfología. En el análisis histológico, las lesiones iniciales tienen un infiltrado linfocítico perivascular superficial asociado a edema dérmico y acumulación de linfocitos a lo largo de la unión dermoepidérmica, donde están en íntima relación con queratinocitos degenerativos y necróticos, un patrón denominado *dermatitis de interfase* (fig. 25-25B). Con el tiempo, se produce una ascensión de los linfocitos a la epidermis. Existen zonas delimitadas y confluentes de necrosis epidérmica con formación concomitante de ampollas. El desprendimiento epidérmico provoca erosiones superficiales. La **lesión en forma de diana** tiene necrosis central rodeada de una corona de inflamación perivenular (v. fig. 25-25A).

Patogenia. El eritema multiforme muestra similitudes con otros trastornos caracterizados por lesión de la célula epidérmica mediada por el sistema inmunitario, como la enfermedad injerto contra anfitrión aguda, rechazo de aloinjerto cutáneo y erupciones fijas medicamentosas.⁸² En todos estos trastornos, las células epiteliales son destruidas por linfocitos T citotóxicos (LCT) CD8+ (CLA+) residentes en la piel. En el eritema multiforme, estas células citotóxicas son más prominentes en la porción central de las lesiones, mientras que las células CD4+ colaboradoras y las células de Langerhans son más abundantes en la periferia eritematosa elevada. Desconocemos los antígenos diana precisos del interior de la epidermis reconocidos por los LTC en el eritema multiforme, aunque crece la evidencia de que las células basales residentes en los extremos de las crestas interpapilares epidérmicas pueden sufrir apoptosis de modo preferente.⁸³

Dermatosis inflamatorias crónicas

Esta categoría comprende trastornos cutáneos inflamatorios que persisten muchos meses o años. En algunas dermatosis inflamatorias

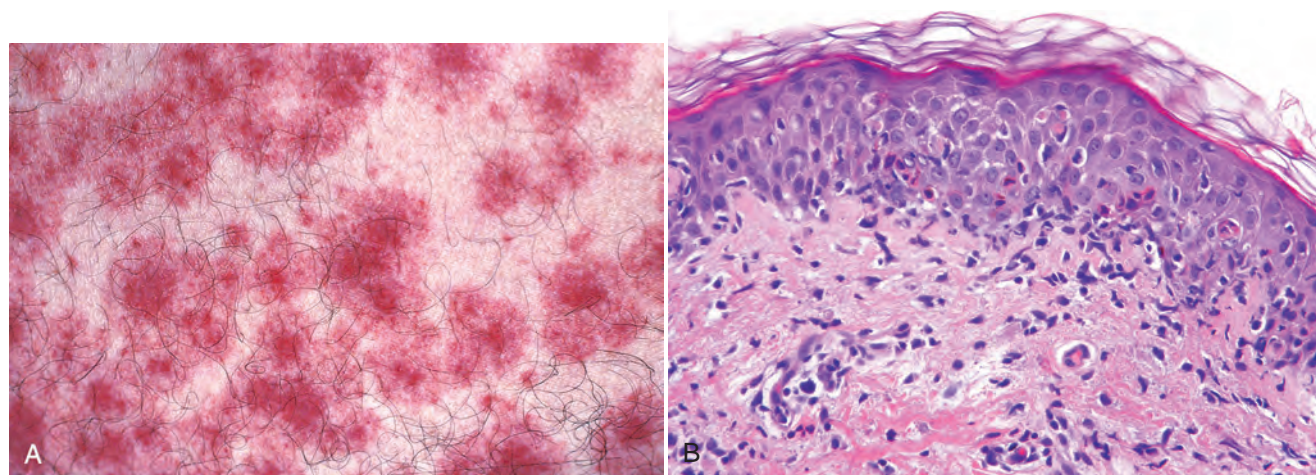


FIGURA 25-25 Eritema multiforme. **A.** Las lesiones similares a una diana consisten en una ampolla o zona de necrosis epidérmica central rodeada de eritema macular. **B.** Al principio, las lesiones muestran una acumulación de linfocitos a lo largo de la unión dermoepidérmica, donde los queratinocitos empiezan a estar vacuolados. Con el tiempo, los queratinocitos que han sufrido necrosis o apoptosis se acumulan en el epitelio suprayacente.

crónicas, la superficie de la piel se hace más rugosa como consecuencia de la formación de escamas y descamación excesivas o anormales. Sin embargo, no todas las lesiones escamosas son inflamatorias, como las ictiosis hereditarias ya descritas, y en las que abundan las escamas por defectos en la descamación.

PSORIASIS

La psoriasis es una dermatosis inflamatoria crónica frecuente que afecta hasta al 1-2% de los estadounidenses. Afecta a personas de cualquier edad. La psoriasis se asocia en ocasiones a artritis, miopatía, enteropatía, artropatía espondilítica o síndrome de inmunodeficiencia adquirida. La artritis psoriásica puede ser leve o puede producir deformidades pronunciadas análogas a los cambios articulares de la artritis reumatoide.

La psoriasis afecta con más frecuencia a la *piel de codos, rodillas, cuero cabelludo, región lumbosacra, pliegue interglúteo y glande del pene*. La lesión típica es una *placa color rosa a salmón* bien delimitada cubierta por escamas poco adherentes de un característico *color*

plata-blanco (fig. 25-26A). Hay variaciones y algunas lesiones adoptan una configuración anular, lineal, girada o serpiginosa. La psoriasis es una causa de eritema y formación de escamas en todo el cuerpo, en el cuadro denominado *eritrodermia*. Hay *cambios ungueales* en el 30% de los pacientes, que consisten en una decoloración pardo-amarillenta (comparada a menudo con un vertido de petróleo), formación de cavidades, invaginación y separación entre la lámina y el lecho ungueal subyacente (onicólisis), engrosamiento y fragmentación. En la poco frecuente variante denominada *psoriasis pustulosa*, se forman pústulas pequeñas sobre las placas eritematosas. Este tipo de psoriasis puede ser benigna y localizada (manos y pies), o generalizada y potencialmente mortal, con leucocitosis, fiebre, artralgias, pústulas cutáneas y mucosas difusas, infección secundaria y alteraciones de los electrolitos.⁸⁴

Morfología. Las lesiones establecidas de psoriasis dan lugar a un cuadro histológico característico. El aumento del recambio

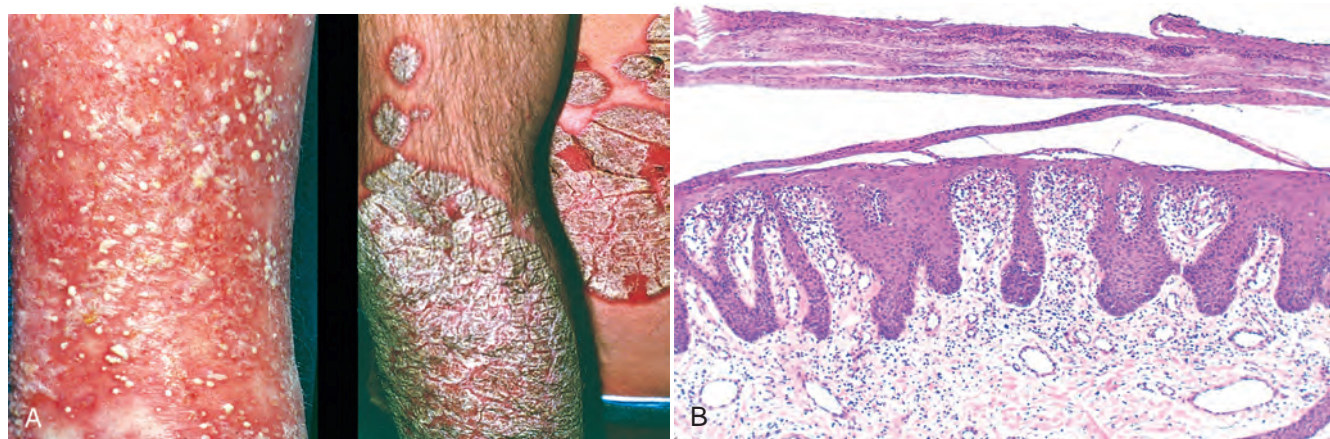


FIGURA 25-26 Evolución clínica de la psoriasis. **A.** En las lesiones iniciales y eruptivas pueden predominar los signos de inflamación, incluso pequeñas pústulas y eritema (*izquierda*). Las lesiones crónicas presentan eritema con escamas color plata-blanco características (*derecha*). **B.** Al microscopio, las lesiones crónicas tienen marcada hiperplasia epidérmica, escamas paraqueratósicas y neutrófilos en las capas epidérmicas superficiales.

celular epidérmico provoca un engrosamiento epidérmico notable (acantosis), con elongación inferior regular de las crestas interpapilares, descrito en ocasiones como probetas en una gradilla (fig. 25-26B). Las formas mitóticas se identifican con facilidad bastante por encima de la capa celular basal en la que tiene lugar la actividad mitótica en la piel normal. **El estrato granuloso está adelgazado o ausente, y existe una escama paraqueratósica supraadyacente extensa.** Es característico de las placas psoriásicas el adelgazamiento de la porción de la capa celular epidérmica supraadyacente a los extremos de las papilas dérmicas (láminas suprapapilares) y los vasos tortuosos y dilatados dentro de estas papilas. Este conjunto de cambios provoca una proximidad anormal de los vasos dentro de las papilas respecto a la escama paraqueratósica suprayacente, y es responsable del fenómeno clínico característico de múltiples puntos sangrantes diminutos cuando se separa la escama de la placa (**signo de Auspitz**). Los neutrófilos forman pequeños conjuntos dentro de focos ligeramente esponjosos de la epidermis superficial (**pústulas espongiformes**) y dentro del estrato córneo paraqueratósico (**microabscesos de Munro**). En la psoriasis pustulosa existen acumulaciones más grandes de neutrófilos parecidas a abscesos directamente debajo del estrato córneo.

Patogenia. La patogenia de la psoriasis puede ser multifactorial con contribuciones de factores genéticos y ambientales. Existe una asociación firme entre psoriasis y HLA-C, sobre todo con el alelo *HLA-Cw*0602*. Alrededor de dos tercios de las personas afectadas son portadoras de este alelo, y los homocigóticos para este alelo tienen 2,5 veces más riesgo de sufrir psoriasis que los heterocigotos. No obstante, sólo el 10% de las personas con este alelo sufren psoriasis, lo que indica que otros factores interaccionan con esta molécula CPH para causar la propensión a la enfermedad.⁸⁵ Las poblaciones sensibilizadas de células CD4+ T_H1 y T_H17 y células T efectoras CD8+ entran en la piel y se acumulan en la epidermis. Desconocemos los antígenos culpables. El alojamiento de las células T en la piel puede crear un microambiente anormal al inducir la secreción de citocinas y factores de crecimiento que causan proliferación de queratinocitos y producen las lesiones características. Las interacciones entre células T CD4+ y células T CD8+, células dendríticas y queratinocitos provocan una «sopa» de citocinas dominada por citocinas de tipo T_H1 y T_H17, como IL-2, interferón gamma, factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-17.² Los linfocitos producen también factores de crecimiento para los queratinocitos. Es posible producir lesiones psoriásicas en personas propensas mediante traumatismo local, un proceso denominado *fenómeno de Koebner*. El traumatismo puede provocar una respuesta inflamatoria local que promueve la aparición de la lesión. Existe evidencia considerable de que igual que en la artritis reumatoide el TNF es un mediador principal en la patogenia de la psoriasis. De hecho, los tratamientos anti-TNF son beneficiosos y están en uso en la actualidad.

DERMATITIS SEBORREICA

La dermatitis seborreica es una dermatosis inflamatoria crónica más frecuente aún que la psoriasis, que afecta al 1-3% de la población general.⁸⁴ Clásicamente afecta a regiones con una densidad

elevada de glándulas sebáceas, como el cuero cabelludo, frente (sobre todo la glabella), conducto auditivo externo, región retroauricular y región preesternal. No obstante, es importante señalar que la dermatitis seborreica no es una enfermedad de las glándulas sebáceas. Las lesiones individuales son máculas y pápulas sobre una base eritematosa-amarilla a menudo grasienta, asociadas habitualmente a formación de escamas y costras. También puede haber fisuras, sobre todo detrás de las orejas. La caspa es la expresión clínica habitual de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo. En lactantes, la dermatitis seborreica produce una costra láctea, aunque también puede formar parte de la *enfermedad de Leiner*, con afectación generalizada asociada a diarrea y retraso del crecimiento. Muchos pacientes infectados por VIH con una cifra baja de CD4 sufren una forma grave de dermatitis seborreica difícil de tratar.⁸⁶

Morfología. Las lesiones de la dermatitis seborreica comparten signos histológicos con la dermatitis espongiforme y con la psoriasis, aunque las lesiones iniciales son más espongiformes y las tardías más acantósicas. Habitualmente, existen focos de paraqueratosis con neutrófilos y suero en los orificios de los folículos pilosos (denominado *reborde folicular*). El infiltrado inflamatorio perivascular superficial consiste, por lo general, en una mezcla de linfocitos y neutrófilos. En la infección por VIH, puede haber también apoptosis de queratinocitos y células plasmáticas.

Patogenia. Desconocemos la etiología de la dermatitis seborreica. No obstante, estudios terapéuticos con ketoconazol, un antifúngico, indican que la levadura lipófila *Malassezia furfur* asociada a la tiña versicolor puede estar implicada en algunos casos.⁸⁷ La afectación del sebo se sustenta en las observaciones clínicas en personas con enfermedad de Parkinson que habitualmente tienen un aumento de la producción de sebo secundario a deficiencia de dopamina, y tienen un aumento notable de la incidencia de dermatitis seborreica.⁸⁸ De hecho, después del tratamiento con levodopa, la grasa de la piel disminuye y la dermatitis seborreica mejora. No obstante, es poco probable que la producción de sebo sea la única causa o la principal en la patogenia de la dermatitis seborreica, porque otras dolencias asociadas a aumento de la actividad sebácea, como el acné (se expone más adelante), no presentan esta asociación.

LIQUEN PLANO

Las «pápulas y placas planas poligonales purpúricas pruriginosas» son las «seis p» características de este trastorno de la piel y mucosas. El liquen plano es habitualmente autolimitado, y casi siempre desaparece de modo espontáneo 1 a 2 años después de aparecer, dejando a menudo zonas de hiperpigmentación postinflamatoria. Las lesiones orales pueden persistir durante años. En las lesiones mucosas y paramucosas puede aparecer un carcinoma espinocelular, aunque no se ha establecido una relación causal directa.^{89,90}

Las lesiones cutáneas son pápulas de superficie aplanada de aspecto purpúrico, pruriginosas, que pueden fusionarse localmente para formar placas (fig. 25-27A). Estas pápulas destacan a menudo por puntos o líneas blancas denominadas *estrias de Wickham*, que se forman por las zonas de hipergranulosis. En las personas de piel

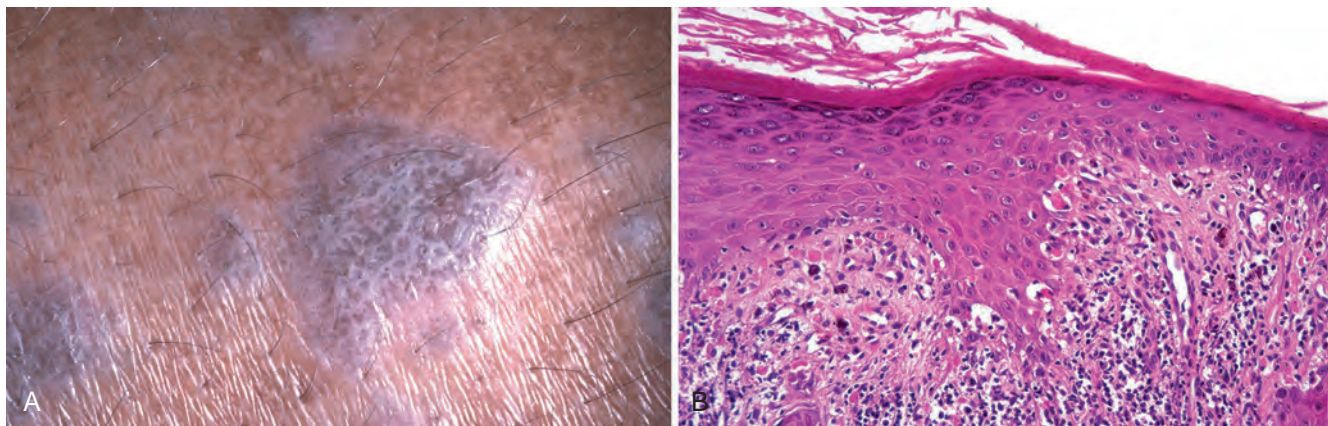


FIGURA 25-27 Lique plano. **A.** Esta pápula poligonal rosa-violeta de superficie plana tiene un patrón tipo encaje blanco denominado estria de Wickham. **B.** La muestra de biopsia presenta un infiltrado en banda de linfocitos en la unión dermoepidérmica, hiperqueratosis, hipergranulosis y crestas interpapilares en punta (dientes de sierra) como consecuencia de la lesión crónica de la capa celular basal.

oscura, las lesiones pueden adquirir un color marrón oscuro por liberación de melanina en la dermis cuando se destruye la capa celular basal. Suelen ser lesiones múltiples con distribución simétrica, sobre todo en las extremidades, a menudo alrededor de codos y muñecas y en el glande del pene. El 70% de los pacientes tienen lesiones orales formadas por zonas reticuladas blancas que afectan a la mucosa. Puede existir fenómeno de Koebner, como en la psoriasis.⁹¹

Morfología. El liquen plano se caracteriza a nivel histológico por un infiltrado continuo denso de linfocitos a lo largo de la unión dermoepidérmica, un ejemplo prototípico de *dermatitis de interfase* (fig. 25-27B). Los linfocitos están íntimamente asociados a los queratinocitos basales que presentan degeneración, necrosis y similitud de forma y tamaño con células más maduras del estrato espinoso (escamización). Una consecuencia de esta infiltración destructiva de los linfocitos es una redefinición de la configuración ondulada uniforme normal de la interfase dermoepidérmica hacia un contorno más angulado en zigzag (dientes de sierra). Las células basales necróticas sin núcleo pueden incorporarse a la dermis papilar inflamada, donde se denominan **cuerpos coloides** o de **Civatte**. Aunque característicos del liquen plano, también están presentes en cualquier dermatitis crónica con lesión y destrucción de los queratinocitos basales. A pesar de que las lesiones son similares al eritema multiforme en el liquen plano, hay signos de cronicidad, como hiperplasia (o atrofia con menos frecuencia) y engrosamiento de la capa granulosa o del estrato córneo (hipergranulosis e hiperqueratosis, respectivamente). El liquen plano que afecta de modo preferente al epitelio de los folículos pilosos se denomina **liquen planopiloso**.

Patogenia. Desconocemos su patogenia. Es probable que la expresión de antígenos alterados en la capa celular basal y en la unión dermoepidérmica provoque una respuesta inmunitaria citotóxica mediada por células (célula T CD8+/CLA+). En apoyo de este

concepto, los infiltrados de linfocitos T y la hiperplasia de las células de Langerhans son rasgos característicos de este trastorno.⁹²

Enfermedades con formación de ampollas (ampollosas)

Aunque las vesículas y las bullas (ampollas) aparecen en trastornos no relacionados, como la infección por herpesvirus, la dermatitis espongiforme, el eritema multiforme y las quemaduras térmicas, existe un grupo de trastornos en los que las ampollas son la lesión principal y más distintiva. Estas *enfermedades ampollosas*, como se denominan, producen lesiones llamativas y en ocasiones son mortales sin tratamiento. Las ampollas en los distintos trastornos se localizan en diferentes niveles de la piel (fig. 25-28). El análisis histológico es esencial para un diagnóstico preciso y aporta información sobre los mecanismos patogénicos. El conocimiento de la estructura molecular de las uniones intercelulares y entre células y matriz que dan a la piel estabilidad mecánica es útil para comprender estas enfermedades (fig. 25-29).

TRASTORNOS INFLAMATORIOS CON FORMACIÓN DE AMPOLLAS

Pénfigo

El pénfigo es un trastorno con formación de ampollas causado por *autoanticuerpos que destruyen las uniones intercelulares en la epidermis y en el epitelio mucoso*. Aunque son infrecuentes, si no se tratan pueden ser mortales, y su patobiología aporta información importante sobre los mecanismos moleculares de la adhesión del queratinocito. La mayoría de las personas con pénfigo están en la cuarta a la sexta décadas de la vida, y afecta por igual a hombres y mujeres. Hay múltiples variantes: 1) pénfigo vulgar; 2) pénfigo vegetante; 3) pénfigo foliáceo; 4) pénfigo eritematoso, y 5) pénfigo paraneoplásico.⁹³

El *pénfigo vulgar*, el más frecuente con diferencia (supone más del 80% de los casos en todo el mundo), afecta a la mucosa y la

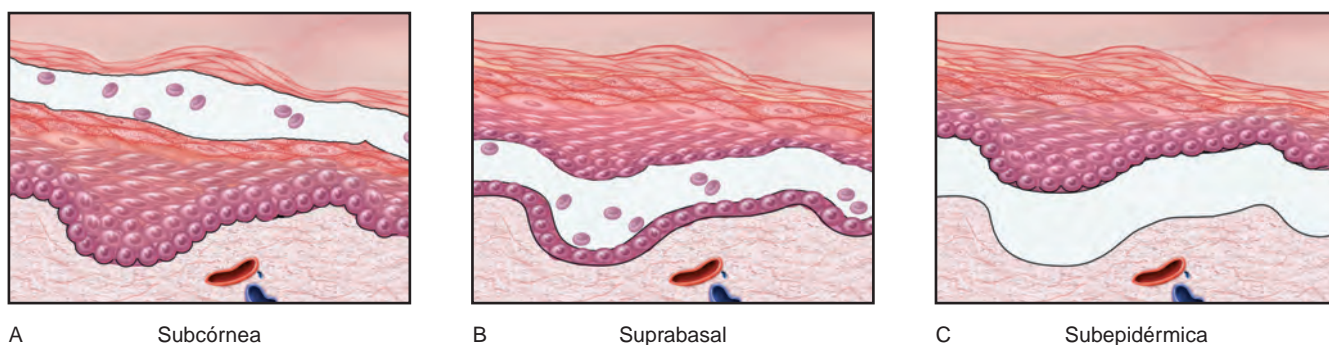


FIGURA 25-28 Representación con dibujos microscópicos de la formación de la ampolla. **A.** En una ampolla subcórnea, el estrato córneo forma el techo de la ampolla (como en el pénfigo foliáceo). **B.** En una ampolla suprabasal, una porción de la epidermis, incluyendo el estrato córneo, forma el techo (como en el pénfigo vulgar). **C.** En una ampolla subepidérmica, toda la epidermis se separa de la dermis (como en el pénfigoide ampollosa).

piel, sobre todo del cuero cabelludo, cara, axila, ingule, tronco y zonas de presión. Puede producir úlceras orales que pueden persistir meses antes de afectar a la piel. Las lesiones primarias son vesículas y bullas superficiales que se rompen con facilidad y dejan erosiones poco profundas cubiertas por suero seco y costra (fig. 25-30A). El *pénfigo vegetante* es una forma infrecuente que, por lo general, no forma ampollas, sino placas vegetantes verrugosas húmedas amplias con pústulas en la ingule, axila y superficies de flexión. El *pénfigo foliáceo* es una forma más benigna endémica en Brasil (donde se denomina *fogo selvagem* o *fuego salvaje*) y esporádica en otras regiones geográficas. Las zonas predilectas son el cuero cabelludo, cara, torso y dorso, y muy pocas veces afecta a las mucosas. Las bullas son tan superficiales que en la exploración física se identifican habitualmente sólo zonas de eritema y formación de costra, zonas de rotura de una ampolla previa que dejan

una erosión superficial (fig. 25-31A). El *pénfigo eritematoso* se considera una forma localizada menos agresiva de pénfigo foliáceo que puede afectar de modo selectivo a la región malar de la cara de modo similar al lupus eritematoso. El *pénfigo paraneoplásico* se asocia a distintos cánceres, con más frecuencia linfoma no hodgkiniano.

La pieza clave del tratamiento son los inmunosupresores, que disminuyen los títulos de anticuerpos patogénicos. En las personas con la forma más agresiva de la enfermedad, el pénfigo vulgar, disminuyen la mortalidad, aunque no la evitan por completo.

Morfología. El denominador histológico común en todas las formas de pénfigo es la **acantólisis**, la disolución o lisis de

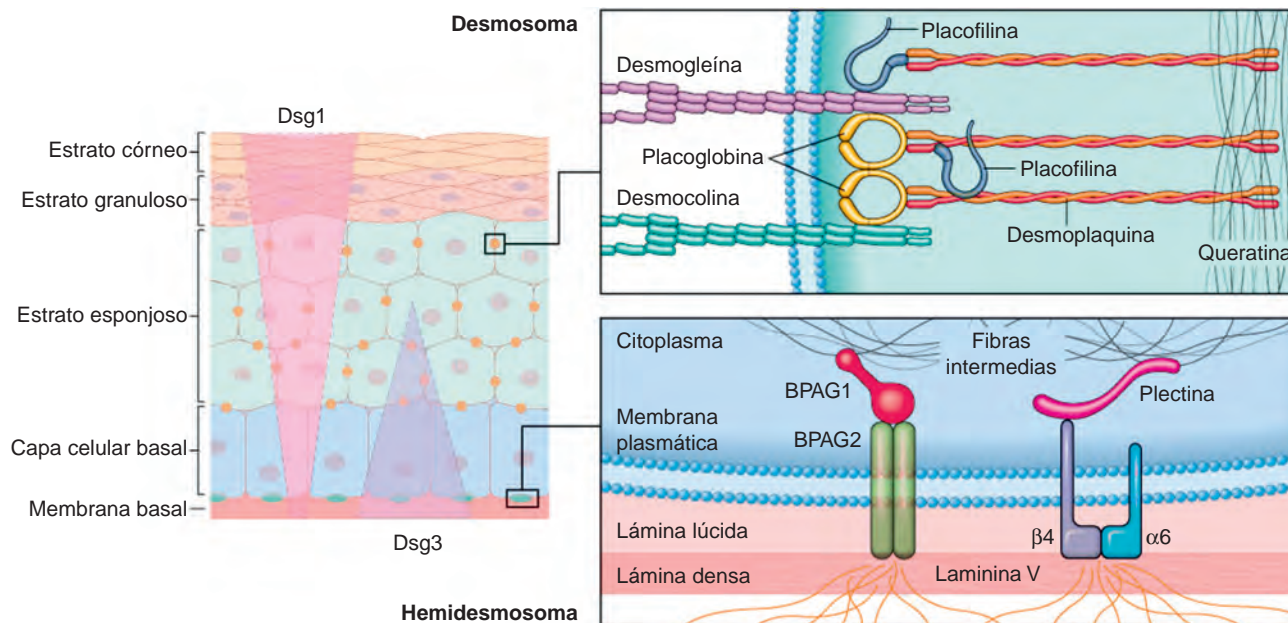


FIGURA 25-29 Moléculas de adhesión de la célula escamosa. El conocimiento de las proteínas que componen los desmosomas y hemidesmosomas es esencial para comprender los trastornos con formación de ampollas. Las desmogleínas 1 y 3 (Dsg1, Dsg3) son componentes funcionalmente intercambiables de los desmosomas, aunque su distribución en la epidermis es diferente (*panel izquierdo*). En el pénfigo vulgar, los autoanticuerpos contra Dsg1 y Dsg3 provocan ampollas en la epidermis suprabasal profunda, mientras que en el pénfigo foliáceo los autoanticuerpos van dirigidos sólo contra Dsg1 y producen ampollas subcórneas superficiales. En el pénfigoide ampollosa, los autoanticuerpos se unen a BPAG2, un componente de los hemidesmosomas, con formación de ampolla a nivel de la lámina lúcida de la membrana basal. La dermatitis herpetiforme está causada por autoanticuerpos IgA contra las fibrillas que anclan los hemidesmosomas a la dermis. Las distintas formas de epidermólisis ampollosa están causadas por defectos genéticos en genes que codifican proteínas que forman o estabilizan los desmosomas o hemidesmosomas.

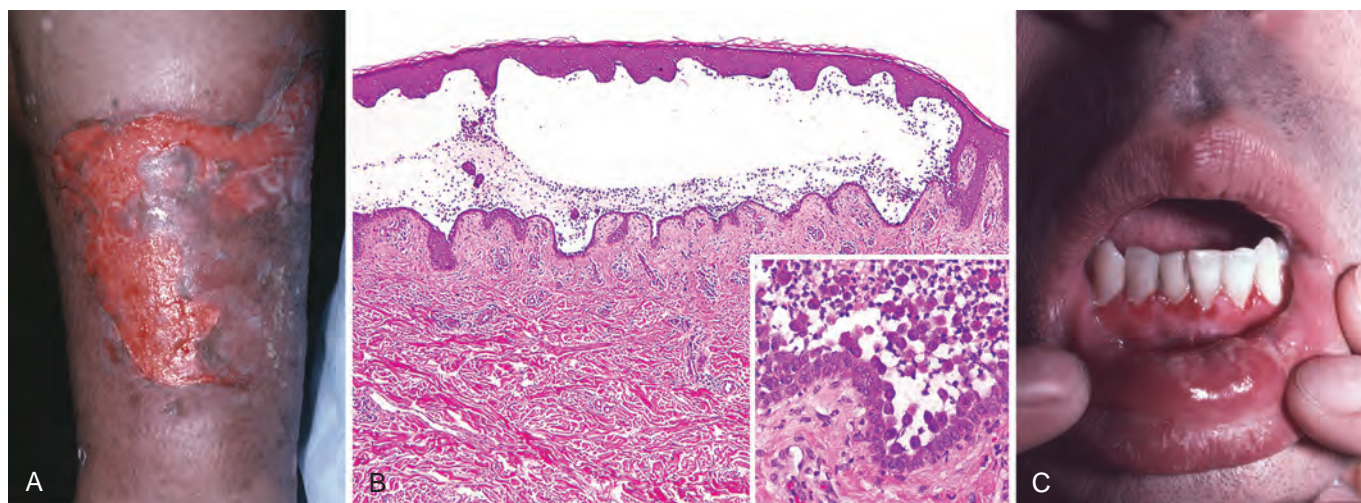


FIGURA 25-30 Pénfigo vulgar. **A.** Placas erosionadas formadas al romperse vesículas confluentes de cubierta delgada, en este caso en la piel axilar. **B.** La acantólisis suprabasal produce una ampolla intraepidérmica en la que se identifican células epidérmicas redondas (acantolíticas) (*detalle*). **C.** También son frecuentes las ampollas ulceradas en la mucosa oral, como se observa aquí en la mucosa labial.

las uniones intercelulares que conectan las células epiteliales escamosas. Las células acantolíticas se separan, pierden su forma poliédrica y se vuelven redondas. En el pénfigo vulgar y en el vegetante, la acantólisis es selectiva de las células situadas inmediatamente por encima de la capa basal. En el pénfigo vegetante, existe también hiperplasia epidérmica. La **ampolla acantolítica suprabasal** es característica del pénfigo vulgar (fig. 25-30B). La capa individual de células basales intactas que forman la base de la ampolla es análoga a una hilera de lápidas. En el pénfigo foliáceo se forma una ampolla por mecanismos similares, pero, a diferencia del pénfigo vulgar, afecta de modo selectivo a la epidermis superficial a nivel del estrato granuloso (fig. 25-31B). En todas las formas de pénfigo hay

un grado variable de infiltración dérmica superficial por linfocitos, histiocitos y eosinófilos.

Patogenia. Todas las formas de pénfigo están causadas por autoanticuerpos IgG contra desmogleínas y están ligadas a tipos HLA específicos.⁹⁴ Mediante inmunofluorescencia directa, las lesiones muestran un patrón retiforme de depósitos IgG intercelulares. La IgG suele estar presente en todas las capas del epitelio en el pénfigo vulgar, pero tiende a estar más superficial en el pénfigo foliáceo (fig. 25-32). La distribución de desmogleína 1 y 3 en la epidermis y la presencia de autoanticuerpos contra una o ambas proteínas podría explicar la localización y la gravedad de las ampollas (v. fig. 25-29). Los anticuerpos actúan de modo principal mediante pérdida directa de la función adhesiva intercelular de los desmosomas, y también

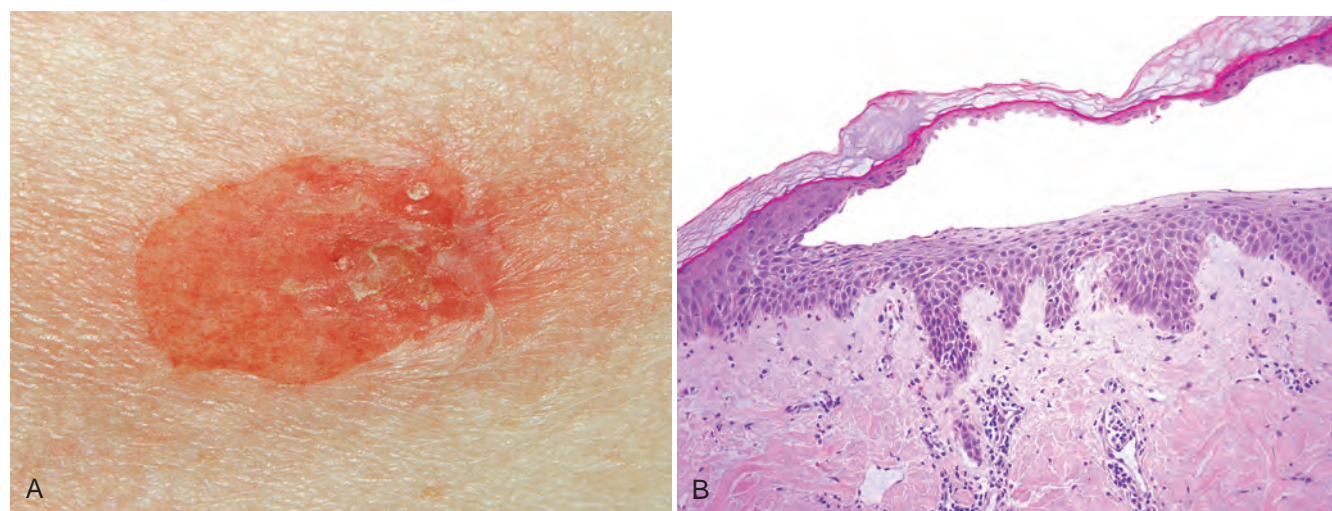


FIGURA 25-31 Pénfigo foliáceo. **A.** Las ampollas superficiales (subcórneas) delicadas son mucho menos erosivas que las del pénfigo vulgar. **B.** Separación subcórneas del epitelio.

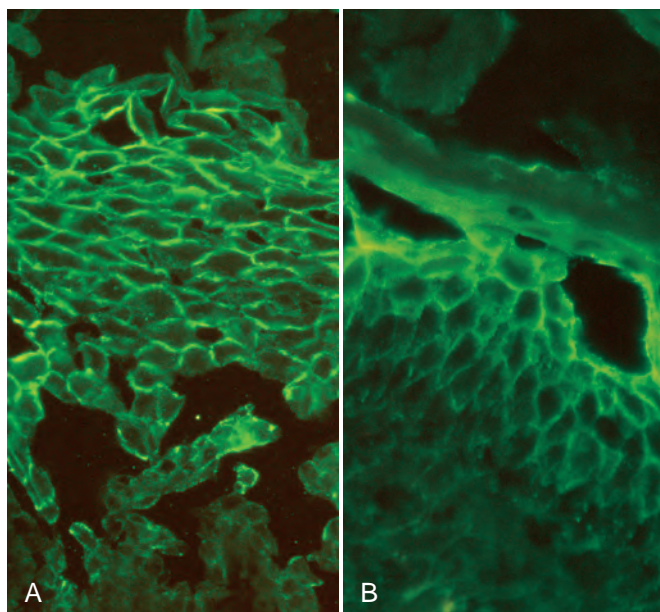


FIGURA 25-32 Inmunofluorescencia directa del pénfigo. **A.** En el pénfigo vulgar se produce una precipitación de inmunoglobulinas a lo largo de las membranas plasmáticas de los queratinocitos con un patrón reticular o retiforme. Obsérvese también la separación suprabasal temprana por pérdida de adhesión intercelular (acantólisis). **B.** En el pénfigo foliáceo, los depósitos de inmunoglobulinas son más superficiales.

pueden activar proteasas intercelulares.⁹⁵ Con más frecuencia, el pénfigo paraneoplásico surge en el contexto de neoplasias linfoides y está causado por autoanticuerpos que pueden reconocer las desmogleínas frente a otras proteínas implicadas en la adhesión intercelular.⁹⁶

Penfigoide ampolloso

Generalmente afecta a personas ancianas, aunque el cuadro clínico es muy diverso. Puede afectar sólo a la piel, de modo local o general,

o a la piel y a las superficies mucosas. Las lesiones son bullas tensas llenas de líquido claro sobre una piel normal o eritematosa (fig. 25-33A). Las lesiones suelen tener 2 cm de diámetro, aunque pueden alcanzar 4-8 cm. Las bullas no se rompen con tanta facilidad como las ampollas del pénfigo y, si no se sobreinfectan, se curan sin dejar cicatriz. Suelen localizarse en la cara interna de los muslos, superficie de flexión del antebrazo, axila, ingle y abdomen inferior. Del 10 al 15% de las personas afectadas tienen lesiones orales que suelen aparecer después de las lesiones cutáneas.⁹⁷ Algunos pacientes pueden presentar placas de urticaria con prurito intenso asociado.

Morfología. La distinción entre penfigoide ampolloso y pénfigo se basa en la identificación de ampollas **no acantolíticas subepidérmicas**. Las lesiones iniciales tienen un infiltrado superficial y en ocasiones profundo de linfocitos, con un número variable de eosinófilos, neutrófilos ocasionales, edema dérmico superficial y vacuolización asociada de la capa celular basal (fig. 25-33B). Por lo general, existen eosinófilos con desgranulación directamente debajo de la capa basal epidérmica. La capa basal vacuolada lugar finalmente a una ampolla llena de líquido.

Patogenia. En el penfigoide ampolloso, existe una acumulación *lineal* de inmunoglobulinas y complemento en la zona de la membrana basal (fig. 25-34A). También hay reactividad en las placas de inserción membrana basal-célula basal (hemidesmosomas), donde se localiza la mayoría del antígeno del penfigoide ampolloso (BPAG). Hay dos formas del antígeno reconocidas por los autoanticuerpos: BPAG1, una proteína plaquina de 230 kD, y BPAG2, una proteína de 180 kD, también denominada colágeno tipo XVIII. Tanto BPAG1 como BPAG2 son reconocidas como constituyentes normales de los hemidesmosomas que unen las células basales en la unión dermoepidérmica (fig. 25-34B; v. fig. 25-29). Sólo se ha demostrado que los anticuerpos anti-BPAG2 provocan la formación de ampolla.⁹⁸ La generación de autoanticuerpos contra este componente del hemidesmosoma provoca una precipitación lineal y continua de IgG a lo

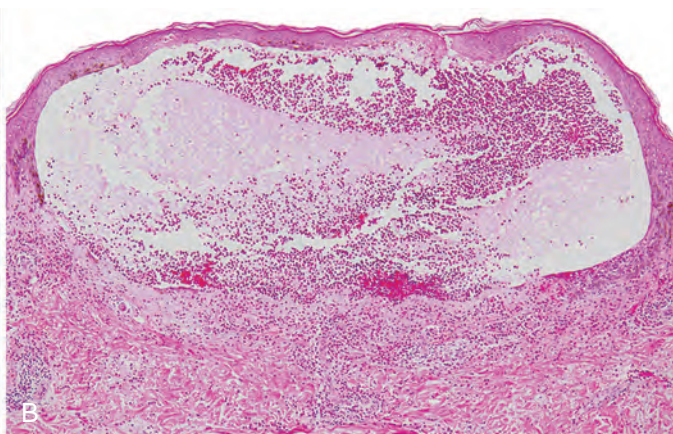


FIGURA 25-33 Penfigoide ampolloso. **A.** Bullas por vacuolación de la capa celular basal que origina ampollas subepidérmicas intactas y tensas difíciles de romper, porque su techo está formado por todo el espesor de la epidermis. Tras la rotura se produce ulceración, porque las ampollas son subepidérmicas. **B.** Al microscopio se aprecia una ampolla intacta con eosinófilos, así como linfocitos y neutrófilos ocasionales, que pueden estar íntimamente asociados a la destrucción de la capa celular basal y a la aparición de una hendidura subepidérmica.

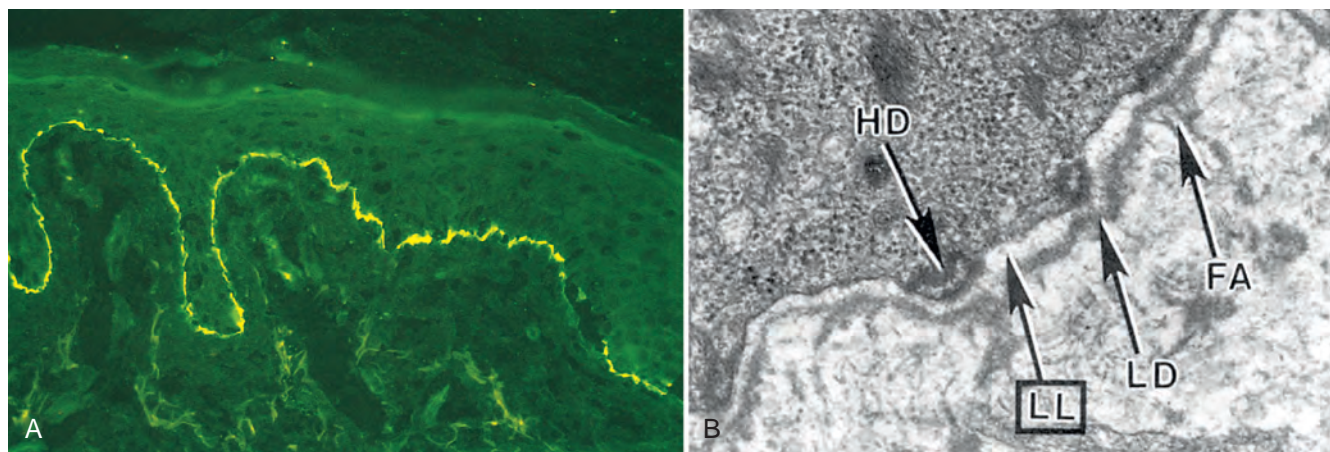


FIGURA 25-34 **A.** Depósitos lineales de complemento a lo largo de la unión dermoepidérmica en el penfigoide ampolloso, con una distribución similar a una cinta de caramelo. **B.** El antígeno del penfigoide ampolloso se localiza en la porción más baja del citoplasma de la célula basal asociado a hemidesmosomas (HD), con formación de ampolla que afecta a la lámina lúcida (LL) de la zona de la membrana basal. FA, fibrillas de anclaje; LD, lámina densa (v. también fig. 25-31).

largo de la membrana basal, así como la fijación del complemento, con la consiguiente lesión tisular por neutrófilos y eosinófilos atraídos por influencia local.

Dermatitis herpetiforme

La dermatitis herpetiforme es un trastorno infrecuente caracterizado por *urticaria* y *vesículas agrupadas*. La enfermedad predomina en los hombres, a menudo en la tercera y cuarta décadas de la vida. En algunos casos, está asociada a enfermedad celíaca intestinal y responde a una dieta sin gluten.

Patogenia. La asociación de dermatitis herpetiforme y enfermedad celíaca proporciona una clave sobre su patogenia. Las personas con predisposición genética elaboran anticuerpos IgA contra el gluten de la dieta (derivado de la proteína del trigo gliadina). Los anticuerpos hacen una reacción cruzada con la reticulina, un componente de las fibrillas de anclaje que anclan la membrana basal epidérmica a la dermis superficial. La lesión y la inflamación resultantes producen una ampolla subepidérmica. Algunas personas con dermatitis herpetiforme y enteropatía sensible al gluten responden bien a una dieta sin gluten.

Morfología. Como fenómeno inicial, la fibrina y los neutrófilos se acumulan de modo selectivo en los **extremos de las papilas dérmicas**, formando pequeños microabscesos (fig. 25-35A). Las capas basales sobre estos microabscesos muestran vacuolización y separación dermoepidérmica, que, por último, se funden para formar una verdadera **ampolla subepidérmica**. En la inmunofluorescencia directa, la dermatitis herpetiforme muestra **depósitos granulares de IgA** discontinuos localizados de modo selectivo en las puntas de las papilas dérmicas (fig. 25-35B).

Características clínicas. Las placas y vesículas urticariales de la dermatitis herpetiforme son extremadamente *pruriginosas*. Las lesiones son bilaterales, simétricas y agrupadas, con afectación predominante de las superficies de extensión, codos, rodillas, región superior de la espalda y nalgas (fig. 25-35C).

TRASTORNOS NO INFLAMATORIOS CON FORMACIÓN DE AMPOLLAS

Epidermólisis ampollosa y porfiria

Algunos trastornos primarios caracterizados por vesículas y bullas están mediados por mecanismos no inflamatorios. Dos de estas enfermedades son la *epidermólisis ampollosa* y la *porfiria*.

La *epidermólisis ampollosa* forma un grupo de trastornos causados por defectos hereditarios de las proteínas estructurales que dan estabilidad mecánica a la piel. El rasgo común es la tendencia a formar ampollas en las zonas de presión, fricción o traumatismo, al nacer o poco después.⁹⁹ En el *tipo simple*, existen defectos de la capa celular basal causados por mutaciones en los genes que codifican las queratinas 14 o 5. Estas dos proteínas forman pareja entre sí para formar una fibra de queratina funcional, lo que explica el fenotipo similar resultante de la mutación de cualquiera de los dos genes. En el *tipo de unión*, las ampollas aparecen a nivel de la lámina lúcida en piel por lo demás histológicamente normal (fig. 25-36; v. fig. 25-29). En los *tipos distróficos* con fibrosis, las ampollas aparecen bajo la lámina densa asociadas a fibrillas de anclaje rudimentarias o defectuosas. La epidermólisis ampollosa distrófica es una enfermedad hereditaria causada por mutaciones en el gen *COL7A1*, que codifica el colágeno tipo VII (v. capítulo 3). En ocasiones, aparece un carcinoma espinocelular en estas ampollas crónicas.¹⁰⁰ Los cambios histológicos son tan tenues que puede ser necesaria la microscopía electrónica para distinguir entre estos tipos en situaciones clínicamente ambiguas. En total hay diez genes probablemente codificadores de proteínas estructurales de la unión dermoepidérmica implicados en las distintas formas de esta enfermedad.¹⁰¹ Una forma, denominada *epidermólisis ampollosa de la unión distinta de la de tipo Herlitz*, está causada por un defecto genético (habitualmente una mutación puntual) en el gen *LAMB3*, que codifica la laminina-Vβ3. Se ha empleado terapia génica con éxito en una persona con esta enfermedad introduciendo un gen *LAMB3* normal en los queratinocitos.

La *porfiria* se refiere a un grupo de alteraciones congénitas y adquiridas del metabolismo de la porfirina. Las porfirinas son pigmentos presentes normalmente en la hemoglobina, mioglobina y citocromos. La clasificación de las porfirias está basada en

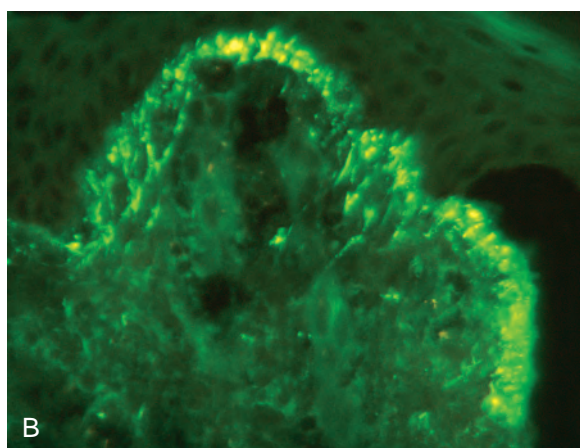
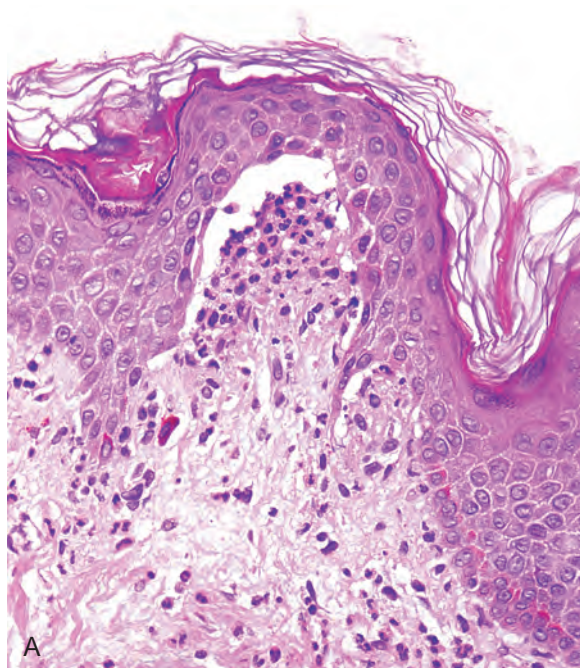


FIGURA 25-35 Dermatitis herpetiforme. **A.** Las ampollas están asociadas a lesión de la capa basal causada inicialmente por acumulación de neutrófilos (microabscesos) en las puntas de las papilas dérmicas. **B.** Es característico un depósito selectivo de autoanticuerpos IgA en las puntas de las papilas dérmicas. **C.** Las lesiones consisten en ampollas eritematosas intactas y erosionadas (habitualmente por rascado) agrupadas a menudo (aquí en codos y brazos). (**B**, por cortesía del Dr. Victor G. Prieto, Houston, Texas.)

características clínicas y bioquímicas. Los cinco tipos principales son: 1) porfiria eritropoyética congénita; 2) porfiria eritrohepática; 3) porfiria aguda intermitente; 4) porfiria cutánea tarda, y 5) porfiria mixta. Las manifestaciones cutáneas consisten en urticaria y vesículas que dejan cicatriz al curar y empeoran por la exposición a la luz solar. Las alteraciones principales en la microscopia óptica son una *vesícula subepidérmica* (fig. 25-37) con engrosamiento notable de las paredes de los vasos dérmicos superficiales. No conocemos bien la patogenia de estas alteraciones, aunque las proteínas séricas, incluyendo las inmunoglobulinas, forman habitualmente focos vítreos en las paredes de los microvasos dérmicos superficiales.

Trastornos de los anejos cutáneos

ACNÉ VULGAR

Es casi universal en la mitad o al final de la adolescencia y afecta a ambos sexos, aunque los hombres suelen sufrir una enfermedad más grave. El acné afecta a todas las razas, aunque suele ser más leve en las personas de origen asiático. El acné vulgar en los adolescentes puede ser la consecuencia de variaciones hormonales fisiológicas y alteraciones en los folículos pilosos, en concreto de la glándula sebácea. Los signos clínicos del acné pueden estar provocados o empeorados por fármacos (corticoesteroides, hormona adrenocorticotropa, testosterona, gonadotropinas, anticonceptivos, trimetadiona, yoduros y bromuros); exposición laboral (aceites de corte, hidrocarburos clorados y alquitranes de carbón), así como por elementos oclusivos, como ropa gruesa, cosméticos y climas tropicales. Algunas familias están especialmente afectadas por el acné, lo que indica un componente hereditario.

El acné se divide en inflamatorio y no inflamatorio. El primero consiste en comedones abiertos y cerrados. Los *comedones abiertos* son pequeñas pápulas foliculares que contienen un tapón de queratina negro central. Este color es consecuencia de la oxidación de la melanina (no suciedad). Los *comedones cerrados* son pápulas foliculares sin un tapón central visible. Estas lesiones pueden provocar inflamación y rotura folicular, porque el tapón de queratina queda retenido bajo la superficie epidérmica. El acné inflamatorio se caracteriza por pápulas eritematosas, nódulos y pústulas (fig. 25-38A). En las variantes graves (p. ej., acné conglobado), se forman fistulas y fibrosis física.

Morfología. Cuatro elementos clave contribuyen a la aparición del acné: 1) cambios en la queratinización de la porción inferior del infundíbulo folicular con formación de un tapón de queratina que bloquea la salida del sebo



FIGURA 25-36 Epidermólisis ampollosa. **A.** Epidermólisis ampollosa de la unión con erosiones típicas en los pliegues de flexión. **B.** Se ha formado una ampolla subepidérmica no inflamatoria a nivel de la lámina lúcida.

a la superficie cutánea; 2) hipertrofia de las glándulas sebáceas en la pubertad o aumento de la actividad por estimulación hormonal; 3) bacterias capaces de sintetizar lipasa (*Propionobacterium acnes*), que colonizan la porción alta y media del folículo piloso y convierten los lípidos del sebo en ácidos grasos proinflamatorios, y 4) inflamación del folículo asociada a liberación de factores citotóxicos y quimiotácticos.¹⁰³ Según la fase de la enfermedad, puede haber comedones abiertos o cerrados, pápulas, pústulas o nódulos inflamatorios profundos. Los comedones abiertos tienen orificios permeables grandes, mientras que los de los comedones cerrados son micros-

cópicos (fig. 25-38B, C). Existen infiltrados linfohistiocíticos variables en y alrededor de los folículos afectados, así como inflamación aguda y crónica extensa, acompañando a la rotura folicular. Pueden formarse abscesos dérmicos asociados a rotura (v. fig. 25-38C), que desaparecen de modo gradual, dejando a menudo una cicatriz.

Patogenia. No conocemos por completo la patogenia del acné. Pueden influir factores endocrinos (sobre todo andrógenos), porque clásicamente los jóvenes castrados no sufren esta enfermedad (una compensación cuestionable). Se ha planteado que las lipasas bacterianas de *Propionobacterium acnes* degradan los aceites sebáceos y forman ácidos grasos muy irritantes que desencadenan las fases inflamatorias iniciales del acné.¹⁰⁴ La inhibición de la producción de lipasa es el fundamento para administrar antibióticos a las personas con acné inflamatorio. El ácido 13-*cis*-retinoico derivado de la vitamina A ha logrado buenos resultados clínicos en algunos pacientes con acné grave mediante su potente acción antiséptica.^{105,106}

ROSÁCEA

La rosácea es una enfermedad frecuente en personas de mediana o avanzada edad que afecta hasta al 3% de los estadounidenses, especialmente a mujeres. Existen cuatro fases: 1) episodios de rubor (prerrosácea); 2) eritema persistente y telangiectasia; 3) pústulas y pápulas, y 4) rinofima (engrosamiento permanente de la piel nasal por pápulas eritematosas confluentes y prominencia folicular).¹⁰⁷

Morfología. La rosácea se caracteriza por un infiltrado perifolicular inespecífico formado por linfocitos rodeados de edema dérmico y telangiectasias. En la fase pustulosa, los neutrófilos pueden colonizar los folículos y la rotura folicular puede causar una respuesta dérmica granulomatosa. La aparición de rinofima está asociada a hipertrofia de las glándulas sebáceas y taponamiento folicular por restos queratósicos.

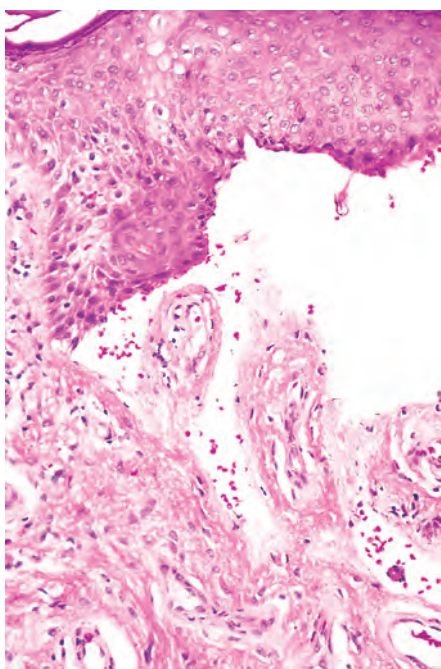


FIGURA 25-37 Porfiria. Ampolla no inflamatoria en la unión dermoepidérmica. Obsérvense las papilas dérmicas aparentemente rígidas en la base que contienen los vasos superficiales alterados.

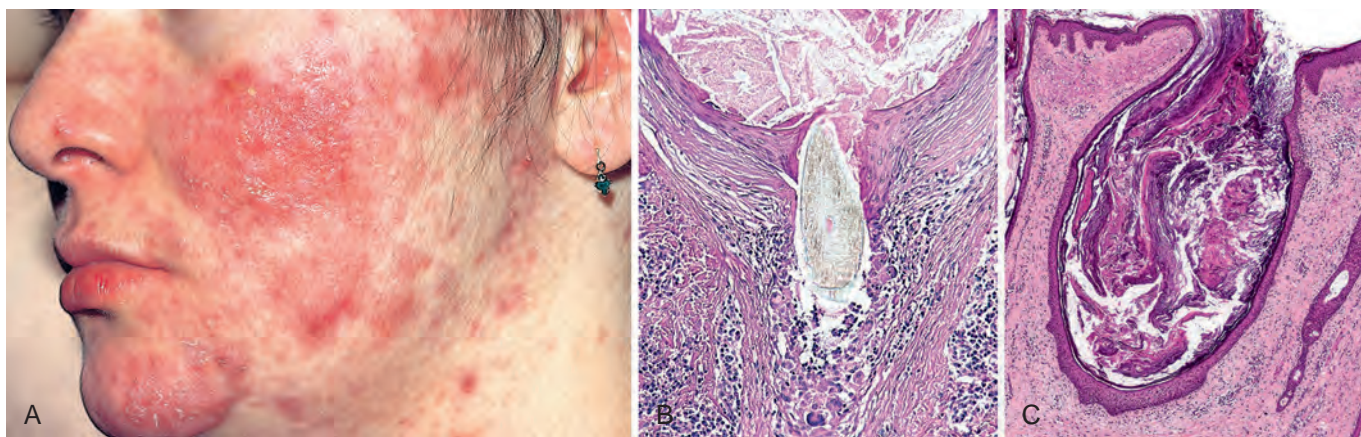


FIGURA 25-38 Acné. **A.** Acné inflamatorio asociado a pápulas y pústulas eritematosas. **B.** El tallo de un pelo perfora el epitelio folicular, y provoca inflamación y fibrosis. **C.** Comedón abierto.

Patogenia. Las personas con rosácea tienen una concentración cutánea alta de catelicidina, un péptido antimicrobiano endógeno e importante mediador de la respuesta inmunitaria innata. Los péptidos de catelicidina presentes son cualitativamente distintos de los presentes en personas sin rosácea, como consecuencia de un procesamiento alternativo por serina proteasas, como la enzima triptasa del estrato corneal.¹⁰⁸ Aunque se necesitan más estudios, es probable que en este trastorno esté implicada una activación inapropiada del sistema inmunitario innato.

Paniculitis

ERITEMA NODULAR Y ERITEMA INDURADO

La *paniculitis* es una reacción inflamatoria en el tejido adiposo subcutáneo que puede afectar de modo preferente a: 1) los tabiques de tejido conjuntivo que separan los lobulillos de grasa, o 2) los propios lobulillos de grasa. La *paniculitis* afecta a menudo a las piernas y habitualmente tiene una evolución subaguda a crónica. El *eritema nodular* es la forma más frecuente y, por lo general, suele ser agudo. Suele estar asociado a infecciones (estreptoco beta hemolítico, tuberculosis y, con menos frecuencia, coccidioidomicosis, histoplasmosis o lepra), fármacos (sulfamidas, anticonceptivos orales), sarcoidosis, enfermedad inflamatoria intestinal y ciertos cánceres, aunque muchas veces no se identifica la causa.¹⁰⁹

El *eritema nodular* se manifiesta por placas y nódulos eritematosos bien delimitados muy dolorosos, que se palpan mejor que se ven. Además de estos signos cutáneos, puede haber fiebre y malestar general. En el transcurso de semanas, las lesiones suelen aplanarse y se convierten en equimosis sin dejar cicatriz mientras aparecen lesiones nuevas. Para el diagnóstico histológico suele ser necesaria la biopsia de una cuña profunda de tejido para obtener una muestra generosa de hipodermis.

El *eritema indurado* es un tipo poco frecuente de *paniculitis* que afecta principalmente a adolescentes y mujeres menopáusicas. Aunque se desconoce la causa, la mayoría de los expertos consideran que es una vasculitis primaria que afecta a los vasos profundos que irrigan los lóbulos de la hipodermis, con la consiguiente necrosis e inflamación de la grasa. El *eritema indurado* consiste en un nódulo eritematoso ligeramente sensible que suele ulcerarse. Antiguamente

se consideraba una respuesta de hipersensibilidad a la tuberculosis, pero hoy en día no suele estar asociado a una enfermedad subyacente.

Morfología. La histopatología del *eritema nodular* es distintiva. En las lesiones iniciales, el ensanchamiento de los tabiques de tejido conjuntivo se debe a edema, exudación de fibrina e infiltración por neutrófilos. Más adelante, la infiltración de linfocitos, histiocitos, células gigantes multinucleadas y algunos eosinófilos se asocia a fibrosis septal. No hay vasculitis. En el *eritema indurado*, existen zonas de inflamación granulomatosa y de necrosis caseosa en el lobulillo graso. Las lesiones iniciales presentan vasculitis necrosante en las arterias y venas de pequeño y mediano calibre en la dermis profunda e hipodermis.

El *eritema nodular* y el *eritema indurado* son dos de los muchos tipos de *paniculitis*. La *enfermedad de Weber-Christian (paniculitis nodular febril recurrente)* es una forma infrecuente de *paniculitis* no vasculítica lobulillar en niños y adultos. Se caracteriza por numerosas placas o nódulos eritematosos, con predominio en las extremidades inferiores por focos profundos de inflamación con conjuntos de histiocitos espumosos mezclados con linfocitos, neutrófilos y células gigantes. La *paniculitis facticia* es una forma de *paniculitis* secundaria causada por un traumatismo autoprovocado o inyección de sustancias extrañas o tóxicas. De modo excepcional, los linfomas de células T (linfoma de célula T *paniculítico*) asientan en los lobulillos grasos con necrosis grasa e inflamación sobreañadida análoga a la *paniculitis*. Por último, enfermedades como el *lupus eritematoso* tienen en ocasiones un componente inflamatorio asociado a *paniculitis*.¹¹⁰ Desconocemos la etiología de todas estas formas de *paniculitis*, excepto de los infrecuentes linfomas de células T.

Infección

La piel sucumbe a menudo al ataque de microorganismos, parásitos e insectos. Ya hemos explicado la probable participación de las bacterias en la patogenia del acné común y las dermatosis por virus

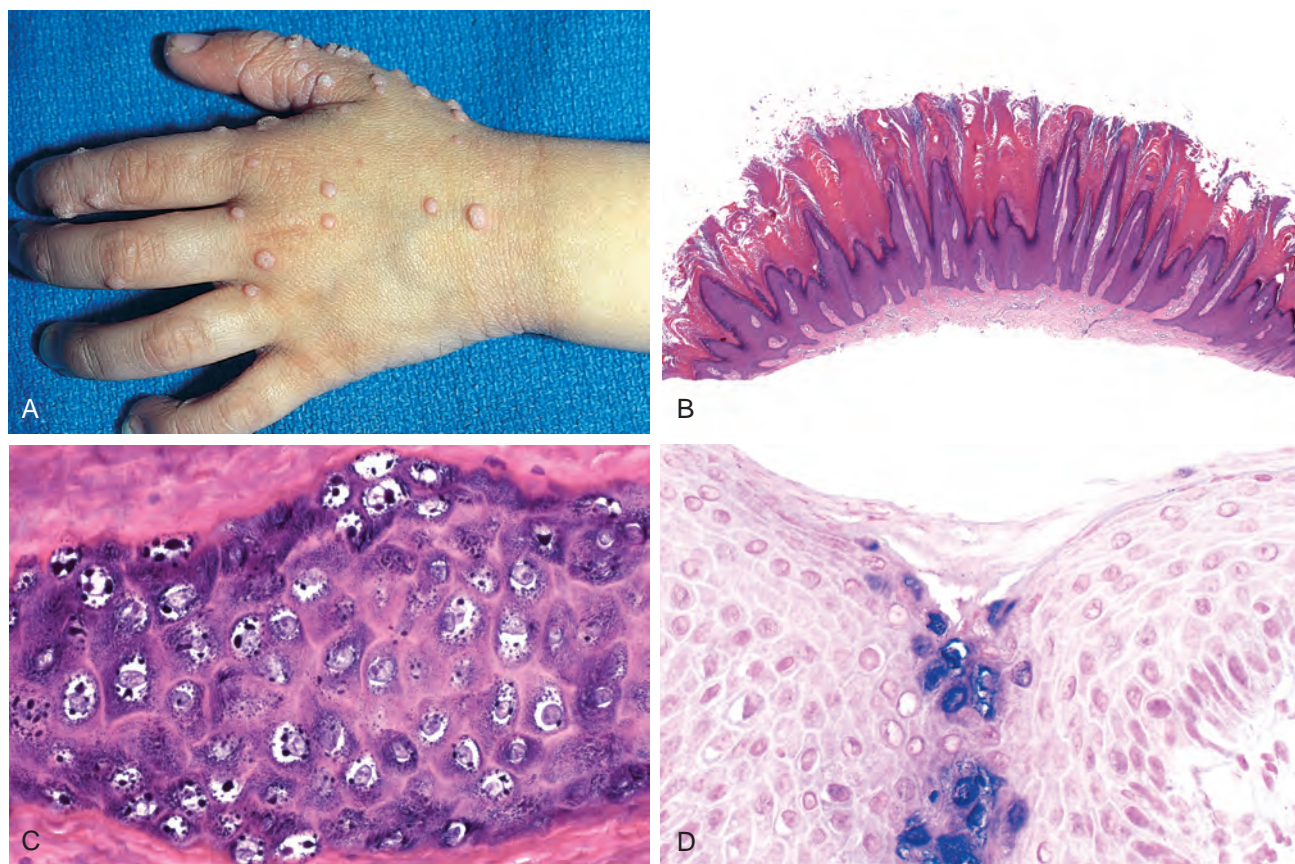


FIGURA 25-39 Verruga vulgar. **A.** Múltiples pápulas con superficie irregular en empedrado. **B** (bajo aumento) y **C** (alto aumento). Histología de las lesiones con hiperplasia epidérmica papilomatosa y alteraciones citopáticas, como palidez nuclear y gránulos de queratohialina prominentes. **D.** Hibridación *in situ* que muestra ADN viral en el interior de las células epidérmicas.

son demasiado numerosas para enumerarlas. En la persona inmunodeprimida, las infecciones cutáneas habitualmente banales pueden convertirse en potencialmente mortales. Muchos trastornos, como el herpes simple, el herpes zóster, los exantemas virales, las infecciones fúngicas profundas y las reacciones inmunitarias de la piel provocadas por elementos infecciosos se exponen en el capítulo 8. Aquí presentamos una muestra representativa de infecciones frecuentes cuyas manifestaciones clínicas principales están en la piel.

VERRUGAS

Las verrugas son lesiones frecuentes en la infancia y la adolescencia, aunque pueden aparecer a cualquier edad. Están causadas por virus del papiloma humano. La transmisión de la enfermedad consiste habitualmente en contacto directo entre personas o autoinoculación. Las verrugas suelen ser autolimitadas y desaparecen de modo espontáneo en 6 meses a 2 años.

La clasificación de las verrugas está basada principalmente en el aspecto y la localización.¹¹¹ La *verruca vulgar* es el tipo más frecuente. Estas lesiones aparecen en cualquier lugar, aunque con más frecuencia en las manos, sobre todo en el dorso y región periungueal, donde forman pápulas de 0,1 cm a 1 cm planas a convexas de color gris-blanco a marrón, con una superficie desigual de tipo empedrado (fig. 25-39A). La *verruca plana* es frecuente en la cara y dorso de las manos. Las verrugas planas son pápulas marrones lisas planas y

ligeramente elevadas, generalmente más pequeñas que las verrugas vulgares. Las *verrukas plantares* y las *verrukas palmares* asientan en las palmas y plantas, respectivamente. Las lesiones escamosas irregulares pueden alcanzar 1-2 cm de diámetro, fundirse y confundirse con callos ordinarios. El *condiloma acuminado* (*verruca venérea*) asienta en el pene, genitales femeninos, uretra, región perianal y recto. Las verrugas venéreas son masas con forma de coliflor marrones blandas que en ocasiones alcanzan varios centímetros de diámetro.

Morfología. Los rasgos histológicos comunes a las verrugas son la hiperplasia, que a menudo es de carácter ondulante, denominada **hiperplasia epidérmica verrugosa o papilomatosa** (fig. 25-39B), y vacuolización citoplásmica (coilocitosis) en las capas epidérmicas más superficiales que producen halos de palidez alrededor de los núcleos infectados. La microscopía electrónica de estas zonas revela numerosas partículas virales en los núcleos. Las células infectadas pueden tener también gránulos queratohialinos prominentes y aparentemente condensados, así como conjuntos de queratina intracitoplásmicos eosinófilos dentados como consecuencia de los efectos citopáticos virales (fig. 25-39C). Estas alteraciones celulares no son tan prominentes en los condilomas, por lo que su diagnóstico se basa principalmente en

la arquitectura papilar hiperplásica, con zonas de coilocitosis en forma de cuña.

Patogenia. Se han identificado más de 150 tipos de virus del papiloma (VPH), muchos de ellos capaces de producir verrugas en el ser humano. Las variantes clínicas de las verrugas están asociadas a menudo a distintos subtipos de VPH. Por ejemplo, las verrugas anogenitales están causadas principalmente por VPH de los tipos 6 y 11. Por el contrario, las lesiones causadas por VPH de tipo 16 muestran cierto grado de displasia.¹¹² El VPH tipo 16 puede estar asociado también a carcinoma epidermoide *in situ* de los genitales y a *papulosis bowenoide* (lesiones genitales con aspecto histológico de carcinoma *in situ* en adultos jóvenes, aunque habitualmente desaparecen de modo espontáneo).¹¹¹ Ya hemos mencionado la relación entre los subtipos 5 y 8 del VPH y los carcinomas epidermoides, sobre todo en personas con epidermodisplasia verruciforme, un trastorno infrecuente. Estos pacientes presentan múltiples verrugas planas que contienen genomas de VPH y de las que algunas progresan a carcinoma. El tipado viral puede efectuarse mediante hibridación *in situ* (fig. 25-39D) o reacción en cadena de la polimerasa.

MOLUSCO CONTAGIOSO

El molusco contagioso es una enfermedad viral autolimitada y frecuente de la piel causada por un poxvirus. El virus tiene forma de ladrillo característica con un núcleo de ADN en forma de pesa y mide 300 nm de dimensión máxima, por lo que es el poxvirus más grande patógeno en el ser humano y uno de los más grandes en la naturaleza. La infección suele propagarse por contacto directo, sobre todo en niños y adultos jóvenes.

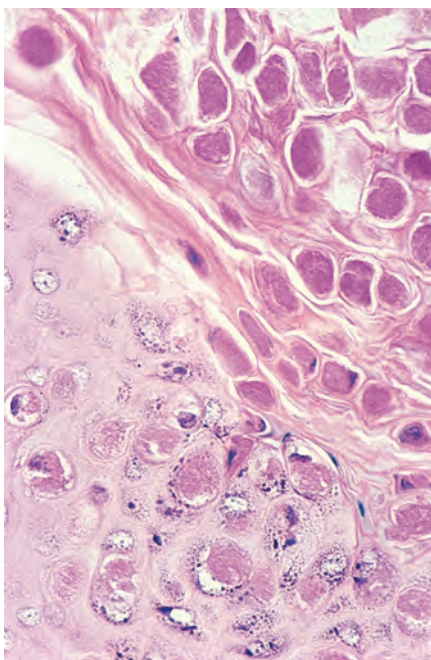


FIGURA 25-40 Molusco contagioso. Foco de hiperplasia epidérmica verrugosa que contiene numerosas células con inclusiones citoplásmicas elipsoides (cuerpos de molusco) en el estrato granuloso y en el estrato córneo.

Clínicamente puede haber lesiones múltiples en la piel y mucosas con predilección por el tronco y región anogenital. Las lesiones individuales son pápulas umbilicadas de color rosa a piel, a menudo pruriginosas y firmes, con un diámetro que oscila entre 0,2-0,4 cm. Son raras las formas «gigantes» que miden hasta 2 cm de diámetro. En la zona umbilicada central puede haber un material similar al cuajo. La extensión de este material en un portaobjetos de cristal y la tinción con reactivo de Giemsa muestra a menudo cuerpos de molusco diagnóstico.

Morfología. En el análisis microscópico, las lesiones presentan una hiperplasia epidérmica verrugosa con forma de copa. La estructura específica para el diagnóstico es el **cuerpo de molusco**, que es una inclusión citoplásmica homogénea elipsoide grande (hasta 35 μ m) en células del estrato granuloso y del estrato córneo (fig. 25-40). En la tinción con hematoxilina-eosina, estas inclusiones son eosinófilas en el estrato granuloso azul-violeta y adquieren un tono azul claro en el estrato córneo rojo. En el interior de los cuerpos de molusco hay numerosos viriones.

IMPÉTIGO

El impétigo es una infección bacteriana superficial frecuente de la piel. Es muy contagiosa y afecta a menudo a niños sanos, así como de modo ocasional a adultos con mala salud. Hay dos formas denominadas clásicamente como *impétigo contagioso* e *impétigo ampolloso*, que se diferencian sólo por el tamaño de las pústulas. En la última década, se ha producido un cambio etiológico notable. Mientras que antes el impétigo contagioso estaba causado casi de modo exclusivo por estreptococos betahemolíticos del grupo A y el impétigo ampolloso por *Staphylococcus aureus*, en la actualidad ambos están causados habitualmente por *Staphylococcus aureus*.¹¹⁴

La infección afecta por lo general a la piel expuesta, sobre todo cara y manos. Produce máculas eritematosas, aunque en seguida aparecen pequeñas pústulas. Al romperse las pústulas, se forman erosiones superficiales cubiertas por suero seco con un aspecto característico de *costra melicérica*. Si no se retira la costra, aparecen nuevas lesiones alrededor de la periferia y puede haber daño epidérmico extenso. La forma ampollosa del impétigo afecta principalmente a la infancia.

Morfología. El rasgo microscópico característico del **impétigo** es la **acumulación de neutrófilos bajo el estrato córneo**, que forma a menudo una pústula subcórnea. Tinciones especiales revelan la presencia de bacterias en estos focos. Existen, además, alteraciones epidérmicas reactivas inespecíficas e inflamación de la dermis superficial. La rotura de las pústulas provoca una lámina superficial de suero, neutrófilos y restos celulares que forman la costra característica. Las lesiones con formación de ampolla muestran acumulación de líquido y neutrófilos bajo el estrato córneo.

Patogenia. Las especies bacterianas de la epidermis provocan una respuesta inmunitaria innata que tiende a ser destructiva dentro de la epidermis con exudado seroso local y formación de una costra

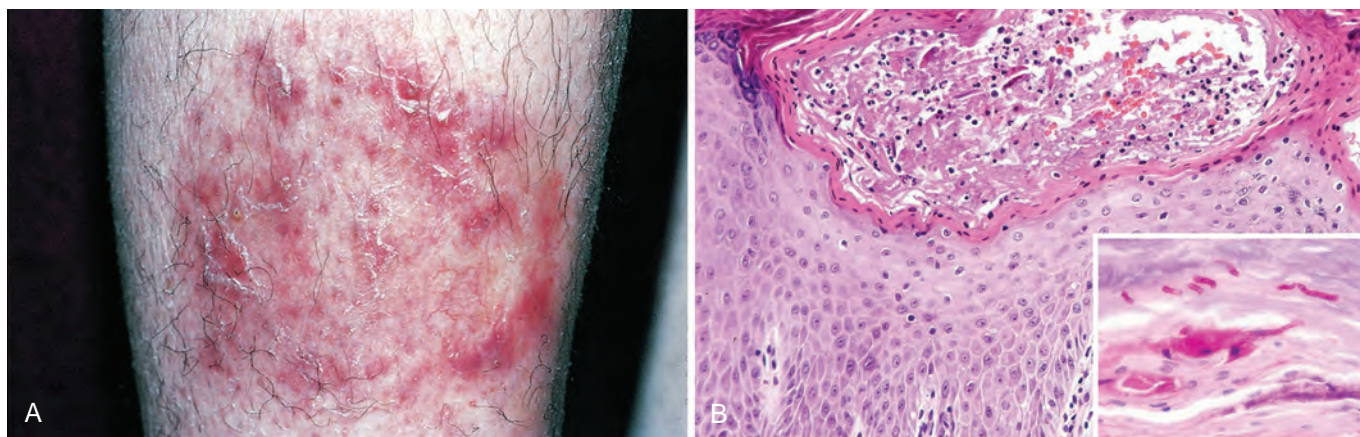


FIGURA 25-41 Tiña. **A.** Placa característica de la tiña corporal. Al microscopio **(B)** se aprecia una dermatitis eczematosas leve (espongiótica) y abscesos localizados con neutrófilos. La tinción con ácido peryódico de Schiff (*detalle*) muestra hifas rojo oscuro en el estrato córneo.

escamosa (escara). La patogenia de la formación de la ampolla en el impétigo está relacionada con la producción de una toxina bacteriana que escinde de modo específico la desmogleína 1, la proteína responsable de la adhesión intercelular en las capas epidérmicas más superficiales.¹¹⁵ Recuerde que en el pénfigo foliáceo, con formación de ampolla en un plano similar, la desmogleína 1 se rompe no por una toxina, sino por un anticuerpo (v. fig. 25-29). Cuando se eliminan las bacterias, las lesiones curan sin dejar cicatriz, porque la dermis prácticamente no se afecta.

INFECCIONES FÚNGICAS SUPERFICIALES

A diferencia de las infecciones fúngicas profundas de la piel, que afectan principalmente a la dermis e hipodermis, las infecciones fúngicas superficiales de la piel están causadas principalmente por dermatofitos. Estos microorganismos crecen en el terreno y en animales, y producen diversas lesiones clínicas características.¹¹⁶

La *tiña de la cabeza* afecta sobre todo a niños y es infrecuente en lactantes y adultos. Es una dermatofitosis del cuero cabelludo caracterizada por parches de piel sin pelo a menudo asintomáticos con ligero eritema, y formación de costra y de escamas. La *tiña de la barba* es una infección por dermatofitos de la región de la barba que afecta a hombres adultos. Es un trastorno relativamente infrecuente. La *tiña corporal*, por el contrario, es una infección fúngica superficial frecuente que afecta a personas de cualquier edad, con predominio en la infancia. Los factores de riesgo son excesivo calor y humedad, exposición a animales infectados y dermatofitosis crónica de pies o uñas. El tipo más frecuente de tiña corporal es una placa ligeramente eritematosa redonda y expansiva con un borde escamoso elevado (fig. 25-41A). La *tiña crural* es más frecuente en la región inguinal de personas obesas durante la estación cálida. Los factores de riesgo son el calor, la fricción y la maceración. La infección comienza habitualmente en la cara medial de la raíz del muslo, con extensión gradual de parches rojo húmedos con bordes descamativos elevados. La *tiña del pie (pie de atleta)* afecta al 30-40% de las personas en algún momento de su vida. Existe eritema y descamación difusa, que a menudo comienza en los espacios interdigitales. No obstante, hace poco tiempo se ha comprobado que la mayor parte de la reacción inflamatoria es consecuencia de sobreinfección bacteriana y no tiene relación directa con la dermatofitosis primaria.¹¹⁷ La infección primaria o la propagación a las uñas se denomina *onicomicosis*. Existe deco-

loración, engrosamiento y deformación de la lámina ungueal. La *tiña versicolor* asienta por lo general en la región superior del tronco y tiene un aspecto característico. Las lesiones están causadas por *Malassezia furfur*, una levadura y no un dermatofito, y consisten en grupos de máculas de todos los tamaños, más claras o más oscuras que la piel colindante con formación de una fina descamación periférica.⁸⁷

Morfología. Los rasgos histológicos de las dermatofitosis son diversos según las propiedades del microorganismo, respuesta del anfitrión y grado de sobreinfección bacteriana. Puede haber una dermatitis eczematosas leve asociada a neutrófilos intraepidérmicos (fig. 25-41B). Las paredes celulares fúngicas, ricas en mucopolisacáridos, se tiñen de rosa intenso a rojo con ácido peryódico de Schiff. Están presentes en la capa cornificada sin núcleo de la piel, pelo o uñas afectadas (v. fig. 25-41B, *detalle*). El cultivo del material obtenido por raspado permite habitualmente identificar las especies responsables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Virchow R: Cellular Pathology. London, 1860, John Churchill, p 33.
2. Kupper TS, Fuhlbrigge RC: Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nat Rev Immunol* 4:211, 2004.
3. Murphy GF: The secret of "NIN", a novel neural immunological network potentially integral to immunologic function in human skin. In Nickoloff BJ, (ed): *Dermal Immune System*, Boca Raton, FL, 1993, CRC Press, p 227.
4. Johnson KO: The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. *Curr Opin Neurobiol* 11:455, 2001.
5. Fuchs E: Scratching the surface of skin development. *Nature* 445:834, 2007.
6. Pollock PM et al: High frequency of *BRAF* mutations in nevi. *Nat Genet* 33:19, 2003.
7. Michaloglou C et al: BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature* 436:720, 2005.
8. Norris W: A case of fungoid disease. *Edinburgh Med Surg J* 16:562, 1820.
9. Clark WH, Jr. et al: Origin of familial malignant melanomas from heritable melanocytic lesions. "The B-K mole syndrome". *Arch Dermatol* 114:732, 1978.
10. Tsai KY, Tsao H: The genetics of skin cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 131C:82, 2004.
11. Greene MH et al: High risk of malignant melanoma in melanoma-prone families with dysplastic nevi. *Ann Intern Med* 102:458, 1985.

12. Clark WH, Jr. et al: A study of tumor progression: the precursor lesions of superficial spreading and nodular melanoma. *Hum Pathol* 15:1147, 1984.
13. Kim JC, Murphy GF: Dysplastic melanocytic nevi and prognostically indeterminate nevocmelanomatoid proliferations. *Clin Lab Med* 20:691, 2000.
14. Geller AC et al: Screening, early detection, and trends for melanoma: current status (2000-2006) and future directions. *J Am Acad Dermatol* 57:555, 2007.
15. Elder DE: Melanocytic tumors of the skin. In *Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 1*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1991, p 183.
16. Breslow A: Prognosis in cutaneous melanoma: tumor thickness as a guide to treatment. *Pathol Annu* 15:1, 1980.
17. Kruper LL et al: Predicting sentinel node status in AJCC stage I/II primary cutaneous melanoma. *Cancer* 107:2436, 2006.
18. Barnhill RL et al: The importance of mitotic rate as a prognostic factor for localized cutaneous melanoma. *J Cutan Pathol* 32:268, 2005.
19. Elder DE, Xu X: The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. *Pathology* 36:428, 2004.
20. Clark WH, Jr. et al: Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 81:1893, 1989.
21. Balch CM et al: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 19:3622, 2001.
22. Balch CM et al: The new melanoma staging system. *Semin Cutan Med Surg* 22:42, 2003.
23. Rousseau DL, Jr., Gershenwald JE: The new staging system for cutaneous melanoma in the era of lymphatic mapping. *Semin Oncol* 31:415, 2004.
24. Berwick M et al: Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 97:195, 2005.
25. Gudbjartsson DF et al: *ASIP* and *TYR* pigmentation variants associated with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet* 40:886, 2008.
26. Chin L: The genetics of malignant melanoma: lessons from mouse and man. *Nat Rev Cancer* 3:559, 2003.
27. Peters G: Tumor suppression for ARF/c-myc: the relative contributions of p16/INK4a and p14/ARF in melanoma. *J Natl Cancer Inst* 100:757, 2008.
28. Curtin JA et al: Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J Clin Oncol* 24:4340, 2006.
29. Curtin JA et al: Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 353:2135, 2005.
30. Ibrahim N, Haluska FG: Molecular pathogenesis of cutaneous melanocytic neoplasms. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 4:551, 2009.
31. Goel VK et al: Examinations of mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *J Invest Dermatol* 126:154, 2006.
32. Chudnovsky Y et al: Melanoma genetics and the development of rational therapeutics. *J Clin Invest* 115:813, 2005.
33. Hunder NN et al: Treatment of metastatic melanoma with autologous CD4+ T Cells against NY-ESO-1. *N Engl J Med* 358:2698, 2008.
34. Hafner C et al: High frequency of *FGFR3* mutations in adenoid seboreic keratoses. *J Invest Dermatol* 126:2404, 2006.
35. Ellis DL et al: Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trelat, and multiple acrochordons. A possible role for alpha-transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 317:1582, 1987.
36. Logie A et al: Activating mutations of the tyrosine kinase receptor *FGFR3* are associated with benign skin tumors in mice and humans. *Hum Mol Genet* 14:1153, 2005.
37. Torley D et al: Genes, growth factors and acanthosis nigricans. *Br J Dermatol* 147:1096, 2002.
38. Hafner C et al: *FGFR3* mutations in benign skin tumors. *Cell Cycle* 5:2723, 2006.
39. Leter EM et al: Birt-Hogg-Dube syndrome: Clinical and genetic studies of 20 families. *J Invest Dermatol* 128:45, 2007.
40. Covelto SP et al: Keratin 17 mutations cause either steatocystoma multiplex or pachyonychia congenita type 2. *Br J Dermatol* 139:475, 1998.
41. McLean WH et al: Keratin 16 and keratin 17 mutations cause pachyonychia congenita. *Nat Genet* 9:273, 1995.
42. Liaw D et al: Germline mutations of the *PTEN* gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 16:64, 1997.
43. Bignell GR et al: Identification of the familial cylindromatosis tumour-suppressor gene. *Nat Genet* 25:160, 2000.
44. Trompouki E et al: CYLD is a deubiquitinating enzyme that negatively regulates NF-kappaB activation by TNFR family members. *Nature* 424:793, 2003.
45. Young AL et al: *CYLD* mutations underlie Brooke-Spiegler, familial cylindromatosis, and multiple familial trichoepithelioma syndromes. *Clin Genet* 70:246, 2006.
46. Barana D et al: Spectrum of genetic alterations in Muir-Torre syndrome is the same as in HNPCC. *Am J Med Genet A* 125:318, 2004.
47. Takeda H et al: Human sebaceous tumors harbor inactivating mutations in *LEF1*. *Nat Med* 12:395, 2006.
48. Chan EF et al: A common human skin tumour is caused by activating mutations in b-catenin. *Nat Genet* 21:410, 1999.
49. Owens DM, Watt FM: Contribution of stem cells and differentiated cells to epidermal tumours. *Nat Rev Cancer* 3:444, 2003.
50. Jorizzo JL: Current and novel treatment options for actinic keratosis. *J Cutan Med Surg* 8 (Suppl 3):13, 2004.
51. Alam M, Ratner D: Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med* 344:975, 2001.
52. Harwood CA, Proby CM: Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. *Curr Opin Infect Dis* 15:101, 2002.
53. Ramoz N et al: Mutations in two adjacent novel genes are associated with epidermodysplasia verruciformis. *Nat Genet* 32:579, 2002.
54. Beissert S, Schwarz T: Mechanisms involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *J Invest Dermatol Symp Proc* 4:61, 1999.
55. Khavari PA: Modelling cancer in human skin tissue. *Nat Rev Cancer* 6:270, 2006.
56. Rubin AI et al: Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 353:2262, 2005.
57. Gorlin RJ, Goltz RW: Multiple nevoid basal-cell epithelioma, jaw cysts and bifid rib. A syndrome. *N Engl J Med* 262:908, 1960.
58. Mirowski GW et al: Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol* 43:1092, 2000.
59. Hahn H et al: Mutations of the human homolog of *Drosophila* patched in the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Cell* 85:841, 1996.
60. Riobo NA, Manning DR: Pathways of signal transduction employed by vertebrate Hedgehogs. *Biochem J* 403:369, 2007.
61. Fan H et al: Induction of basal cell carcinoma features in transgenic human skin expressing Sonic Hedgehog. *Nat Med* 3:788, 1997.
62. Nilsson M et al: Induction of basal cell carcinomas and trichoepitheliomas in mice overexpressing GLI-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:3438, 2000.
63. Bale AE: The nevoid basal cell carcinoma syndrome: genetics and mechanism of carcinogenesis. *Cancer Invest* 15:180, 1997.
64. Kim MY et al: Mutations of the *p53* and *PTCH* gene in basal cell carcinomas: UV mutation signature and strand bias. *J Dermatol Sci* 29:1, 2002.
65. D'Errico M et al: UV mutation signature in tumor suppressor genes involved in skin carcinogenesis in xeroderma pigmentosum patients. *Oncogene* 19:463, 2000.
66. Calonje E: Is cutaneous benign fibrous histiocytoma (dermatofibroma) a reactive inflammatory process or a neoplasm? *Histopathology* 37:278, 2000.
67. Simon MP et al: Deregulation of the platelet-derived growth factor B-chain gene via fusion with collagen gene *COL1A1* in dermatofibrosarcoma protuberans and giant-cell fibroblastoma. *Nat Genet* 15:95, 1997.
68. Patel KU et al: Dermatofibrosarcoma protuberans *COL1A1-PDGFB* fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization assays. *Hum Pathol* 39:184, 2008.
69. Mitelman F et al: The impact of translocations and gene fusions on cancer causation. *Nat Rev Cancer* 7:233, 2007.
70. Rubin BP et al: Molecular targeting of platelet-derived growth factor B by imatinib mesylate in a patient with metastatic dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 20:3586, 2002.
71. Willemze R, Meijer CJ: Classification of cutaneous T-cell lymphoma: from Alibert to WHO-EORTC. *J Cutan Pathol* 33 (Suppl 1):18, 2006.
72. Duvic M, Edelson R: Cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 51:S43, 2004.
73. Zinzani PL et al: Mycosis fungoides. *Crit Rev Oncol Hematol* 65:172, 2008.
74. Longley BJ et al: Somatic c-KIT activating mutation in urticaria pigmentaria and aggressive mastocytosis: establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. *Nat Genet* 12:312, 1996.
75. Longley BJ et al: Chronically KIT-stimulated clonally-derived human mast cells show heterogeneity in different tissue microenvironments. *J Invest Dermatol* 108:792, 1997.
76. Oji V, Traupe H: Ichthyoses: differential diagnosis and molecular genetics. *Eur J Dermatol* 16:349, 2006.
77. Nettis E et al: Clinical and aetiological aspects in urticaria and angio-oedema. *Br J Dermatol* 148:501, 2003.
78. Murphy GF et al: Topical tretinoin replenishes CD1a-positive epidermal Langerhans cells in chronically photodamaged human skin. *J Cutan Pathol* 25:30, 1998.
79. Steinhoff M et al: Modern aspects of cutaneous neurogenic inflammation. *Arch Dermatol* 139:1479, 2003.

80. Lamoreux MR et al: Erythema multiforme. *Am Fam Physician* 74:1883, 2006.
81. Parrillo SJ: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Curr Allergy Asthma Rep* 7:243, 2007.
82. Murphy GF et al: Cytotoxic T lymphocytes and phenotypically abnormal epidermal dendritic cells in fixed cutaneous eruptions. *Hum Pathol* 16:1264, 1985.
83. Gilliam AC et al: Apoptosis is the predominant form of epithelial target cell injury in acute experimental graft-versus-host disease. *J Invest Dermatol* 107:377, 1996.
84. Schon MP, Reich K: Tumor necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. *Clin Dermatol* 26:486, 2008.
85. Bowcock AM, Cookson WO: The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet* 13 (Spec No 1):R43, 2004.
86. Schwartz RA et al: Seborrheic dermatitis: an overview. *Am Fam Physician* 74:125, 2006.
87. Gupta AK et al: Skin diseases associated with *Malassezia* species. *J Am Acad Dermatol* 51:785, 2004.
88. Fischer M et al: Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 108:205, 2001.
89. Mithani SK et al: Molecular genetics of premalignant oral lesions. *Oral Dis* 13:126, 2007.
90. Patel GK et al: Cutaneous lichen planus and squamous cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 17:98, 2003.
91. Katta R: Lichen planus. *Am Fam Physician* 61:3319, 2000.
92. Iijima W et al: Infiltrating CD8+ T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in their cytolytic granules: a potential self-recruiting mechanism. *Am J Pathol* 163:261, 2003.
93. Edelson RL: Pemphigus—decoding the cellular language of cutaneous autoimmunity. *N Engl J Med* 343:60, 2000.
94. Tron F et al: Immunogenetics of pemphigus: an update. *Autoimmunity* 39:531, 2006.
95. Gniadecki R: Desmoglein autoimmunity in the pathogenesis of pemphigus. *Autoimmunity* 39:541, 2006.
96. Wade MS, Black MM: Paraneoplastic pemphigus: a brief update. *Australas J Dermatol* 46:1, 2005.
97. Walsh SR et al: Bullous pemphigoid: from bench to bedside. *Drugs* 65:905, 2005.
98. Blank M et al: New insights into the autoantibody-mediated mechanisms of autoimmune bullous diseases and urticaria. *Clin Exp Rheumatol* 24:S20, 2006.
99. Fine JD et al: Revised classification system for inherited epidermolysis bullosa: report of the Second International Consensus Meeting on diagnosis and classification of epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 42:1051, 2000.
100. Mallipeddi R et al: Increased risk of squamous cell carcinoma in junctional epidermolysis bullosa. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 18:521, 2004.
101. McGrath JA, Mellerio JE: Epidermolysis bullosa. *Br J Hosp Med (Lond)* 67:188, 2006.
102. Mavilio F et al: Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med* 12:1397, 2006.
103. Harper JC, Thiboutot DM: Pathogenesis of acne: recent research advances. *Adv Dermatol* 19:1, 2003.
104. Miskin JE et al: *Propionibacterium acnes*, a resident of lipid-rich human skin, produces a 33 kDa extracellular lipase encoded by *gehA*. *Microbiology* 143 (Pt 5):1745, 1997.
105. Goldsmith LA et al: American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 50:900, 2004.
106. Clarke SB et al: Pharmacologic modulation of sebaceous gland activity: mechanisms and clinical applications. *Dermatol Clin* 25:137, 2007.
107. Diamantis S, Waldorf HA: Rosacea: clinical presentation and pathophysiology. *J Drugs Dermatol* 5:8, 2006.
108. Yamasaki K et al: Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. *Nat Med* 13:975, 2007.
109. Requena L, Sanchez Yus E: Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg* 26:114, 2007.
110. Ter Poorten MC, Thiers BH: Panniculitis. *Dermatol Clin* 20:421, 2002.
111. Lio P: Warts, molluscum and things that go bump on the skin: a practical guide. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 92:ep119, 2007.
112. de Villiers EM: Papillomavirus and HPV typing. *Clin Dermatol* 15:199, 1997.
113. Orth G: Genetics of epidermodysplasia verruciformis: insights into host defense against papillomaviruses. *Semin Immunol* 18:362, 2006.
114. Sladden MJ, Johnston GA: Current options for the treatment of impetigo in children. *Expert Opin Pharmacother* 6:2245, 2005.
115. Payne AS et al: Desmosomes and disease: pemphigus and bullous impetigo. *Curr Opin Cell Biol* 16:536, 2004.
116. Schwartz RA: Superficial fungal infections. *Lancet* 364:1173, 2004.
117. Leyden JJ, Aly R: Tinea pedis. *Semin Dermatol* 12:280, 1993.

Huesos, articulaciones y tumores de partes blandas

ANDREW E. ROSENBERG

■ HUESOS

Modelado/remodelado óseo y masa ósea máxima

Crecimiento y desarrollo óseo

Anomalías congénitas de las células, la matriz y la estructura ósea

- Malformaciones y enfermedades causadas por defectos en las proteínas y factores de transcripción nucleares
- Enfermedades causadas por defectos hormonales y en los mecanismos de transducción de la señal
- Enfermedades asociadas a defectos en las proteínas estructurales extracelulares
 - Enfermedades del colágeno tipo 1 (osteogenia imperfecta)*
 - Enfermedades asociadas a mutaciones del colágeno tipos 2, 9, 10 y 11*
- Enfermedades asociadas a defectos en el plegado y degradación de macromoléculas
 - Mucopolisacaridosis*
- Enfermedades asociadas a defectos en las vías metabólicas (enzimas, canales iónicos y transportadores)
 - Osteopetrosis*
- Enfermedades asociadas a una reducción de la masa ósea
 - Osteoporosis*
- Enfermedades causadas por disfunción del osteoclasto
 - Enfermedad de Paget (osteítis deformante)*

Enfermedades asociadas a una homeostasis mineral anormal

- Raquitismo y osteomalacia*
- Hiperparatiroidismo*
- Osteodistrofia renal*

Fracturas

Osteonecrosis (necrosis avascular)

Infecciones: osteomielitis

- Osteomielitis piógena
- Osteomielitis tuberculosa
- Sífilis ósea

Tumores y lesiones pseudotumorales del hueso

Tumores formadores de hueso

- Osteoma*
- Osteoma osteoide y osteoblastoma*
- Osteosarcoma*

Tumores formadores de cartilago

- Osteocondroma*
- Condroma*
- Condrolastoma*
- Fibroma condromixioide*
- Condrosarcoma*

Tumores fibrosos y fibroóseos

- Defecto cortical fibroso y fibroma no osificante*
- Displasia fibrosa*
- Variantes de fibrosarcoma*

Otros tumores

- Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo
- Tumor de células gigantes

Quiste óseo aneurismático
Enfermedad metastásica

■ ARTICULACIONES

Artritis

Artrosis
Artritis reumatoide
Artritis idiopática juvenil
Espondiloartropatías seronegativas
Espondiloartritis anquilosante
Síndrome de Reiter
Artritis asociada a enteritis
Artritis psoriásica

Artritis infecciosa
Artritis bacteriana
Artritis tuberculosa
Artritis de Lyme
Artritis vírica

Artritis por cristales
Gota y artritis gotosa
Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (seudogota)

Tumores y lesiones seudotumorales

Ganglión y quiste sinovial
Tumor de células gigantes tenosinovial (localizado y difuso)

■ TUMORES Y LESIONES SEUDOTUMORALES DE PARTES BLANDAS

Patogenia y características generales

Tumores grasos

Lipomas
Liposarcoma

Tumores y lesiones seudotumorales fibrosos

Proliferaciones seudosarcomatosas reactivas
Fascitis nodular
Miositis osificante
Fibromatosis
Fibromatosis superficial (palmar, plantar y peniana)
Fibromatosis profunda (tumores desmoides)

Fibrosarcoma

Tumores fibrohistiocíticos

Histiocitoma fibroso benigno (dermatofibroma)
Histiocitoma fibroso maligno

Tumores del músculo estriado

Rabdomiosarcoma

Tumores del músculo liso

Leiomiomas
Leiomiomasarcoma

Sarcoma sinovial

HUESOS



Reconocido por el bardo por su persistencia tras la muerte (¡ay de mí, pobre Yorick!), el sistema óseo es vital durante la vida. Tiene un papel esencial en la homeostasis mineral, aloja los elementos hematopoyéticos, proporciona soporte mecánico para el movimiento, protege las vísceras y determina el tamaño y la forma del cuerpo. Como se sabe, los huesos están formados principalmente por una matriz orgánica (osteóide) y la hidroxipatita de calcio mineral responsable de la resistencia y dureza de los huesos. Lo que no resulta obvio es que, a pesar de su dura estructura pétreas, el hueso es un tejido dinámico con resorción, renovación y remodelado continuos. Estos procesos son llevados a cabo por distintos tipos de células óseas reguladas por varios factores de transcripción, citocinas y factores de crecimiento¹⁻³ (fig. 26-1).

- Las células *osteoprogenitoras* son células madre mesenquimatosas pluripotentes presentes en la vecindad de todas las superficies óseas. Cuando son estimuladas de modo apropiado por factores de crecimiento, producen una descendencia que se diferencia en osteoblastos, un proceso gobernado por el factor

de transcripción RUNX2/CBFA1 y la vía de transmisión de señales de WNT/ β -catenina (v. capítulo 2).^{2,3}

- Los *osteoblastos* y las *células de revestimiento* están en la superficie de los huesos. Estas células sintetizan, transportan y organizan las numerosas proteínas de la matriz detalladas más adelante (fig. 26-2) e inician el proceso de mineralización. Los osteoblastos tienen receptores que se unen a hormonas reguladoras (hormona paratiroidea, vitamina D, leptina y estrógenos), citocinas, factores de crecimiento y proteínas de la matriz extracelular,²⁻⁶ y expresan varios factores que regulan la diferenciación y función de los osteoclastos (v. fig. 26-2, se comenta en detalle más adelante). Si los osteoblastos están rodeados de matriz orgánica recién depositada se transforman en *osteocitos*. En caso contrario, los osteoblastos permanecen en la superficie ósea y se convierten en células de revestimiento óseo aplanadas e inactivas.
- Los *osteocitos* se comunican entre sí y con las células de la superficie ósea mediante una red intrincada de prolongaciones citoplásmicas que atraviesan túneles en la matriz denominados

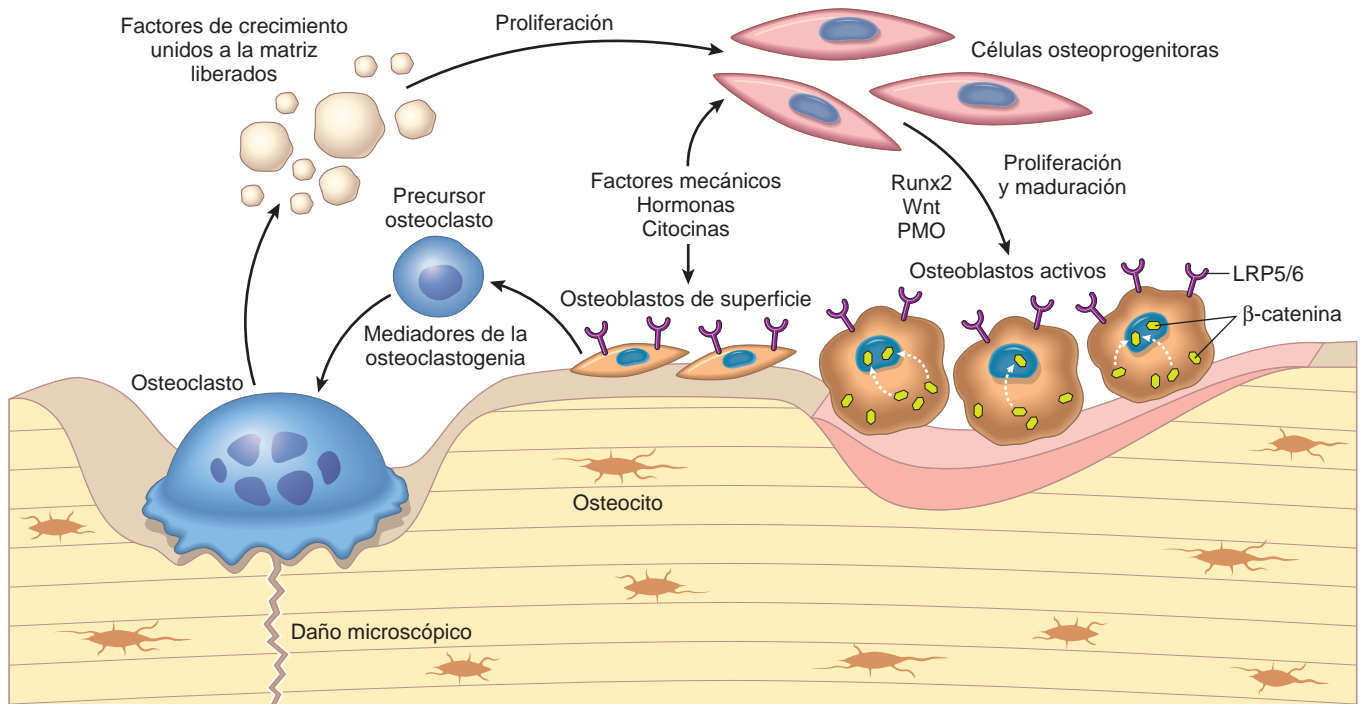


FIGURA 26-1 Células óseas y sus actividades interrelacionadas. Las hormonas, citocinas, factores de crecimiento y moléculas de transducción de señal son esenciales en su formación y maduración, y permiten la comunicación entre osteoblastos y osteoclastos. La resorción, formación y remodelado óseos son procesos acoplados controlados por factores sistémicos y citocinas locales, algunas depositadas en la matriz ósea. LRP5/6, proteínas 5 y 6 relacionadas con el receptor LDL; PMO, proteína morfogenética ósea.

canalículos. Los osteocitos ayudan a controlar la concentración de calcio y fósforo en el microentorno, detectan las fuerzas mecánicas y las convierten en actividad biológica mediante un proceso denominado *mecanotransducción*.^{5,6}

- Los **osteoclastos** son las células responsables de la resorción ósea. Proceden de las mismas células progenitoras hematopoyéticas que originan los monocitos y los macrófagos. Las citocinas y los factores de crecimiento que regulan la diferenciación y maduración del osteoclasto humano son el factor estimulante de las colonias de macrófagos (M-CSF), la interleucina-1 (IL-1) y el

factor de necrosis tumoral (TNF).^{7,8} Los osteoclastos multinucleados maduros (con 6 a 12 núcleos) se forman por fusión de precursores mononucleares circulantes y tienen una esperanza de vida limitada (alrededor de 2 semanas). Se unen a la superficie ósea mediante integrinas, donde forman una laguna de resorción subyacente (un espacio extracelular autocontenido análogo a un lisosoma secundario) (v. fig. 26-2). La membrana celular sobre la laguna de resorción forma numerosos pliegues (el *borde ondulado*) y aumenta la extensión de su superficie, mientras que la superficie celular adyacente forma un sellado hermético con el

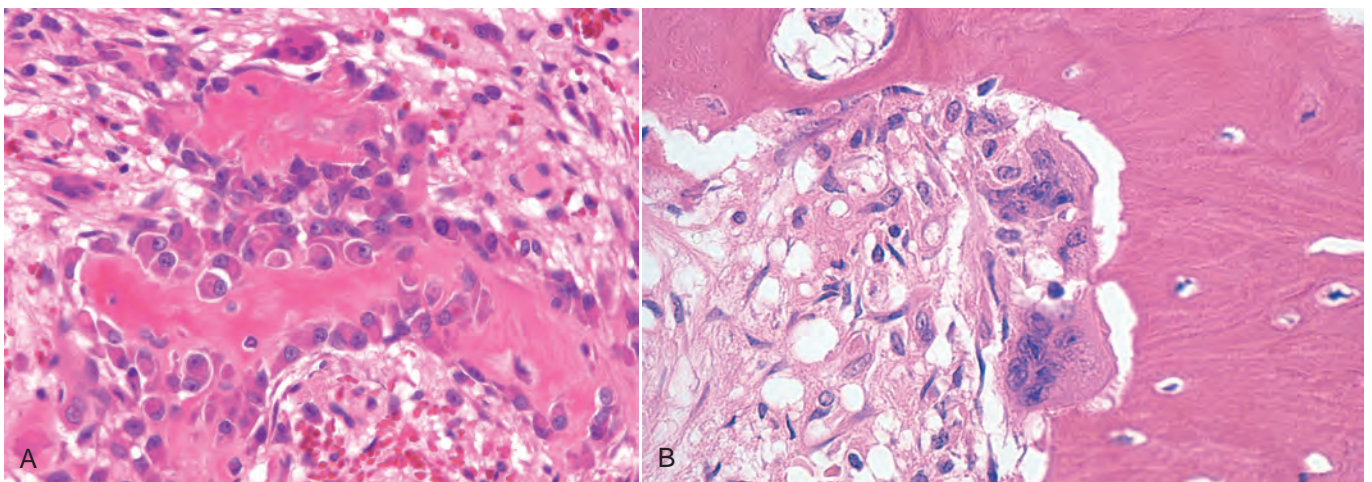


FIGURA 26-2 **A.** Osteoblastos activos sintetizando matriz ósea. Las células fusiformes circundantes representan células osteoprogenitoras. **B.** Dos osteoclastos resorbiendo hueso.

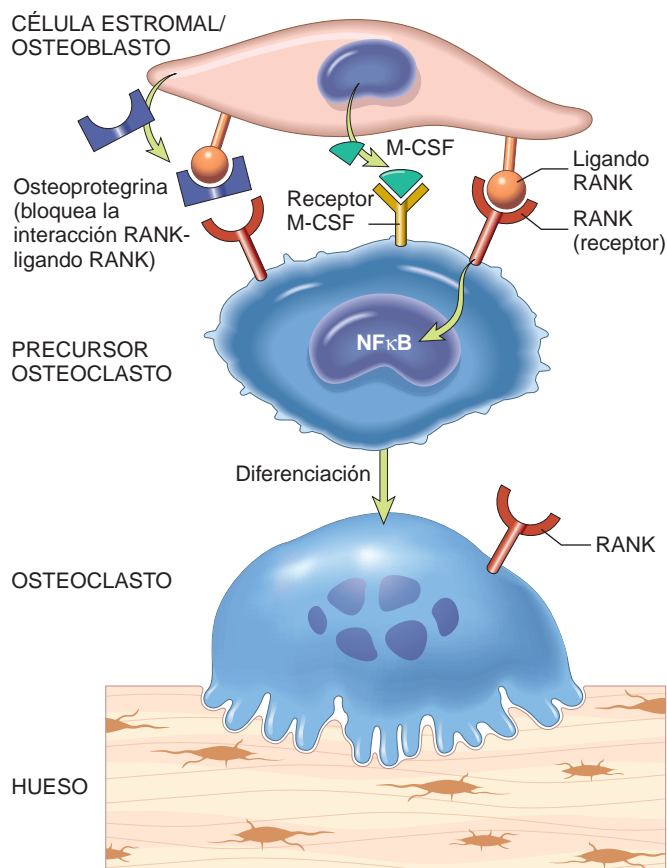


FIGURA 26-3 Mecanismos moleculares paracrinicos que regulan la formación y función de los osteoclastos. Los osteoclastos proceden de las mismas células madre que producen macrófagos. RANKL asociado a membrana de célula estromal/osteoblasto se une a su receptor RANK localizado en la superficie celular de los precursores de osteoclasto. Esta interacción con el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) hace que las células precursoras produzcan osteoclastos funcionales. Las células estromales secretan también osteoprotegrina (OPG), que actúa como receptor de degradación para RANKL, impidiendo su unión al receptor RANK en los precursores de osteoclasto. Por tanto, la OPG impide la resorción ósea al inhibir la diferenciación del osteoclasto.

hueso que impide la fuga de productos de digestión. El osteoclasto extrae el mineral mediante generación de un ambiente ácido utilizando un sistema de bomba de protones y digiere el componente orgánico mediante liberación de proteasas.

Estas células y los factores producidos a nivel local colaboran para regular la homeostasis ósea. No conocemos por completo los mecanismos de control, aunque existen varias vías de señalización con especial importancia (fig. 26-3). En una de estas vías participan tres factores: 1) receptor transmembrana RANK (activador del receptor de NF- κ B) expresado en los precursores de los osteoclastos; 2) ligando RANK (RANKL) expresado en los osteoblastos y en las células estromales de la médula ósea, y 3) osteoprotegrina (OPG), un receptor «señuelo» secretado sintetizado por los osteoblastos y otros tipos de células que pueden unirse a RANKL y de este modo impiden su interacción con RANK.⁹ Cuando es estimulado por RANKL, la señal RANK activa el factor de transcripción NF- κ B, que es esencial para la generación y supervivencia de los osteoclastos. Una segunda vía importante implica a los M-CSF producidos por los osteoblastos y al receptor M-CSF ex-

presado por los progenitores de osteoclastos. La activación del receptor M-CSF estimula la actividad tirosina cinasa, que es crucial también para la generación de osteoclastos. La otra vía destacable es la vía WNT/ β -catenina. Las proteínas WNT producidas por las células estromales medulares se unen a los receptores LRP5 y LRP6 en los osteoblastos (v. fig. 26-1) y activan la β -catenina y la producción de OPG. La importancia de estas vías queda demostrada por las mutaciones de línea germinal infrecuentes, pero ilustrativas en los genes *OPG*, *RANK*, *RANKL* y *LRP5*, que producen alteraciones considerables del metabolismo óseo (v. más adelante).

La formación y la resorción ósea están muy acopladas y sometidas a una regulación exhaustiva a distintos niveles. Por ejemplo, como OPG y RANKL se oponen entre sí, es posible primar la resorción ósea o la formación ósea simplemente desplazando el índice RANKL:OPG en un sentido o en otro. Los factores sistémicos que afectan a la expresión RANKL y OPG comprenden hormonas (hormona paratiroidea, estrógenos, testosterona y glucocorticoides), vitamina D, citocinas inflamatorias (p. ej., IL-1) y factores de crecimiento (como factores morfogénicos óseos). Todos actúan presumiblemente alterando la concentración de NF- κ B y de WNT/ β -catenina en los osteoblastos. Otro nivel de control es la interacción paracrina entre osteoblastos y osteoclastos, y probablemente osteocitos también. Hemos visto que los osteoblastos pueden favorecer o inhibir el crecimiento y la función de los osteoclastos mediante expresión de OPG y RANKL en distintas proporciones. Conforme los osteoclastos separan las proteínas de la matriz depositadas por los osteoblastos, se liberan y activan factores de crecimiento, citocinas y enzimas (como la collagenasa) unidas a la matriz, incluso algunos que estimulan los osteoblastos. De este modo, conforme se descompone el hueso en sus unidades elementales, se liberan sustancias al microentorno que inician su renovación (v. fig. 26-1).

Las proteínas del hueso son el colágeno tipo 1 y muchas proteínas no colágenas producidas principalmente por los osteoblastos. Los osteoblastos depositan colágeno de modo anárquico en lo que se denomina *hueso reticular* o de modo ordenado por capas en lo que se denomina *hueso laminar* (fig. 26-4). En condiciones normales, el hueso reticular está presente en zonas de formación rápida de hueso, como el esqueleto fetal y la base de los cartílagos de

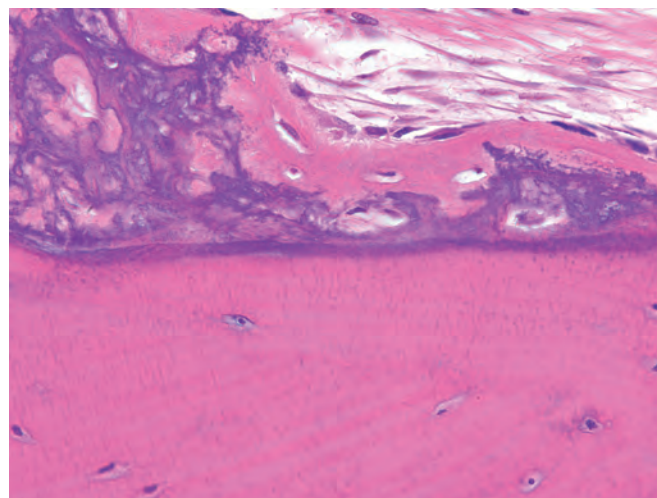


FIGURA 26-4 Hueso reticular (arriba) depositado sobre la superficie del hueso laminar preexistente (abajo).

TABLA 26-1 Proteínas de la matriz ósea

PROTEÍNAS DERIVADAS DEL OSTEOLASTO

Colágeno tipo 1
 Proteínas de adhesión celular
 Osteopontina, fibronectina, trombospodina
 Proteínas ligadoras de calcio
 Osteonectina, sialoproteína ósea
 Proteínas implicadas en la mineralización
 Osteocalcina
 Enzimas
 Colagenasa, fosfatasa alcalina
 Factores de crecimiento
 IGF-1, TGF- β , PDGF
 Citocinas
 IL-1, IL-6, RANKL

PROTEÍNAS CONCENTRADAS PROCEDENTES DEL SUERO

β_2 -microglobulina
 Albúmina

IGF, factor de crecimiento parecido a la insulina; IL, interleucina; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; RANKL, ligando RANK; TGF, factor de crecimiento transformante.

crecimiento. Se produce con rapidez y resiste por igual fuerzas en cualquier dirección. La presencia de hueso reticular en el adulto siempre es anormal, aunque no es diagnóstica de ningún trastorno particular. Veremos algunos ejemplos en este capítulo. *El hueso laminar, que sustituye de modo gradual al hueso reticular durante el crecimiento, se deposita con mucha más lentitud y es más resistente que el hueso reticular.*

Las proteínas no colágenas del hueso están unidas a la matriz y se agrupan según su función (tabla 26-1).^{8,10} De estas, sólo la osteocalcina es exclusiva del hueso. Puede cuantificarse en el suero y utilizarse como marcador sensible y específico de actividad osteoblástica. Las citocinas y los factores de crecimiento controlan la proliferación, maduración y metabolismo celular óseo, desempeñando así un papel crucial en la conversión de las señales mecánicas y metabólicas en actividad celular ósea local y finalmente en adaptación esquelética.^{8,11} De este modo, el esqueleto tiene la capacidad excepcional de cambiar su estructura en respuesta a nuevas fuerzas físicas, como se aprecia al recolocar los dientes con correctores dentales.

Modelado/remodelado óseo y masa ósea máxima

Los grupos locales de osteocitos, osteoblastos y osteoclastos colaboran para controlar la formación y resorción ósea y constituyen una unidad funcional denominada *unidad multicelular básica* (UMB).^{12,13} Al principio de la vida, cuando el esqueleto crece y aumenta de tamaño (modelado), predomina la formación ósea. Una vez alcanzada la madurez, la degradación y renovación del hueso que constituye el mantenimiento del esqueleto se denomina *remodelado* y probablemente comienza en zonas que sufren fatiga y daños microscópicos. En el adulto, las UMB *remodelan* o renuevan el 10% del esqueleto cada año.

La masa ósea máxima se alcanza al principio de la edad adulta después de acabar el crecimiento y depende de diversos factores, como polimorfismos en los receptores de la vitamina D y LRP5/6, nutrición, actividad física, edad y estado hormonal. No obstante, a

partir de la cuarta década, la cantidad de hueso resorbido por las UMB supera la de hueso formado, por lo que se produce una reducción progresiva de la masa ósea.

Crecimiento y desarrollo óseo

La morfogenia ósea está determinada por los *genes de homeosecuencia* que codifican factores de transcripción esenciales para el desarrollo normal del esqueleto.^{12,14} La mayoría de los huesos se forman a partir de un modelo o primordio de cartílago. Después, alrededor de la octava semana de gestación comienza el proceso de *osificación encondral* y el cartílago es resorbido por células de tipo osteoclasto, que forman el canal medular. Este proceso avanza a lo largo del hueso, al mismo tiempo que el periostio en la zona diafisaria central genera osteoblastos que depositan los elementos iniciales de la cortical; esta región se denomina *centro de osificación primario*. Sucede lo mismo en la epífisis con resorción del cartílago y depósito de hueso de modo centrífugo (*centro de osificación secundario*), de modo que una lámina del primordio de cartílago queda atrapada entre los centros de osificación en expansión, formando la *fisis* o *cartílago de crecimiento* (fig. 26-5). Los condrocitos dentro del cartílago de crecimiento son responsables del crecimiento longitudinal conforme sufren una serie de cambios, como proliferación, crecimiento, maduración y apoptosis, controlados por varias vías de señalización, como las que afectan a los receptores para FGF y a la proteína morfogénica ósea, la proteína *hedgehog* y la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTH).¹⁵ En la región de apoptosis, la matriz se mineraliza y es resorbida por los osteoclastos. No obstante, quedan unos pilares residuales, que actúan como almacén para el depósito de hueso sobre sus superficies. Estas estructuras se denominan *esponjosa primaria* y son las primeras trabéculas óseas. En la base del cartílago articular tiene lugar un proceso similar, y gracias a este mecanismo el hueso aumenta de longitud y las

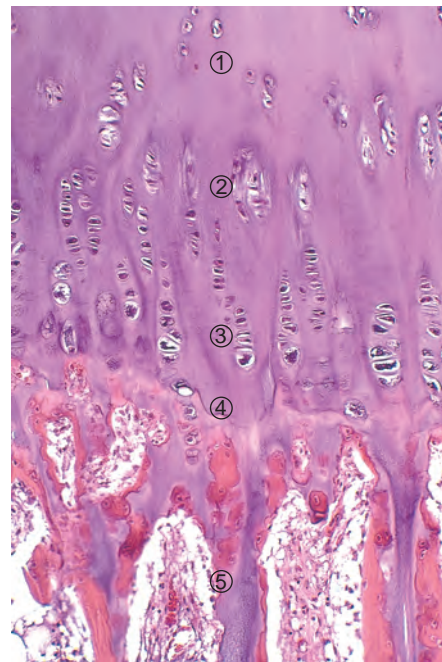


FIGURA 26-5 Cartílago de crecimiento activo con osificación encondral en curso. 1, zona de reserva; 2, zona de proliferación; 3, zona de hipertrofia; 4, zona de mineralización; 5, esponjosa primaria.

superficies articulares aumentan de diámetro. Por el contrario, en la *osificación intramembranosa*, como la de los huesos del cráneo y la región lateral de la clavícula, el hueso se forma directamente por los osteoblastos a partir de una capa fibrosa de tejido procedente del mesénquima. El aumento de tamaño de los huesos se consigue mediante depósito de hueso nuevo sobre una superficie preexistente, porque el tejido óseo lo forman sólo los osteoblastos. Este mecanismo de *crecimiento por superposición* es clave para comprender el crecimiento y el modelado del hueso.

La complejidad del crecimiento, desarrollo, mantenimiento y relaciones del esqueleto con otros sistemas de órganos lo hacen inusualmente vulnerable a influencias adversas. Por tanto, no resulta extraño que las enfermedades primarias y secundarias del hueso sean variadas y numerosas. El espectro de trastornos óseos es amplio y no hay un sistema de clasificación unificado. Aquí clasificaremos los distintos trastornos según su patogenia.

Anomalías congénitas de las células, la matriz y la estructura ósea

Las anomalías congénitas del esqueleto tienen con frecuencia una base genética. Se manifiestan durante las etapas iniciales de la formación ósea. Por el contrario, las enfermedades adquiridas suelen detectarse en la edad adulta.¹¹ Las anomalías congénitas por problemas localizados en la migración de las células mesenquimatosas y en la formación de las condensaciones se denominan *disostosis*. Suelen afectar sólo a estructuras embriológicas concretas y pueden estar causadas por mutaciones en ciertos factores de transcripción (p. ej., genes de *homeosecuencia*). Por el contrario, las mutaciones en los reguladores de la organogénesis ósea como las moléculas de señalización (p. ej., factores de crecimiento y sus receptores) y los componentes de la matriz (p. ej., colágeno de tipo 1 y 2) afectan globalmente a los tejidos óseo y cartilaginoso. Estos trastornos se denominan *displasias*.^{8,11,12,15-17} La tabla 26-2 muestra una clasificación de las anomalías congénitas del hueso basada en la naturaleza de la anomalía genética. La clasificación de las anomalías congénitas y adquiridas que sigue está basada en defectos genéticos identificados y en las manifestaciones óseas de los procesos de la enfermedad. Muchos de los trastornos pueden clasificarse en más de una categoría.

MALFORMACIONES Y ENFERMEDADES CAUSADAS POR DEFECTOS EN LAS PROTEÍNAS Y FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN NUCLEARES

Las malformaciones congénitas óseas o disostosis son relativamente infrecuentes. Las anomalías más simples comprenden el fallo de desarrollo de un hueso (p. ej., ausencia congénita de una falange, costilla o clavícula), la formación de huesos adicionales (costillas o dedos supernumerarios), la fusión de dos dedos adyacentes (sindactilia) o la formación de dedos largos de tipo araña. Algunas están causadas por defectos en la formación de las condensaciones mesenquimatosas y en su diferenciación en el primordio de cartílago. Están causadas por alteraciones genéticas que afectan a los factores de transcripción, sobre todo a los codificados por genes de *homeosecuencia* y ciertas citocinas.^{8,11} Un ejemplo de un defecto en la condensación mesenquimatosas está causado por una mutación en el gen de *homeosecuencia HOXD13*, que produce un dedo adicional entre el tercer y cuarto dedo y cierto grado de sindactilia.¹² Las mutaciones con reducción de la

función en el gen *RUNX2*, que produce factores de transcripción importantes en la osteoblastogénesis y cierta actividad celular del condrocito, provocan la *displasia cleidocraneal*, un trastorno autosómico dominante caracterizado por fontanelas persistentes, cierre diferido de las suturas craneales, huesos wormianos, retraso de la erupción de los dientes secundarios, clavículas primitivas y talla baja.

ENFERMEDADES CAUSADAS POR DEFECTOS HORMONALES Y EN LOS MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DE LA SEÑAL

La *acondroplasia* es la enfermedad más frecuente del cartílago de crecimiento y es una causa principal de enanismo. Está causada por una mutación en el receptor FGF 3 (FGFR3).¹¹ En circunstancias normales, la activación de FGF mediada por FGFR3 *inhibe* la proliferación del cartílago. En la acondroplasia, las mutaciones causan una activación constitutiva de FGFR3 y, por tanto, suprimen el crecimiento.

La acondroplasia es un trastorno autosómico dominante. De modo curioso, alrededor del 80% de los casos aparecen por mutaciones nuevas, casi todas en el alelo paterno. Las personas afectadas presentan un acortamiento de la región proximal de las extremidades, un tronco con una longitud relativamente normal y una cabeza grande, con frente prominente y hundimiento pronunciado de la raíz nasal. Las anomalías esqueléticas no suelen asociarse a cambios en la longevidad, inteligencia o estado reproductivo.

El *enanismo tanatóforico* es la forma mortal de enanismo más frecuente y afecta a uno de cada 20.000 nacidos vivos aproximadamente. Está causado también por mutaciones con aumento de la función en FGFR3 diferentes de las de la acondroplasia.¹¹ Las personas afectadas tienen un acortamiento micromélico de las extremidades, abombamiento frontal, macrocefalia relativa, cavidad torácica pequeña y abdomen en campana. La cavidad torácica infradesarrollada provoca insuficiencia respiratoria, y estas personas mueren a menudo al nacer o poco después. Los cambios histológicos en el cartílago de crecimiento incluyen una menor proliferación de los condrocitos y formación inadecuada de columnas en la zona de proliferación.

El *aumento de la masa ósea* es una manifestación de diversas enfermedades. Algunas están causadas por mutaciones con aumento de la función en el gen que codifica LPR5, un receptor de la superficie celular esencial para la activación de la vía WNT/ β -catenina en los osteoblastos. Estas enfermedades, denominadas hiperostosis endósica, enfermedad de Van Buchem y osteopetrosis autosómica dominante tipo 1, se caracterizan por un aumento de la masa ósea, con engrosamiento cortical, dilatación y elongación mandibular, y aumento de densidad y de tamaño de la bóveda craneal. Algunas personas afectadas pueden presentar un rodete palatino.

Por el contrario, las mutaciones inactivadoras en LPR5 producen el *síndrome de pseudoglioma y osteoporosis*. En este trastorno, el esqueleto padece una osteoporosis pronunciada con fracturas por insuficiente formación de hueso.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A DEFECTOS EN LAS PROTEÍNAS ESTRUCTURALES EXTRACELULARES

La interacción entre los componentes orgánicos de la matriz ósea es compleja y objeto de intensa investigación científica. La importancia de las proteínas óseas estructurales queda reflejada en las enfermedades asociadas a metabolismo anómalo de los colágenos implicados

TABLA 26-2 Genética molecular de las enfermedades del esqueleto

Enfermedad humana	Mutación del gen	Molécula afectada	Fenotipo
DEFECTOS EN LOS FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN QUE PROVOCAN ANOMALÍAS EN LA CONDENSACIÓN MESENQUIMATOSA Y DIFERENCIACIÓN CELULAR RELACIONADA			
Simpolidactilia	<i>HOXD13</i>	Factor de transcripción	Dedo extra con fusión
Síndrome de Waardenburg	<i>PAX3</i>	Factor de transcripción	Pérdida auditiva, pigmentación anormal, anomalías craneofaciales
Síndrome de Gris	<i>GLI13</i>	Factor de transcripción	Simpolidactilia, anomalías craneofaciales
Displasia campomélica	<i>SOX9</i>	Factor de transcripción	Inversión sexual, desarrollo anormal del esqueleto
Oligodontia	<i>PAX9</i>	Factor de transcripción	Ausencia congénita de dientes
Síndrome uña-rótula	<i>LMX1B</i>	Factor de transcripción	Uñas hipoplásicas, rótula hipoplásica o aplásica, luxación de la cabeza radial, nefropatía progresiva
Síndrome Holt-Oram	<i>TBX5</i>	Factor de transcripción	Anomalías congénitas, anomalías de las extremidades superiores
Síndrome cubital-mamario	<i>TBX3</i>	Factor de transcripción	Hipoplasia o ausencia del cúbito, tercer a quinto dedos, mama y dientes, retraso puberal
Displasia cleidocraneal	<i>CBFA1</i>	Factor de transcripción	Clavículas anormales, huesos wormianos, diente supernumerario
DEFECTOS EN LAS PROTEÍNAS ESTRUCTURALES EXTRACELULARES			
Osteogenia imperfecta tipos I-V	<i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i>	Colágeno tipo 1	Fragilidad ósea, pérdida auditiva, esclerótica azul, dentinogenia imperfecta
Acondrogenia II	<i>COL2A1</i>	Colágeno tipo 2	Tronco corto, extremidades muy acortadas, cráneo relativamente grande, cara aplanada
Hipocondrogenia	<i>COL2A1</i>	Colágeno tipo 2	Tronco corto, extremidades acortadas, cráneo relativamente grande, cara aplanada
Síndrome de Stickler	<i>COL2A1</i>	Colágeno tipo 2	Miopía, desprendimiento de retina, hipoacusia, cara aplanada, artrosis prematura
Displasia epifisaria múltiple	<i>COL9A2</i>	Colágeno tipo 9	Talla normal o baja, epífisis pequeñas, artrosis prematura
Condrodisplasia metafisaria de Schmid	<i>COL10A1</i>	Colágeno tipo 10	Talla ligeramente baja, arqueamiento de las extremidades, coxa vara, ensanchamiento metafisario
DEFECTOS EN LAS HORMONAS Y EN LOS MECANISMOS DE TRANSDUCCIÓN DE LA SEÑAL CON PROLIFERACIÓN O MADURACIÓN ANORMAL DE CONDROCITOS Y OSTEÓBLASTOS			
Braquidactilia tipo C	<i>CDMP1</i>	Molécula de señalización	Metacarpianos y falanges acortadas
Condroplasia metafisaria de Jansen	<i>Receptor PTHrp</i>	Receptor	Miembros arqueados cortos, clinodactilia, anomalías faciales, hipercalcemia, hipofosfatemia
Acondroplasia	<i>FGFR3</i>	Receptor	Talla baja, acortamiento rizomélico de los miembros, abombamiento frontal, deficiencia mesofacial
Hipocondroplasia	<i>FGFR3</i>	Receptor	Talla desproporcionadamente baja, micromelia, macrocefalia relativa
Enanismo tanatóforico	<i>FGFR3</i>	Receptor	Acortamiento y arqueamiento pronunciado de los miembros, abombamiento frontal, puente nasal hundido
Síndrome de Crouzon	<i>FGFR2</i>	Receptor	Craneosinóstosis
Síndrome osteoporosis-seudoglioma	<i>LRP5</i>	Receptor	Pérdida de visión congénita o del lactante, fragilidad ósea

Modificado de Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Part I: Molecular insights into skeletal development—transcription factors and signaling pathways. *FASEB J* 11:125–132, 1997; Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Part II: Molecular insights into skeletal development—matrix components and their homeostasis. *FASEB J* 11: 227–233, 1997; Superti-Furga A et al.: Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. *Am J Med Genet* 106:262–293, 2001.

en la formación de hueso y de cartílago (tipos 1, 2, 9, 10 y 11). Sus manifestaciones clínicas son muy variables, desde una enfermedad mortal a una artrosis prematura.

Enfermedades del colágeno tipo 1 (osteogenia imperfecta)

La *osteogenia imperfecta* o *enfermedad de los huesos frágiles* es un trastorno diverso desde el punto de vista fenotípico causado por deficiencias en la síntesis de colágeno tipo 1. Es el trastorno hereditario más frecuente del tejido conjuntivo. Afecta principalmente al hueso, aunque también a otros tejidos con abundante colágeno tipo 1 (articulaciones, ojos, orejas, piel y dientes). La osteogenia imperfecta

se debe por lo general a mutaciones autosómicas dominantes (se han identificado más de 800) en los genes que codifican las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$ del colágeno.¹⁹ Muchas de estas mutaciones implican la sustitución de residuos de glicina en el dominio de triple hélice. La relación genotipo-fenotipo inherente a la osteogenia imperfecta está basada en la localización de la mutación dentro de la proteína. Las mutaciones que disminuyen la síntesis de colágeno cualitativamente normal están asociadas a anomalías esqueléticas leves. Los fenotipos más graves o mortales tienen cadenas polipeptídicas que no pueden formar una triple hélice. Recientemente, se ha comprobado que las mutaciones en los genes de la proteína asociada al cartílago (CRTAP) y del proteoglicano 1 enriquecido en leucina y prolina (LEPRE1) son responsables de tres raras variantes de la enfermedad.²⁰

TABLA 26-3 Subtipos de osteogenia imperfecta

Subtipo		Herencia	Defecto del colágeno	Signos clínicos principales
Ol tipo I	Compatible con supervivencia	Autosómica dominante	Descenso de síntesis de la cadena pro- α 1(1) Cadenas pro- α 1(1) o pro- α 2(1) anormales	Fracturas posnatales, escleróticas azules Talla normal Fragilidad ósea Dentinogenia imperfecta Hipoacusia Laxitud articular Escleróticas azules
Ol tipo II	Letal perinatal	La mayoría autosómica recesiva Algunas autosómica dominantes ¿Mutaciones nuevas?	Cadena pro- α 1(1) anormalmente corta Triple hélice inestable Pro- α 2(1) anormal o insuficiente	Muerte intrauterina o a los pocos días de nacer Deformidad ósea con fragilidad excesiva y múltiples fracturas Escleróticas azules
Ol tipo III	Progresiva, deformante	Autosómica dominante (75%) Autosómica recesiva (25%)	Estructura alterada de propéptidos de pro- α 2(1) Formación alterada de triple hélice	Compatible con la supervivencia Retraso de crecimiento Fracturas múltiples Cifoescoliosis progresiva Escleróticas azules al nacer que se vuelven blancas Hipoacusia Dentinogenia imperfecta
Ol tipo IV	Compatible con la supervivencia	Autosómica dominante	Cadena pro- α 2(1) Triple hélice inestable	Fracturas posnatales, escleróticas normales Fragilidad ósea moderada Talla baja Dentinogenia imperfecta ocasional

Ol, osteogenia imperfecta.

Existen cuatro subtipos clínicos principales de osteogenia imperfecta con gravedad muy distinta (tabla 26-3). La *variante tipo II* está en un extremo del espectro y siempre es mortal durante la gestación o en el período perinatal. Se caracteriza por una fragilidad ósea extrema con múltiples fracturas en la etapa intrauterina (fig. 26-6). Por el contrario, las personas con la *variante tipo I* tienen una esperanza de vida normal, aunque sufren fracturas en la infancia que disminuyen en frecuencia tras la pubertad. Otros hallazgos son las *escleróticas azules*, causadas por una disminución del contenido colágeno que provoca que la esclerótica sea translúcida y permita ver parcialmente la coroides subyacente; la *pérdida de audición*, relacionada con un defecto neurosensorio y con un impedimento de la conducción por anomalías en los huesos del oído medio e interno; y las *imperfecciones dentales* (dientes pequeños, deformes y azul-amarillo) por una deficiencia en la dentina. La *anomalía básica en todas las formas de osteogenia imperfecta es la deficiencia de hueso*, que constituye un tipo de osteoporosis con pronunciado adelgazamiento cortical y atenuación de las trabéculas.

Enfermedades asociadas a mutaciones del colágeno tipos 2, 9, 10 y 11

Los colágenos tipo 2, 9, 10 y 11 son importantes elementos estructurales del cartílago hialino. Aunque son infrecuentes, las mutaciones en los genes que los codifican producen un conjunto de trastornos que pueden ser mortales o compatibles con la vida, pero asociados a destrucción prematura de las articulaciones (v. tabla 26-2). En los trastornos graves, los condrocitos no secretan moléculas de colágeno de tipo 2 y la formación de hueso es insuficiente. En los trastornos más leves disminuye la síntesis de colágeno tipo 2 normal.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A DEFECTOS EN EL PLEGADO Y DEGRADACIÓN DE MACROMOLÉCULAS

Mucopolisacaridosis

Las mucopolisacaridosis, como ya hemos visto (v. capítulo 5), son un grupo de enfermedades por acumulación (tesaurismosis) causadas por deficiencias en las enzimas que degradan los sulfatos de dermatano, heparano y queratano. Las principales enzimas afectadas son hidrolasas ácidas. Las células mesenquimatosas, sobre todo los condrocitos, metabolizan normalmente mucopolisacáridos de la matriz extracelular, por lo que la formación de cartílago sufre una alteración considerable. Por consiguiente, muchas de las manifestaciones esqueléticas de las mucopolisacaridosis se deben a anomalías en el cartílago hialino, incluyendo el primordio de cartílago, cartílagos de crecimiento, cartílagos costales y superficies articulares. Por tanto, no sorprende que las personas afectadas tengan con frecuencia una talla baja y anomalías en la pared torácica, así como huesos malformados.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A DEFECTOS EN LAS VÍAS METABÓLICAS (ENZIMAS, CANALES IÓNICOS Y TRANSPORTADORES)

Osteopetrosis

La *osteopetrosis*, también denominada *enfermedad de los huesos de mármol* y *enfermedad de Albers-Schönberg*, se refiere a un grupo de enfermedades genéticas infrecuentes caracterizadas por resorción ósea reducida y esclerosis ósea simétrica difusa por formación o función anormal de los osteoclastos (fig. 26-7). El término



FIGURA 26-6 Radiografía de un feto con osteogenia imperfecta de tipo II letal. Obsérvense las numerosas fracturas de casi todos los huesos que provocan un acortamiento en acordeón de las extremidades.

osteopetrosis refleja la calidad similar a la piedra de los huesos. No obstante, los huesos son anormalmente frágiles y se fracturan con facilidad, como una barra de tiza. La osteopetrosis se clasifica en variantes según el tipo de herencia y los signos clínicos. Los dos grupos principales son las formas autosómica recesiva y autosómica dominante. La autosómica recesiva se divide a su vez en variante leve y grave. La variante autosómica recesiva grave y la autosómica dominante leve son las más frecuentes.

Patogenia. La mayoría de las mutaciones inherentes a la osteopetrosis interfieren con el proceso de acidificación de la laguna de resorción del osteoclasto necesario para disolver la hidroxiapatita cálcica del interior de la matriz. Los ejemplos destacados son los defectos autosómicos recesivos en el gen *CA2* que codifica la anhidrasa carbónica II.²¹ La anhidrasa carbónica II es necesaria para que los osteoclastos y las células tubulares renales generen protones a partir del dióxido de carbono y del agua. La ausencia de *CAII* impide al osteoclasto acidificar la laguna de resorción y disolver la hidroxiapatita, y también bloquea la acidificación de la orina por las células tubulares renales. En la forma autosómica recesiva grave de la enfermedad, una mutación en el gen *CLCN7* del canal de cloro interfiere con la función de la bomba de protones H^+ -ATPasa localizada en el borde ondulado del osteoclasto.²¹ Otra forma autosómica recesiva grave está causada por una mutación en el gen *TCIRG1*, que codifica un componente de la bomba de protones. Una variante

autosómica recesiva menos grave se debe a una mutación en el gen que codifica *RANKL*. No es sorprendente que estas personas tengan menos osteoclastos de lo normal. En animales, la osteopetrosis puede estar causada también por mutaciones en otros muchos genes, como *M-CSF*, *RANK* y *OPG*, que regulan la formación y la función del osteoclasto.²¹

Morfología. Los cambios morfológicos de la osteopetrosis se explican por una actividad deficiente del osteoclasto. Los huesos carecen de conducto medular y los extremos de los huesos largos son bulbosos (deformidad en matraz de Erlenmeyer) y deformes. Los agujeros neurales son pequeños y comprimen los nervios salientes. La esponjosa primaria, que en condiciones normales desaparece durante el crecimiento, persiste y ocupa la cavidad medular, por lo que no deja sitio para la médula hematopoyética e impide la formación de trabéculas maduras (fig. 26-8). El hueso depositado no sufre remodelado y tiende a presentar una estructura reticular. Al final, estas anomalías intrínsecas fragilizan el hueso y lo hacen vulnerable a la fractura. A nivel histológico, el número de osteoclastos puede ser normal, alto o bajo según el defecto genético subyacente.



FIGURA 26-7 Radiografía de la extremidad superior de un niño con osteopetrosis. Los huesos tienen esclerosis difusa y las metáfisis distales de cúbito y radio están poco formadas (deformidad en matraz de Erlenmeyer).

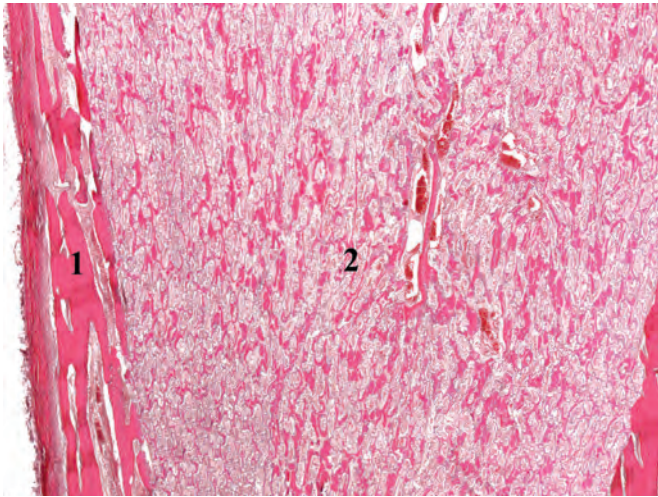


FIGURA 26-8 Corte de la diáfisis tibial proximal de un feto con osteopetrosis. Está presente la cortical (1), pero la cavidad medular (2) está ocupada por esponjosa primaria que sustituye a los elementos hematopoyéticos.

Características clínicas. La osteopetrosis maligna grave del lactante es autosómica recesiva y, por lo general, se manifiesta durante la gestación o poco después del parto. A menudo hay fracturas, anemia e hidrocefalia que provocan la muerte posparto. Los afectados que sobreviven hasta la etapa de la lactancia tienen defectos en los nervios craneales (atrofia óptica, sordera y parálisis facial) e infecciones repetidas –a menudo mortales– por la insuficiencia de la médula ósea extramedular, que, además, provoca hepatoesplenomegalia prominente. La forma autosómica dominante benigna puede pasar desapercibida hasta la adolescencia o la etapa adulta, cuando se descubre en radiografías realizadas por fracturas repetidas. Estas personas pueden padecer también anemia y déficits leves de los nervios craneales.

La osteopetrosis fue la primera enfermedad genética tratada con trasplante de médula ósea, porque los osteoclastos proceden de precursores monocíticos de la médula ósea. Las células progenitoras donantes producen osteoclastos con función normal, que revierten muchas de las anomalías óseas.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A UNA REDUCCIÓN DE LA MASA ÓSEA

Osteoporosis

La *osteoporosis* es una enfermedad caracterizada por huesos porosos y masa ósea reducida. Los cambios estructurales asociados predisponen a la fractura del hueso. El trastorno puede estar localizado en cierto hueso o región, como en la *osteoporosis por desuso de una extremidad*, o puede afectar a todo el esqueleto como manifestación de una *enfermedad ósea metabólica*. De hecho, la osteoporosis generalizada puede ser primaria o secundaria a un gran número de trastornos (tabla 26-4).

Cuando se emplea el término *osteoporosis de modo inespecífico*, suele referirse a las formas más frecuentes, *senil* y *posmenopáusica*, en las que la pérdida de masa ósea hace al esqueleto vulnerable a las fracturas. Se calcula que un millón de estadounidenses sufren una fractura relacionada con la osteoporosis cada año, con un coste superior a 14.000 millones de dólares. Es imprescindible una prevención y un tratamiento efectivo. La exposición siguiente está

relacionada en su mayoría con estas formas predominantes de osteoporosis.

Patogenia. La masa ósea máxima se alcanza al principio de la etapa adulta. Su magnitud está determinada principalmente por factores hereditarios, sobre todo polimorfismos en los genes que influyen en el metabolismo óseo (v. más adelante).²² La actividad física, la fuerza muscular, la dieta y el estado hormonal son también factores relevantes. Una vez alcanzada la masa ósea máxima, sobreviene un ligero déficit en la formación de hueso con cada ciclo de resorción y formación de cada unidad multicelular básica. Por tanto, la pérdida de masa ósea asociada a la edad, con una media de 0,7% anual, es un fenómeno biológico normal y previsible. Afecta a ambos sexos por igual y más a los blancos que a los negros. Las diferencias en la masa ósea máxima entre hombres y mujeres y entre las personas de blanca y negra explicarían en parte por qué ciertos grupos de población son propensos a padecer este trastorno.

Aunque queda mucho por saber, los descubrimientos sobre la biología molecular del hueso han generado nuevas e interesantes hipótesis sobre la patogenia de la osteoporosis (fig. 26-9):

- Los *cambios asociados a la edad* en las células y en la matriz óseas tienen un impacto considerable en el metabolismo óseo. Los osteoblastos de personas ancianas tienen una capacidad reducida de proliferación y biosíntesis en comparación con los osteoblastos

TABLA 26-4 Categorías de osteoporosis generalizada

PRIMARIA

Posmenopáusica
Senil
Idiopática

SECUNDARIA

Trastornos endocrinos

Hiperparatiroidismo
Hipertiroidismo
Hipotiroidismo
Hipogonadismo
Tumores hipofisarios
Diabetes tipo 1
Enfermedad de Addison

Neoplasia

Mieloma múltiple
Carcinomatosis

Digestiva

Malnutrición
Malabsorción
Insuficiencia hepática
Deficiencia de vitamina C, D

Medicamentos

Anticoagulantes
Quimioterapia
Corticoesteroides
Antiepilépticos
Alcohol

Otros

Osteogenia imperfecta
Inmovilización
Enfermedad pulmonar
Homocistinuria
Anemia

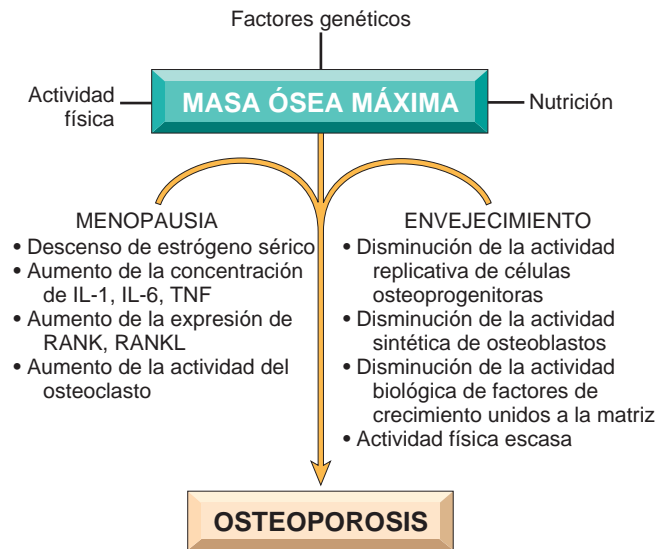


FIGURA 26-9 Fisiopatología de la osteoporosis posmenopáusica y senil (v. texto).

de personas más jóvenes.²³ Además, las proteínas unidas a la matriz extracelular (como factores de crecimiento que son mitógenos para las células osteoprogenitoras y estimulan la actividad sintética osteoblástica) pierden su potencia biológica con el tiempo. El resultado neto es una capacidad disminuida para formar hueso. Esta forma de osteoporosis denominada *osteoporosis senil* se clasifica como *variante con recambio bajo*.

- La *actividad física escasa* aumenta la tasa de pérdida ósea en animales de experimentación y en el ser humano, porque las fuerzas mecánicas estimulan el remodelado óseo normal. La pérdida ósea en una extremidad inmovilizada o paralizada, la reducción de la masa ósea en astronautas con un ambiente de gravedad cero durante períodos prolongados, y la mayor densidad ósea de los deportistas son ejemplos de la influencia de la actividad física en la prevención de la pérdida ósea. El tipo de ejercicio es importante, porque la magnitud de las fuerzas influye en la densidad ósea más que el número de ciclos de fuerza. Los ejercicios contra resistencia, como el entrenamiento con peso, son estímulos más eficaces para aumentar la masa ósea que las actividades de fondo físico, como correr, porque la contracción muscular es la fuente dominante de la fuerza esquelética. No hay duda de que la reducción de la actividad física asociada al envejecimiento contribuye a la osteoporosis senil.
- También son importantes los factores genéticos, como hemos visto. Se calcula que del 60 al 80% de la variación en la densidad ósea está determinada genéticamente. En estudios de asociación de genoma completo, los principales genes asociados son *RNKL*, *OPG* y *RANK*,²⁴ que codifican reguladores clave de los osteoclastos. También están asociados el locus del CPH (quizá como reflejo de los efectos de la inflamación en el metabolismo del calcio) y el gen del receptor de estrógeno (explicado más adelante). Algunos estudios han incluido también al receptor de la vitamina D y a *LRP5* como factores de riesgo.
- El estado nutricional de calcio del organismo es importante. Se ha observado que las mujeres adolescentes (no los varones) tienen tendencia a un consumo dietético de calcio insuficiente. Esta deficiencia de calcio ocurre durante un período de rápido crecimiento óseo y limita la masa ósea máxima definitiva. Por tanto, estas personas tienen más riesgo de sufrir osteoporosis. La defi-

ciencia de calcio, una concentración alta de PTH y una concentración baja de vitamina D pueden influir también en la aparición de osteoporosis senil.

- **Influencias hormonales.** En la década siguiente a la menopausia, la reducción anual de la masa ósea puede llegar al 2% del hueso cortical y al 9% del hueso esponjoso. Las mujeres pueden perder hasta el 35% del hueso cortical y el 50% del hueso esponjoso en los 30 a 40 años siguientes a la menopausia. Por eso, no sorprende que la mujer posmenopáusica sufra fracturas osteoporóticas con más frecuencia que los hombres de la misma edad. La osteoporosis posmenopáusica se caracteriza por una aceleración dependiente de hormonas de la pérdida ósea que sucede durante la década siguiente a la menopausia. La deficiencia de estrógenos es la causa principal de este fenómeno, y la reposición de estrógenos en la menopausia protege de la pérdida ósea. Los efectos de los estrógenos en la masa ósea están mediados por citocinas. Es probable que la reducción de la concentración de estrógenos aumente la secreción de citocinas inflamatorias por monocitos sanguíneos y células de la médula ósea. Estas citocinas estimulan la atracción y la actividad de los osteoclastos, al aumentar la concentración de RANKL y disminuir la expresión de OPG. Hay una actividad osteoblástica compensadora, aunque no al mismo ritmo, por lo que se produce una osteoporosis por *recambio alto*.

Morfología. La osteoporosis posmenopáusica y la senil afectan a todo el esqueleto (fig. 26-10), aunque con más intensidad a algunas regiones. En la osteoporosis posmenopáusica, el aumento de la actividad osteoclastica afecta principalmente a los huesos o regiones de los huesos con aumento del área de superficie, como el compartimento esponjoso de los cuerpos vertebrales. Las láminas esponjosas presentan perforaciones, se adelgazan y pierden sus interconexiones con aparición de microfracturas progresivas y, finalmente, colapso vertebral. En la osteoporosis senil la cortical se adelgaza por resorción subperióstica y endóstica, y los sistemas haversianos se ensanchan. En los casos avanzados, los sistemas haversianos son tan grandes que la cortical parece hueso esponjoso. El hueso restante tiene una composición normal.



FIGURA 26-10 Cuerpo vertebral osteoporótico (derecha) con pérdida de altura por fracturas por compresión comparado con un cuerpo vertebral normal. Obsérvese que la vértebra osteoporótica tiene una pérdida característica de las trabéculas horizontales y un engrosamiento de las trabéculas verticales.

Evolución clínica. Las manifestaciones clínicas de la osteoporosis dependen de los huesos afectados. Las fracturas vertebrales frecuentes en la columna torácica y lumbar producen dolor y, cuando son múltiples, pueden causar una pérdida de altura considerable y distintas deformidades, como lordosis lumbar y cifoescoliosis. Las complicaciones de las fracturas del cuello femoral, pelvis o vértebras, como la embolia pulmonar y la neumonía, son frecuentes y causan 40.000 a 50.000 muertes anuales.

La osteoporosis no puede detectarse con fiabilidad en las radiografías simples hasta que se ha perdido del 30 al 40% de la masa ósea y la concentración sérica de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina no es diagnóstica. Por estas razones, es difícil establecer un diagnóstico preciso de la osteoporosis, ya que permanece asintomática hasta que la fragilidad ósea está muy avanzada. Las mejores técnicas para determinar con precisión el grado de pérdida ósea, aparte de la biopsia, son las técnicas especializadas de imagen, como la absorciometría de rayos X de energía doble y la tomografía computarizada cuantitativa, que miden la densidad ósea.

La prevención y el tratamiento de la osteoporosis senil y posmenopáusica son el ejercicio, un consumo adecuado de calcio y vitamina D, y los fármacos, con más frecuencia bifosfonatos, que se unen al hueso e inhiben los osteoclastos.

ENFERMEDADES CAUSADAS POR DISFUNCIÓN DEL OSTEOCLASTO

Enfermedad de Paget (osteítis deformante)

Esta enfermedad ósea peculiar presenta tres fases: 1) *fase osteolítica inicial seguida de;* 2) *fase osteoclástica-osteoblástica mixta que acaba con predominio de actividad osteoblástica y evoluciona en última instancia a;* 3) *fase osteoesclerótica inactiva de desgaste* (fig. 26-11). El efecto neto es un *aumento de la masa ósea*. Sin embargo, el hueso neoformado está desordenado y es estructuralmente precario.

La enfermedad de Paget comienza habitualmente al final de la etapa adulta (media de edad al diagnóstico: 70 años) y a partir de entonces aumenta su incidencia. Un aspecto intrigante es la elevada variabilidad de la prevalencia, tanto en países concretos como a escala mundial. La enfermedad de Paget es relativamente frecuente en blancos en el Reino Unido, Francia, Austria, regiones de Alemania, Australia, Nueva Zelanda y EE. UU. Por el contrario, la enfermedad de Paget es infrecuente en las poblaciones nativas de Escandinavia, China, Japón y África. Es difícil determinar la incidencia exacta, porque muchas personas afectadas son asintomáticas. Se calcula que el 1% de la población estadounidense mayor de 40 años está afectada y la prevalencia en Inglaterra es del 2,5% en hombres y del 1,6% en mujeres de 55 años o más. Estudios recientes muestran que en los últimos 25-30 años han disminuido los casos nuevos, así como su gravedad clínica.

Patogenia. La causa de la enfermedad de Paget sigue siendo desconocida, y la evidencia actual hace sospechar factores ambientales y genéticos. El riesgo de padecer la enfermedad es aproximadamente siete veces mayor en familiares de primer grado que en personas sanas,²⁵ y entre el 15 y el 40% de las personas con enfermedad de Paget tienen un antecedente familiar, lo que refleja una herencia autosómica recesiva. Las mutaciones en el gen *SQSTM1* están presentes en el 40 al 50% de los casos de enfermedad de Paget familiar y en el 5 al 10% de los pacientes sin antecedentes familiares. Las mutaciones *SQSTM1* aumentan la actividad de NF- κ B mediante

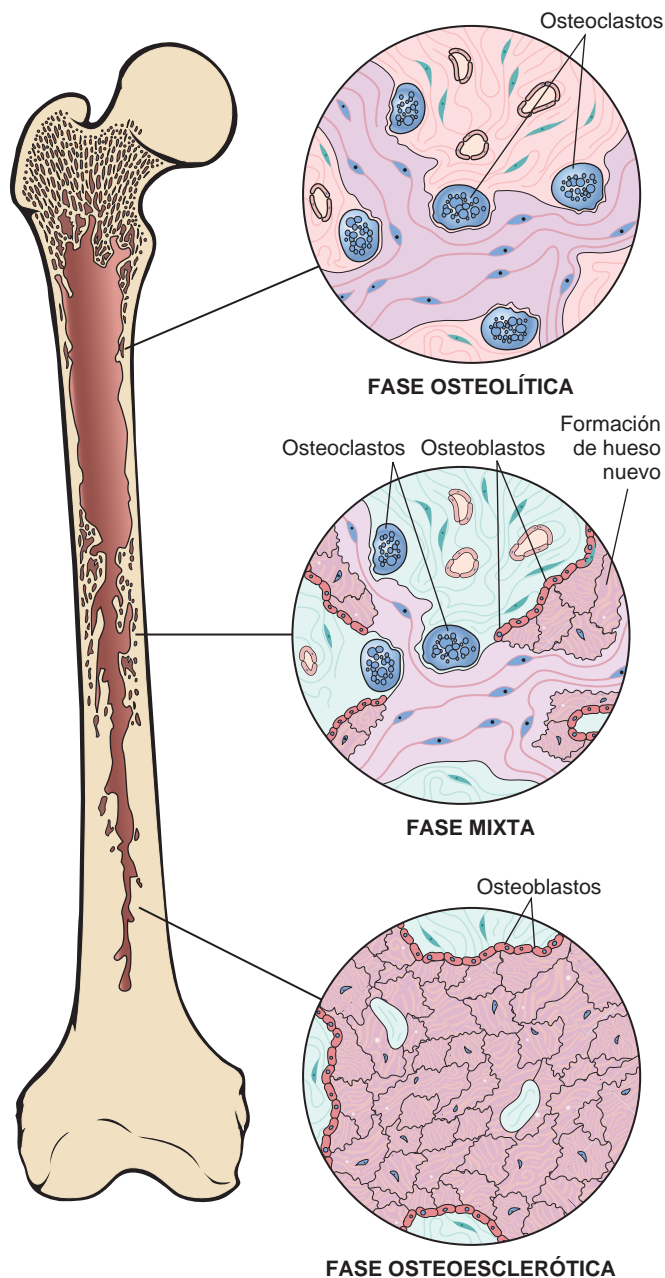


FIGURA 26-11 Representación diagramática de la enfermedad de Paget ósea que muestra las tres fases en la evolución de la enfermedad.

señalización RANK, con aumento de la actividad del osteoclasto y aumento de la propensión a la enfermedad. Las mutaciones en *RANKL* y en *RANK/OPG* están presentes también en enfermedades genéticas con cierta similitud fenotípica con la enfermedad de Paget, como la osteólisis expansiva familiar, hiperfosfatasa esquelética expansiva, enfermedad de Paget prematura, enfermedad de Paget juvenil y el síndrome hereditario de miopatía con cuerpos de inclusión y demencia frontotemporal.

Cuando Sir James Paget describió por primera vez esta enfermedad en 1876, atribuyó los cambios esqueléticos a un proceso inflamatorio, de ahí el término *osteítis deformante*. El soporte de esta idea durante años ha estado centrado en un posible papel de la infección por paramixovirus, aunque esta hipótesis no ha quedado demostrada.

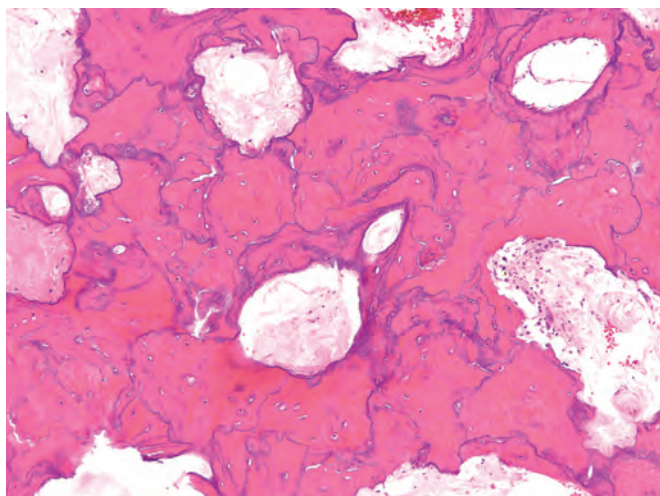


FIGURA 26-12 Patrón en mosaico del hueso laminar patognomónico de la enfermedad de Paget.

Morfología. La enfermedad de Paget es un proceso local con notable variabilidad histológica con el tiempo y entre distintas localizaciones. El signo distintivo es el **patrón en mosaico** del hueso laminar. Este patrón, similar a un rompecabezas, se debe a líneas de adhesión prominentes que ensamblan las unidades de hueso laminar dispuestas al azar (fig. 26-12). En la fase lítica inicial, hay ondas de actividad osteoclástica y numerosas lagunas de resorción. Los osteoclastos son anormalmente grandes y tienen muchos más de los 10-12 núcleos normales, en ocasiones hasta 100. Los osteoclastos persisten en la fase mixta, aunque muchas de las superficies óseas están revestidas por osteoblastos prominentes. La médula ósea adyacente a la superficie formadora de hueso es sustituida por tejido conjuntivo laxo, que contiene células osteoprogenitoras y numerosos vasos sanguíneos que transportan nutrientes y catabolitos a y desde estas zonas metabólicamente activas. El hueso neoformado puede ser reticular o laminar, aunque, finalmente, todo él es remodelado hacia hueso laminar. A medida que el patrón en mosaico se extiende y la actividad celular decrece, el tejido fibrovascular perióseo retrocede y es sustituido por médula ósea normal. Al final, el hueso se convierte en una caricatura de sí mismo: más grande de lo normal y formado por trabéculas y hueso cortical con engrosamiento tosco, pero blandos y porosos sin estabilidad estructural. Estos cambios aumentan la vulnerabilidad del hueso a la deformación bajo presión, por lo que se fractura con facilidad.

Evolución clínica. Los hallazgos clínicos son muy variables y dependen de la extensión y localización de la enfermedad. La mayoría de los casos son leves y se descubren como hallazgo radiológico casual. La enfermedad de Paget es monostótica en un 15% de los casos aproximadamente, y poliostótica en el resto. Se afecta el esqueleto axial o la porción proximal del fémur hasta en el 80% de los pacientes. A pesar de que ningún hueso está exento, es inusual que afecte a las costillas, peroné y huesos pequeños de manos y pies.

Es frecuente el *dolor* localizado en el hueso afectado. Está causado por microfracturas o por proliferación ósea que comprime las raíces

nerviosas raquídeas y craneales. El aumento de tamaño del esqueleto craneofacial puede producir una *leontiasis ósea* y un cráneo tan pesado que resulta difícil mantener erguida la cabeza. El hueso pagético debilitado puede provocar invaginación de la base del cráneo (*platibasia*) y compresión de las estructuras de la fosa posterior. El soporte de peso produce arqueamiento anterior de los fémures y tibias, y distorsiona las cabezas femorales con aparición de *artrosis secundaria avanzada*. Las fracturas en *barra de tiza* son otra complicación frecuente y, por lo general, afectan a los huesos largos de las extremidades inferiores. Las fracturas por compresión de la columna vertebral provocan lesión medular espinal y cifosis. La hipervascularización del hueso pagético calienta la piel que lo cubre, y en la enfermedad poliostótica extensa el aumento del flujo sanguíneo actúa como una fistula arteriovenosa, que causa una insuficiencia cardíaca de alto gasto o una reagudización de una cardiopatía subyacente.

En el hueso pagético son frecuentes diversos tumores y lesiones pseudotumorales. Las lesiones benignas son tumor de células gigantes, granuloma reparativo de células gigantes y masas extraóseas de hematopoyesis. La complicación más temida es el sarcoma, que afecta al 0,7-0,9% de las personas con enfermedad de Paget y al 5-10% de las personas con la variante poliostótica extensa. Suelen ser osteosarcomas o fibrosarcomas, y se originan sobre lesiones de Paget en huesos largos, pelvis, cráneo y columna.

El diagnóstico se basa a menudo en hallazgos radiológicos. El hueso pagético está, por lo general, aumentado de tamaño con corticales y hueso trabecular toscos y gruesos (fig. 26-13). La enfermedad activa tiene un frente de avance lítico en forma de cuña que



FIGURA 26-13 Enfermedad de Paget avanzada. La tibia está arqueada y la porción afectada está aumentada de tamaño, esclerosa y con engrosamiento irregular del hueso cortical y esponjoso.

puede avanzar a lo largo del hueso a una velocidad de 1 cm anual.²⁶ Muchas personas afectadas tienen una fosfatasa alcalina sérica alta y un aumento de la excreción urinaria de hidroxiprolina.

En ausencia de transformación maligna, la enfermedad de Paget no suele ser grave ni potencialmente mortal. La mayoría de los afectados tienen síntomas leves, que desaparecen pronto con calcitonina y bifosfonatos.

ENFERMEDADES ASOCIADAS A UNA HOMEOSTASIS MINERAL ANORMAL

Raquitismo y osteomalacia

El raquitismo y la osteomalacia son trastornos caracterizados por un defecto en la mineralización de la matriz relacionado más a menudo con la ausencia de vitamina D o alguna alteración en su metabolismo. El término *raquitismo* se refiere a la enfermedad en los niños, en los que un crecimiento óseo alterado produce deformidades óseas características. En el adulto, el trastorno se denomina *osteomalacia*, porque el hueso que se forma durante el proceso de remodelado tiene una mineralización inadecuada. Esto provoca osteopenia y predisposición a las fracturas por insuficiencia. Tanto el raquitismo como la osteomalacia se exponen en el capítulo 9.

Hiperparatiroidismo

El hiperparatiroidismo se clasifica en primario y secundario, como se explica en el capítulo 24. El hiperparatiroidismo primario se debe a una hiperplasia autónoma o un tumor, habitualmente un adenoma, de la glándula paratiroides, mientras que el hiperparatiroidismo secundario está causado habitualmente por estados prolongados de hipocalcemia con hipersecreción compensadora de PTH. Según cual sea la causa, el aumento de la concentración de PTH es detectado por receptores en los osteoblastos que a continuación liberan factores que estimulan la actividad del osteoclasto. Así, mediante una cadena de señales, las manifestaciones óseas del hiperparatiroidismo están causadas por una resorción ósea osteoclástica prolongada. Conviene destacar los siguientes puntos:

- De modo similar a toda enfermedad ósea metabólica, en el hiperparatiroidismo está afectado todo el esqueleto, a pesar de que unas regiones están más afectadas que otras.
- Los cambios anatómicos del hiperparatiroidismo avanzado denominado *osteítis fibrosa quística* son infrecuentes en la actualidad, porque el hiperparatiroidismo se diagnostica y trata, por lo general, en una etapa asintomática temprana tras ser detectado mediante análisis de sangre rutinarios.
- El hiperparatiroidismo secundario no suele ser tan intenso ni tan prolongado como el primario, por lo que las anomalías esqueléticas tienden a ser más leves.

Morfología. Por causas desconocidas, el aumento de la actividad osteoclástica en el hiperparatiroidismo afecta más al hueso subcortical (superficies subperióstica, de las osteonas y endóstica) que al hueso esponjoso. La resorción subperióstica produce corticales adelgazadas y pérdida de la lámina dura alrededor de los dientes. Las radiografías revelan un patrón de radiotransparencia, que es virtualmente diagnóstico

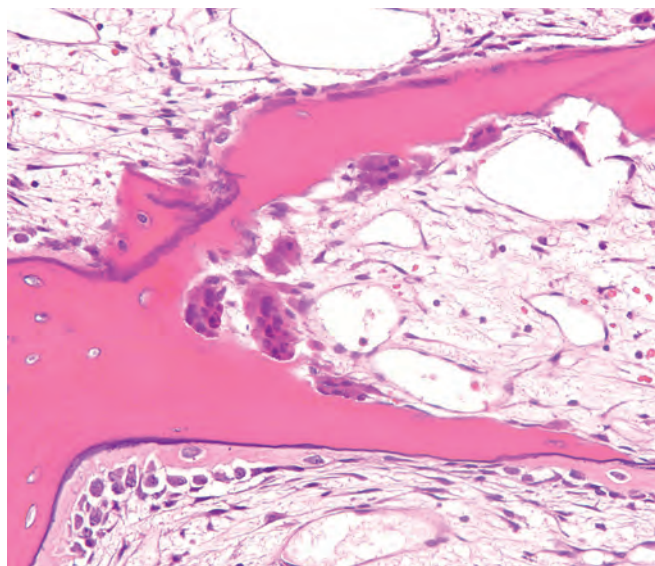


FIGURA 26-14 Hiperparatiroidismo con osteoclastos perforando hacia el centro de la trabécula (osteítis disecante).

de hiperparatiroidismo. En el hueso esponjoso, los osteoclastos crean un túnel y una separación en la zona central de las trabéculas con aspecto de vía férrea, produciendo lo que se denomina **osteítis disecante** (fig. 26-14). El hallazgo radiológico correspondiente es una reducción de la densidad ósea u osteopenia. No es sorprendente que la actividad osteoblástica esté aumentada también en el hiperparatiroidismo, porque la resorción y la formación de hueso son procesos acoplados. Los espacios de la médula ósea alrededor de las superficies afectadas son sustituidos por tejido fibrovascular.

La pérdida ósea predispone a las microfracturas y hemorragias secundarias, que provocan la llegada de macrófagos y una penetración de tejido fibroso reparador, creando una masa de tejido reparativo denominada **tumor pardo** (fig. 26-15). El color marrón es consecuencia de la vascularización, hemorragia y depósito de hemosiderina, y no es infrecuente que las lesiones sufran degeneración quística. La combinación de aumento de la actividad celular ósea, fibrosis peritrabecular y tumores pardos quísticos es el rasgo distintivo del hiperparatiroidismo avanzado y se denomina **osteítis fibrosa quística (enfermedad ósea de von Recklinghausen)**.

La disminución de la masa ósea predispone a fracturas y deformidades causadas por el soporte de peso, y a dolor y disfunción articular cuando se alteran las líneas normales de soporte de peso. El control del hiperparatiroidismo permite la reversión considerable o incluso la desaparición completa de los cambios óseos.

Osteodistrofia renal

El término *osteodistrofia renal* se emplea para describir en conjunto todos los cambios esqueléticos de la insuficiencia renal crónica, como: 1) aumento de la resorción ósea osteoclástica análoga a la osteítis fibrosa quística; 2) retraso de la mineralización



FIGURA 26-15 Costilla extirpada que contiene un tumor pardo expansivo adyacente al cartílago costal.

de la matriz (osteomalacia); 3) osteoesclerosis; 4) retraso de crecimiento, y 5) osteoporosis. Dado que los avances en la tecnología médica han prolongado la vida de las personas con nefropatía, su impacto en la homeostasis ósea ha asumido mayor importancia clínica.

Los distintos cambios óseos histológicos en personas con insuficiencia renal crónica pueden dividirse en tres tipos principales de trastornos.²⁷ La *osteodistrofia por recambio alto* se caracteriza por aumento de la resorción y formación de hueso, con predominio de la primera. Por el contrario, la *enfermedad con recambio bajo* o *aplásica* se manifiesta por un hueso adinámico (escasa actividad osteoclástica y osteoblástica) y, con menos frecuencia, por osteomalacia. Muchos pacientes afectados presentan el tercer tipo, que es una forma mixta.

Patogenia. La patogenia de las distintas lesiones esqueléticas puede resumirse como sigue:

- La insuficiencia renal crónica provoca *retención de fosfato* e hiperfosfatemia.
- A su vez, la hiperfosfatemia induce *hiperparatiroidismo secundario*, porque el fosfato regula de modo directo la secreción de PTH.
- Al disminuir la concentración de vitamina D (1,25-dihidroxitamina D₃; 1,25-(OH)₂D₃) se produce una hipocalcemia por una reducción en la conversión del metabolito de la vitamina D 25-(OH)D₃ por el riñón dañado, inhibición de la hidroxilasa renal implicada en la conversión de 25-(OH)D₃ en metabolito más activo 1,25-(OH)₂D₃ por la elevada concentración de fosfato, y una absorción intestinal reducida de calcio por una concentración baja de 1,25-(OH)₂D₃.
- La secreción de PTH aumenta de modo considerable la concentración sérica de calcio. La 1,25-(OH)₂D₃ suprime la expresión del gen *PTH* y la secreción. En la insuficiencia renal existe un descenso de la unión de 1,25-(OH)₂D₃ a las células paratifoideas, así como menor degradación y excreción de PTH por alteración de la función renal.
- El *hiperparatiroidismo secundario* aumenta la actividad osteoclástica.
- La *acidosis metabólica* asociada a la insuficiencia renal estimula la resorción ósea y la liberación de hidroxapatita cálcica a partir de la matriz.
- Otros factores importantes en la génesis de la osteodistrofia renal adinámica son diabetes mellitus, consumo dietético elevado de calcio, edad avanzada y acumulación de hierro en el hueso y depósito de aluminio en la zona de mineralización.

En concreto, el *depósito de aluminio* ha recibido mucha atención en el pasado por su origen iatrogénico. El aluminio procede de las soluciones de diálisis preparadas con agua con alto contenido de aluminio y por los antiácidos con aluminio usados como quelantes de fosfato. El aluminio interfiere con el depósito de hidroxapatita cálcica y, por tanto, provoca osteomalacia. El aluminio no sólo es tóxico para el hueso, sino que también puede estar implicado en la encefalopatía asociada a diálisis y en la anemia microcítica en personas con insuficiencia renal crónica.

- Una complicación relacionada con la hemodiálisis es la acumulación de *amiloide* en el hueso y en las estructuras periarticulares. El amiloide se forma a partir de la β_2 -microglobulina, que está presente en una concentración sérica alta en las personas que precisan hemodiálisis a largo plazo (v. capítulo 6).

Fracturas

Las fracturas traumáticas o no traumáticas son uno de los trastornos principales del hueso. Se clasifican como *completas* o *incompletas*, *cerradas* (*simples*) cuando no hay lesión en la piel, *abiertas* cuando el foco de fractura comunica con el exterior del cuerpo, *conminutas* cuando existen muchos fragmentos o *desplazadas* cuando los extremos fracturados no están alineados. Si la fractura afecta a un hueso ya alterado por una enfermedad, se denomina *fractura patológica*. Una *fractura de estrés* es una fractura que aparece lentamente tras un período de aumento de la actividad física en el que el hueso es sometido a nuevas fuerzas repetitivas, como durante el entrenamiento deportivo o en las marchas prolongadas.

El hueso es único en su capacidad de autorreparación. Puede reconstruirse por completo mediante procesos reactivos que normalmente tienen lugar durante la embriogénesis. Este proceso implica una expresión regulada de multitud de genes y puede dividirse en etapas solapadas con características moleculares, bioquímicas, histológicas y biomecánicas particulares descritas a continuación.

- Inmediatamente después de la fractura, la rotura de los vasos sanguíneos produce un hematoma que ocupa el foco de fractura y rodea la zona de lesión ósea. La sangre coagulada crea una malla de fibrina que ayuda a sellar el foco de fractura y al mismo tiempo crea un entramado para la entrada de células inflamatorias y penetración de fibroblastos y vasos sanguíneos nuevos. Al mismo tiempo, las plaquetas desgranuladas y las células inflamatorias migratorias liberan PDGF, TGF- β , FGF e interleucinas que activan las células osteoprogenitoras del periostio, cavidad medular y partes blandas circundantes, y estimulan la actividad osteoclástica y osteoblástica.²⁸ Así, al final de la primera semana, el hematoma está en fase de organización, el tejido adyacente está siendo regulado para la futura producción de matriz y los extremos fracturados están siendo remodelados. Este tejido fusiforme y predominantemente no calcificado, denominado *callo de partes blandas* o *procallo*, proporciona cierto anclaje entre los extremos fracturados del hueso, aunque carece de resistencia estructural para soportar peso.
- Más adelante, las células osteoprogenitoras activadas depositan trabéculas subperiósticas de hueso reticular orientadas en perpendicular al eje cortical y dentro de la cavidad medular.

En algunos casos, las células mesenquimatosas activadas en las partes blandas y hueso que rodean el foco de fractura también se diferencian en condroblastos que forman fibrocartilago y cartilago hialino. En una fractura simple, el tejido de reparación alcanza su máximo diámetro al final de la segunda o tercera semana, lo que ayuda a estabilizar el foco de fractura. El cartilago nuevo formado en el foco de fractura sufre osificación endcondral, igual que sucede normalmente en el cartilago de crecimiento, formando una red ósea que conecta las trabéculas reactivas depositadas en otras zonas de la cavidad medular y bajo el periostio. De este modo, los extremos fracturados quedan unidos por un *callo óseo* que, conforme se mineraliza, aumenta su resistencia y rigidez, hasta el punto de que es posible soportar peso (fig. 26-16).

- En las etapas iniciales de formación del callo, se produce un exceso de tejido fibroso, cartilago y hueso. Si los huesos no están alineados perfectamente, el volumen del callo es mayor en la porción cóncava del foco de fractura. Cuando el callo madura y es sometido a fuerzas de carga, las porciones que no soportan estas fuerzas son resorbidas y de este modo disminuye el tamaño del callo, hasta restablecer el tamaño y la forma del hueso fracturado. También se recupera la cavidad medular y después es imposible detectar el foco previo de lesión.

La secuencia de fenómenos en la curación de una fractura puede impedirse o incluso bloquearse con facilidad. Por ejemplo, las fracturas desplazadas y conminutas producen casi siempre cierta deformidad, y una inmovilización inadecuada permite un movimiento constante en el foco de fractura, por lo que no se forman los elementos normales del callo y se produce un retraso o falta de consolidación. Si la ausencia de consolidación permite mucho movimiento en el foco de fractura, la porción central del callo sufre degeneración quística y la superficie luminal puede

quedar cubierta por células de tipo sinovial, dando lugar a una articulación falsa o *seudoartrosis*. Un obstáculo considerable para la curación es la *infección* del foco de fractura, más frecuente en las fracturas conminutas y abiertas. Es necesario erradicar la infección para conseguir la consolidación.

Por lo general, en los niños y en los adultos jóvenes, en los que se producen la mayoría de las fracturas no complicadas, la reparación casi perfecta es la norma. En personas de más edad, en las que las fracturas suelen estar asociadas a otros trastornos (p. ej., osteoporosis y osteomalacia), la reparación es más imperfecta y puede precisar inmovilización mecánica (p. ej., colocación de clavos estabilizadores).

Osteonecrosis (necrosis avascular)

El infarto del hueso y de la médula ósea es un suceso relativamente frecuente que puede tener lugar en la cavidad medular de la metáfisis o diáfisis y en la región subcondral de la epífisis. En todas las formas de necrosis ósea, hay isquemia, que puede estar relacionada con distintas enfermedades que aumentan la predisposición (tabla 26-5) o ser un suceso idiopático aislado. Aparte de la fractura, la mayoría de los casos de necrosis ósea son idiopáticos o están relacionados con la administración de corticoide.

Morfología. Los infartos medulares son localizados y afectan al hueso esponjoso y a la médula ósea. La cortical no suele estar afectada, dado su flujo sanguíneo colateral. En los infartos subcondrales, la necrosis afecta a un segmento triangular o en forma de cuña con la lámina ósea subcondral en la base. El cartilago articular supraadyacente permanece viable, porque se nutre del líquido sinovial. El hueso muerto,

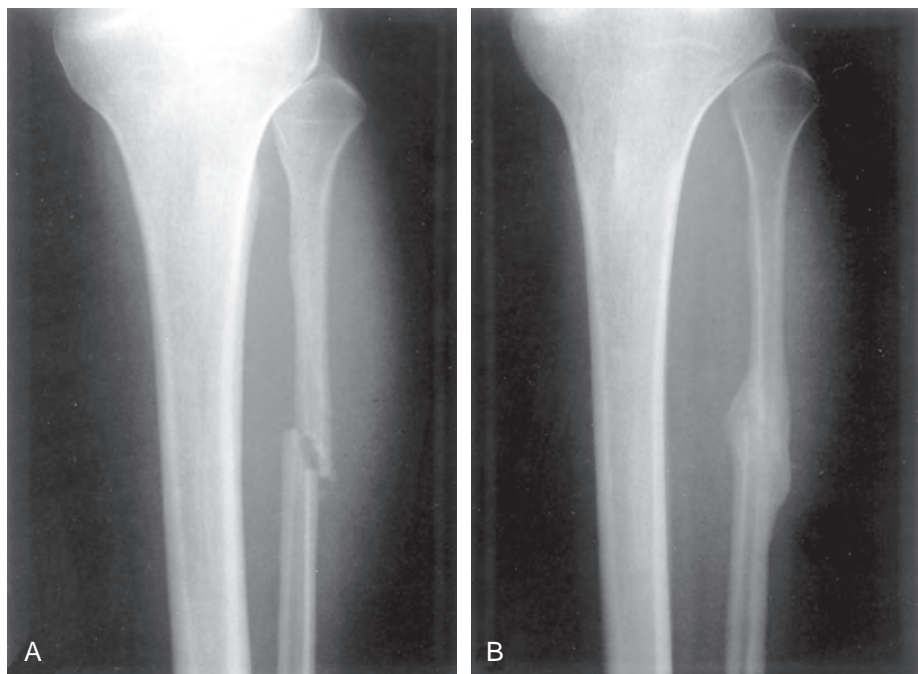


FIGURA 26-16 A. Fractura reciente del peroné. B. Callo abundante 6 semanas después. (Por cortesía de la Dra. Barbara Weissman, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)

TABLA 26-5 Trastornos asociados a osteonecrosis

Traumatismo
Tratamiento con corticoesteroides
Infección
Disbarismo (p. ej., «aeroembolia»)
Radioterapia
Enfermedades del tejido conjuntivo
Embarazo
Enfermedad de Gaucher
Drepanocitosis y otras anemias
Alcoholismo
Pancreatitis crónica
Tumores
Trastornos epifisarios

reconocible por sus lagunas vacías, está rodeado de adipocitos necróticos que se rompen con frecuencia y liberan sus ácidos grasos, que se unen al calcio y forman jabones insolubles de calcio que pueden permanecer de por vida. En el proceso de reparación, los osteoclastos resorben las trabéculas necróticas. Sin embargo, las que quedan actúan como estructura para el depósito de hueso nuevo, en un proceso denominado **sustitución por arrastre**. En los infartos subcondrales, el ritmo de esta sustitución es demasiado lento para ser eficaz, por lo que al final se produce un colapso del hueso esponjoso necrótico y distorsión, fractura e incluso desprendimiento del cartílago articular (fig. 26-17).

Evolución clínica. Los síntomas dependen de la localización y extensión del infarto. Por lo general, los infartos subcondrales producen dolor crónico, que al principio se asocia sólo a la actividad, pero después se hace poco a poco más constante cuando aparecen los cambios secundarios. Por el contrario, los infartos medulares son asintomáticos, excepto los grandes de la enfermedad de Gaucher, disbarismo y drepanocitosis. Los infartos medulares suelen permanecer estables con el tiempo. Sin embargo, los infartos subcondrales se colapsan a menudo y pueden predisponer a la artrosis secundaria avanzada. Más del 10% de las 500.000 artroplastias realizadas al año en EE. UU. se deben a complicaciones de la osteonecrosis.

Infecciones: osteomielitis

Osteomielitis significa inflamación del hueso y la médula ósea, aunque el uso habitual del término implica infección casi siempre. La osteomielitis puede ser una complicación de cualquier infección sistémica, aunque a menudo se manifiesta como un foco solitario primario. Cualquier microorganismo, como virus, parásitos, hongos o bacterias, puede causar osteomielitis, aunque las más frecuentes son las infecciones causadas por bacterias piógenas y por micobacterias. En la actualidad, el diagnóstico y el tratamiento de la osteomielitis en EE. UU. es difícil, debido a

las infecciones exóticas en inmigrantes procedentes de países subdesarrollados y a las infecciones oportunistas en personas inmunodeprimidas.

OSTEOMIELITIS PIÓGENA

La osteomielitis piógena está causada casi siempre por bacterias. Los microorganismos pueden alcanzar el hueso por: 1) diseminación hematógena; 2) extensión desde una zona contigua, y 3) implantación directa. En niños sanos, la mayoría de los casos de osteomielitis son de origen hematógeno y afectan a huesos largos.³⁰ La bacteriemia iniciadora puede originarse en lesiones mucosas aparentemente banales, como las que aparecen al defecar o al masificar con fuerza alimentos duros, o de infecciones leves de la piel. No obstante, en los adultos, la osteomielitis es con más frecuencia una complicación de fracturas abiertas, intervenciones quirúrgicas e infecciones del pie en diabéticos.³¹

Staphylococcus aureus es responsable del 80 al 90% de las osteomielitis piógenas en las que se identifica una bacteria. Estas bacterias expresan receptores para componentes de la matriz ósea, como el colágeno, lo que facilita su adherencia al tejido óseo. Las osteomielitis por *Escherichia coli*, *Pseudomonas* y *Klebsiella* son más frecuentes en personas con infecciones de las vías urinarias o adictas a drogas por vía parenteral. Las osteomielitis bacterianas mixtas se deben a propagación directa o a inoculación durante la cirugía o por fracturas abiertas. En el período neonatal, son frecuentes las infecciones por *Haemophilus influenzae* y por estreptococos del grupo B, y las personas con anemia drepanocítica son propensas a la infección por *Salmonella*. No se identifican microorganismos en aproximadamente el 50% de los casos.

La localización de la infección dentro de un hueso depende de la vascularización ósea, que varía con la edad. En el neonato, los vasos metafisarios atraviesan el cartílago de crecimiento, por lo que es frecuente la infección de la metafisis, epífisis o ambas. En los niños, es típica la afectación de la metafisis. Tras el cierre del

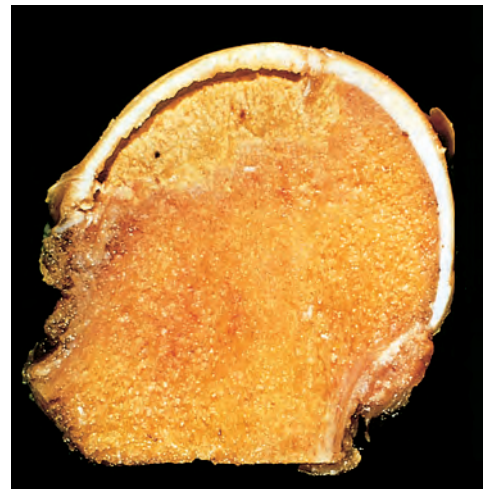


FIGURA 26-17 Cabeza femoral con una zona de osteonecrosis subcondral en forma de cuña de color amarillo pálido. El espacio entre el cartílago articular suprayacente y el hueso está causado por fracturas por compresión trabeculares sin reparación.

cartilago de crecimiento, los vasos metafisarios se reúnen con los epifisarios y crean una vía para que las bacterias alcancen la epífisis y la región subcondral en el adulto.

Morfología. Los cambios morfológicos en la osteomielitis dependen de la fase (aguda, subaguda o crónica) y localización de la infección. Una vez en el hueso, las bacterias proliferan y provocan una reacción inflamatoria aguda. El hueso atrapado sufre necrosis en las primeras 48 h, y las bacterias y la inflamación se propagan por el interior de la diáfisis del hueso y pueden filtrarse a través de los sistemas haversianos para alcanzar el periostio. En los niños, el periostio tiene una inserción laxa en la cortical. Pueden formarse abscesos **subperiósticos** considerables, que pueden avanzar bastante distancia a lo largo de la superficie del hueso. El levantamiento del periostio empeora todavía más el aporte de sangre a la región afectada y tanto la lesión supurativa como la isquémica pueden causar necrosis ósea segmentaria. La pieza de hueso muerto se denomina **sequestro**. La rotura del periostio conduce a un absceso de partes blandas, seguido de una **fístula**. En ocasiones, el sequestro se fragmenta y forma cuerpos libres, que salen por la fístula.

En lactantes, y con menos frecuencia en adultos, la infección epifisaria se propaga a través de la superficie articular o de las inserciones capsulares o tenoligamentosas al interior de la cavidad articular, y provoca una artritis séptica o supurativa que puede destruir el cartilago articular y causar una discapacidad permanente. El proceso es análogo en las vértebras en las que la infección destruye el platillo vertebral de cartilago hialino y el disco intervertebral, y se propaga a vértebras adyacentes.

Después de la primera semana, aumenta el número de células inflamatorias crónicas, y la liberación de citocinas por estas células estimula la resorción ósea osteoclástica, la penetración de tejido fibroso y el depósito de hueso reactivo en la periferia. Cuando el hueso nuevo depositado forma un manguito de tejido vivo alrededor del segmento de hueso infectado desvitalizado, se denomina **involucro** (fig. 26-18). Algunas variantes morfológicas de osteomielitis tienen epónimos: el **absceso de Brodie** es un pequeño absceso intraóseo que afecta a menudo a la cortical y tiene una cubierta de hueso reactivo; la **osteomielitis esclerosante de Garré** afecta por lo general a la mandíbula, y se asocia a abundante formación de hueso nuevo, que oculta gran parte de la estructura ósea subyacente.

Evolución clínica. La osteomielitis hematógena puede manifestarse clínicamente como una enfermedad sistémica aguda con malestar, fiebre, escalofríos, leucocitosis y dolor punzante moderado a intenso en la región afectada. El cuadro puede ser menos florido sólo con fiebre idiopática, sobre todo en lactantes, o sólo con dolor localizado en ausencia de fiebre en el adulto. El diagnóstico puede sospecharse con bastante fiabilidad en presencia de un foco lítico de destrucción ósea rodeado de una zona de esclerosis en las radiografías. En muchos pacientes sin tratamiento, los hemocultivos son positivos, pero en la mayoría son nece-



FIGURA 26-18 Fémur extirpado a una persona con osteomielitis con secreción. La fístula en la cubierta subperióstica de hueso nuevo viable (involucro) permite ver la cortical necrótica nativa interna (sequestro).

sarios la biopsia y los cultivos del hueso para identificar el patógeno. La combinación de antibióticos y cirugía suele ser curativa. En el 5 al 25% de los pacientes, la osteomielitis aguda persiste como infección crónica. Esto es más probable si se retrasa el diagnóstico, se emplea un tratamiento antibiótico o un desbridamiento quirúrgico inadecuados, y si existe inmunodepresión. Las reagudizaciones pueden marcar la evolución clínica de la infección crónica y suelen ser espontáneas, sin causa aparente, y aparecen después de años de inactividad. Otras complicaciones de la osteomielitis crónica son la fractura patológica, amiloidosis secundaria, endocarditis, septicemia, carcinoma epidermoide en el trayecto fistuloso y, de modo excepcional, sarcoma en el hueso infectado.

OSTEOMIELITIS TUBERCULOSA

En los países industrializados se está produciendo un rebrote de tuberculosis atribuido al flujo de inmigrantes desde países en los que la tuberculosis es endémica y al mayor número de personas inmunodeprimidas (v. capítulo 8). En los países industrializados, las personas afectadas suelen ser adolescentes o adultos jóvenes, mientras que en la población nativa estadounidense suele tener más edad, excepto los inmunodeprimidos. Alrededor del 1 al 3% de las personas con tuberculosis pulmonar o extrapulmonar tienen infección ósea.

Los microorganismos suelen llegar por vía hematógena y proceden de un foco de enfermedad visceral activa durante las fases iniciales de la infección primaria. También es posible la extensión directa (p. ej., desde un foco pulmonar a una costilla o desde los ganglios traqueobronquiales a las vértebras adyacentes) o a través de los linfáticos de drenaje. La infección ósea suele ser solitaria y en algunos pacientes puede ser la única manifestación de la enfermedad que puede estar presente durante años antes de establecerse este diagnóstico. Las personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida tienen, con frecuencia, afectación ósea multifocal.

Las regiones del esqueleto afectadas con más frecuencia son la columna (el 40% de los casos, sobre todo las vértebras torácicas y

lumbares), seguida por las rodillas y las caderas.³² La osteomielitis tuberculosa suele ser más destructiva y resistente al tratamiento que la osteomielitis piógena. En la columna (*mal de Pott*), la infección atraviesa los discos intervertebrales para afectar a múltiples vértebras y se extiende a las partes blandas formando abscesos. Los hallazgos histológicos son similares a los de la tuberculosis en otros órganos (v. capítulo 8).

Por lo general, las personas afectadas tienen dolor con el movimiento, dolor localizado a la palpación, febrícula, escalofríos y pérdida de peso. La notable destrucción de las vértebras provoca con frecuencia fracturas por compresión que originan una escoliosis o cifosis, así como defectos neurológicos secundarios a compresión de los nervios y de la médula espinal. Otras complicaciones de la osteomielitis tuberculosa son la artritis tuberculosa, la formación de fistulas, absceso del psoas y amiloidosis.

SÍFILIS ÓSEA

Tanto la sífilis (*Treponema pallidum*) como la frambesia (*Treponema pertenue*) pueden afectar al hueso. En la actualidad, hay un rebrote de sífilis. No obstante, la afectación ósea sigue siendo infrecuente, porque la enfermedad suele diagnosticarse y tratarse antes de que aparezca esta complicación.

En la sífilis congénita, las lesiones óseas comienzan a aparecer alrededor del quinto mes de gestación y están completamente desarrolladas al nacer. Las espiroquetas tienden a localizarse en zonas de osificación encondral activa (osteocondritis) y en el periostio (periostitis). En la sífilis adquirida, la enfermedad ósea puede comenzar al principio de la etapa terciaria, por lo general 2 a 5 años después de la infección inicial. Los huesos afectados con más frecuencia son los de la nariz, el paladar, el cráneo y las extremidades, principalmente los huesos tubulares largos, como la tibia. La *tibia en sable* sifilítica se debe a depósito repetitivo y masivo de hueso perióstico reactivo en la región anterior y medial de la tibia.

Morfología. La sífilis ósea se caracteriza por un tejido de granulación edematoso, que contiene numerosas células plasmáticas y hueso necrótico. También pueden formarse las gomas características tanto en la sífilis congénita como en la adquirida (v. capítulo 8). Es posible identificar espiroquetas en el tejido inflamatorio con tinciones de plata especiales.

Tumores y lesiones seudotumorales del hueso

Los tumores del hueso difieren en sus características macroscópicas y morfológicas y varían en su evolución natural desde inocuos a rápidamente mortales. Es esencial un diagnóstico correcto de estos tumores, así como una estadificación precisa y un tratamiento adecuado para que el paciente sobreviva y mantenga, además una función óptima de las regiones corporales afectadas.

La mayoría de los tumores óseos se clasifican según la célula normal o el tipo de tejido del que proceden. Las lesiones que no tienen un tejido normal equivalente se clasifican según sus características clínico-patológicas distintivas (tabla 26-6). En general, los tumores productores de matriz y los tumores fibrosos son los más frecuentes, y entre los tumores benignos, los más frecuentes son el osteocondroma y el defecto cortical fibroso. Con excepción de las neoplasias malignas originadas en la médula ósea (mieloma, linfoma y leucemia), el osteosarcoma es el cáncer óseo primario más frecuente, seguido por el condrosarcoma y el sarcoma de Ewing.

Desconocemos la incidencia exacta de tumores óseos, porque no se hace biopsia de muchas lesiones benignas. Los tumores benignos son mucho más frecuentes que los malignos, y aparecen sobre todo en las tres primeras décadas de la vida, mientras que en la ancianidad es más probable que el tumor óseo sea maligno. En EE. UU.

TABLA 26-6 Clasificación de los tumores primarios que afectan al hueso

Tipo histológico	Benigno	Maligno
Hematopoyético (40%)		Mieloma Linfoma maligno
Condrógeno (22%)	Osteocondroma Condroma Condroblastoma Fibroma condromixioide	Condrosarcoma Condrosarcoma indiferenciado Condrosarcoma mesenquimatoso
Osteógeno (19%)	Osteoma osteoide Osteoblastoma	Osteosarcoma
Fibrógeno	Defecto cortical fibroso Fibroma no osificante Histiocitoma fibroso Fibroma desmoplásico	Fibrosarcoma
Origen desconocido (10%)	Tumor de células gigantes Quiste unicompartmental Quiste óseo aneurismático	
Neuroectodérmico		Sarcoma de Ewing
Notocorda	Tumor de la notocorda benigno	Cordoma

Los datos sobre los porcentajes de cada tipo están tomados de Unni KK: Dahlin's Bone Tumors, 5th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, p 4; con autorización de Mayo Foundation.

se diagnostican cada año alrededor de 2.400 casos nuevos de sarcoma óseo y anualmente se producen aproximadamente 1.300 muertes por sarcoma óseo.

En conjunto, estas neoplasias afectan a personas de todas las edades y a cualquier hueso, aunque la mayoría aparecen en las primeras décadas de vida, con predilección por los huesos largos de las extremidades. No obstante, algunos tipos específicos de tumores tienen predilección por ciertos grupos de edad y por determinados huesos. Por tanto, la localización de un tumor aporta importante información diagnóstica.

Aunque la causa de la mayoría de los tumores óseos es desconocida, las alteraciones genéticas similares a las de otros tumores desempeñan un papel importante. Por ejemplo, los sarcomas óseos forman parte de los síndromes de Li-Fraumeni y de retinoblastoma hereditario, ligados a mutaciones en los genes que codifican p53 y RB (v. capítulo 7). Los infartos óseos, la osteomielitis crónica, la enfermedad de Paget, la radiación y las prótesis metálicas se asocian también a neoplasias óseas. No obstante, estas neoplasias secundarias suponen sólo una pequeña parte de los tumores óseos.

Clínicamente, los tumores óseos producen diversos cuadros clínicos. Las lesiones benignas más frecuentes suelen ser asintomáticas y se detectan de modo casual. Sin embargo, muchos tumores producen dolor o una masa de crecimiento lento. En algunas circunstancias, el primer signo de la presencia de un tumor es una fractura patológica aguda. Las técnicas de imagen son muy útiles para diagnosticar estas lesiones. Además de determinar la localización y extensión exactas del tumor, pueden detectar signos que ayudan a acotar las posibilidades diagnósticas y aportan información sobre la agresividad del tumor. En última instancia, en la mayoría de los casos es necesaria una biopsia y un análisis histológico.

TUMORES FORMADORES DE HUESO

Todas estas neoplasias tienen en común la formación de hueso por las células neoplásicas. El hueso tumoral suele depositarse en forma de trabéculas entrelazadas (excepto los osteomas) con diferente grado de mineralización.

Osteoma

Los osteomas son tumores sésiles, redondos a ovalados con varias protuberancias que se proyectan desde la superficie subperióstica de la cortical. Con más frecuencia surgen sobre o dentro del cráneo y huesos faciales. Suelen ser solitarios y se detectan hacia la mitad de la vida. En el *síndrome de Gardner* hay múltiples osteomas (v. capítulo 17). Están formados por una mezcla de hueso reticular y laminar que a menudo se deposita con una disposición cortical con sistemas similares a los haversianos. Algunas variantes contienen un componente de hueso trabecular en el que los espacios intertrabeculares están ocupados por médula ósea hematopoyética.

Los osteomas son, por lo general, tumores de crecimiento lento con escasa relevancia clínica, excepto cuando obstruyen la cavidad de un seno, comprimen el cerebro o el ojo, interfieren con la función de la cavidad oral o producen problemas estéticos.

Osteoma osteoide y osteoblastoma

Osteoma osteoide y *osteoblastoma* son términos usados para describir tumores óseos benignos con características histológicas idénticas, pero de diferente tamaño, sitio de origen y síntomas. Los *osteomas osteoides* son, por definición, menores de 2 cm de diámetro y suelen

aparecer en la adolescencia o en la tercera década de la vida. El 75% de las personas afectadas son menores de 25 años, con una proporción hombre/mujer de 2 a 1. Pueden afectar a cualquier hueso, aunque tienen predilección por el esqueleto apendicular y elementos vertebrales posteriores. En el 50% de los casos se afectan el fémur o la tibia, donde se localizan en la cortical y con menos frecuencia en la cavidad medular. Los osteomas osteoides producen dolor nocturno intenso, que mejora con ácido acetilsalicílico.³³ El dolor está causado probablemente por exceso de prostaglandina E₂ (PGE₂) producida por los osteoblastos proliferantes. El *osteoblastoma* es mayor de 2 cm y afecta a la columna con más frecuencia. El dolor es sordo, continuo y no mejora con salicatos, y, por lo general, no produce una reacción ósea marcada.

Morfología. El osteoma osteoide y el osteoblastoma son masas redondas a ovaladas de tejido granular pardo. Están bien delimitados y formados por trabéculas interconectadas al azar de hueso reticular, con un reborde prominente de osteoblastos (fig. 26-19). El estroma que rodea al hueso neoplásico está formado por tejido conjuntivo laxo, con numerosos capilares dilatados y congestivos. El tamaño relativamente pequeño, los límites bien definidos y las características citológicas benignas de los osteoblastos neoplásicos ayudan a distinguir estos tumores del osteosarcoma. Los osteomas osteoides, sobre todo los que están bajo el periostio, producen habitualmente una enorme cantidad de hueso reactivo que rodea la lesión. El tumor verdadero, denominado **nido**, se aprecia en las radiografías como una zona radiotransparente redonda pequeña que puede estar mineralizada en el centro (fig. 26-20).

El osteoma osteoide se trata a menudo mediante ablación por radiofrecuencia. El osteoblastoma se trata mediante legrado o resección conservadora en bloque. La posibilidad de transformación maligna es remota, excepto cuando el osteoblastoma se trata con radiación (tumores grandes en la base del cráneo y la columna), lo que puede favorecer esta temida complicación.

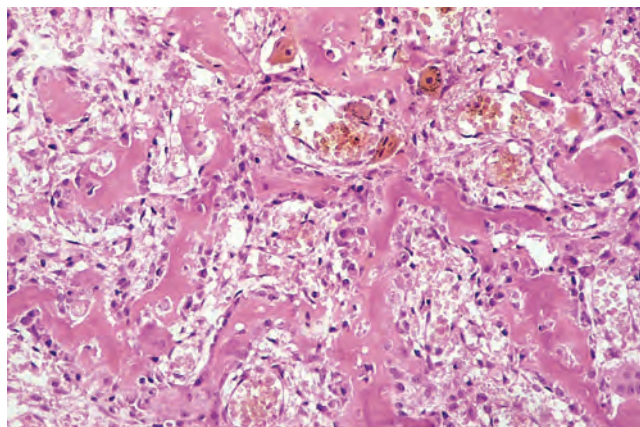


FIGURA 26-19 Osteoma osteoide formado por trabéculas de hueso reticular interconectadas de modo anárquico con rebordes de osteoblastos prominentes. Los espacios intertrabeculares están ocupados por tejido conjuntivo laxo vascularizado.

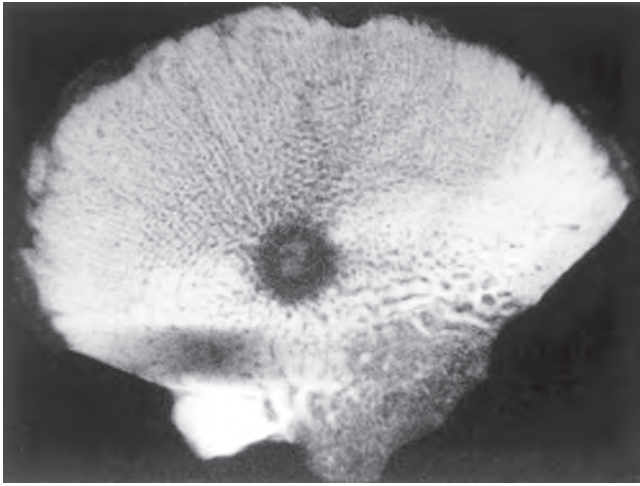


FIGURA 26-20 Radiografía de una pieza de resección con un osteoma osteoide intracortical. La radiotransparencia redonda con mineralización central representa la lesión y está rodeada de abundante hueso reactivo que ha provocado un engrosamiento cortical masivo.

Osteosarcoma

El osteosarcoma es un tumor mesenquimatoso maligno en el que las células cancerosas producen matriz ósea. Es el tumor maligno primario más frecuente del hueso tras el mieloma y el linfoma, y representa alrededor del 20% de los cánceres óseos primarios. El osteosarcoma afecta a todos los grupos de edad, aunque tienen dos picos de incidencia; el 75% afecta a personas menores de 20 años.³⁴ El segundo pico más reducido afecta a los ancianos, que con frecuencia padecen trastornos que predisponen al osteosarcoma, como enfermedad de Paget, infartos óseos y radioterapia previa. En conjunto, afecta más a los hombres que a las mujeres (1,6:1). Los tumores suelen originarse en la región metafisaria de los huesos largos de las extremidades y casi el 50% asientan alrededor de la rodilla (fig. 26-21). Sin embargo, pueden afectar a cualquier hueso y en las personas mayores de 25 años la incidencia es similar en huesos planos y en huesos largos.

Patogenia. Aproximadamente el 70% de los osteosarcomas presentan anomalías congénitas adquiridas como cambios en el número de cromosomas y aberraciones cromosómicas, ninguna específica de este tumor. Más ilustrativa es la presencia de mutaciones muy frecuentes, que interfieren con la función de dos genes: 1) *RB*, el gen del retinoblastoma, un regulador esencial del ciclo celular, y 2) *p53*, un gen cuyo producto regula la reparación del ADN y ciertos aspectos del metabolismo celular (v. capítulo 7). Aunque aún desconocemos los mecanismos básicos que originan el osteosarcoma, está claro que los defectos en *RB* y en *p53* están implicados en este proceso. Esta asociación queda reforzada por la existencia de mutaciones de línea germinal en *RB* en pocos pacientes, que tienen un riesgo aproximadamente 1.000 veces mayor de osteosarcoma, y también por las mutaciones de línea germinal en *p53* en pacientes con síndrome de Li-Fraumeni, que tienen también una incidencia muy alta de este tumor. En el osteosarcoma se observan también anomalías en *INK4a*, que codifica p16 (un regulador del ciclo celular) y p14 (que ayuda y secunda la función p53). Es destacable también que los osteosarcomas tienen predilección por las regiones de crecimiento óseo, probablemente porque la proliferación aumenta la propensión de los osteoblastos a adquirir mutaciones que pueden provocar una transformación. La asociación puede contribuir a la alta incidencia

de osteosarcoma en cachorros de perros grandes, como San Bernardo y Gran Danés.

Morfología. Existen varios subtipos de osteosarcomas que se identifican y agrupan en función de

- Lugar de origen (intramedular, intracortical o superficial)
- Grado de diferenciación
- Multicentricidad (sincrónica, metacrónica)
- Primario (el hueso subyacente es normal) o secundario a trastornos preexistentes, como tumores benignos, enfermedad de Paget, infartos óseos o radioterapia previa.
- Características histológicas (osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, telangiectásico, célula pequeña y célula gigante).

El subtipo más frecuente asienta en la metafisis de huesos largos y es primario, solitario, intramedular y poco diferenciado. Macroscópicamente, los osteosarcomas son tumores voluminosos granulares, blanco-grisáceos, y a menudo contienen zonas de hemorragia y de degeneración quística (fig. 26-22).

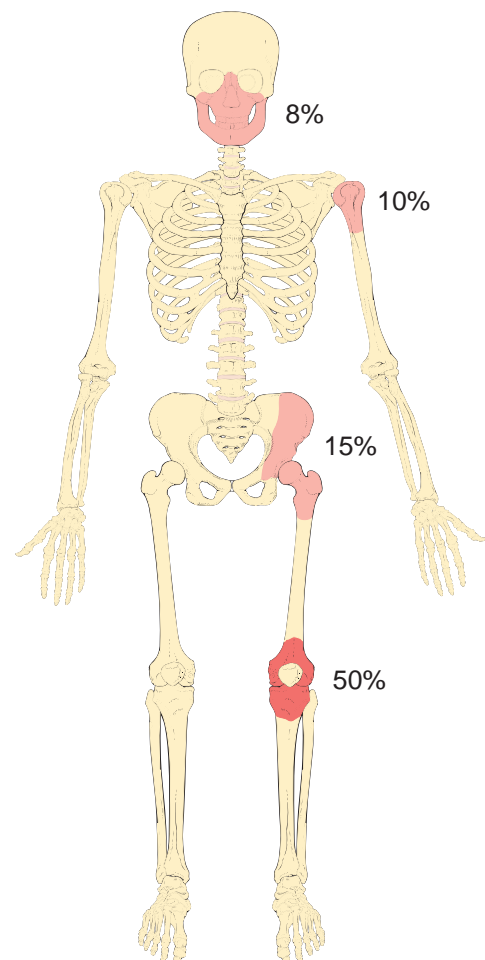


FIGURA 26-21 Localizaciones principales del osteosarcoma. Las cifras son porcentajes aproximados.

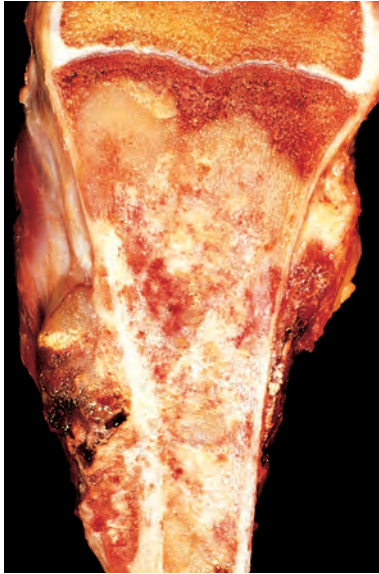


FIGURA 26-22 Osteosarcoma del extremo proximal de la tibia. El tumor pardo-blanco ocupa la mayor parte de la cavidad medular de la metáfisis y diáfisis proximal. Ha infiltrado a través de la cortical, ha levantado el periostio y ha formado masas de partes blandas a ambos lados del hueso.

Los tumores destruyen a menudo las corticales circundantes y producen masas de partes blandas. La diseminación por el canal medular es extensa, e infiltran y sustituyen a la médula ósea que rodea las trabéculas óseas preexistentes. Pocas veces atraviesan la lámina epifisaria o entran en la articulación. Cuando existe invasión articular, el tumor crece a lo largo de estructuras tenoligamentosas o a través de la zona de inserción de la cápsula articular. El tamaño y la forma de las células del tumor son muy diversos y a menudo presentan núcleos hipercromáticos. Son frecuentes las células gigantes tumorales peculiares, igual que las mitosis. **La formación de hueso por el tumor es característica** (fig. 26-23). El hueso neoplásico tiene habitualmente una estructura tosca en forma de encaje, aunque también puede depositarse en

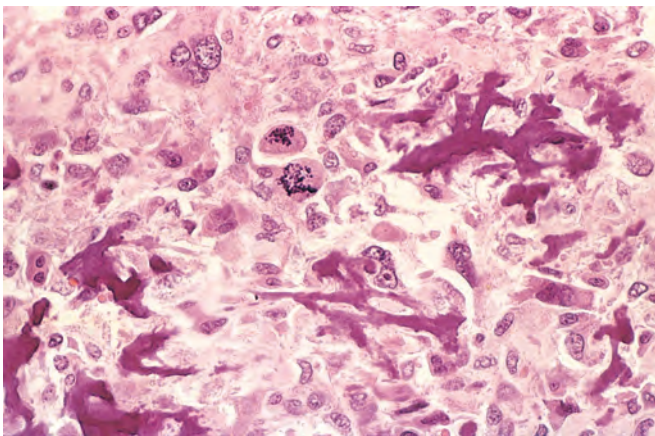


FIGURA 26-23 Patrón en encaje grosero de hueso neoplásico formado por células tumorales malignas anaplásicas. Obsérvense las formas mitóticas.

láminas anchas o como trabéculas primitivas. Puede haber una cantidad variable de otras matrices, como cartílago o tejido fibroso. Cuando abunda el cartílago neoplásico, el tumor se denomina **osteosarcoma condroblástico**. La invasión vascular suele ser evidente y hasta el 50-60% de un tumor individual puede ser necrótico.

Evolución clínica. Los osteosarcomas se manifiestan habitualmente como masas dolorosas de crecimiento progresivo. En ocasiones, el primer síntoma es una fractura ósea. Las radiografías del tumor primario muestran, por lo general, una masa mixta lítica y blástica destructiva grande con márgenes infiltrantes (fig. 26-24). El tumor rompe a menudo la cortical y eleva el periostio con formación de hueso perióstico reactivo. La sombra triangular entre la cortical y los extremos elevados del periostio provoca el signo radiológico del *triángulo de Codman*, que es característica, pero no diagnóstica, de este tumor. Estas neoplasias agresivas se diseminan por vía hematológica y en el momento del diagnóstico alrededor del 10 al 20% de las personas afectadas tienen metástasis pulmonares detectables, y es probable que muchas más tengan metástasis ocultas. El 90% de los pacientes fallecidos por este tumor tienen metástasis en pulmones, huesos, cerebro y en otros órganos.

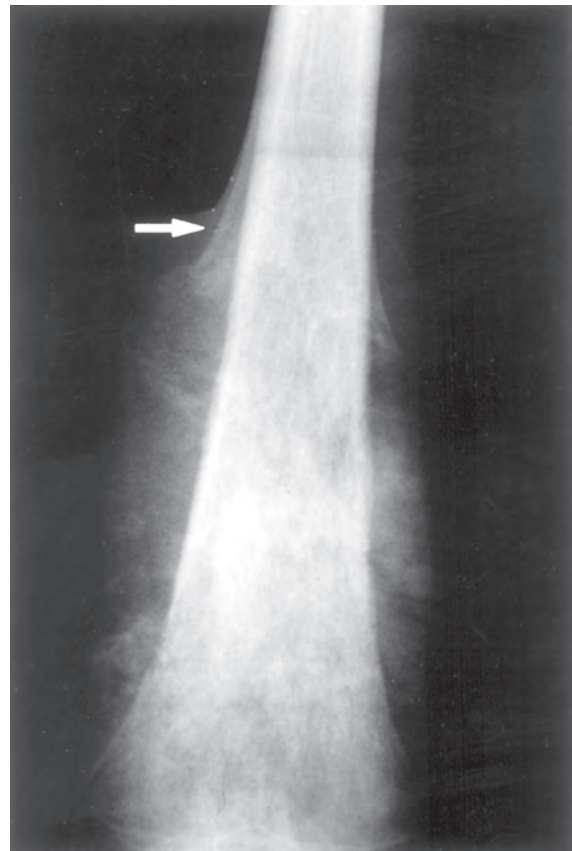


FIGURA 26-24 Osteosarcoma femoral distal con abundante formación de hueso que se extiende a las partes blandas. El periostio, que está levantado, ha formado una cubierta triangular proximal de hueso reactivo denominada triángulo de Codman (flecha).

En el tratamiento del osteosarcoma se combinan diversas técnicas, incluida la quimioterapia, que se administra con la presunción de que todos los pacientes tienen metástasis en el momento del diagnóstico demasiado pequeñas para detectarlas con técnicas de imagen. El pronóstico de los pacientes sin metástasis detectables ha mejorado de modo sustancial, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 60 al 70% mediante quimioterapia intensiva y cirugía con conservación de la extremidad. Por desgracia, el pronóstico de los pacientes con metástasis evidentes o recidiva de la enfermedad sigue siendo pésimo (aproximadamente el 20% de supervivencia a los 5 años).

TUMORES FORMADORES DE CARTÍLAGO

Los tumores del cartílago son la mayoría de los tumores óseos primarios y se caracterizan por la formación de cartílago hialino o mixoide. Es infrecuente la presencia de fibrocartílago o de cartílago elástico. Igual que la mayoría de los tumores óseos, los tumores benignos del cartílago son más frecuentes que los malignos.

Osteocondroma

El osteocondroma o *exóstosis* es un tumor benigno con una cubierta de cartílago que está unido al esqueleto subyacente por un tallo óseo. Es el tumor óseo benigno más frecuente y alrededor del 85% son solitarios. El resto forman parte del *síndrome de exóstosis hereditaria múltiple*, que es una enfermedad hereditaria autosómica dominante. Las exóstosis hereditarias están causadas por mutaciones de línea germinal con pérdida de función en los genes *EXT1* o *EXT2*, mientras que en las esporádicas se observa sólo desactivación de *EXT1*. Estos genes codifican proteínas que participan en la biosíntesis de proteoglicanos con sulfato de heparina (v. capítulo 3). Una expresión deficiente de *EXT1* y *EXT2* produce una osificación endocondral defectuosa, que inicia la etapa de crecimiento anormal. Los osteocondromas solitarios suelen diagnosticarse al final de la adolescencia y al principio de la etapa adulta, mientras que los osteocondromas múltiples son aparentes en la infancia. Afecta tres veces más a los hombres que a las mujeres. Los osteocondromas aparecen sólo en los huesos de origen endocondral y asientan en la metáfisis cerca del cartílago de crecimiento de los huesos tubulares largos, sobre todo en la rodilla. En ocasiones, asientan en los huesos pélvicos, escápula y costillas, y en estos huesos suelen ser sésiles y tienen un tallo corto. Pocas veces afectan a los huesos tubulares cortos de manos y pies.

Morfología. Los osteocondromas son sésiles o con forma de seta, y su tamaño oscila entre 1 y 20 cm. La cubierta está formada por cartílago hialino benigno de grosor variable (fig. 26-25) y en la periferia presenta pericondrio. El cartílago tiene aspecto de cartílago de crecimiento desorganizado y sufre osificación endocondral, de forma que el hueso nuevo constituye la porción interna de la cabeza y del tallo. La cortical del tallo se fusiona con la cortical del hueso en el que asienta, por lo que la cavidad medular del osteocondroma está en continuidad con la del hueso correspondiente.

Clínicamente, los osteocondromas son masas de crecimiento lento que pueden causar dolor si comprimen un nervio o si se fractura su tallo. En muchos casos, se detectan de modo casual. En la exóstosis hereditaria múltiple, los huesos subyacentes pueden estar arqueados y acortados como reflejo de una alteración del crecimiento epifisario. Los osteocondromas dejan de crecer habitualmente en el momento del cierre del cartílago de crecimiento. Pocas veces en los casos esporádicos, pero con más frecuencia en la exóstosis hereditaria múltiple, puede aparecer un condrosarcoma u otro tipo de sarcoma.

Condroma

Los condromas son tumores benignos de cartílago hialino que asientan habitualmente en huesos de origen endocondral. Pueden surgir en la cavidad medular, donde se denominan *encondromas*, o en la superficie del hueso, donde se denominan *condromas subperiósticos* o *yuxtacorticales*. Los encondromas son los tumores de cartílago intraóseos más frecuentes y, por lo general, se diagnostican en personas entre la tercera y la quinta décadas de la vida. Suelen ser lesiones metafisarias solitarias de huesos tubulares con predilección por los huesos tubulares cortos de las manos y pies. Hay un síndrome de encondromas o encondromatosis múltiple denominado *enfermedad de Ollier*. Si la encondromatosis se asocia a hemangiomas de partes blandas, se denomina *síndrome de Maffucci*.

Morfología. Los encondromas suelen ser menores de 3 cm y microscópicamente gris-azulados y translúcidos. Están formados por nódulos bien delimitados de cartílago hialino

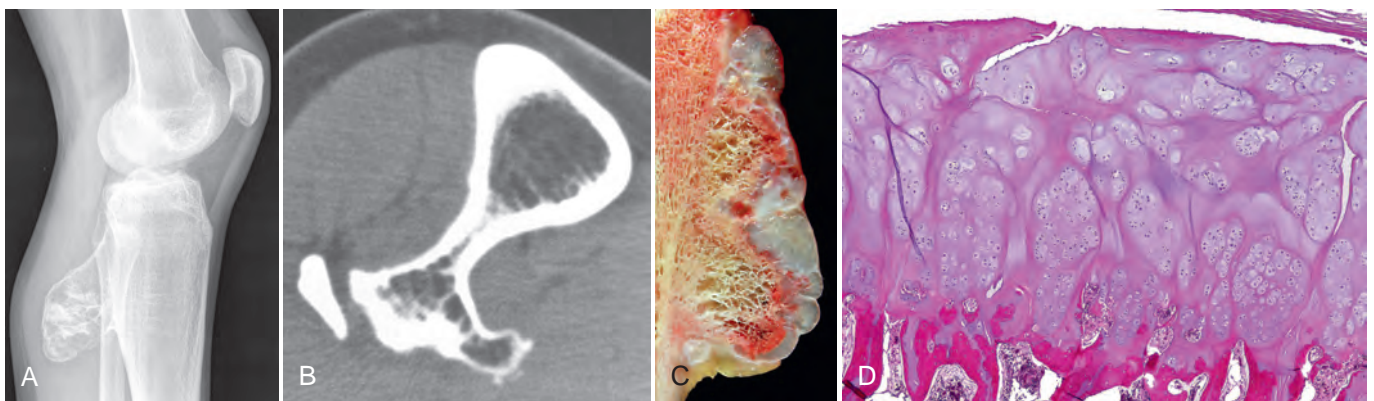


FIGURA 26-25 Osteocondroma. **A.** Radiografía de un osteocondroma en la superficie posterior de la tibia. **B.** TC axial que muestra la continuidad entre la cortical del hueso y el centro del osteocondroma. El peroné está cerca del tumor. **C.** Pieza macroscópica de osteocondroma sésil formado por una cubierta de cartílago hialino que sufre osificación endocondral. **D.** La cubierta de cartílago tiene un aspecto histológico similar al cartílago de la lámina de crecimiento desorganizado.

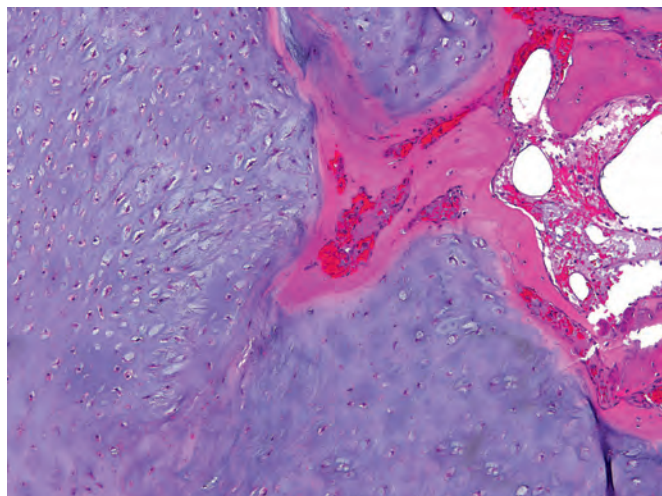


FIGURA 26-26 Encondroma con un nódulo de cartílago hialino recubierto por una lámina delgada de hueso reactivo.

citológicamente benigno (fig. 26-26). La porción periférica de los nódulos puede presentar osificación endocondral, y el centro puede calcificarse y necrosarse. Los condromas en la enfermedad de Ollier y en el síndrome de Maffucci son en ocasiones más celulares y tienen atipia celular, lo que hace difícil distinguirlos del condrosarcoma.

Características clínicas. La mayoría de los encondromas son asintomáticos y se detectan de modo casual. En ocasiones son dolorosos y provocan una fractura patológica. En la encondromatosis, los tumores pueden ser numerosos y grandes, produciendo deformidades pronunciadas. Los signos radiológicos son característicos. Los nódulos no mineralizados de cartílago producen transparencias ovals bien delimitadas, rodeadas por un halo delgado de hueso radiodenso (*signo del anillo en C o en O*). Si la matriz se calcifica, se detecta por las opacidades irregulares. Los nódulos festonean el endostio, aunque habitualmente no afectan a la cortical (fig. 26-27). El potencial de crecimiento de los condromas es limitado y la mayoría permanecen estables. El tratamiento depende de la situación clínica y suele consistir en observación o legrado. Los encondromas solitarios no suelen presentar transformación sarcomatosa, pero los asociados a encondromatosis lo hacen con más frecuencia. Las personas con síndrome de Maffucci tienen también riesgo de presentar otros tipos de cáncer, como carcinoma de ovario y glioma cerebral.

Condroblastoma

El condroblastoma es un tumor benigno infrecuente que representa menos del 1% de los tumores óseos primarios. Suele aparecer en pacientes jóvenes adolescentes con una proporción hombre/mujer de 2:1. La mayoría asientan en la rodilla y con menos frecuencia en la pelvis y en las costillas en pacientes mayores. El condroblastoma tiene una predilección muy marcada por las epífisis y apófisis (equivalentes epifisarios, como la cresta ilíaca).³⁶

Morfología. El tumor está formado por láminas de condroblastos poliédricos compactos con límites citoplásmicos bien delimitados, cantidad moderada de citoplasma rosa y



FIGURA 26-27 Encondroma de la falange con una fractura patológica. Los nódulos radiotransparentes de cartílago hialino festonean la superficie endóstica.

núcleos hiperlobulados con surcos longitudinales (fig. 26-28). Son frecuentes la actividad mitótica y la necrosis. Las células tumorales están rodeadas de una cantidad escasa de matriz hialina que se deposita con una configuración en encaje. Los nódulos de cartílago hialino bien formado son infrecuentes de modo característico. Cuando se calcifica la matriz, produce un patrón de mineralización característico en malla de alambre de gallinero (v. fig. 26-28). Dispersas en la lesión hay células gigantes de tipo osteoclasto neoplásicas. En ocasiones, el tumor presenta degeneración quística hemorrágica prominente.

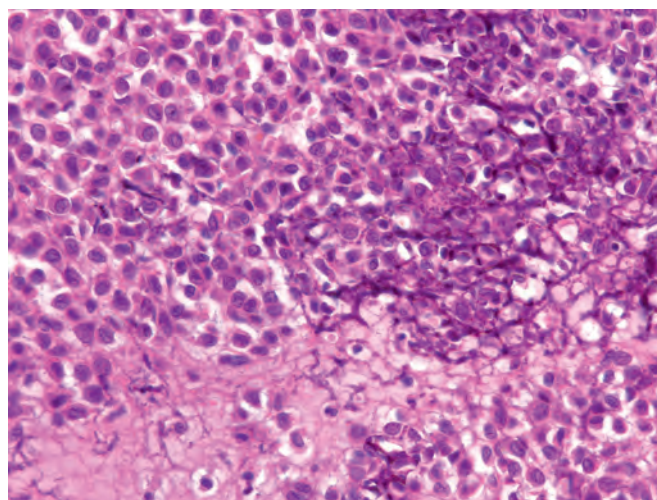


FIGURA 26-28 Condroblastoma con escasa matriz mineralizada alrededor de los condroblastos adoptando la forma de alambre de gallinero.

Los condroblastomas suelen ser dolorosos y también pueden provocar derrame y limitación de la movilidad articular, por su localización cercana a la articulación. Radiológicamente, producen una transparencia localizada bien delimitada, que suele tener calcificaciones punteadas. La recidiva tras el legrado es relativamente frecuente. Las metástasis pulmonares son infrecuentes en las lesiones que han sufrido una fractura patológica previa o un legrado repetido. Aparentemente, en estas circunstancias las células tumorales son desplazadas a los vasos rotos y así acceden a la circulación sistémica.

Fibroma condromixóide

El fibroma condromixóide es el menos frecuente de los tumores de cartílago y puede confundirse con un sarcoma, dada su morfología diversa. Afecta a adolescentes y a personas en la tercera década, y tiene predominio masculino. Los tumores surgen con más frecuencia en la metáfisis de huesos tubulares largos, pero pueden afectar casi a cualquier hueso del cuerpo.

Morfología. Su tamaño oscila entre 3 y 8 cm en el eje mayor y están bien delimitados, son sólidos y pardo-gris brillantes. A nivel microscópico, hay nódulos de cartílago hialino poco formado y de tejido mixóide delimitados por tabiques fibrosos. La celularidad es variable. Las zonas con más celularidad se localizan en la periferia de los nódulos. En las regiones cartilaginosas, las células tumorales se sitúan en lagunas. Sin embargo, en las zonas mixoides, las células son estrelladas y sus finas proyecciones celulares se extienden por la matriz extracelular mucinosa, acercándose o contactando con las células colindantes (fig. 26-29). A diferencia de otros tumores de cartílago benignos, en el fibroma condromixóide las células neoplásicas tienen grados diversos de atipia citológica, incluso con núcleos hipercromáticos. Otros hallazgos son pequeños focos de calcificación de la matriz cartilaginosa y células gigantes de tipo osteoclasto no neoplásicas dispersas.

Las personas con fibroma condromixóide suelen referir un dolor sordo continuo localizado. En la mayoría de los casos, las radiografías

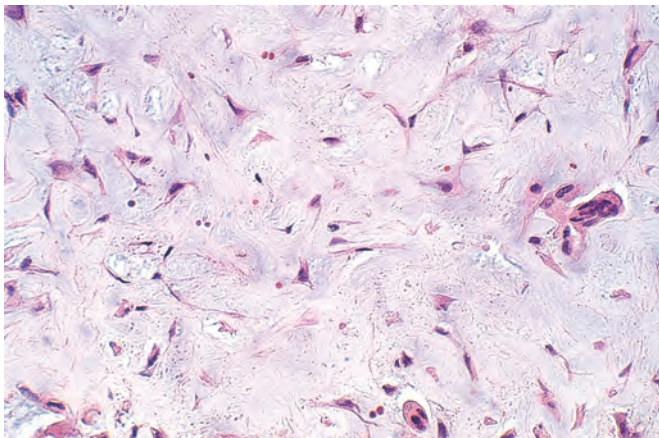


FIGURA 26-29 Fibroma condromixóide con células estrelladas y fusiformes prominentes rodeadas de matriz mixóide. También hay algunas células gigantes de tipo osteoclasto.



FIGURA 26-30 Condrosarcoma con lóbulos de cartílago hialino y mixóide que penetran en la cavidad medular, crecen a través de la cortical y forman una masa de partes blandas relativamente bien circunscrita.

muestran una radiotransparencia localizada excéntrica bien delimitada respecto al hueso adyacente, por la existencia de un halo de esclerosis. En ocasiones, el tumor expande la cortical supraadyacente. El tratamiento de elección es el legrado simple y, aunque pueden recaer, no existe riesgo de transformación maligna ni de metástasis.

Condrosarcoma

Los condrosarcomas son un grupo de tumores que abarcan una amplia gama de hallazgos clínicos y patológicos. La característica común es la producción de cartílago neoplásico. El condrosarcoma se subclasifica según la localización en central (*intramedular*) y periférico (*yuxtacortical* y *superficial*). A nivel histológico, hay variantes *convencional* (*hialina y/o mixóide*), *célula clara*, *desdiferenciada* y *mesenquimatosas*. Los tumores centrales convencionales suponen alrededor del 90% de los condrosarcomas.

El condrosarcoma del esqueleto es la mitad de frecuente que el osteosarcoma, y es el segundo tumor maligno del hueso productor de matriz más frecuente. Suele afectar a personas de 40 años o más. Las variantes de célula clara y mesenquimatosas afectan a personas más jóvenes, en la segunda o tercera década. La incidencia es el doble en hombres que en mujeres. Alrededor del 15% de los condrosarcomas convencionales (por lo general, tumores periféricos) se originan sobre un encondroma u osteocondroma previo.

Morfología. El condrosarcoma convencional está formado por cartílago hialino y mixóide neoplásico. Los tumores voluminosos contienen nódulos de tejido brillante algo transparente gris-azulado (fig. 26-30). En las variantes con predominio mixóide, los tumores son viscosos y gelatinosos, y la matriz rezuma en la superficie de corte. Son habituales las calcificaciones punteadas y la necrosis central puede crear espacios quísticos. La cortical adyacente está engrosada o erosionada, y el tumor crece con un frente compresivo ancho hacia las partes blandas adyacentes. El cartílago neoplásico infiltra la médula ósea y rodea las trabéculas óseas preexistentes. El grado de celularidad, atipia citológica y actividad mitótica es variable (fig. 26-31). Las lesiones de bajo grado

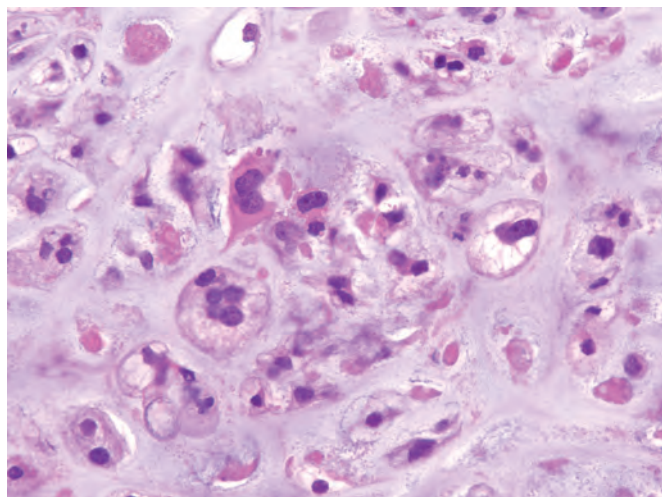


FIGURA 26-31 Condrocitos anaplásicos en un condrosarcoma.

o grado 1 tienen celularidad escasa, y los condrocitos presentan núcleos vesiculosos grandes, con nucléolos pequeños. Las células binucleadas son escasas y es difícil encontrar formas mitóticas. Partes de la matriz se mineralizan con frecuencia, y el cartílago puede sufrir osificación endocondral. Por el contrario, los condrosarcomas de grado 3 se caracterizan por notable hiper celularidad, pleomorfismo extremo con células gigantes tumorales peculiares y mitosis. Los condrosarcomas de grado 3 puros son infrecuentes. Este cartílago neoplásico maligno es con más frecuencia un componente del **osteosarcoma condroblástico** (v. antes).

Aproximadamente el 10% de los condrosarcomas convencionales de bajo grado tienen un segundo componente de alto grado, con una morfología de sarcoma poco diferenciado. Esta combinación define los **condrosarcomas desdiferenciados**. El rasgo característico del **condrosarcoma de célula clara** son las láminas de condrocitos neoplásicos malignos con abundante citoplasma claro, numerosas células gigantes tipo osteoclasto y formación intralesiva de hueso reactivo, que a menudo provocan confusión con el osteosarcoma. El **condrosarcoma mesenquimatoso** está formado por islotes de cartílago hialino diferenciado, rodeados de láminas de células redondas pequeñas que pueden recordar al sarcoma de Ewing.

Los condrosarcomas se originan con más frecuencia en las porciones centrales del esqueleto, como pelvis, hombro y costillas. La variante de célula clara es peculiar, porque se origina en las epífisis de huesos tubulares largos. *A diferencia del encondroma, el condrosarcoma no suele afectar a la región distal de las extremidades.* Estos tumores suelen cursar como masas dolorosas con crecimiento progresivo. El patrón de crecimiento nodular del cartílago produce un festoneado endóstico prominente en las radiografías. La matriz calcificada se observa como focos de densidades flotantes. Un tumor de bajo grado y crecimiento lento produce un engrosamiento reactivo de la cortical, mientras que una neoplasia de alto grado más agresiva destruye la cortical y genera una masa de partes blandas. Existe una correlación directa entre el grado y la conducta biológica del tumor.³⁷ Por fortuna, la mayoría de los condrosarcomas conven-

cionales son poco activos y corresponden al grado 1 y grado 2. En un estudio, las tasas de supervivencia a los 5 años fueron del 90, 81 y 43% para los grados 1, 2 y 3. Ninguno de los tumores de grado 1 produjo metástasis, mientras que el 70% de los tumores de grado 3 eran diseminados. Otro factor pronóstico es el tamaño. Los tumores mayores de 10 cm son más agresivos que los tumores más pequeños. Cuando los condrosarcomas metastatizan, tienen predilección por los pulmones y los huesos. El tratamiento del condrosarcoma convencional es la extirpación quirúrgica. En los tumores mesenquimatosos y desdiferenciados se añade quimioterapia, debido a su evolución clínica agresiva.

TUMORES FIBROSOS Y FIBROÓSEOS

Los tumores formados de modo exclusivo o predominante por elementos fibrosos son diversos y comprenden algunas de las lesiones más frecuentes del esqueleto.

Defecto cortical fibroso y fibroma no osificante

Los *defectos corticales fibrosos* son muy frecuentes, ya que están presentes en el 30 al 50% de los menores de 2 años. Se cree que son defectos congénitos más que neoplasias. La inmensa mayoría son excéntricos en la metáfisis distal del fémur y proximal de la tibia, y casi la mitad son bilaterales o múltiples. Suelen ser pequeños, alrededor de 0,5 cm de diámetro. Los que alcanzan 5-6 cm de tamaño se transforman en *fibromas no osificantes*, que no suelen detectarse hasta la adolescencia.

Morfología. Tanto los defectos corticales fibrosos como los fibromas no osificantes producen radiotransparencias bien delimitadas y alargadas rodeadas de un halo de esclerosis (fig. 26-32). Son lesiones celulares gris a pardo-amarillentas, que contienen fibroblastos y macrófagos (histiocitos). Los fibroblastos citológicamente inocentes se disponen con frecuencia con un patrón estoriforme (arremolinado), y los histiocitos son células gigantes multinucleadas o agregados de macrófagos espumosos (fig. 26-33).

Los defectos corticales fibrosos son asintomáticos y, por lo general, se detectan en la radiografía como hallazgo casual. La mayoría tienen un potencial de crecimiento limitado y desaparecen de modo espontáneo en unos años, siendo sustituidos por hueso cortical normal. Los pocos tumores que se transforman progresivamente en fibromas no osificantes pueden causar una fractura patológica o precisan biopsia y legrado para descartar otro tipo de tumor.

Displasia fibrosa

La displasia fibrosa es un tumor benigno vinculado a una detención localizada del desarrollo. Están presentes todos los componentes del hueso normal, pero no se diferencian en estructuras maduras. Las lesiones aparecen durante el crecimiento y desarrollo del esqueleto y tienen tres patrones distintivos, aunque en ocasiones se solapan: 1) afectación de un solo hueso (monostótica);



FIGURA 26-32 Fibroma no osificante de la metáfisis tibial distal que produce una radiotransparencia lobulada excéntrica rodeada por un borde escleroso.

2) afectación de múltiples huesos (poliostótica), y 3) enfermedad poliostótica asociada a pigmentación cutánea con manchas café con leche y anomalías endocrinas, sobre todo pubertad precoz. Las lesiones óseas, cutáneas y endocrinas se deben a una mutación somática con aumento de función durante la embriogénesis en el gen *GNAS*, que también está mutado en los adenomas hipofisarios (v. capítulo 24). El resultado de las mutaciones en ambos tipos de tumores es el mismo: producción de una proteína de unión a guanil nucleótido codificada por el gen *GNAS* hiperactiva responsable del crecimiento anormal.³⁸

La *displasia fibrosa monostótica* representa el 70% de todos los casos. Afecta por igual a niños y niñas, habitualmente al inicio de la adolescencia, y a menudo deja de progresar tras el cierre del cartílago de crecimiento. Los huesos afectados con más frecuencia son fémur, tibia, costillas, maxilares, calota y húmero. La lesión suele ser asintomática y, por lo general, se descubre de modo casual, aunque puede producir dolor, fractura y diferencia de longitud de las extremidades. La displasia fibrosa puede provocar un aumento de tamaño y una distorsión considerables del hueso, de modo que si afecta al esqueleto craneofacial puede haber deformidad, en ocasiones pronunciada. La forma monostótica no evoluciona a forma poliostótica.

La *displasia fibrosa poliostótica sin disfunción endocrina* supone el 27% de todos los casos. Se manifiesta ligeramente antes que la monostótica, y puede continuar causando problemas en la etapa adulta. Los huesos afectados, en orden descendente de frecuencia, son fémur, cráneo, tibias, húmero, costillas, peroné, radio, cúbito, mandíbula y vértebras. Existe afectación craneofacial en el 50% de los pacientes con un número moderado de huesos afectados, y en el 100% de los que tienen una enfermedad extendida. La enfermedad poliostótica tiene tendencia a afectar la cintura escapular y la pélvica,

con deformidades marcadas, en ocasiones incapacitantes (p. ej., deformidad en cayado de pastor del fémur proximal) y fracturas espontáneas y a menudo recidivantes.

La displasia fibrosa poliostótica asociada a pigmentación cutánea con manchas café con leche y endocrinopatías se denomina *síndrome de McCune-Albright* y representa el 3% de todos los casos. Las endocrinopatías incluyen precocidad sexual, hipertiroidismo, adenomas hipofisarios que secretan hormona del crecimiento e hiperplasia suprarrenal primaria. La gravedad de las manifestaciones en el síndrome de McCune-Albright depende del número y del tipo de células portadoras de la mutación en el gen *GNAS*. La manifestación clínica más frecuente es la precocidad sexual, que afecta con más frecuencia a las niñas. Las lesiones óseas suelen ser unilaterales, pero pueden ser bilaterales, y la pigmentación de la piel suele estar limitada al mismo lado del cuerpo. Las máculas cutáneas son grandes, oscuras a café con leche, con bordes serpiginosos irregulares (costa de Maine), y se localizan principalmente en el cuello, tórax, espalda, hombro y región pélvica.

Morfología. Las lesiones de la displasia fibrosa son circunscritas, intramedulares y de tamaño muy diverso. Las lesiones más grandes expanden y distorsionan el hueso. El tejido lesivo es granular pardo-blanquecino y está formado por trabéculas curvilíneas de hueso reticular rodeadas de una proliferación fibroblástica moderadamente celular. Las formas de las trabéculas imitan los caracteres chinos y el hueso carece de un ribete osteoblástico prominente (fig. 26-34). También hay nódulos de cartilago hialino con aspecto de cartilago de crecimiento desorganizado en el 20% de los casos, aproximadamente. Otros hallazgos frecuentes son la degeneración quística, hemorragia y macrófagos espumosos.

Evolución clínica. La evolución natural de la displasia fibrosa es variable y depende de la extensión de la afectación esquelética. Las personas con enfermedad monostótica suelen tener pocos síntomas, excepto si el tumor tiene una localización estratégica, como en el cuello femoral. La lesión se diagnostica con facilidad en las radiografías por su aspecto característico en vidrio esmerilado y sus

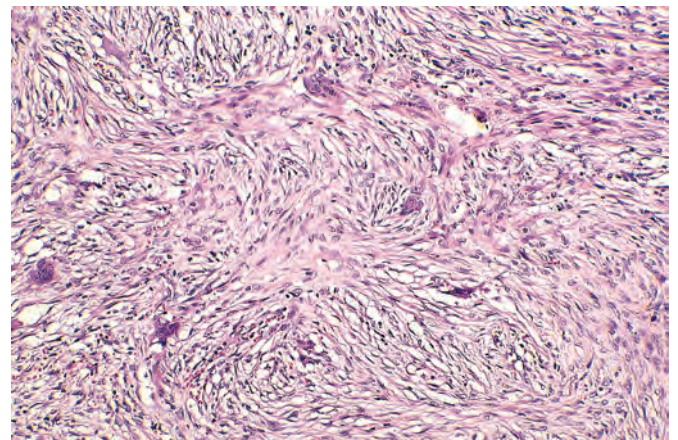


FIGURA 26-33 Patrón en remolino creado por células fusiformes dispersas benignas con células gigantes tipo osteoclasto aisladas, característico de un defecto fibroso cortical y del fibroma no osificante.

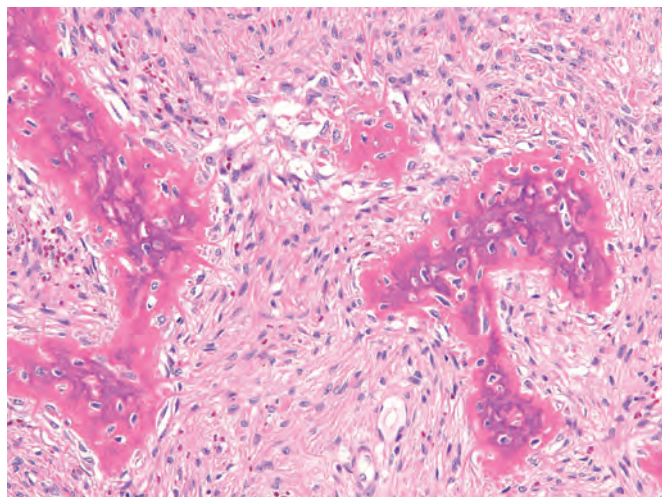


FIGURA 26-34 Displasia fibrosa con trabéculas curvas de hueso reticular sin un ribete osteoblástico evidente sobre un fondo de tejido fibroso.

bordes bien definidos. Las lesiones que producen fracturas o síntomas relevantes se curan mediante cirugía conservadora. La afectación poliostótica se asocia con frecuencia a enfermedad progresiva. Las personas diagnosticadas a edad más temprana tienen más probabilidad de presentar complicaciones esqueléticas graves, como fracturas recurrentes, deformidades de huesos largos y dolor persistente, así como afectación y distorsión de los huesos craneofaciales. Estos pacientes pueden precisar múltiples intervenciones quirúrgicas correctoras. Pueden utilizarse bifosfonatos para reducir la intensidad del dolor óseo. Una complicación infrecuente, más probable en la forma poliostótica, es la transformación en sarcoma.

Variantes de fibrosarcoma

Los sarcomas productores de colágeno con fenotipo fibroblástico aparecen a cualquier edad, aunque la mayoría afectan a personas de mediana o avanzada edad. Su incidencia es similar en ambos sexos y, por lo general, son primarios, aunque algunos asientan sobre tumores benignos preexistentes, como infartos óseos, hueso pagético y tejido con irradiación previa.

Morfología. A nivel macroscópico, estos tumores son masas grandes hemorrágicas de color pardo-blancuecino que destruyen el hueso subyacente y a menudo se extienden a las partes blandas. Están formados por fibroblastos citológicamente malignos dispuestos con un patrón estoriforme en forma de espina de pescado. El grado de diferenciación determina la cantidad de colágeno producido y el grado de atipia citológica. Antes, algunos de estos tumores se denominaban **histiocitomas fibrosos malignos**, debido a las células pleomorfas análogas a histiocitos (macrófagos tisulares activados).

El fibrosarcoma es una masa dolorosa que aumenta de tamaño y suele asentar en la metáfisis de huesos largos y en los huesos planos de la pelvis. La fractura patológica es una complicación frecuente. En las radiografías se aprecia un patrón permeativo y lítico y, a menudo, se extienden a las partes blandas adyacentes. El pronóstico depende del

tamaño, localización, estadio y grado del tumor. Los tumores grandes de alto grado difíciles de extirpar tienen muy mal pronóstico.

Otros tumores

SARCOMA DE EWING/TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO

La familia de tumores del sarcoma de Ewing comprende el sarcoma de Ewing y el tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), que son *tumores de célula redonda* malignos primarios del hueso y las partes blandas (v. capítulo 10). Ambos tienen un fenotipo neural similar, y como comparten una translocación cromosómica idéntica, deben considerarse dos variantes del mismo tumor, que difieren sólo en su grado de diferenciación neural. Los tumores con diferenciación neural se consideran PNET y los indiferenciados son considerados sarcoma de Ewing. Esta distinción no tiene relevancia clínica.

El sarcoma de Ewing y el PNET representan juntos alrededor del 6 al 10% de los tumores óseos malignos primarios, y siguen al osteosarcoma como segundo grupo más frecuente de sarcomas óseos en la infancia. De todos los sarcomas óseos, el sarcoma de Ewing/PNET es el que tiene una media de edad más baja en su presentación, porque la mayoría de las personas afectadas tienen entre 10 y 15 años de edad y aproximadamente el 80% son menores de 20 años. La incidencia es ligeramente más alta en niños que en niñas, y tienen una marcada predilección por la raza blanca, ya que afecta con muy poca frecuencia a la raza negra. La mayoría de los sarcomas de Ewing/PNET tienen una translocación en el gen *EWS* localizado en el cromosoma 22 y en un gen que codifica un factor de transcripción de la familia ETS. El gen *ETS* afectado con más frecuencia es *FLI1*, formando parte de una translocación (11;22) (q24;q12). Los genes de fusión generados por estas translocaciones producen factores de transcripción quiméricos que alteran la expresión de un grupo de genes diana, que provoca una proliferación y una supervivencia celular anormales.³⁹ Hallazgos recientes indican que la célula precursora del sarcoma de Ewing/PNET es una célula madre mesenquimatosa multipotente.⁴⁰

Morfología. Aunque surgen en la cavidad medular, el sarcoma de Ewing y el PNET invaden habitualmente la cortical, el periostio y las partes blandas. El tumor es blando, pardo-blancuecino y a menudo contiene zonas de hemorragia y necrosis. Está formado por láminas de células redondas pequeñas uniformes, ligeramente más grandes que los linfocitos (fig. 26-35). Tiene escaso citoplasma, que puede ser claro, porque contiene abundante glucógeno. La presencia de **rosetas de Homer-Wright** (células tumorales dispuestas en círculo alrededor de un espacio fibrilar central) es indicativa de diferenciación neural. Aunque el tumor contiene tabiques fibrosos, el estroma suele ser escaso. La necrosis puede ser prominente y existen relativamente pocas formas mitóticas en relación con la densa celularidad del tumor.

Características clínicas. El sarcoma de Ewing y el PNET asientan habitualmente en la diáfisis de huesos tubulares largos, sobre todo el fémur y los huesos planos de la pelvis. Son masas que aumentan de tamaño, dolorosas, y la región afectada suele aparecer dolorosa a la palpación, caliente e hinchada. Algunos pacientes tienen signos sistémicos, como fiebre, aumento de la velocidad de

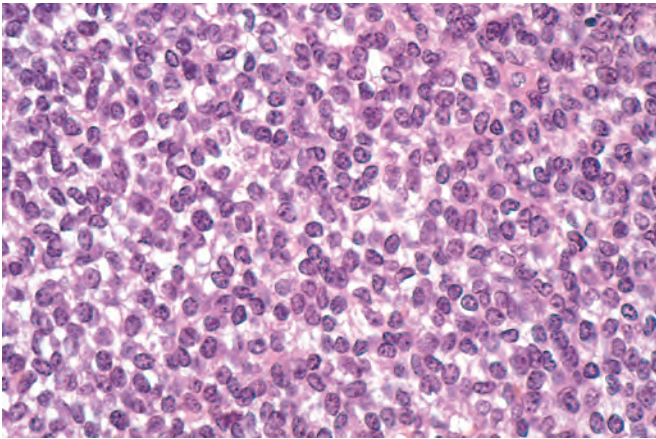


FIGURA 26-35 Sarcoma de Ewing formado por capas de células redondas pequeñas con reducidas cantidades de citoplasma claro.

sedimentación, anemia y leucocitosis, que pueden confundirse con una infección. Las radiografías simples muestran un tumor lítico destructivo, con bordes permeativos y extensión a las partes blandas colindantes. La reacción perióstica característica produce capas de hueso reactivo depositado en forma de *piel de cebolla*.

El tratamiento consiste en quimioterapia y extirpación quirúrgica con o sin radioterapia. La disponibilidad de quimioterapia eficaz ha mejorado mucho el pronóstico, desde un pésimo 5-15% hasta un 75% aproximadamente de supervivencia a los 5 años. Al menos el 50% logran la curación a largo plazo. Un factor pronóstico relevante es la extensión de la necrosis inducida por la quimioterapia. Las micromatrices multigénicas (genochips) de expresión de genes tumorales pueden identificar a las personas con los tumores más agresivos.⁴¹

TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

El tumor de células gigantes recibe este nombre porque contiene una mezcla de células mononucleares y abundancia de células gigantes de tipo osteoclasto, que son la causa del sinónimo *osteoclastoma*. Es un tumor benigno relativamente infrecuente, aunque localmente agresivo. Suele afectar a personas en la tercera, cuarta y quinta décadas. Las células mononucleares en los tumores de células gigantes expresan RANKL y las células gigantes de tipo osteoclasto pueden formarse a través de la vía de señalización RANK/RANKL.⁴²

Morfología. Son tumores grandes pardo-rojizos, que a menudo presentan degeneración quística. Están formados principalmente por células mononucleares ovales uniformes, que constituyen el componente proliferativo del tumor. Dispersas sobre este fondo hay numerosas células gigantes de tipo osteoclasto, con 100 o más núcleos, parecidas a las células mononucleares (fig. 26-36). Otros signos secundarios frecuentes son necrosis, hemorragia, depósito de hemosiderina y formación de hueso reactivo.

Evolución clínica. Los tumores de células gigantes del adulto afectan tanto a la epífisis como a la metáfisis, pero en los adolescentes quedan limitadas a nivel proximal por el cartílago de crecimiento, de forma que afectan exclusivamente a la metáfisis. La mayoría surgen

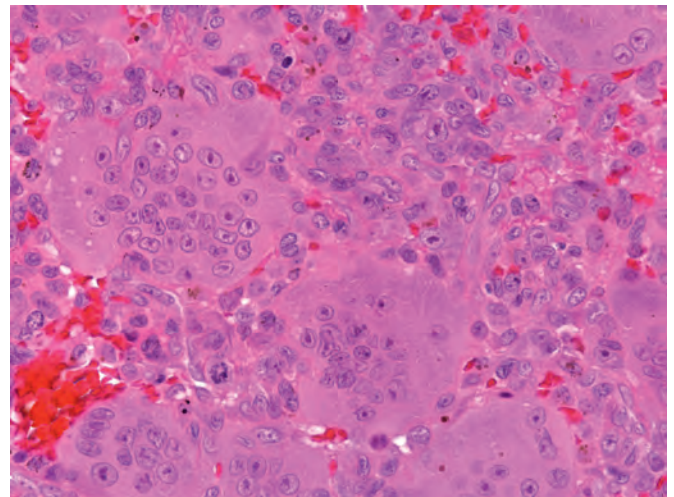


FIGURA 26-36 Tumor benigno de células gigantes con abundantes células gigantes multinucleadas sobre un fondo de células estromales mononucleares.

alrededor de la rodilla (fémur distal y tibia proximal), aunque pueden afectar a casi cualquier hueso. La localización habitual de estos tumores cerca de las articulaciones produce a menudo síntomas de artritis. En ocasiones, producen fracturas patológicas. La mayoría son solitarios, aunque hay tumores múltiples o multicéntricos, sobre todo en la región distal de las extremidades. Los tumores de células gigantes erosionan a menudo hasta llegar a la lámina ósea subcondral (fig. 26-37) y destruyen la cortical supraadyacente, produciendo una masa de partes blandas sobresaliente delimitada por una delgada cubierta de hueso reactivo. Los límites con el hueso adyacente son bastante nítidos,

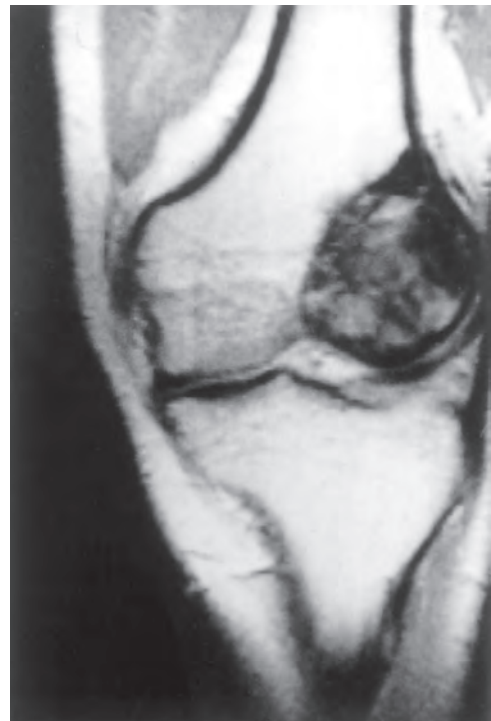


FIGURA 26-37 Resonancia magnética de un tumor de células gigantes que sustituye la mayor parte del cóndilo femoral y se extiende a la lámina ósea subcondral.

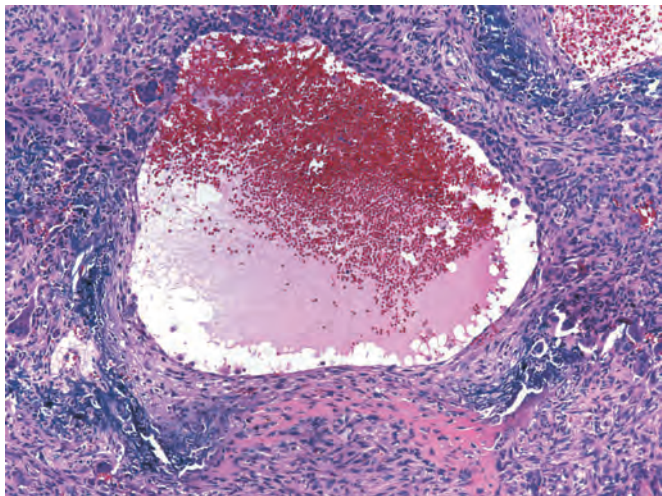


FIGURA 26-38 Quiste óseo aneurismático con espacio quístico ocupado por sangre rodeado de una pared con fibroblastos proliferantes, hueso reticular reactivo y células gigantes tipo osteoclasto.

aunque no suelen ser esclerosos. La conducta biológica imprevisible de estas neoplasias complica su tratamiento. La cirugía conservadora mediante legrado se asocia a una tasa de recidiva del 40-60%, y hasta el 4% metastatiza en los pulmones.

QUISTE ÓSEO ANEURISMÁTICO

El quiste óseo aneurismático es un tumor benigno del hueso caracterizado por múltiples espacios quísticos llenos de sangre tabicados, que puede expandirse con un crecimiento rápido. A pesar de su aspecto radiológico agresivo, el quiste óseo aneurismático tiene una conducta benigna. Este tumor se asocia a translocaciones 17p13, que ocasionan un aumento de actividad de USP6, una enzima desubicitinizante.⁴³

Morfología. A nivel macroscópico, el quiste óseo aneurismático consiste en múltiples espacios quísticos llenos de sangre separados por tabiques delgados de color pardo-blanco (fig. 26-38). Las paredes están formadas por fibroblastos uniformes grandes (que pueden mostrar actividad mitótica), células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto y hueso reticular reactivo. El hueso está tapizado de osteoblastos y su disposición sigue habitualmente los contornos de los tabiques fibrosos. Aproximadamente un tercio de los casos contienen una matriz inusual de tipo cartílago, denominada «hueso azul». La necrosis es infrecuente, a menos que haya una fractura patológica previa.

Evolución clínica. El quiste óseo aneurismático afecta a todos los grupos de edad, aunque es más frecuente en las dos primeras décadas de vida y no tiene predilección por sexo. Asienta con más frecuencia en los huesos largos y en los elementos vertebrales posteriores. Los signos y síntomas más frecuentes son dolor y tumefacción. Cuando un quiste óseo aneurismático afecta a las vértebras, puede comprimir los nervios y causar síntomas neurológicos. Las fracturas patológicas son infrecuentes.

En las radiografías, el quiste óseo aneurismático es, por lo general, una lesión expansiva excéntrica con bordes nítidos (fig. 26-39A). La mayoría de las lesiones son completamente líticas y a menudo contienen una cubierta de hueso reactivo en la periferia. La tomografía computarizada y la resonancia magnética pueden revelar tabiques internos y niveles líquido-líquido característicos (fig. 26-39B).

El tratamiento del quiste óseo aneurismático es quirúrgico, por lo general mediante legrado o, en determinadas circunstancias, resección en bloque. La tasa de recidivas es baja y puede producirse una regresión espontánea tras una extirpación incompleta.

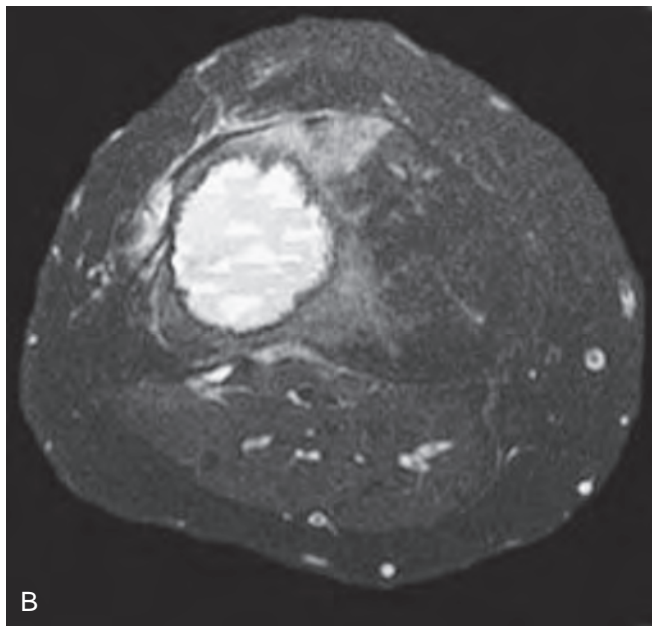


FIGURA 26-39 **A.** Tomografía computarizada coronal de un quiste óseo aneurismático excéntrico en la tibia. El componente de partes blandas está delineado por un halo delgado de hueso subperióstico reactivo. **B.** Resonancia magnética con los niveles líquido-líquido característicos.

ENFERMEDAD METASTÁSICA

Los tumores metastásicos son la forma más frecuente de cáncer óseo. Aparecen generalmente en las etapas avanzadas de la progresión del tumor. Las vías de diseminación son: 1) extensión directa; 2) diseminación linfática o hematógena, y 3) siembra intrarraquídea (a través del plexo venoso de Batson). Cualquier cáncer puede propagarse al hueso, aunque en los adultos más del 75% de las metástasis óseas tienen su origen en cánceres de próstata, mama, riñón y pulmón. En los niños, las metástasis óseas tienen su origen en neuroblastoma, tumor de Wilms, osteosarcoma, sarcoma de Ewing y rhabdomyosarcoma.

Las metástasis óseas son generalmente multifocales, aunque el carcinoma renal y el de tiroides producen lesiones solitarias. Las metástasis pueden afectar a cualquier hueso, aunque la mayoría afectan al esqueleto axial (columna vertebral, pelvis, costillas, cráneo y esternón), fémur proximal y húmero, en orden descendente de frecuencia. La médula ósea roja en estas regiones, rica en capilares

y con un flujo sanguíneo lento, facilita la implantación y el crecimiento de las células tumorales. Las metástasis en los huesos pequeños de manos y pies son infrecuentes, y, por lo general, corresponden a cáncer de pulmón, riñón o colon.

Las manifestaciones radiológicas de las metástasis pueden ser líticas, blásticas o mixtas. En las lesiones líticas, las células metastásicas secretan sustancias como prostaglandinas, citocinas y proteína relacionada con PTH, que estimulan la resorción ósea osteoclástica. Las células tumorales no resorben hueso de modo directo. La lisis de tejido óseo rico en factores de crecimiento, como TGF- β , IGF-1, FGF y PDGF, y proteínas morfógenas óseas, ayuda a crear un ambiente favorable al crecimiento celular tumoral. Los carcinomas de riñón, pulmón, aparato digestivo y melanoma producen destrucción ósea lítica. Otras metástasis provocan una respuesta esclerosa, sobre todo el adenocarcinoma de próstata mediante la secreción de proteínas WNT, que estimulan la formación de hueso osteoblástico. La mayoría de las metástasis provocan una reacción mixta lítica y blástica.

ARTICULACIONES



Las articulaciones están construidas para proporcionar movilidad y estabilidad mecánica. Se clasifican como sólidas (no sinoviales) y huecas (sinoviales). Las articulaciones sólidas, o *sinartrosis*, proporcionan integridad estructural y permiten una movilidad mínima. Carecen de espacio articular y se clasifican según el tipo de tejido conjuntivo (tejido fibroso o cartilago) que une los extremos de los huesos. Las sinartrosis fibrosas están representadas por las suturas craneales y por las uniones entre las raíces de los dientes y los maxilares, y las sinartrosis cartilaginosas (sincondrosis) por las sínfisis (manubrioesternal y púbica). Por el contrario, las *articulaciones sinoviales* tienen un espacio articular que permite un arco de movilidad amplio. Situadas entre los extremos de los huesos formados por osificación endondral, están protegidas por una cápsula fibrosa densa reforzada por ligamentos y músculos. El límite del espacio articular es la membrana sinovial anclada con firmeza a la cápsula subyacente sin cubrir la superficie articular. Su contorno es regular, excepto cerca de la inserción ósea, donde se proyecta en numerosos pliegues vellosos. Las membranas sinoviales están tapizadas por sinoviocitos, células conjuntivas cuboides dispuestas en una a cuatro capas profundas de células. Los sinoviocitos sintetizan ácido hialurónico y distintas proteínas. El revestimiento sinovial carece de membrana basal y esto facilita un intercambio rápido entre la sangre y el líquido sinovial. El líquido sinovial es claro y viscoso, y es un filtrado del plasma que contiene ácido hialurónico, que actúa como lubricante y aporta nutrición al cartilago hialino articular.

El cartilago hialino es un tejido conjuntivo peculiar especialmente apropiado para actuar como un amortiguador elástico y una superficie resistente al desgaste. Carece de irrigación sanguínea y no tiene drenaje linfático ni innervación. El cartilago hialino está formado por dos tipos de colágeno, agua, proteoglicanos y condrocitos, cada uno con funciones específicas. Las fibras de colágeno permiten al cartilago soportar fuerzas de tensión y transmitir fuerzas verticales. El

agua y los proteoglicanos son responsables de la turgencia y elasticidad del cartilago, y tienen un papel importante para limitar la fricción. Los condrocitos sintetizan la matriz y realizan la digestión enzimática de esta, con una esperanza de vida de los diferentes componentes entre semanas (proteoglicanos) y años (colágeno de tipo 2). Los condrocitos secretan enzimas degradativas en forma inactiva y enriquecen la matriz con inhibidores enzimáticos. Las enfermedades que destruyen el cartilago articular lo hacen mediante activación de enzimas catabólicas y disminución de la producción de inhibidores, acelerando así la velocidad de degradación de la matriz. Citocinas, como IL-1 y TNF, elaboradas, entre otros, por los condrocitos, sinoviocitos, fibroblastos y células inflamatorias, activan el proceso degradativo. La destrucción del cartilago articular por células nativas es un mecanismo importante en muchas artropatías.

Artritis

ARTROSIS

La artrosis, también denominada *artropatía degenerativa*, es el tipo más frecuente de artropatía y es una de las diez enfermedades más discapacitantes en los países industrializados. Se caracteriza por la *erosión progresiva del cartilago articular*. Se calcula que cada año se gastan más de 33.000 millones de dólares en EE. UU. para su tratamiento y por pérdidas laborales. El término *artrosis u osteoartritis* implica un trastorno inflamatorio, aunque, a pesar de la presencia de células inflamatorias (habitualmente escasas), se considera que es una enfermedad intrínseca del cartilago, en la que las alteraciones bioquímicas y metabólicas en personas con predisposición genética conducen a su degradación.

En la mayoría de las personas, la artrosis aparece de modo insidioso, sin una causa aparente, como fenómeno del envejecimiento (artrosis primaria o idiopática). En estas personas, la enfermedad es habitualmente oligoarticular (afecta a pocas articulaciones), aunque puede ser generalizada. En el 5% de los casos aproximadamente, la artrosis puede aparecer en personas más jóvenes con algún trastorno predisponente, como lesiones articulares previas, deformidad congénita de una(s) articulación(es) o alguna enfermedad sistémica, como diabetes, ocronosis, hemocromatosis u obesidad avanzada. En estas circunstancias, la enfermedad se denomina *artrosis secundaria* y afecta a menudo una o varias articulaciones predispuestas, como el hombro y el codo en los jugadores de béisbol y las rodillas en los de baloncesto. El sexo tiene cierta influencia en su distribución. En la mujer afecta con más frecuencia a las rodillas y manos, y en el hombre a las caderas.

Patogenia. La artrosis es una enfermedad multifactorial con componentes genético y ambiental. Estudios en familias y gemelos indican que el riesgo de artrosis está relacionado con el impacto neto de múltiples genes, cada uno con un efecto pequeño. Están en curso estudios de asociación de genoma completo que probablemente identificarán y validarán poco después muchos genes asociados a riesgo. Se han identificado algunos candidatos, como los genes implicados en el metabolismo de las prostaglandinas y en la señalización de WNT.⁴⁴ Los factores ambientales principales están relacionados con el envejecimiento y la sobrecarga biomecánica, influenciados por obesidad, fuerza muscular y estabilidad, estructura y alineación articular. La asociación a la edad es firme, porque la prevalencia de artrosis aumenta de modo exponencial después de los 50 años y alrededor del 80 al 90% de las personas tienen signos de artrosis a los 65 años. Así, la artrosis se une al cáncer y a la enfermedad cardiovascular como una de las cargas asociadas al envejecimiento. No obstante, considerar la artrosis una consecuencia inevitable del desgaste y destrucción del cartílago es una simpleza. Los mecanismos que conducen a la artrosis son complejos y todavía sin esclarecer, aunque los condrocitos están en el centro del proceso, que puede dividirse en varias fases: 1) lesión del condrocito relacionada con el envejecimiento y con factores genéticos y bioquímicos; 2) artrosis prematura en la que los condrocitos proliferan (de forma clonal) y secretan mediadores inflamatorios, colágenos, proteoglicanos y proteasas que actúan en colaboración para remodelar la matriz cartilaginosa e iniciar cambios inflamatorios secundarios en la sinovial y el hueso subcondral, y 3) artrosis tardía, en la que la lesión repetitiva y la inflamación crónica conducen a pérdida de condrocitos, marcada pérdida de cartílago y cambios extensos en el hueso subcondral.⁴⁵

Morfología. En las primeras fases de la artrosis, los condrocitos proliferan, formando agregados. Al mismo tiempo, aumenta el contenido de agua de la matriz y disminuye la concentración de proteoglicanos. Después, se produce fibrilación y figuración vertical y horizontal de la matriz conforme se degradan las capas superficiales de las moléculas de colágeno de tipo 2 del cartílago. A nivel macroscópico, se refleja en una superficie articular blanda granular. Por último, los condrocitos mueren y se desprenden porciones de espesor total del cartílago. Las piezas desprendidas de cartílago y hueso subcondral entran en la articulación formando cuerpos libres (**ratones articulares**). La lámina de hueso subcondral expuesta se convierte en



FIGURA 26-40 Artrosis avanzada con pequeñas islas de cartílago articular residual cerca del hueso subcondral expuesto. 1. Superficie articular ebúrnea. 2. Quiste subcondral. 3. Cartílago articular residual.

la nueva superficie articular y la fricción con la superficie articular degenerativa opuesta alisa y endurece el hueso expuesto, dándole un aspecto de marfil pulido (**eburnación ósea**) (fig. 26-40). Al mismo tiempo, se produce un nuevo apuntalado y esclerosis del hueso esponjoso subyacente. Son frecuentes las pequeñas fracturas a través del hueso articular, y el foco de fractura permite que el líquido sinovial sea forzado a las regiones subcondrales en una sola dirección por un mecanismo similar al de una válvula de escape. La acumulación circunscrita de líquido aumenta de tamaño y forma quistes con una pared fibrosa. Aparecen osteófitos fungiformes (excrecencias óseas) en los márgenes de la superficie articular cubiertos de fibrocartílago y cartílago hialino, que se osifican de modo gradual. La sinovial presenta habitualmente congestión y fibrosis ligeras, aunque puede tener células inflamatorias crónicas dispersas.

Evolución clínica. La artrosis es una enfermedad de evolución lenta. Los pacientes con artrosis primaria suelen estar asintomáticos hasta los 50 años. Si una persona joven tiene manifestaciones relevantes de artrosis, hay que buscar una causa subyacente. Los síntomas habituales son dolor continuo profundo que empeora con el uso, rigidez matutina, crepitación y limitación del arco de movilidad. Los osteófitos en los agujeros intervertebrales pueden comprimir las raíces raquídeas cervicales y lumbares, produciendo dolor, espasmos musculares, atrofia muscular y defectos neurológicos. Por lo general, afecta sólo a una o varias articulaciones, excepto en la infrecuente variante generalizada. Las articulaciones afectadas con más frecuencia son cadera, rodilla, vértebras lumbares y cervicales bajas, articulaciones interfalángicas proximales y distales de los dedos, articulación carpometacarpiana del pulgar y tarsometatarsiana del dedo gordo (fig. 26-41). Los **nódulos de Heberden**, osteófitos prominentes en las articulaciones interfalángicas distales, son frecuentes en la mujer (pero no en el hombre). Suele respetar la muñeca, codo y hombro. No existen todavía medidas satisfactorias para prevenir la artrosis primaria, y tampoco para detener su progresión. La enfermedad puede estabilizarse durante años, aunque con más frecuencia sigue un curso lentamente progresivo, y es la segunda causa de discapacidad a largo plazo, por detrás de la enfermedad cardiovascular.

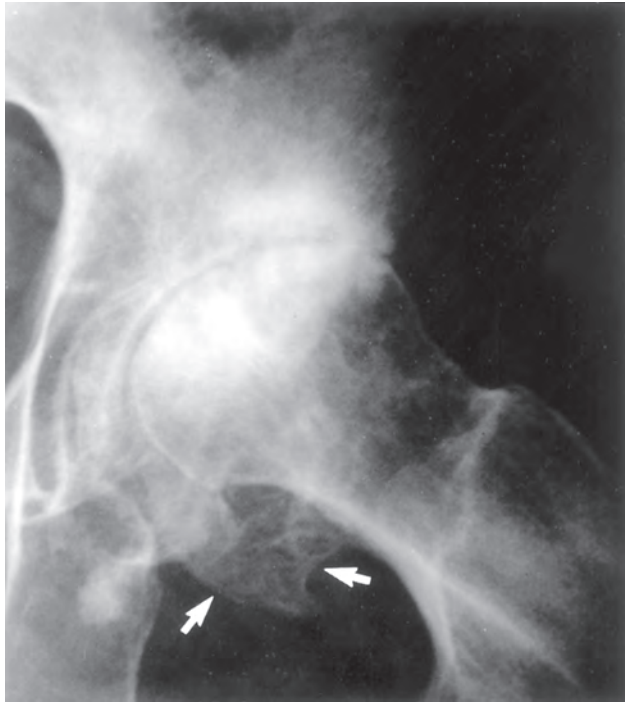


FIGURA 26-41 Artrosis avanzada en la cadera. El espacio articular es estrecho y hay esclerosis subcondral con quistes radiotransparentes dispersos y reborde de osteófito periférico (flecha).

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide es un trastorno inflamatorio sistémico crónico que puede afectar a muchos tejidos y órganos (piel, vasos sanguíneos, corazón, pulmones y músculos), aunque afecta principalmente a las articulaciones con una sinovitis inflamatoria y proliferativa no supurativa que a menudo progresa a destrucción del cartílago articular y anquilosis articular. Aunque desconocemos la causa, la predisposición genética, el ambiente y la autoinmunidad son elementos esenciales en la aparición, progresión y cronificación de esta enfermedad.

Alrededor del 1% de la población mundial padece artritis reumatoide, la cual es tres a cinco veces más frecuente en mujeres que en hombres. Aparece sobre todo entre los 40 y los 70 años, aunque puede hacerlo a cualquier edad. Veremos primero la morfología como base para explicar la patogenia.

Morfología

Articulaciones. La artritis reumatoide causa un amplio abanico de alteraciones morfológicas. Las más pronunciadas afectan a las articulaciones. Al principio, la sinovial está edematosa, engrosada e hiperplásica, con transformación de su contorno liso en otro cubierto por pliegues delicados y bulbosos (fig. 26-42). Los hallazgos histológicos característicos son: 1) infiltración del estroma sinovial por un infiltrado inflamatorio perivascular formado por agregados linfoides (principalmente linfocitos T colaboradores CD4+), células B, células plasmáticas, células dendríticas y macrófagos (v. fig. 26-42C); 2) aumento de la

vascularización por vasodilatación y angiogenia, con depósitos de hemosiderina superficiales; 3) agregados de fibrina en fase de organización cubriendo partes de la sinovial y flotando en el espacio articular como cuerpos de arroz; 4) acumulación de neutrófilos en el líquido sinovial y a lo largo de la superficie de la sinovial, pero no, por lo general, en profundidad en el estroma sinovial; 5) actividad osteoclástica en el hueso subyacente, que permite a la sinovial penetrar en el hueso y causar erosiones yuxtaarticulares, quistes subcondrales y osteoporosis, y 6) formación de **paño**. El paño es una masa de membrana sinovial y estroma sinovial formada por células inflamatorias, tejido de granulación y fibroblastos sinoviales, que crece sobre el cartílago articular y lo erosiona. Con el tiempo, después de destruir el cartílago, el paño se extiende entre los huesos enfrentados y produce **anquilosis fibrosa**, que finalmente se osifica y produce una anquilosis ósea. La artritis se acompaña de inflamación en los tendones, ligamentos y, en ocasiones, en los músculos estriados adyacentes.

Piel. Los **nódulos reumatoides** son la lesión cutánea más frecuente. Están presentes en el 25% de las personas con esta enfermedad, habitualmente en aquellas con una enfermedad grave, y surgen en regiones de la piel sometidas a presión, como la región cubital del antebrazo, codo, occipucio y región lumbosacra. Con menos frecuencia asientan en pulmón, bazo, pericardio, miocardio, válvulas cardíacas, aorta y otras vísceras. Los nódulos reumatoides son firmes, indoloros a la palpación y redondos a ovales, y asientan en el tejido subcutáneo de la piel. A nivel microscópico tienen una zona central de necrosis fibrinoide rodeada de un halo prominente de histiocitos epitelioides (macrófagos activados) y numerosos linfocitos y células plasmáticas (fig. 26-43).

Vasos sanguíneos. Las personas afectadas con enfermedad erosiva avanzada, nódulos reumatoides y títulos altos de factor reumatoide tienen riesgo de sufrir síndromes de vasculitis (v. capítulo 11). La vasculitis reumatoide es una complicación potencialmente grave de la artritis reumatoide, sobre todo si afecta a órganos vitales. La afectación de las arterias de calibre medio a bajo es similar a la de la panarteritis nudosa, excepto porque la artritis reumatoide no afecta a los riñones. Con frecuencia, segmentos de arterias pequeñas, como los **vasos de los nervios** y las **arterias digitales**, están obstruidos por una endarteritis obliterante que provoca neuropatía periférica, úlceras y gangrena. La venulitis leucocitoclástica produce púrpura, úlceras cutáneas e infarto del lecho ungual.

Patogenia. Aunque desconocemos mucho sobre su patogenia, en la actualidad se cree que la *artritis reumatoide está desencadenada por la exposición a un antígeno artrítico de una persona con predisposición genética* que produce una alteración de la autotolerancia inmunológica y una reacción inflamatoria crónica. De este modo comienza una artritis aguda, pero el proceso que en última instancia destruye la articulación es una *reacción*

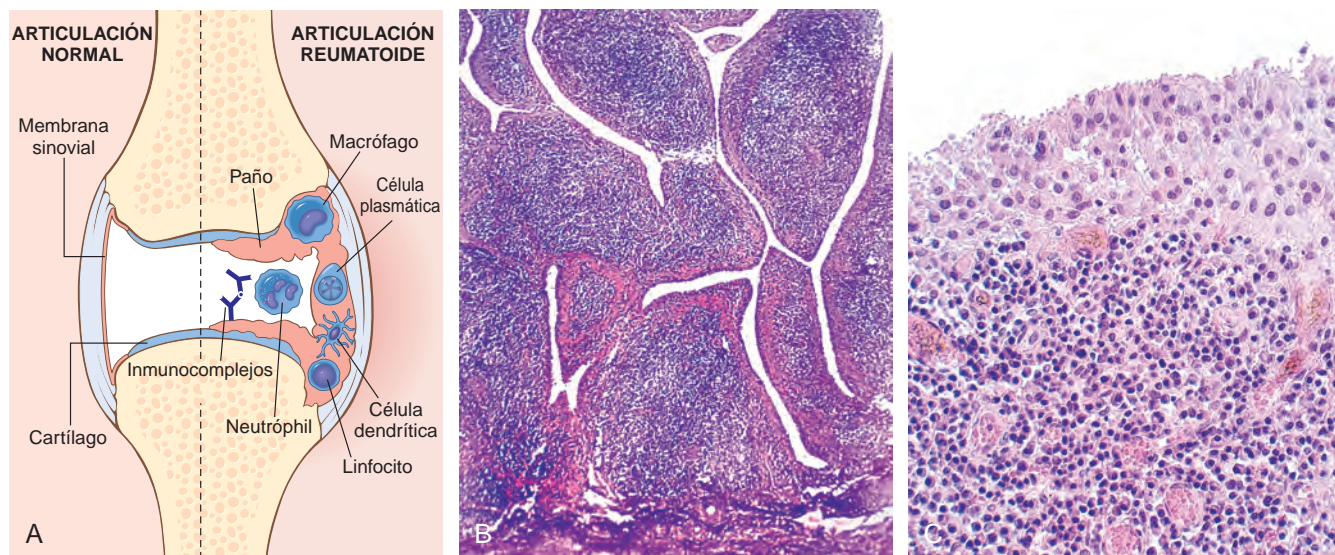


FIGURA 26-42 Artritis reumatoide. **A.** Vista esquemática de la lesión articular. (Modificado de Feldmann M: Development of anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis. Nat Rev Immunol 2:364, 2002.) **B.** La imagen a pequeño aumento muestra una hipertrofia sinovial pronunciada con formación de vellosidades. **C.** A mayor aumento se observa tejido subsinovial que contiene agregados linfoides densos.

autoinmunitaria continua con activación de los linfocitos T colaboradores CD4+ y liberación local de mediadores y citocinas inflamatorias (fig. 26-44).

- No hay duda de que la *predisposición genética* es un elemento principal de la patogenia de la artritis reumatoide. Alelos *HLA-DRB1* específicos están asociados a artritis reumatoide, y estos alelos comparten una secuencia de aminoácidos en la tercera región hipervariable de la cadena β que se denomina epítipo compartido. El epítipo compartido está en la hendidura de unión al antígeno de la molécula DR. Esta posición es probablemente la zona de unión específica del artritógeno(s) que inicia la sinovitis inflamatoria. Otro gen asociado a la artritis reumatoide es *PTPN22*, que codifica una proteína tirosina fosfatasa participante en la activación y control de células inflamatorias, como linfocitos T.

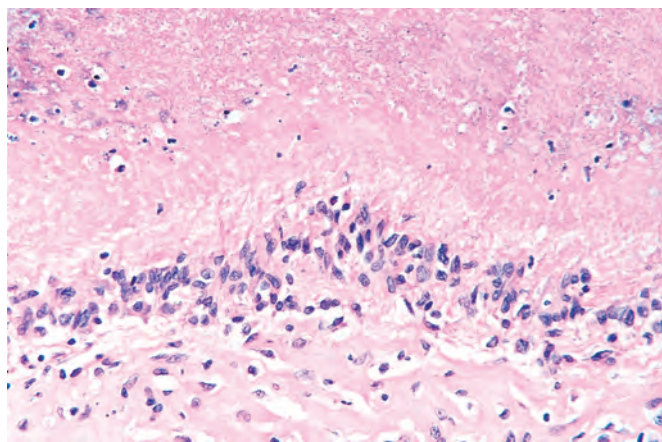


FIGURA 26-43 Nódulo reumatoide subcutáneo con una zona de necrosis (arriba) rodeada por una empalizada de macrófagos y células inflamatorias crónicas dispersas.

- *Artritógeno ambiental*: desconocemos cuál es este iniciador de la enfermedad. Se han estudiado el virus de Epstein-Barr, retrovirus, parvovirus, micobacterias, *Borrelia*, *Proteus mirabilis* y *Mycoplasma*, pero ninguno ha resultado implicado. Recientemente, se ha implicado en la patogenia de la artritis reumatoide a las *proteínas citrulinadas* (proteínas modificadas por la conversión enzimática de arginina en citrulina, muchas de ellas fibrinas) formadas en el cuerpo (sobre todo en el pulmón del fumador). La firme respuesta inmunitaria ante estos autoantígenos indica que son un elemento artritógeno potencial relevante.⁴⁶
- *Autoinmunidad*: una vez iniciada la sinovitis inflamatoria, aparece una *reacción autoinmunitaria*, en la que los linfocitos T desempeñan un papel esencial, responsable de la naturaleza destructiva crónica de la artritis reumatoide. No se ha identificado con certeza el antígeno que induce esta reacción, aunque en modelos animales se ha implicado al colágeno tipo 2 y a los glucosaminoglicanos, aunque es posible que no sean relevantes en la enfermedad humana. No obstante, los linfocitos T de memoria y efectores CD4+ aparecen pronto en el interior de las articulaciones afectadas. Los linfocitos T_H17 son importantes en la reacción inflamatoria, porque atraen neutrófilos y monocitos. Los linfocitos T_H1 productores de interferón γ pueden contribuir también a la reacción inflamatoria. *Alrededor del 80% de las personas con artritis reumatoide tienen autoanticuerpos contra la porción Fc de la IgG autóloga (factor reumatoide)*. Estos son principalmente anticuerpos IgM, aunque pueden ser de otro tipo y se autoasocian (RA-IgG) para formar inmunocomplejos en el suero, líquido sinovial y membrana sinovial. Aunque no se consideran un factor causal de la enfermedad, los inmunocomplejos circulantes son marcadores de la actividad de la enfermedad. Sin embargo, el factor reumatoide no está presente en algunas personas con la enfermedad (seronegativa) y, en ocasiones, aparece en otras enfermedades e incluso en personas sanas. Desde hace poco sabemos que los *anticuerpos contra los péptidos citrulinados* (anticuerpos anti-péptido citrulinado cíclico o PCC) están presentes en muchas

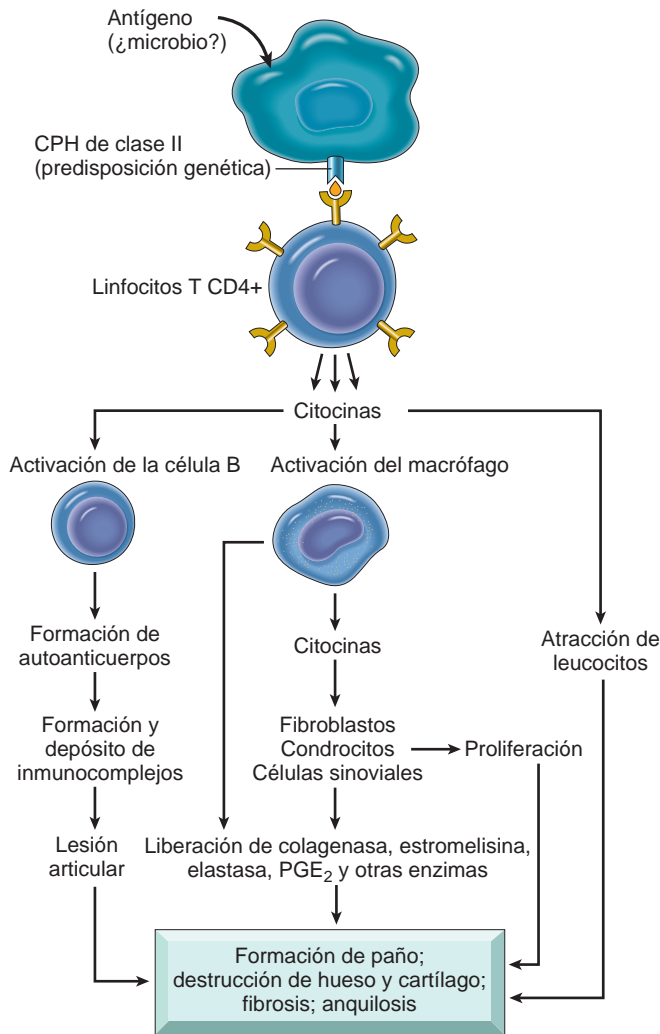


FIGURA 26-44 Inmunopatogénesis de la artritis reumatoide.

personas con artritis reumatoide y en muy pocas con otras enfermedades inflamatorias o sanas. Estos anticuerpos son producidos en zonas de inflamación y son relativamente específicos de la artritis reumatoide. Hay evidencia de que una concentración alta de anticuerpos antiPCC combinada con una respuesta de linfocito T a las proteínas citrulinadas contribuye a la cronicación de la enfermedad.^{47,48}

¿Qué mediadores provocan la sinovitis proliferativa destructiva? Estos son los «sospechosos habituales». Las citocinas secretadas por los linfocitos T como interferón γ e IL-17 estimulan los sinoviocitos y los macrófagos que producen moléculas proinflamatorias, como IL-1, IL-6, IL-23, TNF, PGE₂, óxido nítrico, factores de crecimiento estimulantes de colonias de granulocito-macrófago y TGF- β . Los mediadores inflamatorios activan las células endoteliales en la membrana sinovial y facilitan la unión y migración de los leucocitos. También producen un aumento de producción de metaloproteinasas del cartílago, que, junto con los complejos antígeno-anticuerpo, son importantes en la destrucción del cartílago articular. Además, son potentes estimuladores de la génesis de osteoclastos y de la actividad osteoclástica, al aumentar la producción de RANKL. RANKL es expresado también por los linfocitos T

y por los sinoviocitos activados. Por consiguiente, la sinovial edematosa, hiperplásica y adherente (los sinoviocitos aumentan la producción de molécula de adhesión vascular) con abundantes células inflamatorias se adhiere y crece sobre la superficie articular formando un paño, y estimula la resorción del hueso adyacente. Al final, el paño produce destrucción del cartílago y erosión del hueso subcondral prolongadas e irreversibles.

De todos estos mediadores y citocinas, sólo uno ha sido implicado con firmeza en la patogénesis de la artritis reumatoide: el TNF. Por fortuna, la prueba de esta implicación procede de estudios con antagonistas específicos del TNF que mejoran la inflamación y el dolor, y parece que detienen la progresión de la enfermedad (v. más adelante).

Evolución clínica. La evolución clínica de la artritis reumatoide es muy variable. La enfermedad comienza lentamente y de modo insidioso en más de la mitad de las personas afectadas. Al principio, hay malestar general, cansancio y dolor osteomuscular generalizado, y sólo después de varias semanas a meses comienza la afectación de las articulaciones. El patrón de afectación articular varía, aunque, por lo general, es *simétrico* y *afecta antes a las pequeñas articulaciones que a las grandes*. Los síntomas aparecen, por lo general, en las manos (articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales) y los pies, seguidos por las muñecas, codos y rodillas. Es infrecuente que afecte a la región cervical de la columna y habitualmente respeta la región lumbosacra y las caderas.

Las articulaciones afectadas están *hinchadas, calientes, dolorosas y rígidas, sobre todo al levantarse o después de inactividad*. Alrededor del 10% de las personas afectadas tienen un comienzo agudo en varios días, con síntomas intensos y afectación poliarticular. El paciente típico sufre afectación articular progresiva durante un período de meses a años, con limitación mínima de la movilidad al principio que poco a poco aumenta de grado. La evolución de la enfermedad puede ser lenta o rápida y fluctúa durante años, aunque la mayor parte del daño aparece en los primeros 4-5 años. Aproximadamente el 20% de las personas afectadas tienen períodos de remisión parcial o completa, aunque los síntomas reaparecen de modo inevitable y afectan a articulaciones respetadas hasta entonces.

Los *signos radiográficos* son *derrame articular y osteopenia yuxtaarticular, con erosiones y estrechamiento del espacio articular, con pérdida de cartílago articular* (fig. 26-45). La destrucción de tendones, ligamentos y cápsulas articulares produce deformidades características, como desviación radial de la muñeca, desviación cubital de los dedos y anomalías en flexión-hiperextensión de los dedos (cuello de cisne, deformidad en ojal). El resultado final son articulaciones deformadas sin estabilidad y con un arco de movilidad mínimo o nulo. Pueden aparecer quistes sinoviales grandes, como el quiste de Baker en la región posterior de la rodilla, cuando el aumento de la presión intraarticular empuja hacia fuera la sinovial.

La presencia de factor reumatoide y de anticuerpos anti-PCC son indicadores de laboratorio, que juntos son sensibles y bastante específicos de artritis reumatoide. Como hemos visto, el factor reumatoide puede estar ausente y puede aparecer en otros muchos trastornos. El análisis del líquido inflamatorio confirma una artritis inflamatoria con neutrófilos, concentración elevada de proteínas y concentración baja de mucina, pero es inespecífico. El diagnóstico se basa principalmente en los signos clínicos y comprende la presencia de cuatro de los criterios siguientes: 1) rigidez matutina; 2) artritis en tres o más regiones articulares; 3) artritis



FIGURA 26-45 Artritis reumatoide de la mano. Osteopenia difusa, pérdida pronunciada de los espacios articulares carpianos, metacarpianos y falángicos, erosiones óseas periarticulares y desviación cubital de los dedos.

de las articulaciones de la mano; 4) artritis simétrica; 5) nódulos reumatoides; 6) factor reumatoide sérico, y 7) cambios radiológicos característicos.

El tratamiento de la artritis reumatoide va dirigido a mejorar el dolor y la inflamación, así como a ralentizar o a detener la destrucción articular implacable. Consiste en corticoesteroides y fármacos modificadores de la enfermedad biológicos y sintéticos, como metotrexato y, sobre todo, antagonistas del TNF. Como hemos visto, estos son bastante eficaces y en la actualidad son la pieza clave del tratamiento. Más importante aún es que previenen o ralentizan la destrucción articular, que es la causa principal de discapacidad, y mejoran la evolución natural de la enfermedad. Sin embargo, los fármacos anti-TNF no son curativos y los pacientes deben seguir un tratamiento continuo con antagonistas del TNF u otros inmunosupresores para evitar las reagudizaciones. Además, inhibir la actividad de un mediador inflamatorio clave tiene un precio, y los pacientes tratados con fármacos anti-TNF son propensos a ciertas infecciones, sobre todo *M. tuberculosis*.

ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL

La *artritis idiopática juvenil* (AIJ), antes denominada *artritis reumatoide juvenil*, comprende todas las formas de artritis que aparecen antes de los 16 años de edad y persisten 6 semanas como mínimo. La AIJ es una de las enfermedades del tejido conjuntivo más frecuentes. Afecta a 30.000-50.000 niños en EE. UU. y es una causa importante de discapacidad funcional. Se desconoce su etiología. Se clasifica en siete subtipos clínicos diferenciados, que pueden corresponder a entidades y trasfondos genéticos diferentes: 1) artritis sistémica; 2) oligoartritis; 3) poliartritis con factor reumatoide positivo; 4) poliartritis con factor reumatoide negativo; 5) artritis asociada a entesitis (inflamación de las inserciones del músculo estriado en el hueso); 6) artritis psoriásica, y 7) artritis no diferenciada.

La AIJ difiere de la artritis reumatoide del adulto en lo siguiente: 1) es más frecuente la oligoartritis; 2) es más frecuente la enfermedad sistémica; 3) afecta con más frecuencia a las articulaciones grandes que a las pequeñas; 4) no suele presentar nódulos reumatoides ni factor reumatoide, y 5) son frecuentes los anticuerpos antinucleares (ANA). Igual que en la artritis reumatoide, el riesgo se asocia a predisposición genética (con alelos HLA específicos) y a factores ambientales. La heterogeneidad de la enfermedad indica que distintos factores pueden estar implicados en diferentes personas. La sinovitis inflamatoria y los cambios morfológicos son similares a los de la artritis reumatoide. Hay evidencia de una inmunorregulación alterada y de una prevalencia de linfocitos T de memoria CD4+ en las articulaciones afectadas. La producción de citocinas es prominente y ayuda a dirigir el proceso.

La *artritis sistémica* puede tener un comienzo abrupto a menudo y se asocia a picos remitentes de fiebre alta, erupción cutánea transitoria y migratoria, hepatoesplenomegalia y serositis. El seguimiento a largo plazo muestra que las personas afectadas pueden sufrir exacerbaciones recidivantes o enfermedad persistente, que pueden estar asociadas a morbilidad considerable y a complicaciones graves.

La artritis que afecta a cuatro o menos articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad en ausencia de psoriasis y del genotipo HLA-B27 define la *variante con oligoartritis*. La artritis es asimétrica, aparece a edad temprana (menos de 6 años) y habitualmente se asocia a iridociclitis y ANA positivos.

La *poliartritis con factor reumatoide positivo* es similar a la forma adulta de la enfermedad y afecta principalmente a niñas adolescentes. La poliartritis con factor reumatoide negativo afecta a más de cinco articulaciones en los primeros 6 meses y tiene varios subtipos con características mixtas de oligoartritis y de artritis con factor reumatoide negativo en adultos, y un subtipo con rigidez y contracturas, aunque con poca inflamación.

La *artritis asociada a entesitis* afecta principalmente a niños del sexo masculino menores de 6 años, y la mayoría son HLA-B27 positivos. La entesitis y la artritis afectan a las zonas de inserción de tendones y ligamentos, así como a las articulaciones de las extremidades inferiores.

La artritis no diferenciada corresponde a los pacientes que no cumplen los criterios de inclusión en ninguno de los otros grupos o con características mixtas.

El pronóstico a largo plazo de la AIJ es muy variable. Aunque muchas de las personas afectadas pueden tener una actividad prolongada de la enfermedad, sólo un 10% aproximadamente sufren discapacidad funcional considerable.

ESPONDILOARTROPATÍAS SERONEGATIVAS

Las espondiloartropatías son un grupo de enfermedades que aparecen en personas con predisposición genética y se inician por factores ambientales ubicuos, sobre todo agentes infecciosos. Las manifestaciones están mediadas por la inmunidad y son activadas por la respuesta de linfocitos T presumiblemente dirigida contra un antígeno indefinido que puede tener reacción cruzada con moléculas nativas del sistema osteomuscular. Clínicamente, estas enfermedades producen oligoartritis y entesopatías periféricas o axiales. Las espondiloartritis seronegativas son *espondilitis anquilosante*, *artritis reactiva* (*síndrome de Reiter* y *artritis asociada a enteritis*), *artritis psoriásica* y *artritis asociada a enfermedad intestinal inflamatoria* (*colitis ulcerosa* y *enfermedad de Crohn*). Muchas están asociadas al alelo HLA-B27 y a una infección desencadenante pero sin autoanticuerpos específicos (de ahí el término «*seronegativas*»). Todas producen inflamación de las articulaciones sinoviales y comparten signos clínicos superpuestos con afectación extraarticular relativamente frecuente de ojos, piel y aparato cardiovascular.

Espondiloartritis anquilosante

También denominada *espondilitis reumatoide* y *enfermedad de Marie-Strümpell*, la espondiloartritis anquilosante es una sinovitis crónica que produce destrucción del cartílago articular, con la consiguiente anquilosis ósea, sobre todo de las articulaciones sacroilíacas e interapofisarias (entre las tuberosidades y las apófisis). La inflamación de las zonas de inserción de tendones y ligamentos provoca su osificación con cuadratura y fusión de los cuerpos vertebrales, y excrecencias óseas, que en conjunto producen inmovilidad de la columna. Los síntomas aparecen, por lo general, en la segunda y tercera décadas de vida y afecta dos a tres veces más a los hombres que a las mujeres. Las personas afectadas presentan de modo característico lumbalgia, que con frecuencia tiene una evolución progresiva crónica. Afecta a las articulaciones periféricas, como caderas, rodillas y hombros, al menos en un tercio de los casos. Otras complicaciones son las fracturas vertebrales, uveítis, aortitis y amiloidosis. Alrededor del 90% del riesgo de sufrir la enfermedad y de la intensidad de las manifestaciones clínicas están determinados genéticamente. Aunque el 90% de las personas afectadas son HLA-B27 positivas, se sospecha la contribución de otros genes. Estudios de asociación de genoma completo recientes han detectado asociaciones con *ARTS1*, un gen que codifica una peptidasa que degrada antígenos procesados para ser presentados por moléculas HLA de clase I, y con *IL23R*, el gen del receptor de IL-23, lo que indica que la IL-23 puede estar implicada en esta enfermedad.⁴⁹

Síndrome de Reiter

El *síndrome de Reiter* es una forma de *artritis reactiva* y está definido por una tríada de *artritis*, *uretritis* o *cervicitis* no gonocócica y *conjuntivitis*. La mayoría de las personas afectadas son hombres en la tercera o cuarta décadas de la vida y más del 80% son HLA-B27 positivos. Esta forma de *artritis* afecta también a personas con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). La enfermedad está causada probablemente por una reacción autoinmunitaria iniciada por una infección previa del aparato digestivo (*Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*) o geni-

tourinaria (*Chlamydia*). Los síntomas artríticos aparecen habitualmente varias semanas después de la uretritis o la diarrea previa. Los primeros síntomas suelen ser rigidez articular y lumbalgia. Afecta con más frecuencia a los tobillos, rodillas y pies, a menudo de modo asimétrico. La sinovitis de la vaina tendinosa digital produce dedos en salchicha en la mano o el pie, y la osificación de las inserciones tendinosas o ligamentosas provoca espolones calcáneos y excrecencias óseas. Los pacientes con enfermedad crónica avanzada tienen afectación de la columna indistinguible de la *espondilitis anquilosante*. La afectación extraarticular se manifiesta por balanitis inflamatoria, conjuntivitis, anomalías de la conducción cardíaca e insuficiencia aórtica. La evolución natural del síndrome de Reiter es muy variable. Habitualmente los episodios de *artritis* aparecen y desaparecen durante un período de varias semanas a 6 meses. Casi el 50% de las personas afectadas presentan *artritis*, *tendinitis*, *fascitis* y dolor lumbosacro recidivantes, que pueden causar considerable discapacidad funcional.

Artritis asociada a enteritis

La *artritis* asociada a *enteritis* está causada por una infección digestiva por *Yersinia*, *Shigella* y *Campylobacter*, entre otros. Las membranas celulares externas de estos microorganismos tienen lipopolisacáridos como componente principal y estimulan diversas respuestas inmunológicas. La *artritis* tiene un comienzo abrupto y tiende a afectar a rodillas y tobillos, aunque en ocasiones también a las muñecas y dedos de manos y pies. Dura alrededor de 1 año, después suele desaparecer y sólo de modo excepcional se acompaña de *espondilitis anquilosante*.

Artritis psoriásica

La *artritis psoriásica* es una artropatía inflamatoria crónica que afecta a articulaciones y entesis axiales y periféricas, y se asocia a *psoriasis*. La predisposición a esta enfermedad está determinada genéticamente y relacionada con los alelos HLA-B27 y HLA-Cw6. Afecta a más del 10% de las personas con *psoriasis* y tiene diversos subtipos fenotípicos. Los síntomas aparecen entre los 30 y los 50 años de edad, y los que afectan a las articulaciones suelen aparecer lentamente, aunque su inicio es agudo en un tercio de las personas afectadas. Los patrones de afectación articular son diversos. En más del 50% comienza en las articulaciones interfalángicas distales de manos y pies, con distribución asimétrica, y puede asociarse a dedos en salchicha. También puede afectar a articulaciones grandes, como tobillos, rodillas, caderas y muñecas.⁵⁰ La enfermedad sacroilíaca y vertebral está presente en el 20 al 40% de las personas afectadas. Aparte de *conjuntivitis* e *iritis*, las manifestaciones extraarticulares son infrecuentes. A nivel histológico, la *artritis psoriásica* es similar a la *artritis reumatoide*. No obstante, la *artritis psoriásica* no suele ser tan grave, las remisiones son más frecuentes y la destrucción articular menos frecuente.

ARTRITIS INFECCIOSA

Microorganismos de todo tipo pueden alcanzar las articulaciones mediante diseminación hematógena. Las estructuras articulares pueden estar afectadas también por inoculación directa o por diseminación por contigüidad desde un absceso de partes blandas

o un foco de osteomielitis. La artritis infecciosa puede ser grave, porque puede causar una destrucción rápida de la articulación y deformidades permanentes.

Artritis bacteriana

Las infecciones bacterianas producen casi siempre una artritis supurativa aguda. Las bacterias acceden a la articulación habitualmente durante un episodio de bacteriemia. No obstante, en neonatos es más frecuente la diseminación contigua de una osteomielitis epifisaria. Los microorganismos más frecuentes son gonococos, estafilococos, estreptococos, *Haemophilus influenzae* y bacilos gramnegativos (*E. coli*, *Salmonella*, *Pseudomonas* y otros). La artritis por *H. influenzae* predomina en niños menores de 2 años, *S. aureus* es el responsable principal en niños mayores y adultos, y los gonococos son prevalentes hacia el final de la adolescencia y la etapa de adulto joven. Las personas con drepanocitosis son propensas a la infección por *Salmonella* a cualquier edad. Estas infecciones articulares afectan a ambos sexos por igual, excepto la artritis gonocócica, que es más frecuente en mujeres con vida sexual activa. Los factores predisponentes son las deficiencias inmunitarias (congénitas o adquiridas), enfermedades debilitantes, traumatismo articular, artritis crónica de cualquier etiología y adicción a drogas por vía parenteral.

La presentación clásica es la aparición súbita de una articulación infectada inflamada y dolorosa con arco de movilidad limitado. Los signos sistémicos, como fiebre, leucocitosis y velocidad de sedimentación elevada, son frecuentes. En la infección gonocócica diseminada, los síntomas son más subagudos. En el 90% de las artritis gonocócicas, la infección afecta a una articulación, habitualmente la rodilla, seguida en frecuencia por cadera, hombro, muñeca y articulación esternoclavicular. En los drogadictos por vía parenteral, están afectadas con más frecuencia las articulaciones axiales. La identificación inmediata y el tratamiento eficaz evitan una destrucción articular rápida.

Artritis tuberculosa

La artritis tuberculosa (v. capítulo 8) es una enfermedad monoarticular progresiva crónica que afecta a todos los grupos de edad, sobre todo a los adultos. Aparece habitualmente como complicación de una osteomielitis adyacente o tras diseminación hematógena desde un foco de infección visceral (habitualmente pulmonar). El inicio es insidioso y produce dolor gradual. Puede haber o no síntomas sistémicos. La siembra de micobacterias en la articulación provoca la formación de granulomas confluentes con necrosis caseosa central. La sinovial afectada puede crecer como un paño sobre el cartílago articular y erosionar el hueso junto a los bordes de la articulación. La enfermedad crónica produce destrucción intensa, con anquilosis fibrosa y obliteración del espacio articular. Suele afectar a las articulaciones de carga, sobre todo las caderas, rodillas y tobillos, en orden descendente de frecuencia.

Artritis de Lyme

Como hemos visto antes (v. capítulo 8), la artritis de Lyme está causada por la infección por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi* transmitida por las garrapatas del complejo *Ixodes ricinus*. Días o semanas después de la infección cutánea inicial, se produce una diseminación del microorganismo a otras regiones, sobre todo las articulaciones.

Aproximadamente el 60 al 80% de las personas con enfermedad de Lyme sin tratamiento tienen síntomas articulares en pocas semanas hasta 2 años después del inicio de la enfermedad. La artritis es la manifestación dominante de la enfermedad tardía. Tiende a ser remitente y migratoria, y afecta principalmente a articulaciones grandes, sobre todo la rodilla, hombro, codo y tobillo, en orden descendente de frecuencia. Habitualmente afecta a una o dos articulaciones cada vez, y las crisis duran varias semanas a meses. La sinovial infectada presenta una sinovitis papilar crónica, con hiperplasia de sinoviocitos, depósito de fibrina, infiltrado mononuclear (sobre todo linfocitos T CD4+) y engrosamiento en piel de cebolla de la pared arterial. La morfología en los casos más afectados puede ser muy similar a la artritis reumatoide. Las tinciones de plata pueden revelar escasos microorganismos en la vecindad de los vasos sanguíneos en el 25% de los casos aproximadamente. El 10% de las personas afectadas presenta una artritis crónica resistente a antibióticos, y se debe a autoinmunidad provocada por la infección. Es probable que moléculas HLA-DR específicas se unan a un epítipo de proteína A en la superficie externa de *Borrelia burgdorferi* y esto inicie una reacción de linfocito T contra este epítipo. Los linfocitos T pueden tener reacción cruzada con un autoantígeno desconocido (un ejemplo de «mimetismo molecular»). Las articulaciones de estos pacientes tienen paño sinovial, que produce destrucción del cartílago y deformidades permanentes.⁵¹

Artritis vírica

La artritis puede aparecer en el contexto de diversas infecciones víricas, como alfavirus, parvovirus B19, virus de la rubéola, virus de Epstein-Barr y virus de la hepatitis C y B. Las manifestaciones clínicas de la artritis son variables y producen síntomas agudos a subagudos. No está claro si los síntomas articulares están causados por infección directa de la articulación por el virus, como en las infecciones por virus de la rubéola y otros alfavirus, o si la infección viral provoca una reacción autoinmunitaria, como en otras formas de artritis reactiva o postinfecciosa.⁵² Los pacientes con infección por VIH presentan diversas enfermedades reumáticas, como artritis reactiva, artritis psoriásica y artritis séptica. Es probable que la patogenia de algunas de estas formas de artritis crónica asociada a VIH sea autoinmunitaria. Los nuevos fármacos antirretrovirales eficaces contra el VIH han mejorado los resultados.

ARTRITIS POR CRISTALES

Los depósitos articulares de cristales están asociados a diversas artropatías agudas y crónicas. Los cristales endógenos patógenos son el urato monosódico (gota), pirofosfato cálcico dihidratado y el fosfato cálcico básico (hidroxiapatita). Los cristales exógenos, como los cristales de éster de corticoesteroides y talco, y de biomateriales, como polietileno y metilmetacrilato, también pueden producir artropatía. La silicona, el polietileno y el metilmetacrilato se usan en las prótesis articulares y sus partículas de desgaste, que se acumulan con el uso prolongado, producen enfermedad al activar una cascada que provoca destrucción del cartílago mediada por citocina. Aquí exponemos las dos artropatías por cristales más frecuentes: gota causada por uratos y pseudogota causada por pirofosfato cálcico.

Gota y artritis gotosa

El hombre es el único mamífero que sufre hiperuricemia y gota de modo espontáneo, porque sólo el ser humano carece de uricasa, la enzima responsable de la degradación del ácido úrico en otros mamíferos. Este hecho, combinado con una tasa elevada de reabsorción del urato filtrado, predispone al ser humano a la hiperuricemia y a la gota, que es el punto final común de un grupo de trastornos que producen hiperuricemia.

La gota se caracteriza por crisis transitorias de *artritis aguda* iniciada por la cristalización de uratos dentro y alrededor de las articulaciones, que pueden conducir a *artritis gotosa crónica* y a la aparición de *tofos*. Los tofos son agregados grandes de cristales de urato con reacción inflamatoria circundante (v. más adelante). La mayoría, si no todas, las personas con gota crónica presentan también nefropatía por uratos. La hiperuricemia (concentración plasmática de urato >6,8 mg/dl) es necesaria, pero no suficiente para que aparezca gota. Más del 10% de la población del mundo occidental tiene hiperuricemia y la prevalencia va en aumento. No obstante, la gota aparece en menos del 0,5% de estas personas. Los distintos trastornos que producen hiperuricemia y gota (tabla 26-7) se dividen en los que producen gota primaria (responsables de la mayoría de los casos idiopáticos) o gota secundaria (se conoce la causa de la gota, aunque no es la principal expresión clínica de la enfermedad). La influencia de la hiperuricemia en la aparición de diversas enfermedades, como hipertensión, nefropatía crónica, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico con hipertrigliceridemia, obesidad y resistencia a la insulina, es controvertida y sigue siendo objeto de investigación.

Patogenia. El ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas. Clínicamente, la hiperuricemia se debe a una producción excesiva de urato en el 10% de los casos aproximadamente (aumento del recambio celular como en cáncer, psoriasis y lisis tumoral por quimioterapia), y en el resto a una excreción reducida.

La concentración plasmática de ácido úrico está regulada por un sistema de transporte renal en cuatro fases: filtración glomerular, reabsorción, secreción y reabsorción postsecreción. Alrededor del 90% del urato filtrado se reabsorbe, y el gen 1 transportador de urato (*URAT1*) tiene un papel importante en el proceso de reabsorción. El descenso de filtración y de excre-

ción de ácido úrico es responsable de la mayoría de los casos de gota primaria. En las síntesis de purinas hay dos vías: 1) una vía *de novo*, en la que se sintetizan purinas a partir de precursores no purinas, y 2) una vía de rescate con recaptura (rescate) de las bases de purina libres procedentes de la degradación de ácidos nucleicos de origen endógeno o exógeno (fig. 26-46). La enzima hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) participa en la vía de rescate. Una deficiencia de esta enzima aumenta la síntesis de nucleótidos de purina por la vía *de novo*, y así aumenta la producción de ácido úrico. En el *síndrome de Lesch-Nyhan*, un trastorno infrecuente ligado al cromosoma X, existe una ausencia completa de HGPRT y afecta sólo al sexo masculino con hiperuricemia, defectos neurológicos graves con retraso mental, automutilación y en algunos casos artritis gotosa. Las deficiencias menos pronunciadas de esta enzima pueden causar también hiperuricemia y artritis gotosa con defectos neurológicos leves, aunque, en conjunto, estas causas de gota son infrecuentes.

Como hemos visto, la hiperuricemia no conduce necesariamente a artritis gotosa. Muchos factores contribuyen a la conversión de una hiperuricemia asintomática en gota primaria, como los siguientes:

- **Edad de la persona y duración de la hiperuricemia.** La gota aparece por lo general después de 20 a 30 años de hiperuricemia.
- **Predisposición genética.** Además de las anomalías de HGPRT ligadas al cromosoma X, la gota primaria tiene un patrón hereditario multifactorial y se acumula en ciertas familias.
- El consumo elevado de *alcohol* predispone a las crisis de artritis gotosa.
- La *obesidad* aumenta el riesgo de gota asintomática.
- Ciertos fármacos (p. ej., tiacidas) reducen la excreción de uratos y predisponen a la gota.
- La *toxicidad por plomo* aumenta la tendencia a sufrir gota saturnina (v. capítulo 9).

En la patogenia de la artritis es esencial la precipitación de los cristales de urato monosódico (UMS) en las articulaciones (fig. 26-47). La solubilidad del UMS en una articulación depende de la temperatura (menos soluble a baja temperatura) y de la concentración extraarticular de urato y cationes. La cristalización depende de la presencia de sustancias nucleantes, como fibras de colágeno insoluble, sulfato de condroitina, proteoglucanos, fragmentos de cartilago y otros cristales. Dado que el líquido sinovial es peor disolvente del urato monosódico que el plasma, los uratos en el líquido articular se sobresaturan con más facilidad, sobre todo en las articulaciones periféricas (tobillos y dedos de los pies), donde las temperaturas son tan bajas como 20 °C. Con una hiperuricemia prolongada se forman cristales y microtofos de uratos en la membrana sinovial y en el cartilago articular. Algún fenómeno desconocido, probablemente un traumatismo, produce una liberación de cristales al líquido sinovial y esto inicia una cascada de fenómenos que inicia, intensifica y mantiene una respuesta inflamatoria intensa, que es el distintivo de la crisis aguda. Los cristales de UMS son fagocitados por macrófagos y mediante un mecanismo no conocido al completo activan el inflammasoma NALP3, un complejo multiproteína que incluye la proteasa caspasa 1. La caspasa 1 activada por inflammasoma escinde y activa varias citocinas, sobre todo IL-1β e IL-18. IL-1β induce la expresión de moléculas de adhesión y la síntesis de neutrófilo quimiocina CXCL8 esencial para la

TABLA 26-7 Clasificación de la gota

GOTA PRIMARIA (EL 90% DE LOS CASOS)

Producción excesiva de ácido úrico

Dieta

Defectos enzimáticos desconocidos (80-90%)

Defectos enzimáticos conocidos (p. ej., deficiencia parcial de HGPRT, infrecuente)

Excreción reducida de ácido úrico con producción normal

GOTA SECUNDARIA (EL 10% DE LOS CASOS)

Producción excesiva de ácido úrico con aumento de la excreción urinaria

Aumento del recambio de ácidos nucleicos (p. ej., leucemias y otras neoplasias agresivas)

Enzimatopatías congénitas (p. ej., deficiencia completa de HGPRT)

Excreción reducida de ácido úrico con producción normal

Nefropatía crónica

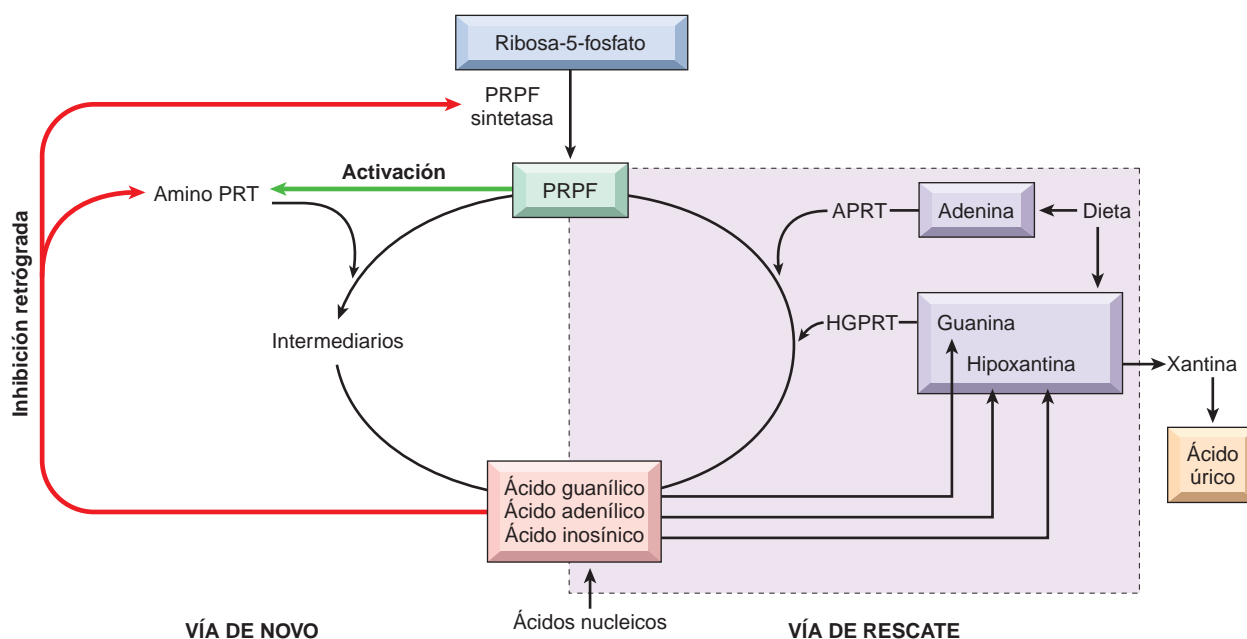


FIGURA 26-46 Metabolismo de las purinas. La conversión de PRPF en nucleótidos de purina está catalizada por amino-PRT en la vía *de novo* y por APRT y HGPRT en la vía de rescate. APRT, adenosina fosforribosiltransferasa; HGPRT, hipoxantina-guanina fosforribosiltransferasa; PRPF, fosforribosilpirofosfato; PRT, fosforribosiltransferasa.

localización de neutrófilos en la zona de inflamación aguda. Los neutrófilos avivan el fuego mediante liberación de radicales libres, leucotrienos (leucotrieno B₄) y enzimas lisosómicos. Esto produce una artritis aguda, que, por lo general, remite de modo espontáneo en días a semanas.⁵³ En la figura 26-47 se muestra un esquema de estos fenómenos.

Las crisis repetidas de artritis aguda conducen finalmente a una artritis crónica con formación de tofos en las membranas sinoviales y tejidos periarticulares inflamados, así como en otras estructuras. Con el tiempo, el cartílago sufre daños considerables y se compromete la función de las articulaciones. Se desconoce por qué la artritis crónica es asintomática durante períodos de días a meses, a pesar de que no hay duda de la abundante presencia de cristales en las articulaciones.

Morfología. Los cambios morfológicos distintivos en la gota son: 1) artritis aguda; 2) artritis tofácea crónica; 3) tofos en distintas regiones, y, en ocasiones, 4) nefropatía gotosa. La **artritis aguda** se caracteriza por infiltrado denso de neutrófilos que atraviesa la sinovial y el líquido sinovial. Los cristales de UMS están presentes a menudo en el citoplasma de los neutrófilos y están dispuestos en pequeños grupos en la sinovial. Son largos, finos y aciculares, y su birrefringencia es negativa. La membrana sinovial está edematosa y congestiva, y también contiene linfocitos, células plasmáticas y macrófagos dispersos. Cuando el episodio de cristalización remite y los cristales vuelven a ser solubles, la crisis aguda cede.

La **artritis tofácea crónica** es consecuencia de la precipitación repetida de cristales de urato durante las crisis agudas. Los uratos pueden incrustarse mucho en las superficies articulares y forman depósitos visibles en la sinovial (fig. 26-48). La sinovial se hace hiperplásica, fibrosa y

engrosada por las células inflamatorias, y forma un paño que destruye el cartílago subyacente, con erosiones óseas yuxtaarticulares. Las personas más afectadas presentan anquilosis fibrosa u ósea, con pérdida parcial o completa de la función articular.

Los **tofós** son el signo patognomónico de la gota. Están formados por cúmulos grandes de cristales de urato rodeados de una intensa reacción inflamatoria de macrófagos, linfocitos y células gigantes de cuerpo extraño grandes, que pueden envolver de modo completo o parcial masas de cristales (fig. 26-49). Los tofos pueden asentar en el cartílago articular y en los ligamentos, tendones y partes blandas periarticulares, incluso en la bolsa olecraniana y rotuliana, tendón de Aquiles y lóbulo de la oreja. Con menos frecuencia asientan en los riñones, cartílagos nasales, piel del pulpejo de los dedos, palmas, plantas o en cualquier otro lugar. Los tofos superficiales pueden ulcerarse a través de la piel suprayacente.

La **nefropatía gotosa** (v. capítulo 20) se asocia a depósito de cristales de UMS en el intersticio medular renal, en ocasiones formando tofos, precipitaciones intratubulares o cristales de ácido úrico libres, y producción de cálculos renales de ácido úrico. Puede haber complicaciones secundarias, como pielonefritis, sobre todo cuando los uratos causan cierto grado de obstrucción urinaria.

Evolución clínica. La evolución natural de la gota tiene cuatro etapas: 1) hiperuricemia asintomática; 2) artritis gotosa aguda; 3) gota intercrisis, y 4) gota tofácea crónica. La **hiperuricemia asintomática** aparece alrededor de la pubertad en el sexo masculino y tras la menopausia en la mujer. Muchos años después aparece la **artritis aguda** con inicio brusco de dolor articular

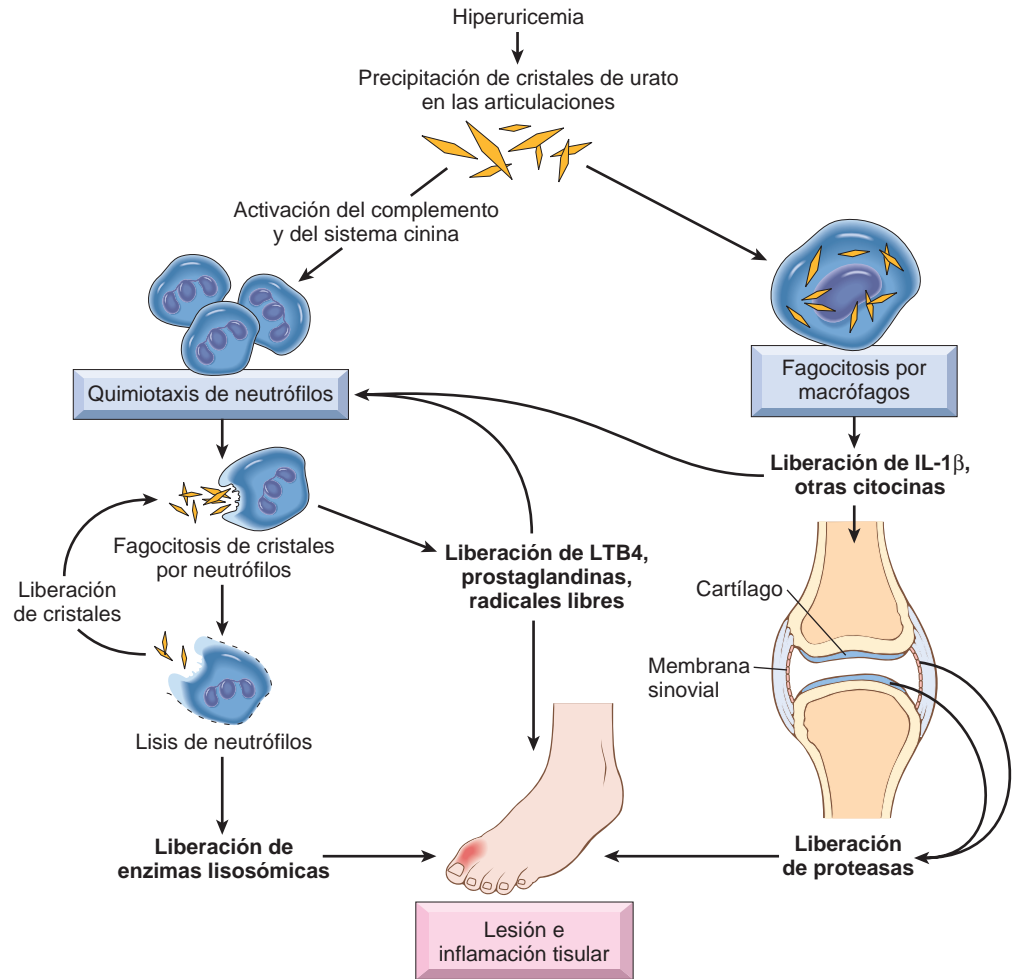


FIGURA 26-47 Patogenia de la artritis gotosa aguda. LTB₄, leucotrieno B₄.

lancinante asociado a dolor muy intenso a la palpación, hiperemia y calor localizados. Los síntomas constitucionales son infrecuentes, con excepción de febrícula. La mayoría de las primeras crisis son monoarticulares y el 50% afectan a la primera articulación

metatarsofalángica. En última instancia, alrededor del 90% de las personas afectadas padecen crisis agudas en las regiones siguientes (en orden descendente de frecuencia): empeine, tobillo, talón, rodilla, muñeca, dedos y codo. Si no se trata la artritis gotosa



FIGURA 26-48 Dedo gordo amputado con tofos blancos en la articulación y las partes blandas.

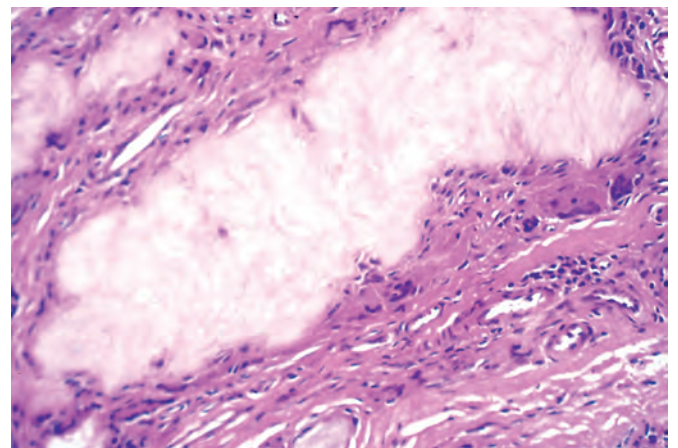


FIGURA 26-49 Microfotografía de un tofo gotoso. Un agregado de cristales de urato disueltos está rodeado por fibroblastos reactivos, células inflamatorias mononucleares y células gigantes.

aguda, puede durar horas a semanas, pero se produce una remisión completa de modo gradual y el paciente entra en un *período intercrisis asintomático*. Aunque algunos pacientes nunca tienen otra crisis, la mayoría sufren un segundo episodio en meses o pocos años. Si no se realiza un tratamiento apropiado, las crisis se repiten a intervalos cada vez más cortos y a menudo son poliarticulares. Finalmente, con el paso de años, se produce una *gota tofácea crónica* discapacitante. Entre la crisis aguda inicial y la artritis tofácea crónica transcurre una media de 12 años. En esta etapa, las radiografías muestran la erosión ósea yuxtaarticular característica causada por resorción ósea osteoclástica y pérdida del espacio articular. La progresión conduce a enfermedad incapacitante grave.

Las enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis e hipertensión, son frecuentes en personas con gota. Las manifestaciones renales aparecen en ocasiones en forma de cólico renal asociado a la eliminación de arenilla y cálculos, y pueden evolucionar a una nefropatía gotosa crónica. Alrededor del 20% de las personas con gota crónica mueren por insuficiencia renal. El diagnóstico de gota no debe demorarse, porque existen numerosos fármacos para evitar o detener las crisis agudas de artritis y movilizar los depósitos tofáceos. Es importante emplearlos, porque muchas complicaciones de la enfermedad están relacionadas con la duración y la magnitud de la hiperuricemia. En general, la gota no acorta de modo alguno la esperanza de vida, pero deteriora su calidad.

Enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico (seudogota)

La enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico, también denominada *seudogota* o *condrocalcinosis*, es uno de los trastornos más frecuentes asociados a formación de cristales intraarticulares. Suele afectar a personas mayores de 50 años y su prevalencia aumenta con la edad, llegando al 30-60% en los mayores de 85 años. Afecta por igual a los distintos sexos y razas. Se divide en tipo esporádico (idiopático), hereditaria y secundaria. En la variante hereditaria, los cristales aparecen a una edad relativamente temprana, y se asocia a artrosis avanzada. La forma autosómica dominante está causada por mutaciones de línea germinal en el gen *ANKH* que codifica un canal de transporte de pirofosfato transmembrana.⁵⁴ La forma secundaria se asocia a distintos trastornos, como daño articular previo, hiperparatiroidismo, hemocromatosis, hipomagnesemia, hipotiroidismo, ocronosis y diabetes. Se desconoce el mecanismo de formación de los cristales, aunque se sospecha una alteración de la actividad de las enzimas de la matriz que producen y degradan el pirofosfato.

Morfología. Los cristales aparecen al principio en la matriz articular, meniscos y discos intervertebrales, y cuando los depósitos aumentan pueden romperse e invadir la articulación. Allí son fagocitados por macrófagos, en los que activan el inflammasoma NALP3, activando una serie de fenómenos proinflamatorios similares o idénticos a los inducidos por los cristales de urato (v. fig. 26-47). Los neutrófilos atraídos por los mediadores inflamatorios pueden causar daños mediante liberación de especies del oxígeno reactivas, enzimas catabólicas y citocinas, lo que conduce

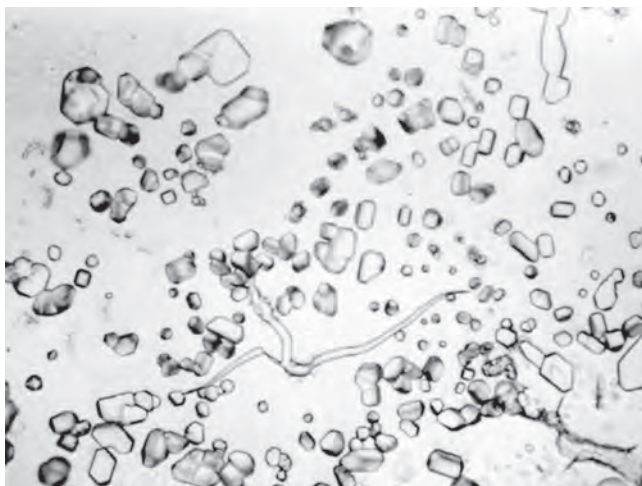


FIGURA 26-50 Preparación de una extensión con cristales de pirofosfato cálcico.

a las reacciones más crónicas asociadas a macrófagos y fibrosis. Los cristales forman depósitos friables de color blanco similares al yeso, que se aprecian al microscopio en preparaciones teñidas, como agregados ovoides azul-violeta. Los cristales individuales tienen, por lo general, un eje mayor de 0,5 a 5 μm , tienen birrefringencia débil y formas geométricas (fig. 26-50). Pocas veces los cristales se depositan en agregados con forma de masa similares a los tofos.

Esta enfermedad suele ser asintomática, aunque también puede producir artritis aguda, subaguda o crónica, que puede confundirse con artrosis o artritis reumatoide. La afectación articular puede durar días a semanas, y puede ser mono- o poliarticular. Las articulaciones implicadas con más frecuencia son rodilla, muñeca, codo, hombro y tobillo. A largo plazo, alrededor del 50% de las personas afectadas presentan un daño articular considerable. El tratamiento es sintomático. No hay tratamiento eficaz para prevenir o retrasar la formación de cristales.

Tumores y lesiones seudotumorales

Las lesiones seudotumorales reactivas, como ganglión, quiste sinovial y cuerpo libre osteocondral, son frecuentes en las articulaciones y vainas tendinosas. Suelen estar causadas por traumatismos o procesos degenerativos y son mucho más frecuentes que las neoplasias. Las neoplasias primarias son infrecuentes y tienden a reproducir los tipos celulares y tisulares (membrana sinovial, grasa, vasos sanguíneos, tejido fibroso y cartílago) nativos de las articulaciones y estructuras relacionadas. Los tumores benignos son mucho más frecuentes que los malignos, que son excepcionales y se exponen con los tumores de partes blandas.

GANGLIÓN Y QUISTE SINOVIAL

Un *ganglión* es un quiste pequeño (1-1,5 cm) que casi siempre está cerca de una cápsula articular o vaina tendinosa. Un sitio frecuente es alrededor de las articulaciones de la muñeca, donde aparece un nódulo transparente del tamaño de un guisante, fluctuante y firme. Surge como consecuencia de degeneración quística o mixoide del tejido conjuntivo, de ahí que la pared del quiste carezca de un revestimiento celular verdadero. La lesión puede ser polilobulada y aumenta por confluencia de zonas adyacentes de cambio mixoide. El fluido que ocupa el quiste es similar al líquido sinovial, aunque no hay comunicación con el espacio articular.

La herniación de la membrana sinovial a través de la cápsula articular o un aumento de tamaño masivo de una bolsa sinovial puede producir un *quiste sinovial*. Un ejemplo contrastado es el quiste sinovial, que aparece en el espacio poplíteo en la artritis reumatoide (quiste de Baker). El revestimiento sinovial puede ser hiperplásico y contiene células inflamatorias y fibrina, pero, por lo demás, es anodino.

TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES TENOSINOVIAL (LOCALIZADO Y DIFUSO)

El término *tumor de células gigantes tenosinovial* se emplea para varias neoplasias benignas muy relacionadas entre sí que aparecen en el revestimiento sinovial de las articulaciones, vainas tendinosas y bolsas sinoviales. Son portadores de una misma translocación cromosómica, t(1;2)(p13;q37), que fusiona las secuencias codificadoras del factor 1 estimulante de colonias (CSF1) con el promotor del gen alfa-3 del colágeno tipo VI.⁵⁵ Como consecuencia, las células tumores sobreexpresan CSF1, una quimiotaxina de macrófagos que infiltran el tumor en gran número. Las variantes del tumor de células gigantes tenosinovial comprenden el tipo difuso (antes denominada sinovitis velonodular pigmentada) y el localizado (también denominado *tumor de células gigantes de la vaina tendinosa*). Mientras la forma difusa tiende a afectar a una o más articulaciones, la forma localizada consiste a menudo en un nódulo solitario unido a una vaina tendinosa, habitualmente de la mano. Ambas variantes son diagnosticadas habitualmente entre los 20 y los 50 años, y afectan a ambos sexos por igual.

Morfología. A nivel macroscópico, los tumores de células gigantes tenosinoviales son rojo-marrón a naranja-amarillo jaspeado. En los tumores difusos, la sinovial articular lisa en condiciones normales se convierte en una alfombra enmarañada con pliegues rojo-marrón, proyecciones digitiformes y nódulos (fig. 26-51). Por el contrario, los tumores localizados están bien delimitados y se parecen a una nuez pequeña. Las células neoplásicas, que representan sólo el 2 al 16% de la masa, son poliédricas, de tamaño moderado y parecen sinoviocitos (fig. 26-52). En la variante difusa se diseminan por la superficie e infiltran el tejido subsinovial. En los tumores nodulares, las células crecen en un agregado sólido, que puede estar conectado a la sinovial por un pedículo. Ambas variantes tienen un infiltrado con abundantes macrófagos que pueden contener hemosiderina y vacuolas llenas de lípidos o confluir en células gigantes multinucleadas.

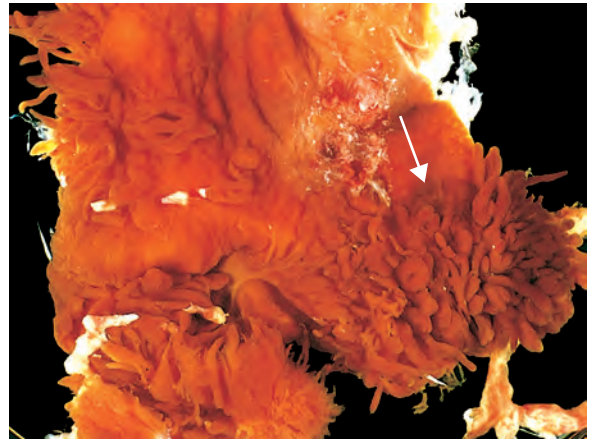


FIGURA 26-51 Sinovial extirpada con pliegues y nódulos típicos de la sinovitis velonodular pigmentada (flecha).

El tumor de células gigantes tenosinovial difuso se localiza en la rodilla en el 80% de los casos, seguida en frecuencia por la cadera, tobillo y articulación calcaneocuboidea. Las personas afectadas presentan por lo general dolor, bloqueo y edema recurrente. La progresión del tumor limita el arco de movilidad articular y provoca rigidez y dureza articular. En ocasiones, se aprecia una masa palpable. Los tumores agresivos erosionan los huesos y las partes blandas adyacentes, por lo que pueden confundirse con otras neoplasias. Por el contrario, la variante localizada es una masa indolora de crecimiento lento y solitaria que afecta a menudo a las vainas tendinosas de muñecas y dedos. Es la neoplasia mesenquimatosa más frecuente de la mano. En el 15% de los casos, aproximadamente, hay erosión cortical del hueso adyacente. La cirugía es el tratamiento recomendado de estas lesiones. Los tumores difusos tienen una tasa de recidiva considerable, porque son difíciles de extirpar.

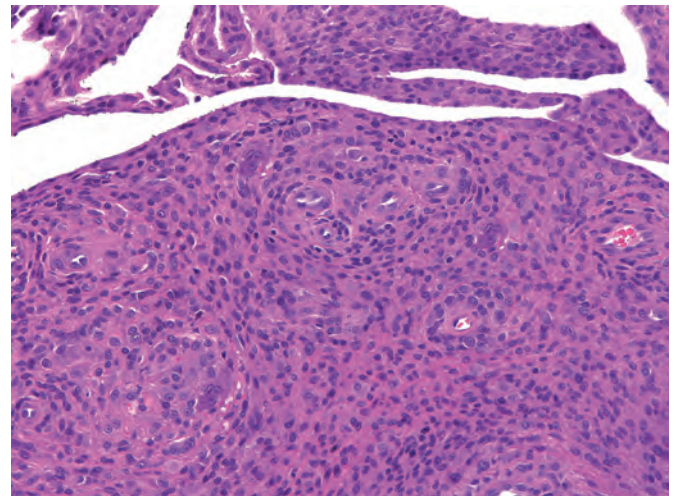


FIGURA 26-52 Capas de células proliferantes en el tumor de células gigantes tenosinovial que abomban el revestimiento sinovial.

TUMORES Y LESIONES SEUDOTUMORALES DE PARTES BLANDAS



Clásicamente, los tumores de partes blandas se definen como proliferaciones mesenquimatosas en los tejidos no epiteliales extraóseos del cuerpo, excluyendo las vísceras, cubiertas del encéfalo y sistema linfático. Se clasifican según el tejido que *reproducen* (músculo, grasa, tejido fibroso, vasos y nervios) (tabla 26-8), aunque existe poca evidencia de que en realidad se originen del tejido diferenciado normal. Algunos tumores de partes blandas no tienen un tejido normal equivalente, pero sí tienen características clinicohistopatológicas que justifican su designación como entidades independientes. Es difícil calcular la frecuencia real de tumores de partes blandas, porque la mayoría de las lesiones benignas no se extirpan. Un cálculo conservador indica que la proporción entre tumores benignos y sus equivalentes malignos (sarcomas) es de 100:1 como mínimo. En EE. UU. se diagnostican al año poco más de 8.000 sarcomas (un 0,8% de los cánceres invasivos), aunque son responsables del 2% de todas las muertes por cáncer, lo que refleja su naturaleza mortal. A diferencia de los carcinomas, los sarcomas metastatizan generalmente por vía hematógena, por lo que las metástasis son más frecuentes en el pulmón y en el hueso.

Patogenia y características generales

Desconocemos la causa de la mayoría de los tumores de partes blandas. No obstante, hay asociaciones registradas con radioterapia y casos infrecuentes en los que las quemaduras químicas o térmicas, o los traumatismos podrían estar relacionados con la aparición ulterior de un sarcoma. La exposición a herbicidas tipo fenoxi y a clorofenoles podría estar implicada en algunos casos. El sarcoma de Kaposi tiene una relación causal con el herpesvirus humano 8. Sin embargo, es probable que los virus no sean importantes en la patogenia de la mayoría de los sarcomas en el ser humano. La mayoría de los tumores de partes blandas son esporádicos, aunque una pequeña minoría están asociados a síndromes genéticos, entre los que destacan la neurofibromatosis tipo 1 (neurofibroma, tumor maligno de la vaina del nervio periférico), el síndrome de Gardner (fibromatosis), el síndrome de Li-Fraumeni (sarcoma de partes blandas) y el síndrome de Osler-Weber-Rendu (telangiectasias). La evidencia vigente indica que los tumores de partes blandas aparecen por mutaciones en las células madre mesenquimatosas ampliamente distribuidas por el cuerpo. Algunas de las anomalías, como una translocación cromosómica específica, producen genes de fusión que codifican factores de transcripción quiméricos. No está claro cómo estos factores de transcripción anormales provocan la transformación neoplásica. Estos fenómenos genéticos pueden ser suficientemente específicos para servir como marcadores diagnósticos en algunos tumores⁵⁶ (tabla 26-9).

Los tumores de partes blandas pueden asentar en cualquier localización. Aproximadamente el 40% están en la extremidad inferior, sobre todo en el muslo, el 20% en las extremidades superiores, el 10% en la cabeza y el 30% en el tronco y el retroperitoneo. Los sarcomas son más frecuentes en los hombres que en las mujeres (1,4:1), y la incidencia global aumenta, por lo general, con la edad.

El 50% aparecen en la infancia y suponen el cuarto tipo de cáncer más frecuente en este grupo de edad, tras los tumores cerebrales, cánceres hematopoyéticos y tumor de Wilms. Algunos sarcomas específicos tienen predilección por ciertos grupos de edad (p. ej., rabdomiosarcoma en la infancia, sarcoma sinovial en adulto joven y liposarcoma y fibrosarcoma en el adulto de mediana a avanzada edad).

Varias características de los tumores de partes blandas influyen en su pronóstico:

- Para anticipar el pronóstico de un sarcoma, es importante una clasificación histológica precisa. El aspecto citológico y el patrón de crecimiento de las células tumorales son rasgos morfológicos útiles (tablas 26-10 y 26-11), pero a menudo no bastan para es-

TABLA 26-8 Tumores de partes blandas

TUMORES DEL TEJIDO ADIPOSEO

Lipomas
Liposarcoma

TUMORES Y LESIONES SEUDOTUMORALES DEL TEJIDO FIBROSO

Fascitis nodular
Fibromatosis
Fibromatosis superficiales
Fibromatosis profundas
Fibrosarcoma

TUMORES FIBROHISTIOCÍTICOS

Histiocitoma fibroso
Dermatofibroma protuberante
Histiocitoma fibroso maligno

TUMORES DEL MÚSCULO ESTRIADO

Rabdomioma
Rabdomiosarcoma

TUMORES DEL MÚSCULO LISO

Leiomioma
Leiomiosarcoma

TUMORES VASCULARES

Hemangioma
Linfangioma
Hemangioendotelioma
Angiosarcoma

TUMORES DEL NERVO PERIFÉRICO

Neurofibroma
Schwannoma
Tumores de célula granular
Tumores malignos de la vaina del nervio periférico

TUMORES DE HISTOGENIA INCIERTA

Sarcoma sinovial
Sarcoma alveolar de partes blandas
Sarcoma epiteliode

TABLA 26-9 Anomalías cromosómicas y genéticas en los sarcomas de partes blandas

Tumor	Anomalía citogenética	Anomalía genética
Sarcoma de Ewing/tumor neuroectodérmico primitivo	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) t(7;22)(q22;q12)	Gen de fusión <i>FLI1-EWS</i> Gen de fusión <i>ERG-EWS</i> Gen de fusión <i>ETV1-EWS</i>
Liposarcoma-tipo mixoide y de célula redonda	t(12;16)(q13;p11)	Gen de fusión <i>CHOP/TLN</i>
Sarcoma sinovial	t(x;18)(p11;q11)	Gen de fusión <i>SYT-SSX</i>
Rabdomiosarcoma de tipo alveolar	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	Gen de fusión <i>PAX3-FKHR</i> Gen de fusión <i>PAX7-FKHR</i>
Condrosarcoma mixoide extraóseo	t(9;22)(q22;q12)	Gen de fusión <i>CHN-EWS</i>
Tumor de célula redonda desmoplásico	t(11;22)(p13;q12)	Gen de fusión <i>EWS-WT1</i>
Sarcoma de célula clara	t(12;22)(q13;q12)	Gen de fusión <i>EWS-ATF1</i>
Dermatofibrosarcoma protuberante	t(17;22)(q22;q15)	Gen de fusión <i>COLA1-PDGFB</i>
Sarcoma alveolar de partes blandas	t(X;17)(p11.2;q25)	Gen de fusión <i>TFE3-ASPL</i>
Fibrosarcoma congénito	t(12;15)(p13;q23)	Gen de fusión <i>ETV6-NTRK3</i>

tablecer un diagnóstico específico. En estos casos, como ayudas diagnósticas, son esenciales otros análisis, en concreto las tinciones inmunohistoquímicas y los análisis citogenéticos.

- En muchos tipos de sarcomas de partes blandas es importante el grado histológico. La gradación, habitualmente de I a III, se basa en el grado de diferenciación, el promedio de mitosis por campo de alta potencia, la celularidad, el pleomorfismo y en un cálculo de la magnitud de la necrosis (presumiblemente un reflejo de la velocidad de crecimiento).⁵⁷
- La estadificación ayuda a establecer el pronóstico y la probabilidad de extirpar con éxito un tumor. En EE. UU. se utiliza el sistema de estadificación AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) para el tratamiento del sarcoma de partes blandas, que está basado en el tamaño, localización, profundidad, grado del tumor y en la presencia o ausencia de metástasis.
- En general, los tumores superficiales (p. ej., piel y tejido subcutáneo) tienen mejor pronóstico que los profundos. En pacientes con sarcomas de alto grado profundos, existen metástasis en el 80% de los tumores mayores de 20 cm y en el 30% de los tumores mayores de 5 cm. La tasa de supervivencia global a los 10 años del sarcoma es del 40%, aproximadamente.

Tras esta breve introducción, pasamos a los tumores y lesiones seudotumorales individuales. Algunos de los tumores de partes

blandas se exponen en otros capítulos: tumores del nervio periférico (v. capítulo 28), tumores de origen vascular, incluyendo el sarcoma de Kaposi (v. capítulo 11), y tumores uterinos de músculo liso (v. capítulo 22).

Tumores grasos

LIPOMAS

Los tumores benignos de la grasa, denominados lipomas, son los tumores de partes blandas más frecuentes del adulto. Se clasifican según rasgos morfológicos particulares en lipoma convencional, fibrolipoma, angioliipoma, lipoma de célula fusiforme, mielolipoma y lipoma pleomórfico. Algunas variantes tienen anomalías cromosómicas características. Por ejemplo, los lipomas convencionales presentan a menudo reordenamientos de 12q-14-q15, 6p y 13q, y los lipomas de célula fusiforme y los pleomórficos, reordenamientos de 16q y 13q.

Morfología. El lipoma convencional, el subtipo más frecuente, es una masa bien encapsulada de adipocitos maduros de tamaño muy diverso. Aparece en el tejido subcutáneo

TABLA 26-10 Morfología de las células en los tumores de partes blandas

Tipo celular	Características	Tipo de tumor
Célula fusiforme	Forma de bastón, eje mayor doble que el eje menor	Fibroso, fibrohistiocítico, músculo liso, célula Schwann
Célula redonda pequeña	Tamaño de un linfocito con escaso citoplasma	Rabdomiosarcoma, tumor neuroectodérmico primitivo
Epitelioide	Poliédrica con abundante citoplasma, núcleo central	Músculo liso, endotelial, célula de Schwann, sarcoma epitelioide

TABLA 26-11 Patrones estructurales de los tumores de partes blandas

Patrón	Tipo de tumor
Fascículos de células fusiformes eosinófilas entrecruzados en ángulo recto	Músculo liso
Fascículos cortos de células fusiformes radiados desde un punto central como palas de molinete (estoriforme)	Fibrohistiocítico
Núcleos dispuestos en columnas (empalizada)	Célula de Schwann
Espiga	Fibrosarcoma
Mezcla de fascículos de células fusiformes y grupos de células epitelioides (bifásico)	Sarcoma sinovial

de la región proximal de las extremidades y tronco, con más frecuencia en personas de mediana edad. Con poca frecuencia, los lipomas son grandes, intramusculares y mal delimitados.

Los lipomas son blandos, desplazables e indoloros (excepto el angiolipoma), y, por lo general, suelen curarse mediante extirpación simple.

LIPOSARCOMA

Los liposarcomas son uno de los sarcomas más frecuentes en la edad adulta y aparecen entre la quinta, sexta y séptima décadas. Son infrecuentes en la infancia. Suelen originarse en las partes blandas profundas de la región proximal de las extremidades y retroperitoneo, y son notorios por la formación de tumores grandes.

Morfología. Los liposarcomas se dividen histológicamente en variantes bien diferenciada, mixoide/célula redonda y pleomórfica. Las células en los liposarcomas bien diferenciados se reconocen con facilidad como adipocitos, y las células tumorales contienen a menudo cromosomas en anillo supernumerarios y cromosomas en bastón gigantes por amplificación de la región 12q14-q15, que contiene el oncogén *MDM2*. Este gen inhibe p53 (v. capítulo 7). En las otras variantes, la mayoría de las células tumorales no son obviamente adipogénicas, pero casi siempre hay algunas células indicativas de diferenciación grasa. Estas células se denominan **lipoblastos**; parecen células grasas fetales y contienen vacuolas citoplásmicas claras redondas con lípidos que festonean el núcleo (fig. 26-53). La variante mixoide/célula redonda tiene una anomalía cromosómica t(12;16)(q13;p11) en la mayoría de los casos.

La variante bien diferenciada es relativamente inactiva, la variante mixoide/célula redonda tiene una conducta agresiva intermedia y la variante pleomórfica suele ser agresiva y produce metástasis con fre-

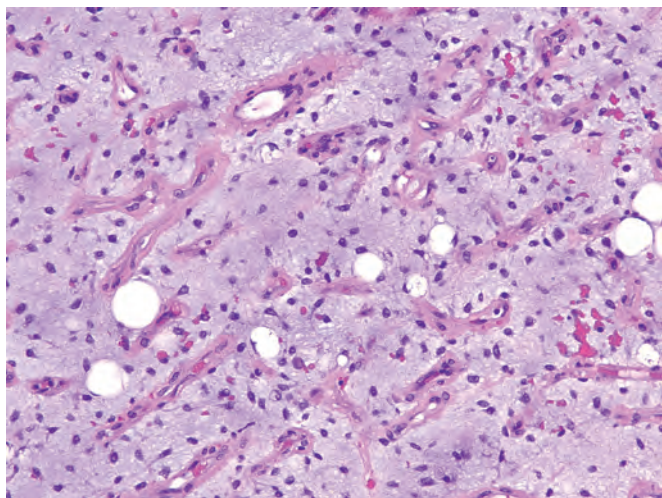


FIGURA 26-53 Liposarcoma mixoide con abundante matriz extracelular en la que hay dispersas células grasas con aspecto maduro y células más primitivas, algunas con vacuolas lipídicas pequeñas (lipoblastos).

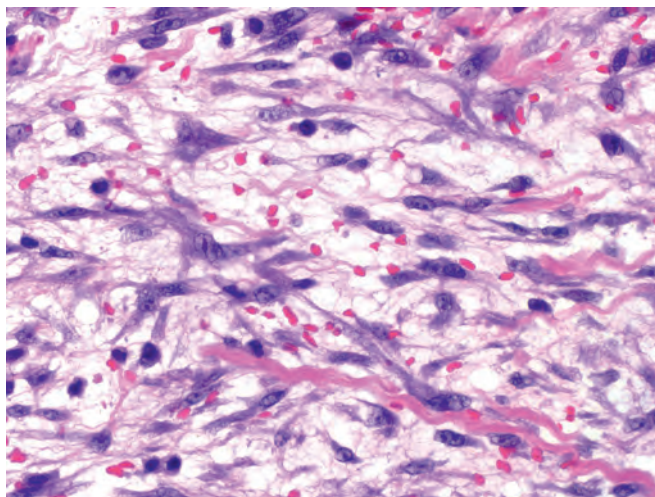


FIGURA 26-54 Fascitis nodular con células fusiformes grandes dispuestas al azar rodeadas de estroma mixoide. Obsérvese la actividad mitótica y los eritrocitos extravasados.

cuencia. Todos los tipos de liposarcoma recidivan localmente y, a menudo, de modo repetido, a menos que la extirpación sea apropiada.

Tumores y lesiones seudotumorales fibrosos

PROLIFERACIONES SEUDOSARCOMATOSAS REACTIVAS

Las proliferaciones seudosarcomatosas reactivas son lesiones no neoplásicas que aparecen como respuesta a algún tipo de traumatismo local (físico o isquémico) o son idiopáticas. Están formadas por fibroblastos reactivos grandes y células mesenquimatosas relacionadas. Clínicamente son alarmantes, porque aparecen de modo brusco y crecen con mucha rapidez. A nivel histológico son preocupantes, porque su hiper celularidad, actividad mitótica y aspecto primitivo recuerdan al sarcoma. Los representantes de esta familia de lesiones son la *fascitis nodular* y la *miositis osificante*.

Fascitis nodular

La fascitis nodular, también denominada *fascitis infiltrativa* o *seudosarcomatosa*, es la forma más frecuente de pseudosarcoma reactivo. Afecta más a los adultos y asienta en la región volar del antebrazo, seguida en orden de frecuencia por el tórax y la espalda. Las personas afectadas tienen habitualmente un antecedente de masa solitaria, con crecimiento rápido y dolorosa en ocasiones desde varias semanas antes. El antecedente traumático está presente en el 10-15% de los casos.

Morfología. La fascitis nodular surge en la dermis profunda, hipodermis o músculo. En el plano macroscópico, la lesión tiene varios centímetros en su eje mayor, con configuración nodular y bordes mal delimitados. La lesión contiene muchas células, fibroblastos grandes con aspecto

inmaduro y miofibroblastos dispuestos anárquicamente o en fascículos entrecruzados cortos (fig. 26-54). Las células tienen diversos tamaños y formas (fusiformes a estrelladas) y nucléolos prominentes. Las formas mitóticas son abundantes. El estroma suele ser mixoide y contiene linfocitos y eritrocitos extravasados. El diagnóstico diferencial histológico es extenso, aunque las lesiones importantes que deben descartarse son la fibromatosis y los sarcomas de células fusiformes. La fascitis nodular no suele recidivar tras la extirpación.

Miositis osificante

La miositis osificante se distingue de otras proliferaciones fibroblásticas reactivas por la presencia de *hueso metaplásico*. Afecta, por lo general, a deportistas adolescentes y adultos jóvenes tras un traumatismo en más del 50% de los casos. La lesión surge habitualmente en la musculatura proximal de las extremidades. Los síntomas clínicos están relacionados con su etapa evolutiva. En la fase temprana, la zona afectada está tumefacta y dolorosa, y en las semanas siguientes se hace más circunscrita y firme. Por último, se convierte en una masa bien delimitada, dura e indolora.

Morfología. A nivel macroscópico, la lesión habitual mide entre 3 y 6 cm de eje mayor y está bien delimitada. Al principio, la lesión es celular y contiene fibroblastos yseudomiofibroblastos alargados grandes que recuerdan a la fascitis nodular (v. antes). En su debido momento, estas células están rodeadas de una zona intermedia que contiene osteoblastos, que depositan trabéculas de hueso reticular mal definidas. La zona más periférica contiene trabéculas mineralizadas bien formadas muy similares al hueso esponjoso. Al final, toda la lesión se osifica, y los espacios intertrabeculares se rellenan de médula ósea. La lesión madura está osificada por completo.

Los signos radiológicos van en paralelo con la progresión morfológica. Al principio, las radiografías muestran sólo una ocupación de partes blandas, pero a las 3 semanas aproximadamente aparecen radiodensidades flotantes parcheadas en la periferia. Las radiodensidades aumentan en extensión con el tiempo y lentamente invaden el centro radiotransparente (fig. 26-55). Hay que distinguir la miositis osificante del osteosarcoma extraóseo. Este último afecta por lo general, a personas ancianas, sus células proliferantes son citológicamente malignas y el tumor carece de la zonificación de la miositis osificante. La extirpación simple de la miositis osificante suele ser curativa.

FIBROMATOSIS

Fibromatosis superficial (palmar, plantar y peniana)

Las fibromatosis palmar, plantar y peniana son lesiones más incómodas que preocupantes y constituyen un grupo reducido de fibromatosis superficiales. Se caracterizan por fascículos anchos nodulares o poco definidos de fibroblastos y miofibroblastos rodeados de abundante colágeno denso. Desconocemos los mecanismos moleculares subyacentes en las fibromatosis superficiales, aunque son diferentes de sus equivalentes profundos.

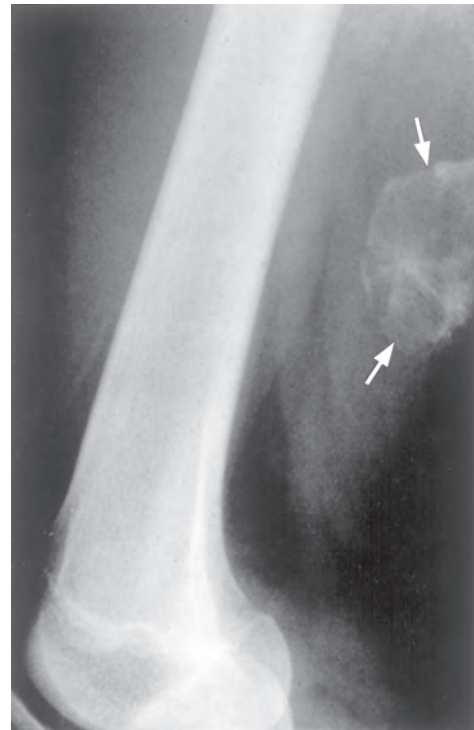


FIGURA 26-55 Miositis osificante con mineralización periférica (flechas) en la región posterior del muslo.

En la variante palmar (*contractura de Dupuytren*) existe un engrosamiento irregular o nodular de la fascia palmar uni- o bilateral (50%). Con el paso de los años, la piel supraadyacente presenta fruncido e invaginación. Al mismo tiempo, se forma una contractura en flexión lentamente progresiva que afecta principalmente al cuarto y quinto dedos de la mano. Los cambios presentes en la *fibromatosis plantar* son muy similares, excepto que las contracturas en flexión son infrecuentes y la afectación bilateral también es infrecuente. En la *fibromatosis peniana* (*enfermedad de Peyronie*) aparece una masa o dureza palpable, por lo general en la región dorsolateral del pene. Al final puede causar una curvatura anormal del cuerpo del pene, constricción de la uretra o ambos.

Todas las fibromatosis superficiales son más frecuentes en el hombre que en la mujer. En el 20-25% de los casos, las fibromatosis palmar y plantar se estabilizan y no progresan, y en algunos casos desaparecen de modo espontáneo. Algunas reaparecen después de la resección, sobre todo la variante plantar.

Fibromatosis profunda (tumores desmoides)

Las fibromatosis profundas están en una zona intermedia entre los tumores fibrosos benignos y los fibrosarcomas de bajo grado. Por un lado, suelen ser masas infiltrativas grandes que reaparecen a menudo tras la resección incompleta, y, por otro lado, están formadas por fibroblastos banales bien diferenciados que no metastatizan. Pueden aparecer a cualquier edad, pero son más frecuentes en la adolescencia y en la cuarta década. La fibromatosis profunda se divide en tipo *extraabdominal*, *abdominal* e *intraabdominal*, aunque las características macro- y microscópicas son similares. La fibromatosis extraabdominal afecta por igual a hombres y mujeres, y asienta principalmente en la musculatura del hombro, pared torácica, espalda y muslo. La fibromatosis abdominal asienta por lo general en las estructuras musculoponeuróticas de la pared abdominal

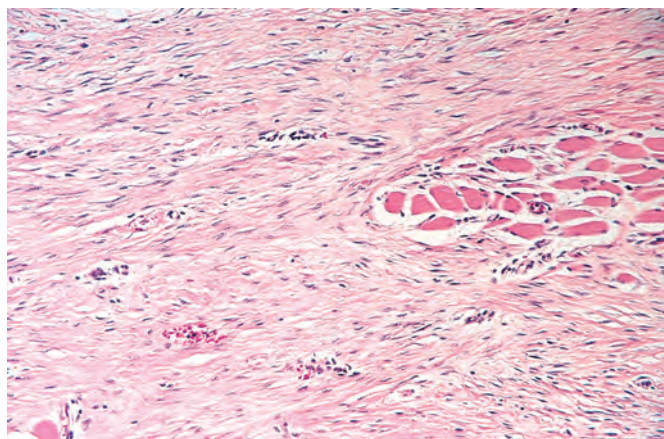


FIGURA 26-56 Fibromatosis infiltrante entre células de músculo estriado.

anterior en las mujeres durante el embarazo. La fibromatosis intra-abdominal tiene predilección por el mesenterio o las paredes de la pelvis, a menudo en personas con poliposis adenomatosa familiar (síndrome de Gardner) (v. capítulo 17). La mayoría de estos tumores tienen mutaciones en el gen *APC* o β -catenina (con independencia de si la persona afectada padece síndrome de Gardner) que son importantes en la patogenia.

Morfología. Estos tumores son masas mal definidas, firmes, blanco-grisáceas entre 1 y 15 cm en su eje mayor. Son elásticas y duras, e infiltran las estructuras circundantes. A nivel histológico, la fibromatosis profunda está formada por fibroblastos benignos dispuestos en fascículos anchos que infiltran el tejido adyacente (fig. 26-56). Las mitosis pueden ser frecuentes. Las células musculares lisas regenerativas retenidas en el interior de estas lesiones pueden adquirir un aspecto de células gigantes multinucleadas.

Además de que puede ser deformante o discapacitante, la fibromatosis profunda duele en ocasiones. Aunque se cura mediante resección adecuada, estas lesiones recidivan con frecuencia a nivel local y siempre cuando la extirpación es incompleta. Algunos tumores responden al tratamiento con tamoxifeno y, en otros casos, la quimioterapia o la radioterapia han sido efectivas. Los casos registrados de metástasis de la fibromatosis deben considerarse un diagnóstico erróneo de un fibrosarcoma.

FIBROSARCOMA

Los fibrosarcomas aparecen en cualquier lugar del cuerpo, aunque con más frecuencia en las partes blandas profundas de las extremidades. Muchos tumores considerados antes como fibrosarcomas han sido reclasificados en función de los hallazgos inmunohistoquímicos o citogenéticos como fibromatosis (desmoide), tumores malignos de la vaina del nervio periférico o sarcomas sinoviales monofásicos.

Morfología. Habitualmente, estas neoplasias son masas como carne de pescado encapsuladas, infiltrativas y blandas, a menudo con zonas de hemorragia y necrosis. Las lesiones

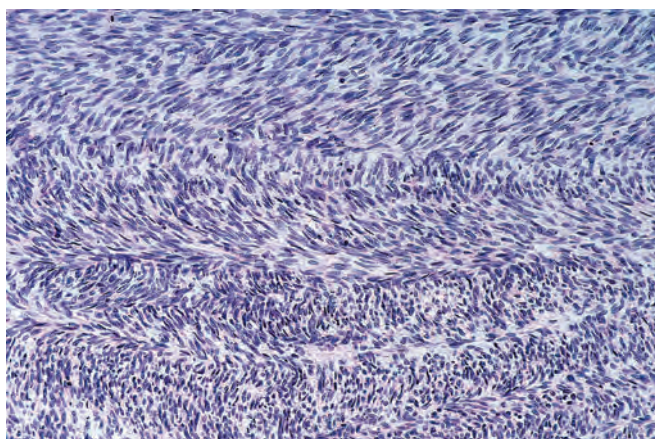


FIGURA 26-57 Fibrosarcoma con células fusiformes malignas dispuestas en espiga.

más diferenciadas pueden estar aparentemente encapsuladas. El análisis histológico revela todos los grados de diferenciación, desde tumores con crecimiento lento muy parecidos a la fibromatosis celular y, en ocasiones, con células fusiformes con disposición en herradura (fig. 26-57), hasta neoplasias muy celulares dominadas por desorganización estructural, pleomorfismo, mitosis frecuentes y zonas de necrosis (fig. 26-58).

Los fibrosarcomas son tumores agresivos que recidivan en más del 50% de los casos y metastatizan en más del 25%.

Tumores fibrohistiocíticos

Los tumores fibrohistiocíticos contienen elementos celulares parecidos a los fibroblastos y a los histiocitos (macrófagos). El fenotipo de las células neoplásicas es más parecido al de los fibroblastos, por lo que el término *fibrohistiocítico* debería considerarse descriptivo y no referido a la célula de origen.

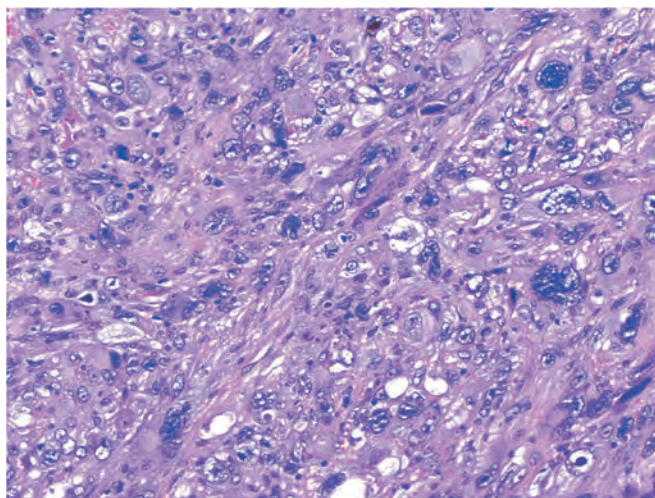


FIGURA 26-58 Fibrosarcoma pleomórfico con fascículos de células fusiformes grandes con patrón en remolino (estoriforme) típico, aunque no patognomónico de esta neoplasia.

HISTIOCITOMA FIBROSO BENIGNO (DERMATOFIBROMA)

El histiocitoma fibroso benigno es una lesión relativamente frecuente, que se suele originar en la dermis e hipodermis. Es indolora y crece despacio, y con más frecuencia aparece en pacientes de mediana edad como un pequeño nódulo (≤ 1 cm) móvil y firme. Sus características morfológicas se describen en el capítulo 25.

HISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO

Antes considerado el sarcoma más frecuente del adulto, el término *histiocitoma fibroso maligno* se refiere a un grupo de tumores de partes blandas caracterizados por considerable pleomorfismo citológico, presencia de células multinucleadas peculiares y disposición en remolino. Ahora sabemos que el fenotipo de la célula neoplásica es fibroblástico y, por este motivo, el diagnóstico de histiocitoma fibroso maligno es cada día menos frecuente. Los tumores clasificados antes como histiocitoma fibroso maligno en la actualidad se clasifican como variantes de fibrosarcoma (mixofibrosarcoma, fibrosarcoma pleomórfico, etc.) y otros tipos de tumores.

Tumores del músculo estriado

Las neoplasias del músculo estriado, a diferencia de otros grupos de tumores, son casi todas malignas. La variante benigna, el rabdomioma, es excepcional. El denominado rabdomioma cardíaco afecta con más frecuencia a personas con esclerosis tuberosa y se expone en el capítulo 12.

RABDOMIOSARCOMA

El rabdomiosarcoma, el sarcoma de partes blandas más frecuente en la infancia y adolescencia, aparece habitualmente antes de los 20 años. Puede surgir en cualquier lugar, aunque es más frecuente en la cabeza y el cuello o en el aparato genitourinario, donde el músculo estriado es escaso o nulo en circunstancias normales. Sólo en las extremidades puede estar relacionado con el músculo estriado.

Morfología. Los subtipos histológicos de rabdomiosarcoma son: **embrionario**, **alveolar** y **pleomórfico**. El rabdomioblasto, la célula diagnóstica en todos los tipos, contiene un citoplasma granular eosinófilo excéntrico rico en filamentos delgados y gruesos. Los rabdomioblastos pueden ser redondos o alargados. Estos últimos se denominan células en renacuajo o en tirante, y pueden tener estrías transversales visibles en microscopia óptica (fig. 26-59). A nivel ultraestructural, los rabdomioblastos contienen sarcómeros, y en los análisis inmunohistoquímicos se tiñen con anticuerpos contra los marcadores musculares desmina, MYOD1 y miogenina.

El **rabdomiosarcoma embrionario** es el tipo más frecuente y representa el 60% de los rabdomiosarcomas. Comprende el **sarcoma botrioides** descrito en el capítulo 22, así como una variante anaplásica y otra de célula fusiforme. El tumor aparece en niños menores de 10 años y, por lo general, asienta en la cavidad nasal, órbita, oído medio, próstata y región paratesticular. Esta variante de rabdomiosarcoma tiene

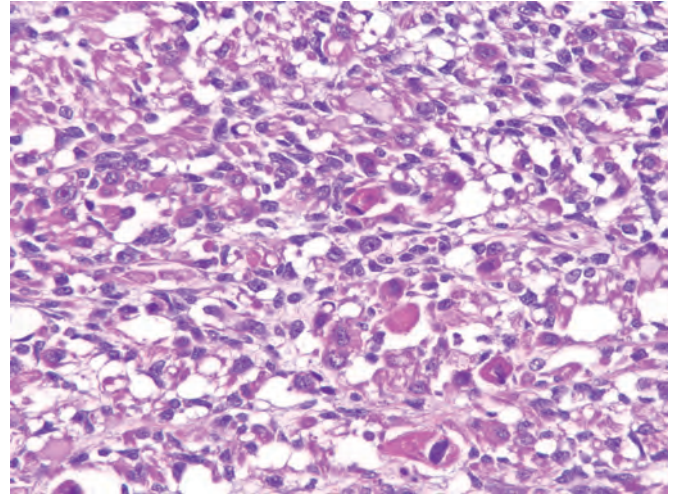


FIGURA 26-59 Rabdomiosarcoma formado por células redondas pequeñas malignas. Los rabdomioblastos son grandes y redondos, y tienen abundante citoplasma eosinófilo. No se aprecian estrías transversales.

habitualmente isodisomía paterna del cromosoma 11p15.5, con sobreexpresión del gen sellado *IGFII*.⁵⁸ El subtipo sarcoma botrioides se origina en las paredes de estructuras huecas tapizadas de mucosa, como nasofaringe, conducto colédoco, vejiga urinaria y vagina. En la zona donde el tumor linda con la mucosa de un órgano, forma una zona de hiper celularidad submucosa denominada **capa cambial**.

La mayoría de los rabdomiosarcomas embrionarios son una masa infiltrativa gris blanda. Las células tumorales son análogas al músculo estriado en diversas etapas de la embriogenia y contienen capas de células redondas y fusiformes en un estroma mixoide. Puede haber rabdomioblastos con estrías transversales visibles.

El **rabdomiosarcoma alveolar** suele aparecer al principio o a la mitad de la adolescencia, habitualmente asienta en la musculatura profunda de las extremidades y representa aproximadamente el 20% de los rabdomiosarcomas. A nivel histológico, el tumor está atravesado por un entramado de tabiques fibrosos que dividen las células en grupos o agregados que crea un aspecto parecido al de los alvéolos pulmonares (fig. 26-60). Las células tumorales tienen un tamaño moderado y muchas tienen escaso citoplasma. Las del centro de los agregados son discohesivas, mientras que las de la periferia se adhieren a los tabiques. Existen células con estrías transversales en alrededor del 25% de los casos. Los estudios citogenéticos han demostrado que esta variante de rabdomiosarcoma tiene una translocación cromosómica que fusiona el gen *PAX3* al *FOXOa1*, t(2;13)(q35;q14) o el gen *PAX7* al *FOXO1a*, t(1;13)(p36;q14).⁵⁸ Los tumores con el gen de fusión *PAX3-FOXO1a* son más agresivos y se asocian a peor pronóstico.

El **rabdomiosarcoma pleomórfico** se caracteriza por numerosas células tumorales eosinófilas atípicas grandes, en ocasiones multinucleadas. Esta variante es rara, tiene tendencia a surgir en las partes blandas profundas en el adulto y a nivel histológico es parecido a otros sarcomas pleomórficos.

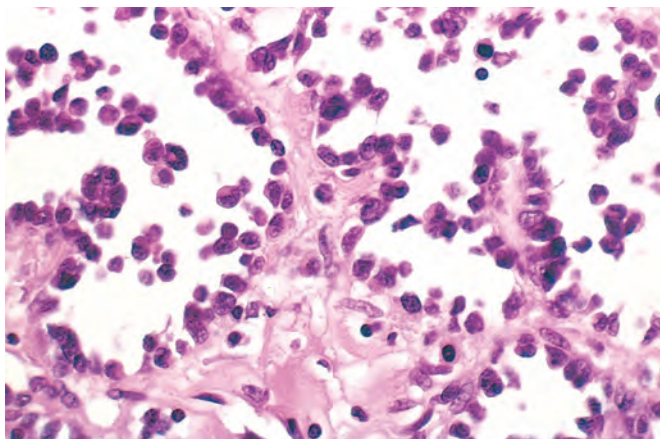


FIGURA 26-60 Rhabdomyosarcoma alveolar con numerosos espacios tapizados por células tumorales.

Los rhabdomyosarcomas son neoplasias agresivas, que por lo general se tratan con cirugía y quimioterapia con o sin radioterapia. El tipo histológico y la localización del tumor influyen en la supervivencia. El subtipo botrioides tiene mejor pronóstico, mientras que el embrionario anaplásico, el pleomórfico y el alveolar suelen ser mortales.

Tumores del músculo liso

LEIOMIOMAS

Los leiomiomas, los tumores benignos del músculo liso, asientan a menudo en el útero. De hecho, los leiomiomas uterinos son la neoplasia más frecuente en la mujer (v. capítulo 22). Están presentes en el 77% de las mujeres y según su número, tamaño y localización pueden causar distintos síntomas, como esterilidad. Los leiomiomas pueden surgir también en los músculos erectores del vello presentes en la piel, pezones, escroto y labios genitales, y con menos frecuencia en las partes blandas profundas y en la pared intestinal. Los originados en los músculos erectores (*leiomiomas pilares*) pueden ser múltiples y dolorosos. En algunas personas, el fenotipo de los leiomiomas cutáneos múltiples se transmite como rasgo autosómico dominante y está asociado a leiomiomas uterinos y a predisposición a presentar carcinoma de células renales, en el síndrome de leiomiomatosis y cáncer de células renales hereditario. Este trastorno está asociado a una mutación de línea germinal con pérdida de función en el gen fumarato hidratasa localizado en el cromosoma 1q42.3.

Los leiomiomas no suelen superar 1-2 cm de diámetro máximo y están formados por fascículos de células fusiformes que tienden a entrecruzarse en ángulo recto. Las células tumorales tienen núcleos alargados con extremos redondeados, con mínima atipia y pocas formas mitóticas. Las lesiones solitarias curan con facilidad. Sin embargo, los tumores múltiples pueden ser tan numerosos que es casi imposible la extirpación quirúrgica completa.

LEIOMIOSARCOMA

El leiomiosarcoma representa el 10-20% de los sarcomas de partes blandas. Aparecen en el adulto y con más frecuencia en la mujer que en el hombre. La mayoría está en la piel y en las partes blandas profundas de las extremidades y retroperitoneo.

Morfología. Los leiomiosarcomas son masas firmes indoloras. Los tumores retroperitoneales pueden ser grandes y voluminosos y producen síntomas abdominales. A nivel histológico están formados por células fusiformes malignas con núcleos en forma de puro dispuestos en fascículos entrelazados. A nivel ultraestructural, las células musculares lisas malignas tienen haces de filamentos finos con cuerpos densos y vesículas picnóticas, y las células individuales están rodeadas de lámina basal. En el análisis inmunohistoquímico, se tiñen con anticuerpos contra la actina y la desmina del músculo liso.

El tratamiento depende del tamaño, localización y grado. Los leiomiosarcomas superficiales o cutáneos suelen ser pequeños y tienen buen pronóstico, mientras que los retroperitoneales son grandes, no pueden extirparse por completo y provocan la muerte por extensión local y por diseminación metastásica.

Sarcoma sinovial

El sarcoma sinovial recibe su nombre porque antes se pensaba que el tejido originario era la sinovial, pero todavía no se conoce la célula de origen. Además, aunque el término *sarcoma sinovial* implica un origen en el revestimiento interno articular, menos del 10% son intraarticulares. Los sarcomas sinoviales representan alrededor del 10% de todos los sarcomas de partes blandas y son el cuarto tipo de sarcoma más frecuente. La mayoría aparecen en la tercera, cuarta y quinta décadas. La mayoría asientan en las partes blandas profundas y alrededor del 60 al 70% afectan a la extremidad inferior, sobre todo a la rodilla y al muslo. Los pacientes presentan habitualmente una masa profunda que ha estado presente durante varios años. En pocas ocasiones estos tumores están en la cabeza y el cuello o en las vísceras.

Morfología. La morfología de los sarcomas puede ser bifásica o monofásica. El distintivo histológico del sarcoma sinovial bifásico es una línea doble de diferenciación (p. ej., pseudoepitelial y pseudomesenquimatoso). Las células epiteliales son cúbicas a cilíndricas y forman glándulas o crecen en cordones o agregados sólidos. Las células fusiformes están dispuestas en fascículos celulares densos que rodean a las células epiteliales (fig. 26-61). Muchos sarcomas sinoviales son *monofásicos*, sólo con células fusiformes o, de modo excepcional, sólo células epiteliales. Los tumores que sólo tienen células fusiformes se confunden con facilidad con fibrosarcomas o tumores malignos de la vaina del nervio periférico. Un signo característico cuando está presente son las concreciones calcificadas que en ocasiones pueden detectarse en las radiografías. El análisis inmunohistoquímico es útil para identificar estos tumores, porque las células tumorales tienen una reacción positiva para queratina y para antígeno de la membrana epitelial, lo que les distingue de la mayoría de los demás sarcomas. Además, la mayoría de los sarcomas sinoviales tienen una translocación cromosómica característica t(x;18)(p11;q11) que produce genes de fusión *SS18-SSX1*, *SSX2* o *SSX4*, que codifican factores de transcripción quiméricos.⁵⁹ El tipo específico de translocación en el sarcoma sinovial no está relacionado con el pronóstico.

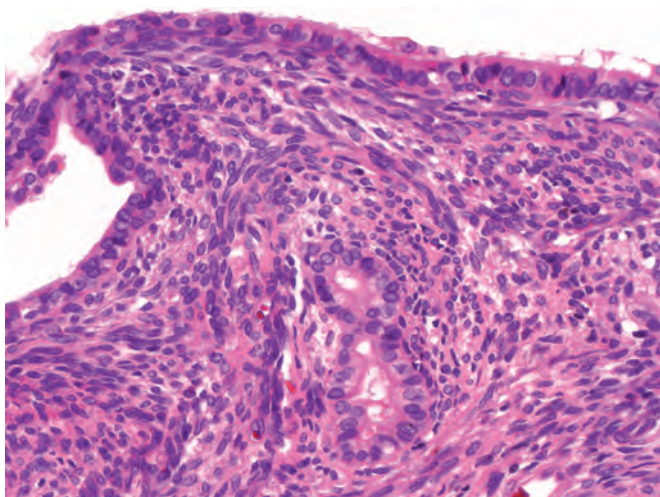


FIGURA 26-61 Sarcoma sinovial con el clásico patrón histológico bifásico de células fusiformes y células pseudoglandulares.

Los sarcomas sinoviales se tratan de modo agresivo mediante cirugía con conservación de la extremidad y frecuentemente quimioterapia. La supervivencia a los 5 años oscila entre el 25 y el 62%, y sólo del 11 al 30% viven 10 años o más. Las metástasis se localizan con más frecuencia en pulmón, hueso y, de modo ocasional, en los ganglios linfáticos regionales.

BIBLIOGRAFÍA

- Glimcher M: Metabolic Bone Disease and Clinical Related Disorders. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1990.
- Baron R, Rawadi G: Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology* 148:2635, 2007.
- Day TE, Yang Y: Wnt and hedgehog signaling pathways in bone development. *J Bone Joint Surg Am* 90 (Suppl 1):19, 2008.
- Cirmanova V et al: The effect of leptin on bone—an evolving concept of action. *Physiol Res* 57 (Suppl 1):S143, 2008.
- Kogianni G, Noble BS: The biology of osteocytes. *Curr Osteoporos Rep* 5:81, 2007.
- Robling AG et al: Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem* 283:5866, 2008.
- Asagiri M, Takayanagi H: The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone* 40:251, 2007.
- Cohen MM: The new bone biology: pathology, molecular, and clinical correlates. *Am J Med Genet* 140A:2646, 2006.
- Boyce BF, Xing L: Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res Ther* 9 (Suppl 1):S1, 2007.
- Young MF et al: Structure, expression, and regulation of the major non-collagenous matrix proteins of bone. *Clin Orthop Relat Res* 281:275, 1992.
- Raisz LG: Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem* 45:1353, 1999.
- Olsen BR et al: Bone development. *Annu Rev Cell Dev Biol* 16:191, 2000.
- Zaidi M: Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med* 13:791, 2007.
- Hartmann C: Skeletal development—Wnts are in control. *Mol Cell* 24:177, 2007.
- Alman BA: Skeletal dysplasias and the growth plate. *Clin Genet* 73:24, 2008.
- Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Part I: Molecular insights into skeletal development—transcription factors and signaling pathways. *FASEB J* 11:125, 1997.
- Mundlos S, Olsen BR: Heritable diseases of the skeleton. Part II: Molecular insights into skeletal development—matrix components and their homeostasis. *FASEB J* 11:227, 1997.
- Superti-Furga A et al: Molecular-pathogenetic classification of genetic disorders of the skeleton. *Am J Med Genet* 106:282, 2001.
- Marini JC et al: Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat* 28:209, 2007.
- Martin E, Shapiro JR: Osteogenesis imperfecta: epidemiology and pathophysiology. *Curr Osteoporos Rep* 5:91, 2007.
- Askmyr MK et al: Towards a better understanding and new therapeutics of osteopetrosis. *Br J Haematol* 140:597, 2008.
- Carbonell Sala S, Brandi ML: 2006 update on genetic determinants of osteoporosis. *J Endocrinol Invest* 30:2, 2007.
- Mosekilde L: Mechanisms of age-related bone loss. *Novartis Found Symp* 235:150, 2001.
- Styrkarsdottir U et al: Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med* 358:2355, 2008.
- Layfield R: The molecular pathogenesis of Paget disease of bone. *Expert Rev Mol Med* 9:1, 2007.
- Whyte MP: Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 355:593, 2006.
- Schwarz C et al: Diagnosis of renal osteodystrophy. *Eur J Clin Invest* 36 (Suppl 2):13, 2006.
- Giannoudis PV et al: Fracture healing: the diamond concept. *Injury* 38 (Suppl 4):S3, 2007.
- Lafforgue P: Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. *Joint Bone Spine* 73:500, 2006.
- Kaplan SL: Osteomyelitis in children. *Infect Dis Clin North Am* 19:787, vii, 2005.
- Calhoun JH, Manning MM: Adult osteomyelitis. *Infect Dis Clin North Am* 19:765, 2005.
- Gardam M, Lim S: Mycobacterial osteomyelitis and arthritis. *Infect Dis Clin North Am* 19:819, 2005.
- Lee EH et al: Osteoid osteoma: a current review. *J Pediatr Orthop* 26:695, 2006.
- Klein MJ, Siegal GP: Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol* 125:555, 2006.
- Kansara M, Thomas DM: Molecular pathogenesis of osteosarcoma. *DNA Cell Biol* 26:1, 2007.
- Ramappa AJ et al: Chondroblastoma of bone. *J Bone Joint Surg Am* 82A, 2000.
- Chow WA: Update on chondrosarcomas. *Curr Opin Oncol* 19:371, 2007.
- Weinstein LS: G(s)alpha mutations in fibrous dysplasia and McCune-Albright syndrome. *J Bone Miner Res* 21 (Suppl 2):P120, 2006.
- Khouri JD: Ewing sarcoma family of tumors: a model for the new era of integrated laboratory diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn* 8:97, 2008.
- Ludwig JA: Ewing sarcoma: historical perspectives, current state-of-the-art, and opportunities for targeted therapy in the future. *Curr Opin Oncol* 20:412, 2008.
- Nielson TO: Microarray analysis of sarcomas. *Adv Anat Pathol* 13:166, 2006.
- Werner M: Giant cell tumour of bone: morphological, biological and histogenetical aspects. *Int Orthop* 30:484, 2006.
- Oliveira AM et al: Aneurysmal bone cyst variant translocations upregulate *USP6* transcription by promoter swapping with the *ZNF9*, *COL1A1*, *TRAP150*, and *OMD* genes. *Oncogene* 24:3419, 2005.
- Valdes AM, Spector TD: The contribution of genes to osteoarthritis. *Med Clin North Am* 93:45, 2009.
- Goldring MB, Goldring SR: Osteoarthritis. *J Cell Physiol* 213:626, 2007.
- Lundy SK et al: Cells of the synovium in rheumatoid arthritis. T lymphocytes. *Arthritis Res Ther* 9:202, 2007.
- Andersson AK et al: Recent developments in the immunobiology of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 10:204, 2008.
- Imboden JB: The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Ann Rev Pathol Mech Dis* 4:417, 2009.
- Brown MA: Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 47:132, 2008.
- Turkiewicz AM, Moreland LW: Psoriatic arthritis: current concepts on pathogenesis-oriented therapeutic options. *Arthritis Rheum* 56:1051, 2007.
- Drouin EE et al: Human homologues of a *Borrelia* T cell epitope associated with antibiotic-refractory Lyme arthritis. *Mol Immunol* 45:180, 2008.
- Rulli NE et al: The molecular and cellular aspects of arthritis due to alphavirus infections: lesson learned from Ross River virus. *Ann N Y Acad Sci* 1102:96, 2007.

53. Choi HK et al: Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med* 143:499, 2005.
54. Rosenthal AK: Update in calcium deposition diseases. *Curr Opin Rheumatol* 19:158, 2007.
55. Moller E et al: Molecular identification of *COL6A3-CSF1* fusion transcripts in tenosynovial giant cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 47:21, 2008.
56. Riggi N et al: Sarcomas: genetics, signalling, and cellular origins. Part 1: The fellowship of TET. *J Pathol* 213:4, 2007.
57. Rubin BP, Goldblum JR: Pathology of soft tissue sarcoma. *J Natl Compr Canc Netw* 5:411, 2007.
58. Paulino AC, Okcu MF: Rhabdomyosarcoma. *Curr Probl Cancer* 32:7, 2008.
59. de Bruijn DR et al: The (epi)genetics of human synovial sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 46:107, 2007.

Nervio periférico y músculo esquelético

DOUGLAS C. ANTHONY · MATTHEW P. FROSCH · UMBERTO DE GIROLAMI

Reacciones generales de la unidad motora

Desmielinización segmentaria
Degeneración axonal y atrofia de la fibra muscular
Regeneración nerviosa y reinervación del músculo
Reacciones de la fibra muscular

Enfermedades del nervio periférico

Neuropatías inflamatorias
Neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios

Polineuropatías infecciosas
Lepra (enfermedad de Hansen)
Difteria
Virus varicela-zóster

Neuropatías hereditarias
Neuropatía motora y sensitiva hereditaria tipo I
Otras neuropatías motoras y sensitivas hereditarias

Neuropatías adquiridas metabólicas y tóxicas
Neuropatía periférica de la diabetes mellitus de inicio en el adulto
Neuropatías periféricas metabólicas y nutricionales
Neuropatías asociadas a neoplasias malignas
Neuropatías tóxicas

Neuropatías traumáticas
Tumores del nervio periférico

Enfermedades del músculo esquelético

Atrofia por denervación
Atrofia muscular espinal (enfermedad de la motoneurona infantil)

Distrofias musculares
Distrofia muscular ligada a X (distrofia muscular de Duchenne y distrofia muscular de Becker)
Otras distrofias musculares
Distrofia miotónica

Miopatías de los canales iónicos (canalopatías)

Miopatías congénitas

Miopatías asociadas con errores innatos del metabolismo
Miopatías lipídicas
Miopatías mitocondriales (enfermedades de la fosforilación oxidativa)

Miopatías inflamatorias
Miopatías inflamatorias no infecciosas

Miopatías tóxicas
Miopatía tirotóxica
Miopatía por etanol
Miopatías inducidas por fármacos

Enfermedades de la unión neuromuscular
Miastenia grave
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

Tumores del músculo esquelético

Las funciones del sistema neuromuscular dependen de las *unidades motoras* (fig. 27-1), cada una de las cuales consta de: 1) una *motoneurona inferior* en el asta anterior de la médula espinal o el núcleo motor de un nervio craneal en el tronco del encéfalo; 2) el *axón* de esa neurona, y 3) las múltiples *fibras musculares* que inerva. El principal componente estructural del nervio periférico es la *fibra nerviosa* (un axón con sus células de Schwann y la vaina de mielina). Un nervio consta de numerosas fibras que se agrupan en fascículos por vainas de tejido conjuntivo. En el fascículo están entremezcladas fibras nerviosas *mielinizadas* y *no mielinizadas*. Los axones del sistema nervioso periférico están mielinizados en segmentos (*internódulos*) separados por los *nódulos de Ranvier*. Una única célula de Schwann aporta la vaina de mielina para cada internódulo. Los axones no mielinizados son mucho más numerosos que los axones mielinizados, y el citoplasma de una célula de Schwann envuelve un número variable de fibras no mielinizadas (5 a 20 axones en el ser humano). Los tres componentes principales de tejido conjuntivo del nervio periférico son el *epineuro*, que envuelve todo el nervio; el *perineuro*, una vaina de tejido conjuntivo concéntrico en múltiples capas que encierra cada fascículo; y el *endoneuro*, que rodea las fibras nerviosas individuales. Las fibras motoras y sensitivas, que están

separadas en las raíces anteriores y posteriores, se entremezclan en el nervio mixto sensitivo-motor que sale del canal raquídeo.

Reacciones generales de la unidad motora

Las enfermedades neuromusculares se acompañan de debilidad muscular y con frecuencia se deben a trastornos de la unidad motora, bien de la motoneurona y el axón o bien de las fibras musculares. Las dos respuestas fundamentales del nervio periférico a la lesión están determinadas por la diana de dicha lesión: la célula de Schwann o el axón. Las enfermedades que afectan principalmente la célula de Schwann condicionan una pérdida de mielina que se denomina *desmielinización segmentaria*. En cambio, la afectación primaria de la neurona y su axón causan la *degeneración axonal*. En algunas enfermedades, la degeneración axonal puede seguirse de *regeneración axonal* y *reinervación del músculo*.¹ Los dos principales procesos patológicos que se observan en el músculo esquelético son *atrofia por denervación*, que sigue a la pérdida de axones, y los debidos a una anomalía primaria de la propia fibra muscular, denominados *miopatías*.

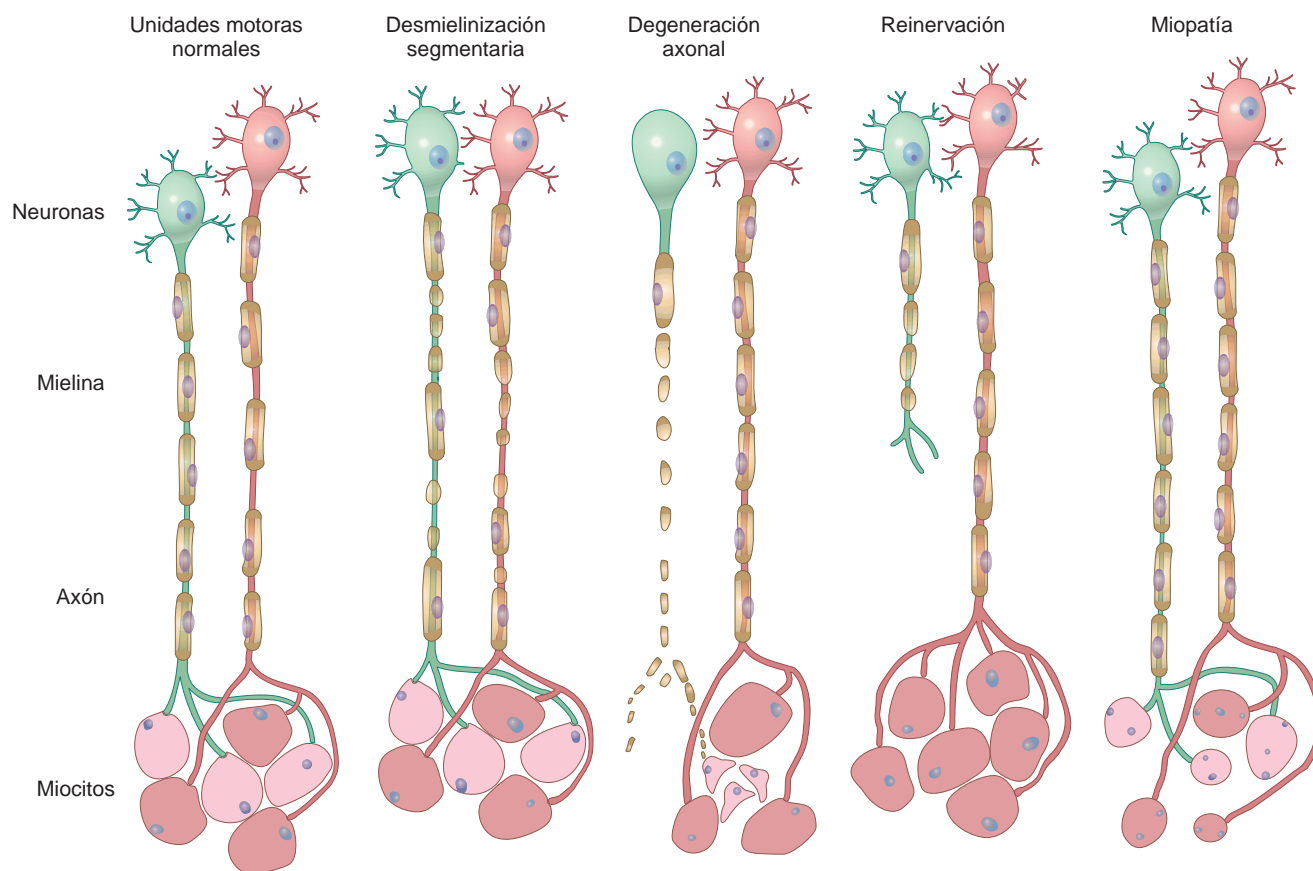
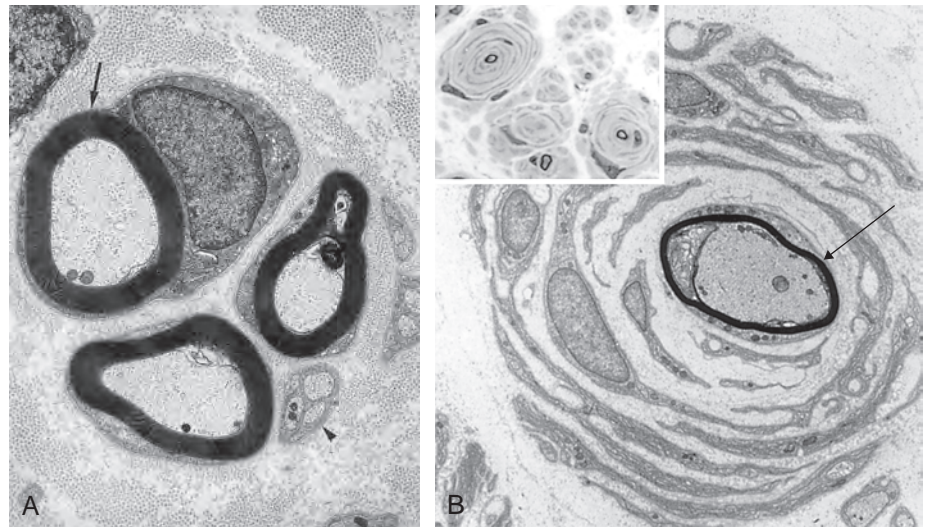


FIGURA 27-1 Unidades motoras normales y anómalas. *Unidades motoras normales*: se muestran dos unidades motoras adyacentes (neurona roja y verde, miocitos de color rojo y rosa claro). *Desmielinización segmentaria*: los internódulos de mielina están aleatoriamente lesionados y remielinizados por múltiples células de Schwann, mientras que el axón y los miocitos permanecen intactos. *Degeneración axonal*: el axón y su vaina de mielina sufren degeneración anterógrada (mostrada para la neurona verde), con la resultante atrofia por denervación de los miocitos de su unidad motora (miocitos de color rosa claro). *Reinervación del músculo*: son enviados brotes de los axones motores no lesionados adyacentes (rojos) hasta las agrupaciones de miocitos del tipo de fibra, mientras que el axón lesionado intenta emitir brotes axonales. *Miopatía*: los miocitos dispersos de unidades motoras adyacentes son pequeños (degenerados o regenerados), mientras que las neuronas y las fibras nerviosas son normales.

FIGURA 27-2 En comparación con la ultraestructura normal del nervio (**A**), un «bulbo de cebolla» (**B**) está compuesto por un axón finamente mielinizado (*flecha*) rodeado por células de Schwann dispuestas de forma concéntrica. *Recuadro*: aspecto al microscopio óptico de una neuropatía con «bulbos de cebolla», caracterizada por «bulbos de cebolla» rodeando los axones. (**B**, por cortesía de G. Richard Dickerson, MD, tomado de Diagnostic Electron Microscopy: A Text Atlas. New York, Igaku-Shoin Medical Publishers, 2000, p 984.)



DESMIELINIZACIÓN SEGMENTARIA

La desmielinización segmentaria ocurre cuando existe una disfunción de la célula de Schwann (como en la neuropatía motora y sensitiva hereditaria) o un daño de la vaina de mielina (p. ej., en el síndrome de Guillain-Barré); no existe una anomalía primaria del axón. El proceso puede afectar a algunas células de Schwann y sus correspondientes internódulos al tiempo que preserva otras (v. fig. 27-1). La mielina en desintegración es inicialmente englobada por las células de Schwann y posteriormente por los macrófagos. El axón desnudo proporciona un estímulo para la remielinización. Una población de células precursoras del endoneuro tiene la capacidad de reemplazar las células de Schwann lesionadas. Estas células proliferan y rodean el axón y, con el tiempo, remielinizan la porción desnuda.² Sin embargo, los internódulos mielinizados formados de nuevo son más cortos de lo normal, y se requieren varios para puentear la región desmielinizada (v. fig. 27-1). La nueva vaina de mielina también es delgada en proporción con el diámetro del axón.

Con episodios secuenciales de desmielinización y remielinización, existe una acumulación de hileras de prolongaciones de las células de Schwann que, en una sección transversal, aparece como capas concéntricas de citoplasma celular de Schwann y membrana basal redundante rodeando un axón finamente mielinizado (los llamados *bulbos de cebolla*) (fig. 27-2). Con el tiempo, muchas neuropatías desmielinizantes crónicas dan lugar a lesión axonal. Los trastornos específicos que dan lugar a desmielinización se describen posteriormente.

DEGENERACIÓN AXONAL Y ATROFIA DE LA FIBRA MUSCULAR

La degeneración axonal es resultado de una destrucción primaria del axón, con desintegración secundaria de su vaina de mielina (v. fig. 27-1). El daño del axón puede deberse a un fenómeno focal que ocurre en algún punto a lo largo de la longitud del nervio (como traumatismo o isquemia) o a una anomalía más generalizada que afecta al cuerpo celular neuronal (*neuronopatía*) o su axón (*axonopatía*). Cuando la lesión axonal ocurre como resultado de una lesión focal, como la sección transversal traumática de un nervio, la porción distal de la fibra sufre *degeneración walleriana* (fig. 27-3). En 1 día, el axón comienza a descomponerse, y las células de Schwann afectadas empiezan a catabolizar la mielina y después a englobar los

fragmentos axonales, formando pequeños compartimentos ovalados (*ovoides de mielina*).² Los macrófagos son reclutados hacia la zona y participan en la fagocitosis de los detritos derivados del axón y la mielina. El muñón de la porción proximal del nervio seccionado muestra cambios degenerativos que afectan sólo a los dos o tres internódulos más distales y después sufre actividad regenerativa. En las neuronopatías o axonopatías de lento desarrollo, la evidencia de degeneración axonal es escasa, porque sólo están degenerando activamente unas pocas fibras en un momento dado.

Cuando se produce degeneración axonal, las fibras musculares de la unidad motora afectada pierden sus aferencias nerviosas y sufren *atrofia por denervación*. La denervación del músculo determina una



FIGURA 27-3 Microfotografía electrónica de un axón en degeneración (*flecha*) adyacente a varias fibras intactas no mielinizadas (*puntas de flecha*). El axón está marcadamente distendido y contiene numerosos orgánulos en degeneración y cuerpos densos.

TABLA 27-1 Tipos de fibras musculares

	Tipo 1	Tipo 2
Acción	Fuerza mantenida	Movimientos súbitos
Fuerza	Soporte del peso	Movimiento con propósito
Contenido enzimático	Tinción oscura con NADH-TR Tinción oscura con ATPasa a pH 4,2 Tinción clara con ATPasa a pH 9,4	Tinción clara con NADH Tinción clara con ATPasa a pH 4,2 Tinción oscura con ATPasa a pH 9,4
Lípidos	Abundantes	Escasos
Glucógeno	Escaso	Abundante
Ultraestructura	Muchas mitocondrias Banda Z amplia	Pocas mitocondrias Banda Z estrecha
Fisiología	Contracción lenta	Contracción rápida
Color	Rojo	Blanco
Prototipo	Sóleo (de paloma)	Pectoral (de paloma)

ATPasa, adenosina trifosfato; NADH-TR, nicotinamida adenina dinucleótido, forma reducida, tetrazolio reductasa.

desintegración de la miosina y la actina, con disminución de tamaño de la célula y reabsorción de las miofibrillas, pero las células siguen siendo viables. En una sección transversal, las fibras atroficas son más pequeñas de lo normal y tienen una forma aproximadamente triangular («anguladas»). También existe una reordenamiento del citoesqueleto de algunas células musculares, que da lugar a una zona redondeada de miofibrillas desorganizadas en el centro de la fibra (*fibra en diana*).

REGENERACIÓN NERVIOSA Y REINERVAÇÃO DEL MÚSCULO

Los muñones proximales de los axones degenerados emiten brotes y se alargan, y pueden desarrollar nuevos conos de crecimiento durante el proceso de regeneración axonal. Estos conos de crecimiento usan las células de Schwann desalojadas por los axones degenerados para guiarse. La presencia de múltiples axones de pequeño calibre, finamente mielinizados, estrechamente agregados, es evidencia de regeneración (*racimo regenerativo*). Este nuevo crecimiento de los axones está aparentemente limitado por la velocidad del componente lento del transporte axonal y por el movimiento de la tubulina, la actina y los filamentos intermedios que avanzan aproximadamente 1 mm al día. A pesar de este ritmo lento, la regeneración axonal explica parte de la recuperación funcional después de la lesión nerviosa y puede acelerarse con trasplantes de células estromales de la médula ósea.⁴

La reinnervación del músculo esquelético cambia su composición, alterando la distribución de los dos tipos principales de fibras, *tipo 1* y *tipo 2*. Los tipos de fibras, definidos basándose en la histoquímica y la fisiología (tabla 27-1), se determinan por la neurona de la unidad motora, y sus propiedades se confieren a través de la inervación. Las fibras tipo 1 son ricas en mioglobina y enzimas oxidativas, y tienen muchas mitocondrias, en función de su capacidad para mantener la contracción tónica; operativamente, se definen más a menudo por su tinción oscura con adenosina trifosfatasa (ATPasa) a pH 4,2, pero tinción clara a pH 9,4. Las fibras tipo 2 son ricas en enzimas glucolíticas y están implicadas en las contracciones fásicas rápidas; se tiñen oscuras con tinción de ATPasa a pH 9,4, pero se tiñen claras a pH 4,2. *Puesto que la motoneurona es la que determina el tipo de fibra, todas las fibras musculares de una única unidad son del mismo tipo.* Las fibras de una única unidad motora se distribuyen a través del

músculo, dando lugar a un patrón en tablero de ajedrez de tipos alternantes de fibras, como se demuestra especialmente bien con la tinción de ATPasa (fig. 27-4A). Normalmente, existe cierta variabilidad en la abundancia relativa de fibras tipo 1 y tipo 2 entre los diferentes músculos. Para recordar la fisiología e histoquímica de los tipos de fibras, se puede aplicar la siguiente regla mnemotécnica: «*una fibra* (fibra de tipo 1) *lenta* (contracción) *grasa* (rica en lípidos) *roja* (aspecto) y *oxidada* (oxidativo)».

La reinnervación de las fibras musculares atroficas en una unidad motora lesionada se produce cuando los axones pertenecientes a una unidad motora vecina no afectada extienden brotes para reinnervar los miocitos denervados y los incorporan a la unidad motora sana. El número de fibras musculares de la unidad motora sana que reinnerva puede así incrementarse. Además, puesto que el tipo de fibra muscular se confiere por la neurona que la inerva, las fibras reinnervadas adoptadas nuevamente asumen el tipo de fibra de sus nuevas hermanas vecinas. El resultado de la reinnervación es la pérdida del patrón en tablero de ajedrez y la aparición de un parche de miocitos contiguos que tienen el mismo tipo histoquímico (*agrupamiento de tipo*) (fig. 27-4B). La *atrofia de grupo* se sigue cuando, a su vez, un grupo de tipo sufre denervación, debido a que se afecta en la evolución de la progresión de la enfermedad (fig. 27-4C).

La atrofia tipo específica es característica de algunos estados patológicos. La atrofia de fibras tipo 2 es un hallazgo relativamente frecuente y se asocia con inactividad o desuso. Este tipo de «atrofia por desuso» puede aparecer después de la fractura de un miembro y la aplicación de un yeso, en la degeneración de tractos piramidales o en enfermedades neurodegenerativas. La atrofia de fibras tipo 2 también puede ocurrir durante el tratamiento con glucocorticosteroides y es característica de la «miopatía esteroidea».

REACCIONES DE LA FIBRA MUSCULAR

Aunque existe un amplio espectro de enfermedades que pueden afectar el músculo, las reacciones patológicas de los miocitos son relativamente limitadas. Los cambios anatomopatológicos pueden observarse en miopatías, así como en enfermedades que afectan secundariamente a las células musculares. Las formas más frecuentes de reacción incluyen las siguientes:

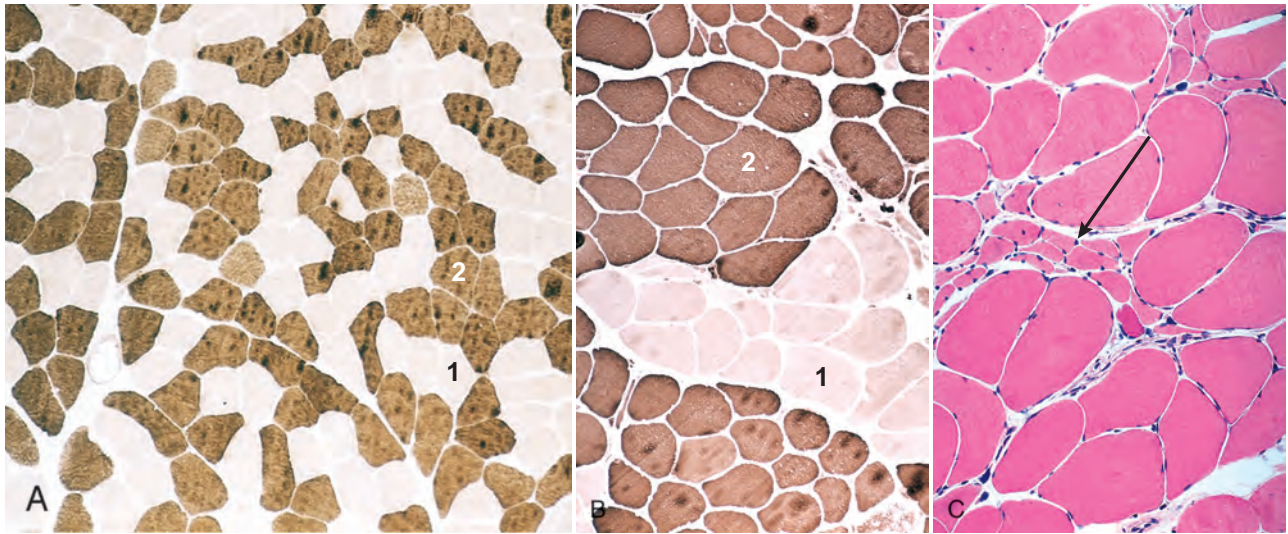


FIGURA 27-4 A. Tinción histoquímica con ATPasa a pH 9,4 del músculo normal que muestra la distribución en tablero de ajedrez de las fibras tipo 1 (claras) y tipo 2 (oscuras) entremezcladas. B. Por el contrario, las fibras de ambos tipos histoquímicas están agrupadas después de la reinervación del músculo. C. Racimo de fibras atroficas (atrofia de grupo) en el centro (flecha).

- La *necrosis segmentaria*, la destrucción de una porción de la longitud de un miocito, puede seguirse de *miófagocitosis* a medida que los macrófagos infiltran la región. La pérdida de fibras musculares con el tiempo conduce a un depósito extenso de colágeno y a infiltración grasa.
- La *vacuolización*, las alteraciones de proteínas u orgánulos estructurales, y la acumulación de depósitos intracitoplasmáticos pueden observarse en muchas enfermedades.
- La *regeneración* se produce cuando las células precursoras satélite proliferan y reconstituyen la porción destruida de la fibra. La porción en regeneración de la fibra muscular tiene grandes núcleos internalizados y nucléolos prominentes, y el citoplasma, cargado de ARN, es basófilo.
- La *hipertrofia* de fibras aparece en respuesta al aumento de la carga, en el contexto del ejercicio o bien en trastornos patológicos en los que se lesionan las fibras musculares. Las fibras grandes pueden dividirse longitudinalmente (*división de la fibra muscular*), de modo que en una sección transversal, una única fibra grande contiene una membrana celular que atraviesa su diámetro, a menudo con los núcleos adyacentes.

Enfermedades del nervio periférico

El nervio periférico es susceptible de la misma extensa variedad de grupos de enfermedad (inflamatoria, traumática, metabólica, tóxica, genética, neoplásica) que los demás tejidos. El patrón de enfermedad, sin embargo, refleja la estructura y función única de los nervios.

NEUROPATÍAS INFLAMATORIAS

Estas enfermedades se caracterizan por infiltrados celulares inflamatorios en los nervios periféricos, las raíces y los ganglios sensitivos y autónomos. En algunas, un agente infeccioso desencadena las respuestas inflamatorias; en otros, se supone que los mecanismos inmunitarios son la causa primaria de la inflamación.

Neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios

Síndrome de Guillain-Barré (polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda)

El síndrome de Guillain-Barré es una enfermedad potencialmente mortal del sistema nervioso periférico, con una incidencia anual global de uno a tres casos por 100.000 personas en todo el mundo.⁵ La enfermedad se caracteriza clínicamente por debilidad muscular de inicio distal en los miembros, pero que avanza rápidamente para afectar la función muscular proximal («parálisis ascendente»), e histológicamente por inflamación y desmielinización de las raíces nerviosas espinales y los nervios periféricos (radiculoneuropatía).

Patogenia. Se piensa que el síndrome de Guillain-Barré es una *neuropatía desmielinizante de inicio agudo mediada por el sistema inmunitario*. Aproximadamente dos tercios de los casos están precedidos por una enfermedad aguda de tipo gripal, de la que el individuo afectado se ha recuperado hacia el momento en que la neuropatía se hace sintomática. Se ha demostrado que las infecciones por *Campylobacter jejuni*, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y *Mycoplasma pneumoniae*, o la vacunación previa, tienen una asociación epidemiológica significativa con el síndrome de Guillain-Barré.⁶ No ha existido una demostración sistemática de un agente infeccioso en los nervios periféricos de estos pacientes, y generalmente se está a favor de una reacción inmunológica como causa subyacente. Una enfermedad inflamatoria similar de los nervios periféricos puede inducirse en animales de experimentación mediante inmunización con una proteína de la mielina de los nervios periféricos. Se sigue de una respuesta inmunitaria mediada por células T, acompañada de desmielinización segmentaria inducida por macrófagos activados. La transferencia de estas células T a un animal no sensibilizado produce lesiones comparables. Además, se ha demostrado que los linfocitos de individuos con síndrome de Guillain-Barré ocasionan desmielinización en cultivos de tejidos de fibras nerviosas mielinizadas. Los anticuerpos circulantes también pueden tener una función, y la plasmáfesis puede ser un tratamiento eficaz.⁶

Morfología. El hallazgo histopatológico dominante es la **inflamación del nervio periférico**, que se manifiesta como infiltración perivenular y endoneural por linfocitos, macrófagos y unas pocas células plasmáticas. Los focos inflamatorios y la desmielinización se distribuyen ampliamente por todo el sistema nervioso periférico, aunque su intensidad es variable. La reacción inflamatoria más intensa se localiza con frecuencia en las raíces motoras espinales y craneales. La lesión primaria es la desmielinización segmentaria, que afecta a los nervios periféricos, pero también es característico el daño de los axones, particularmente cuando la enfermedad es grave. La microscopia electrónica ha identificado un efecto precoz sobre las vainas de mielina. Las prolongaciones citoplasmáticas de los macrófagos penetran en la membrana basal de las células de Schwann, particularmente en la vecindad de los nódulos de Ranvier, y se extienden entre las laminillas de mielina, despegando la vaina de mielina del axón. Finalmente, los restos de la vaina de mielina son englobados por los macrófagos. La remielinización sigue a la desmielinización.

Evolución clínica. El cuadro clínico está dominado por la parálisis ascendente. Los reflejos tendinosos profundos desaparecen precozmente durante el proceso; aunque a menudo puede detectarse afectación sensitiva, es menos problemática que la debilidad muscular. La velocidad de conducción nerviosa está enlentecida, debido a la destrucción multifocal de los segmentos de mielina, que afecta a muchos axones en un nervio. Existe una elevación de las proteínas del LCR debido a la inflamación y alteración de permeabilidad de la microcirculación en las raíces espinales cuando atraviesan el espacio subaracnoideo. Las raíces contienen células inflamatorias, sin embargo, existe poca o ninguna pleocitosis del LCR. Muchos pacientes pasan semanas en las unidades de cuidados intensivos hospitalarios antes de recuperar una función normal. Con la mejoría de la atención y el soporte respiratorio, la tasa de mortalidad ha caído desde el 25% del pasado, pero aún es considerable; cerca del 2 al 5% fallece por parálisis respiratoria, inestabilidad autonómica, parada cardíaca o complicaciones del tratamiento. Hasta un 20% de los pacientes hospitalizados desarrollan una discapacidad a largo plazo.^{5,6}

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica

En algunos pacientes, la polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria sigue una evolución subaguda o crónica, generalmente con recaídas y remisiones durante un período de varios años, en lugar de tener la evolución aguda del síndrome de Guillain-Barré.⁷ En estos casos existe a menudo una polineuropatía mixta sensitivo-motora simétrica, aunque algunos pacientes tienen afectación predominantemente sensitiva o motora. Con tratamiento esteroideo y plasmaféresis pueden conseguirse remisiones clínicas. Las biopsias de nervios surales muestran evidencia de desmielinización y remielinización recurrente asociada con estructuras en bulbo de cebolla bien desarrolladas.⁸

POLINEUROPATÍAS INFECCIOSAS

Muchos procesos infecciosos afectan al nervio periférico. La lepra, la difteria y el virus varicela-zóster causan cambios patológicos únicos y específicos en los nervios, y también se tratan como enfermedades infecciosas sistémicas en el capítulo 8.

Lepra (enfermedad de Hansen)

Los nervios periféricos están afectados en la lepra, tanto lepromatosa como tuberculoide (comentadas en el capítulo 8).⁹ En la lepra lepromatosa, las células de Schwann están invadidas por *Mycobacterium leprae*, que prolifera y finalmente infecta otras células. Existe evidencia de desmielinización y remielinización segmentarias, y pérdida de axones mielinizados y no mielinizados. A medida que la infección avanza, aparecen fibrosis endoneural y engrosamiento en múltiples capas de las vainas perineurales. Los individuos afectados desarrollan una polineuropatía simétrica que afecta a las extremidades frías (debido a que las temperaturas bajas favorecen el crecimiento de las micobacterias). La infección afecta de forma prominente a las fibras dolorosas, y la pérdida de sensibilidad resultante contribuye a la lesión, ya que el paciente no percibe los estímulos nocivos y los tejidos dañados. Por ello, pueden desarrollarse grandes úlceras traumáticas en las extremidades. La lepra tuberculoide muestra evidencia de una respuesta inmunitaria activa mediada por células contra *M. leprae*, con nódulos de inflamación granulomatosa situados en la dermis. La inflamación lesiona los nervios cutáneos de la vecindad; se pierden los axones, las células de Schwann y la mielina, y existe fibrosis del perineuro y el endoneuro. En la lepra tuberculoide, los individuos afectados tienen una afectación mucho más localizada de los nervios.

Difteria

La afectación del nervio periférico deriva de los efectos de la exotoxina diftérica y comienza con parestesias y debilidad muscular;¹⁰ es frecuente la pérdida precoz de sensibilidad propioceptiva y vibratoria. Los cambios más precoces se observan en los ganglios sensitivos, donde la barrera hematoneural incompleta permite la entrada de la toxina. Existe una desmielinización selectiva de los axones que se extiende a las raíces anteriores y posteriores adyacentes, así como a los nervios mixtos sensitivomotores. El mecanismo de acción de la toxina diftérica se describe en el capítulo 8.

Virus varicela-zóster

La infección por virus varicela-zóster es una de las infecciones víricas más frecuentes del sistema nervioso periférico.¹¹ Tras la varicela, persiste una infección latente en las neuronas de los ganglios sensitivos de la médula espinal y el tronco del encéfalo, y la reactivación conduce a una erupción cutánea vesicular dolorosa en la distribución de los dermatomas sensitivos (zóster), más frecuentemente torácicos o trigeminales. El virus puede transportarse a lo largo de los nervios sensitivos hasta la piel, donde provoca una infección activa de las células epidérmicas. En una pequeña proporción de pacientes también es evidente una debilidad muscular en la misma distribución. Aunque los factores que dan lugar a la reactivación no se comprenden totalmente, la disminución de la inmunidad mediada por células es de importancia fundamental en algunos casos.

Los ganglios afectados muestran destrucción y pérdida neuronal, generalmente acompañada por infiltrados inflamatorios mononu-

TABLA 27-2 Neuropatías sensitivas y autónomas hereditarias (NSAH)

Enfermedad y herencia	Gen y locus	Hallazgos clínicos y anatomopatológicos
NSAH I; autosómica dominante	Gen de la subunidad 1 de serina palmitoiltransferasa, base de cadena larga (<i>SPTLC1</i>); 9q22.1-q22.3	Predominantemente neuropatía sensitiva que se manifiesta en adultos jóvenes; degeneración axonal (mayoritariamente de fibras mielinizadas)
NSAH II; autosómica recesiva (algunos casos son esporádicos)	Gen <i>HSN2</i> ; 12q13.3	Predominantemente neuropatía sensitiva que se manifiesta en la infancia; degeneración axonal (mayoritariamente de fibras mielinizadas)
NSAH III (síndrome de Riley-Day; disautonomía familiar; más a menudo en niños judíos); autosómica recesiva	Gen <i>IKAP</i> histona acetiltransferasa (<i>IKAP</i>); 9q31	Predominantemente neuropatía autónoma que se manifiesta en la lactancia; degeneración axonal (mayoritariamente de fibras no mielinizadas); atrofia y pérdida de células ganglionares sensitivas y autónomas
NSAH IV; disautonomía autosómica recesiva, tipo II	Gen del receptor de tirosina cinasa neurotrófica tipo 1, o <i>NTRK1</i> ; 1q21-q22	Insensibilidad congénita al dolor y anhidrosis; manifestación en la lactancia; pérdida casi completa de fibras pequeñas mielinizadas y no mielinizadas
NSAH V; autosómica recesiva	Gen de la subunidad β del factor de crecimiento nervioso (<i>NGFB</i>); 1p13.1	Insensibilidad congénita al dolor y la temperatura; manifestación en la lactancia; pérdida casi completa de fibras pequeñas mielinizadas

cleares abundantes; también puede encontrarse necrosis regional con hemorragia. El nervio periférico muestra degeneración axonal tras la muerte de las neuronas sensitivas. Puede observarse una destrucción focal de las grandes neuronas motoras de las astas anteriores o los núcleos motores de los nervios craneales en los niveles correspondientes. En el sistema nervioso periférico, generalmente no se encuentran inclusiones intranucleares.

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

Este es un grupo de síndromes heterogéneos típicamente progresivos y a menudo discapacitantes que afectan los nervios periféricos. La base genética y molecular de muchas de las neuropatías periféricas hereditarias se está dilucidando,^{12,13} y a medida que se definen más aún pueden preverse modificaciones del esquema de clasificación actual. Pueden dividirse en varios grupos:

- **Neuropatías motoras y sensitivas hereditarias (NMSH):** la forma más frecuente de neuropatía hereditaria, estos trastornos afectan tanto a la fuerza como a la sensibilidad (neuropatías sensitivo-motoras). *Se manifiestan como un espectro de trastornos, todos ellos causados por mutaciones en genes cuyos productos están implicados en la función de los nervios periféricos.* Diferentes mutaciones del mismo gen pueden dar lugar a enfermedades con diversas características clínicas.¹⁴ Las diferentes formas de NMSH se describen más adelante.
- **Neuropatías sensitivas y autónomas hereditarias (NSAH,** resumidas en la tabla 27-2): los síntomas de NSAH generalmente se limitan a tumefacción, dolor y disfunción autónoma, como hipotensión ortostática, pero sin debilidad muscular.
- **Polineuropatías amiloideas familiares:** estas son neuropatías periféricas hereditarias caracterizadas por el depósito de amiloide en el sistema nervioso periférico. La mayoría de los gemelos muestran mutaciones del gen de *transtiretina*, localizado en el cromosoma 18q11.2-q12.1. Su manifestación clínica es similar a la de la NSAH. Las fibrillas de amiloide están compuestas de transtiretina (v. capítulo 6), una proteína implicada en la unión y transporte sérico de la hormona tiroidea.

- **Neuropatía periférica acompañante de trastornos metabólicos hereditarios:** varios trastornos metabólicos hereditarios se acompañan de una neuropatía periférica prominente durante la evolución de la enfermedad; la base molecular y las características clínico-patológicas de algunos de estos se presentan en la tabla 27-3.

La neuropatía hereditaria más frecuente, la NMSH tipo I, da lugar a desmielinización del nervio periférico y enlentecimiento de la velocidad de conducción axonal. Las otras neuropatías hereditarias son neuropatías axonales, que tienen pérdida de fibras como hallazgo patológico más prominente.

Neuropatía motora y sensitiva hereditaria tipo I

La NMSH I, también denominada *enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), tipo desmielinizante*, generalmente se manifiesta en la infancia o al inicio de la vida adulta. La atrofia muscular progresiva característica de la pierna por debajo de la rodilla que se observa en estos pacientes da lugar al frecuente término clínico de *atrofia muscular peroneal*. Los individuos afectados pueden ser asintomáticos, pero cuando se manifiesta la enfermedad a menudo lo hace con síntomas como debilidad muscular distal, atrofia de la pierna por debajo de la rodilla o problemas ortopédicos secundarios del pie (como *pie cavo*).

Patogenia y genética molecular. La enfermedad es heterogénea genéticamente. El subtipo más frecuente (conocido como NMSH IA o CMT1A) tiene una duplicación de una gran región del cromosoma 17p11.2, dando lugar a «trisomía segmentaria» de esta región. El segmento duplicado incluye el gen que codifica la proteína 22 de la mielina periférica (PMP22), una proteína transmembrana que se expresa en la mielina compactada. PMP22 y un conjunto de proteínas relacionadas están implicados en la compactación de la mielina en el sistema nervioso periférico (fig. 27-5). Las mutaciones que afectan a estos genes asociados a la mielina dan lugar a neuropatías desmielinizantes con el fenotipo de la NMSH I.¹⁴ Las mutaciones de otro gen del cromosoma 1, que codifica la proteína cero de la mielina (MPZ), producen un fenotipo clínico idéntico (NMSH IB). Otras familias con

TABLA 27-3 Neuropatías hereditarias que acompañan a enfermedades metabólicas hereditarias

Enfermedad	Defecto genético	Herencia	Hallazgos clínicos	Hallazgos anatomopatológicos
Adrenoleucodistrofia	Caja de unión a ATP (ABC), proteína transportadora, subfamilia D, miembro 1 (ABCD1); Xq28	Ligada a X; el 4% de las portadoras femeninas son sintomáticas	Neuropatía mixta motora y sensitiva, insuficiencia suprarrenal, paraplejía espástica; inicio entre los 10 y 20 años para varones con leucodistrofia, entre los 20 y 40 años para mujeres con mieloneuropatía	Desmielinización segmentaria con bulbos de cebolla; degeneración axonal (mielinizadas y no mielinizadas); microscopía electrónica: inclusiones lineales en las células de Schwann
Polineuropatías amiloideas familiares	Gen de la transtiretina (TTR) (raramente otros genes); 18q11.2-q12.1	Autosómica dominante	Disfunción sensitiva y autónoma; la edad de inicio varía con el lugar de la mutación	Depósitos amiloideos en las paredes vasculares y en el endoneuro con degeneración axonal
Porfiria aguda intermitente (PAI) o coproporfiria <i>variegada</i>	Enzimas implicadas en la síntesis del hemo (porfiria aguda intermitente: deficiencia de porfobilinógeno desaminasa; 11q24.1-q24.2	Autosómica dominante	Episodios agudos de disfunción neurológica, trastornos psiquiátricos, dolor abdominal, crisis cólicas, debilidad muscular proximal, disfunción autónoma; los ataques pueden precipitarse por fármacos	Degeneración axonal aguda y crónica; racimos regenerativos
Enfermedad de Refsum	Gen de la enzima peroxisomal fitanoil CoA α -hidroxilasa (PAHX); 10pter-p11.2 (también existe una forma rara del lactante genéticamente diferente)	Autosómica recesiva	Neuropatía mixta motora y sensitiva; nervios palpables; ataxia, ceguera nocturna, retinitis pigmentaria, ictiosis; edad de inicio antes de los 20 años	Intensa formación de bulbos de cebolla

ATP, adenosina trifosfato; CoA, coenzima A.

neuropatía desmielinizante hereditaria muestran mutaciones de los genes que codifican proteínas estructurales (conexina-32), vías de degradación proteica (LITAF) y genes de inducción de la mielinización (respuesta de crecimiento precoz 2, EGR2).^{12,14}

Morfología. La NMSH I es una neuropatía desmielinizante. El estudio histológico muestra las consecuencias de la desmielinización y remielinización repetitivas, con múltiples bulbos de cebolla, más pronunciadas en los nervios distales que en los nervios proximales (v. fig. 27-2). El axón a menudo está presente en el centro del bulbo de cebolla, y la vaina de mielina generalmente es fina o está ausente. Las capas redundantes de hiperplasia de las células de Schwann que rodean los axones individuales están asociadas a un aumento de tamaño de los nervios periféricos afectados que pueden hacerse palpables, lo que ha conducido al término de **neuropatía hipertrófica**. En el plano longitudinal, el axón puede mostrar evidencia de desmielinización segmentaria. Los estudios en autopsias de individuos afectados han mostrado degeneración de las columnas posteriores de la médula espinal.

Evolución clínica. El trastorno suele ser autosómico dominante, y aunque es lentamente progresivo, la discapacidad secundaria a las deficiencias sensitivomotoras y los problemas ortopédicos asociados, como pie cavo, suelen tener una gravedad limitada y es típica una esperanza de vida normal.

Otras neuropatías motoras y sensitivas hereditarias

NMSH II

La forma axonal de la enfermedad de CMT autosómica dominante, NMSH II (CMT-2), se manifiesta con signos y síntomas similares a los de la NMSH I, aunque no se observa aumento de tamaño de los nervios y la enfermedad se manifiesta a una edad ligeramente posterior. Esta forma es menos frecuente que la NMSH I. Algunos casos (designados NMSH IIA1 o CMT2A1) están causados por mutaciones de un gen que codifica un miembro de la familia de la cinesina (K1F1B).¹⁵ Adicionalmente, se han identificado mutaciones menos frecuentes de otros genes; estas se clasifican como CMT2B a 2L.²³ Las muestras de biopsia de nervio en la NMSH II muestran pérdida de axones mielinizados como hallazgo predominante. La desmielinización segmentaria de los internódulos es infrecuente. Estos hallazgos sugieren que la localización de la disfunción celular primaria es el axón o la neurona.

Neuropatía de Dejerine-Sottas (NMSH III)

La neuropatía de Dejerine-Sottas es un trastorno autosómico recesivo, lentamente progresivo, que comienza precozmente durante la infancia y se manifiesta por un retraso en las etapas clave del desarrollo, como la adquisición de habilidades motoras. Al contrario que la NMSH I y la NMSH II, en que la atrofia muscular se limita a las piernas, en la enfermedad de Dejerine-Sottas están afectados los músculos del tronco y los miembros. A la exploración física, *los nervios periféricos aumentados de tamaño* pueden detectarse mediante inspección y palpación. Los reflejos tendinosos profundos están reducidos o ausentes, y la velocidad de conducción nerviosa está enlentecida. La NMSH III es genéticamente heterogénea, y se origina

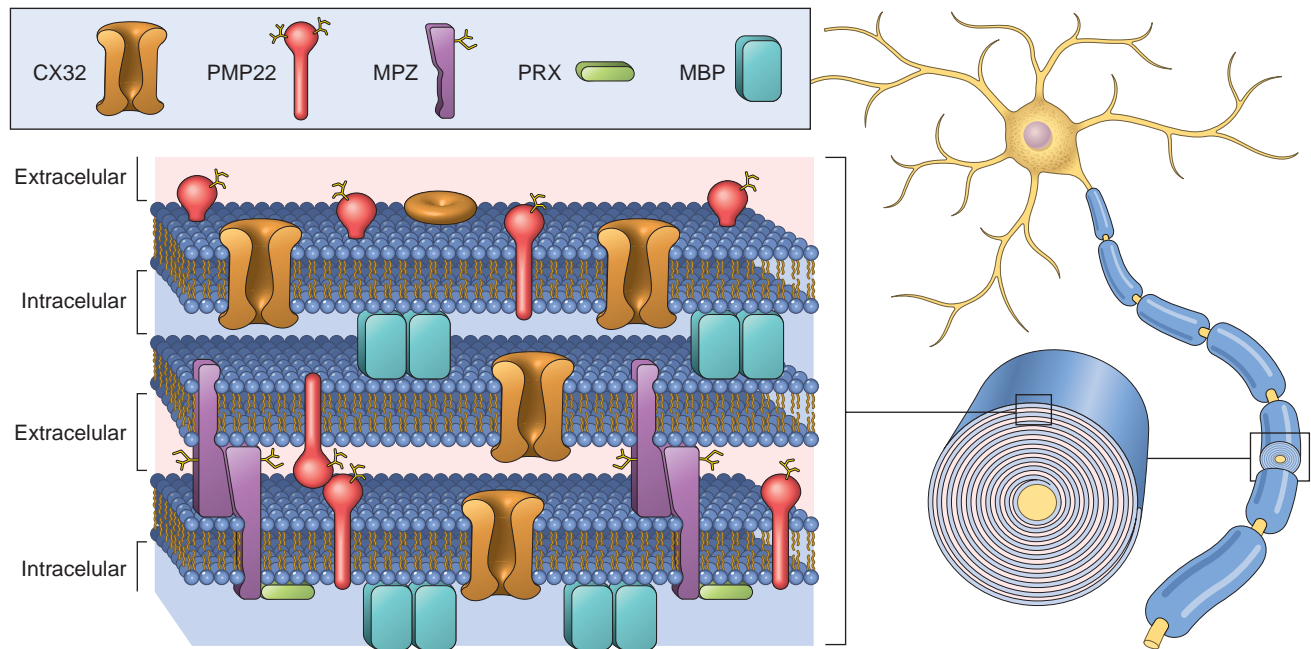


FIGURA 27-5 Relación entre las proteínas de la mielina compactada y las bicapas lipídicas. La proteína básica de la mielina (MBP) es una proteína intracelular que tiene una función en la compactación de la mielina. Las formas mutantes de la proteína cero de la mielina (MPZ), la proteína 22 de la mielina periférica (PMP22) y la periaxina (PRX) causan neuropatías desmielinizantes hereditarias del grupo de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth tipo 1.

en mutaciones de los mismos genes asociados a la mielina que están mutados en la NMSH I. Estos incluyen los genes que codifican PMP22, MPZ, periaxina (PRX) y EGR2.¹⁶ Morfológicamente, el tamaño de los fascículos individuales del nervio periférico está aumentado, a menudo de forma marcada, con abundante formación de bulbos de cebolla, así como desmielinización segmentaria. Generalmente existe evidencia de pérdida axonal, y los axones que persisten a menudo tienen un calibre disminuido. Las porciones distales de los nervios periféricos están más gravemente afectadas; sin embargo, los estudios de autopsia han mostrado que también está afectadas las raíces raquídeas.

NEUROPATÍAS ADQUIRIDAS METABÓLICAS Y TÓXICAS

Los cambios funcionales y estructurales en los nervios periféricos se desarrollan en respuesta a diversas alteraciones metabólicas, por trastornos endógenos o por agentes exógenos. Aquí se tratan los más frecuentes de estos procesos.

Neuropatía periférica de la diabetes mellitus de inicio en el adulto

La prevalencia de neuropatía periférica en individuos con diabetes mellitus depende de la duración de la enfermedad; globalmente, hasta un 50% de los diabéticos presentan una neuropatía periférica clínica, y hasta un 80% de los que han padecido la enfermedad durante más de 15 años. Se han reconocido varios patrones clínico-patológicos diferentes de anomalías del nervio periférico relacionadas con la diabetes (v. capítulo 24). Se clasifican como *neuropatía sensitiva o sensitivomotora simétrica distal*, *neuropatía autónoma*, y *neuropatía asimétrica focal o multifocal*. Los individuos pueden desarrollar cualquier combinación de estas lesiones; en efecto, las dos primeras (sensitivomotora y autónoma) a menudo se encuentran juntas. El

mecanismo de la neuropatía diabética no está completamente resuelto, pero existen pruebas de afectación tanto de la vía del poliol como de la glucosilación no enzimática de las proteínas.¹⁷

Morfología. En individuos con neuropatía sensitivomotora simétrica distal, el hallazgo anatomopatológico predominante es una neuropatía axonal. Como en otras neuropatías axonales crónicas, a menudo existe cierta desmielinización segmentaria. Existe una pérdida relativa de pequeñas fibras mielinizadas y de fibras no mielinizadas, pero las fibras grandes también están afectadas. Las arteriolas endoneurales muestran engrosamiento, hialinización y positividad intensa al ácido peryódico de Schiff en sus paredes, y reduplicación extensa de la membrana basal¹⁸ (fig. 27-6).

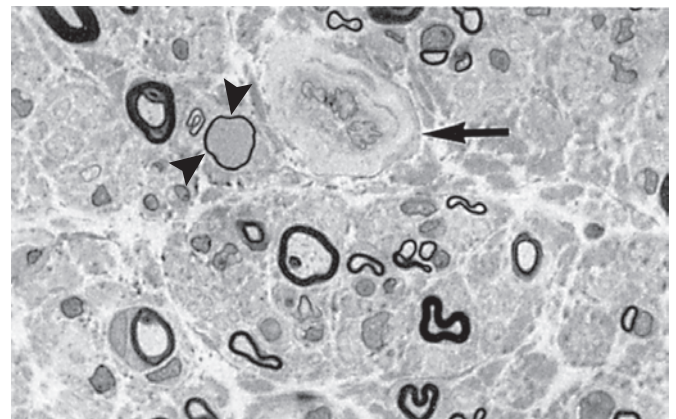


FIGURA 27-6 Neuropatía diabética con pérdida marcada de fibras mielinizadas, una fibra finamente mielinizada (puntas de flecha), y engrosamiento de la pared vascular endoneural (flecha).

Evolución clínica. La neuropatía periférica más frecuente en la diabetes mellitus tipo 2 es la neuropatía simétrica, que afecta los nervios sensitivos y motores distales. Los individuos con neuropatía desarrollan una disminución de sensibilidad distal en las extremidades, con anomalías motoras menos evidentes. La pérdida de sensibilidad al dolor puede dar lugar al desarrollo de úlceras que curan mal debido a la lesión vascular difusa de la diabetes y que son una causa fundamental de morbilidad. Otra manifestación de la neuropatía diabética es la disfunción del sistema nervioso autónomo; esta afecta al 20-40% de los individuos con diabetes mellitus, casi siempre en asociación con una neuropatía sensitivomotora distal.¹⁷ La neuropatía autónoma diabética tiene manifestaciones muy diversas, incluyendo hipotensión postural, vaciamiento incompleto de la vejiga, que da lugar a infecciones recurrentes, y disfunción sexual. Algunos individuos afectados, especialmente adultos de edad avanzada con una larga historia de diabetes, desarrollan una neuropatía periférica que se manifiesta como un trastorno de nervios periféricos o craneales (nervio oculomotor) aislados (mononeuropatía), o de varios nervios individuales con distribución asimétrica (mononeuropatía múltiple). Se piensa que la patogenia de las mononeuropatías en la diabetes de inicio en el adulto implica insuficiencia vascular e isquemia del nervio periférico afectado.¹⁷

Neuropatías periféricas metabólicas y nutricionales

La mayor parte de los individuos con insuficiencia renal tienen una neuropatía periférica (*neuropatía urémica*).¹⁹ Esta es típicamente una neuropatía simétrica distal, que puede ser asintomática o puede asociarse con calambres musculares, disestesias distales y disminución de los reflejos tendinosos profundos. En estos pacientes, el fenómeno primario es una degeneración axonal; ocasionalmente existe desmielinización secundaria. La regeneración y la recuperación son frecuentes tras la diálisis.

La neuropatía periférica también puede desarrollarse en individuos con hepatopatía crónica, insuficiencia respiratoria crónica y disfunción tiroidea. La *deficiencia de tiamina* se asocia con neuropatía axonal, un trastorno clínico denominado *beriberi neuropático*. Pueden aparecer neuropatías axonales en las deficiencias de vitamina B₁₂ (cobalamina), B₆ (piridoxina) y E (α -tocoferol). El consumo crónico excesivo de alcohol etílico a menudo conduce a neuropatía axonal. Existe una intensa contribución de la deficiencia dietética asociada, y los individuos afectados tienen con frecuencia signos de deficiencia de tiamina. Sin embargo, el alcohol etílico puede tener un efecto tóxico directo sobre el nervio periférico, ya que algunos individuos afectados tienen una ingesta adecuada de tiamina.²⁰

Neuropatías asociadas a neoplasias malignas

La infiltración o compresión directa de los nervios periféricos por un tumor es una causa frecuente de mononeuropatía y puede ser el síntoma de manifestación del cáncer. Estas neuropatías incluyen *plexopatía braquial* por neoplasias del vértice del pulmón, *parálisis del obturador* por neoplasias malignas pélvicas, y *parálisis de nervios craneales* por tumores intracraneales y tumores de la base del cráneo. Cuando la cola de caballo está afectada por una carcinomatosis meníngea, puede desarrollarse una *polirradiculopatía* que afecta a la extremidad inferior.

Por el contrario, los individuos con un carcinoma alejado pueden desarrollar una neuropatía periférica simétrica difusa como efecto *paraneoplásico* (v. capítulos 7 y 28). El tipo más frecuente es una neuropatía sensitivomotora caracterizada por debilidad muscular y

déficit sensitivo, que a menudo son más pronunciados en las extremidades inferiores y que progresan durante meses a años.²¹ La neuropatía se asocia más frecuentemente al carcinoma de pulmón de células pequeñas; hasta un 2 a 5% de las personas con cáncer de pulmón tienen evidencia clínica de neuropatía periférica. Los pacientes con neuropatía sensitiva pura menos frecuente presentan entumecimiento y parestesias, que pueden preceder al diagnóstico de la neoplasia maligna cerca de 6 a 15 meses. Se ha sugerido un mecanismo inmunológico para la neuropatía, basándose en la presencia de infiltrados inflamatorios en los ganglios de la raíz dorsal y en la identificación de anticuerpos IgG que se unen a una proteína transportadora de ARN de 35 a 38 kD, que se expresa en las neuronas y el tumor.²² La gravedad de los síntomas clínicos se correlaciona con el título de anticuerpos, lo que sugiere una relación causal.

La neuropatía paraneoplásica también puede desarrollarse en individuos con neoplasias de células plasmáticas de una o dos formas. La primera es a través del depósito de amiloide de cadena ligera (tipo AL) en los nervios periféricos (v. capítulo 6). La segunda está relacionada con la producción de inmunoglobulina monoclonal, que reconoce una proteína principal de la mielina, la glucoproteína asociada a la mielina.²³

Neuropatías tóxicas

Las neuropatías periféricas pueden aparecer después de la exposición a sustancias químicas industriales o ambientales, toxinas biológicas o fármacos terapéuticos.²⁴ Entre las sustancias químicas medioambientales, son importantes los metales pesados, incluyendo plomo y arsénico (v. capítulo 9). Además, se sabe que muchos compuestos orgánicos son tóxicos para el sistema nervioso periférico, conduciendo a neuropatía periférica.

NEUROPATÍAS TRAUMÁTICAS

Los nervios periféricos se lesionan frecuentemente en el curso de los traumatismos. Las *laceraciones* resultan de lesiones por corte y pueden complicar las fracturas cuando un fragmento agudo de hueso lacera el nervio. Las *avulsiones* ocurren cuando se aplica tensión a un nervio periférico, a menudo como consecuencia de una fuerza aplicada a uno de los miembros. Tras estos tipos de lesiones se produce regeneración de los axones del nervio periférico, aunque lentamente. El nuevo crecimiento puede complicarse por discontinuidad entre las porciones proximal y distal de la vaina nerviosa, así como por un mal alineamiento de los fascículos individuales. Los axones pueden continuar creciendo, incluso en ausencia de segmentos distales correctamente colocados, dando lugar a una masa de prolongaciones axonales enmarañadas conocida como *neuroma traumático* (*seudoneuroma o neuroma de amputación*). En esta masa, los pequeños haces de axones aparecen orientados de forma aleatoria; cada uno de ellos, sin embargo, está rodeado por capas organizadas que contienen células de Schwann, fibroblastos y células perineurales (fig. 27-7).

La *neuropatía por compresión* (*neuropatía por atrapamiento*) se produce cuando un nervio periférico es comprimido, a menudo en el interior de un compartimento anatómico. El *síndrome del túnel carpiano*, la neuropatía por atrapamiento más frecuente, deriva de la compresión del nervio mediano en la muñeca en el compartimento delimitado por el ligamento transversal del carpo.²⁵ Las mujeres están afectadas más frecuentemente que los hombres, y con frecuencia el problema es bilateral. El trastorno puede observarse en asociación con muchas situaciones y enfermedades, que incluyen edema tisular, gestación, artritis inflamatoria, hipotiroidismo, amiloidosis (espe-

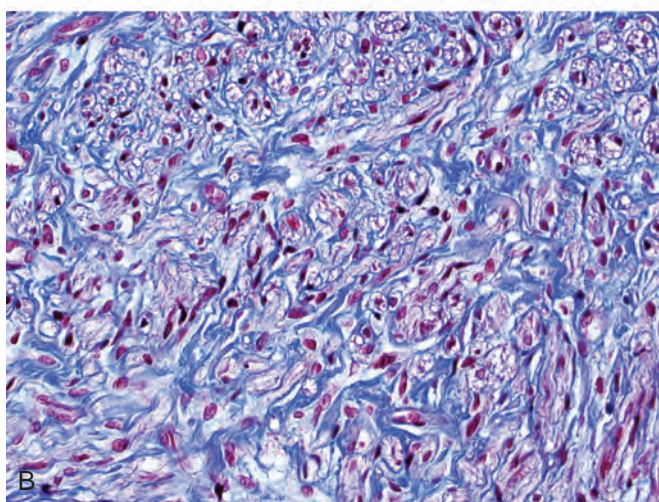
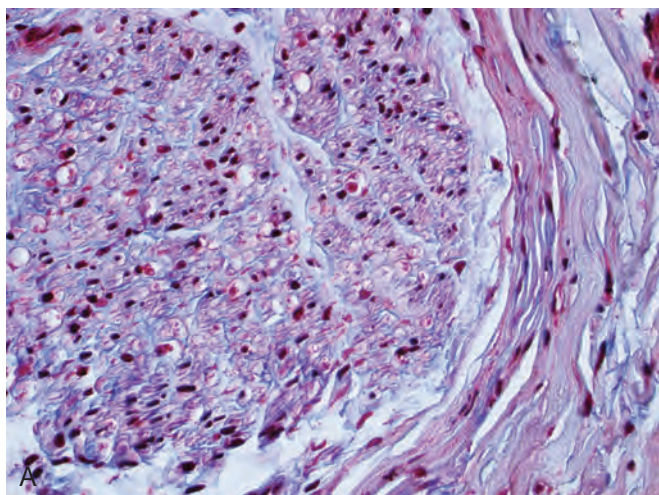


FIGURA 27-7 Aspecto normal del nervio periférico (**A**), con todos los axones alineados en un único plano con vainas de tejido conjuntivo, en comparación con un neuroma traumático (**B**) que muestra una orientación desordenada de los axones (*morado claro*) entremezclados con tejido conjuntivo (*azul*).

cialmente la que se relaciona con el depósito de β_2 -microglobulina en individuos en diálisis renal), acromegalia, diabetes *mellitus* y movimientos repetitivos excesivos de la muñeca. Los síntomas se limitan a disfunción del nervio mediano, incluyendo entumecimiento y parestias de la punta del pulgar y los dos primeros dedos. Otros nervios propensos a neuropatías por compresión incluyen el nervio cubital en el codo, el nervio peroneal en la rodilla, y el nervio radial en el brazo; esta última ocurre al dormir con el brazo en una posición extraña («parálisis del sábado noche»). Otra forma de neuropatía por compresión se encuentra en el pie, afectando los nervios interdigitales en las zonas intermetatarsianas. Este problema, que aparece más a menudo en mujeres que en hombres, conduce a dolor en el pie (metatarsalgia). Los hallazgos histológicos de la lesión (*neuroma de Morton*) incluyen evidencia de lesión por compresión crónica.

TUMORES DEL NERVO PERIFÉRICO

Los elementos de la vaina nerviosa pueden ser origen de tumores tanto benignos como malignos. Estos se tratan con los tumores del sistema nervioso central (v. capítulo 28).

Enfermedades del músculo esquelético

ATROFIA POR DENERVACIÓN

La atrofia neurogénica del músculo está causada por trastornos que afectan las neuronas motoras (v. fig. 27-1). La respuesta del músculo a la denervación y los cambios histológicos asociados con la reinnervación se han descrito anteriormente.

Atrofia muscular espinal (enfermedad de la motoneurona infantil)

Las enfermedades de la motoneurona son trastornos neurológicos progresivos que destruyen selectivamente las células del asta anterior de la médula espinal y las neuronas motoras de los nervios craneales. Las enfermedades de la motoneurona en adultos se tratan en el capítulo 28. La atrofia muscular espinal (AME) es un grupo diferenciado de enfermedades de la motoneurona autosómicas recesivas que comienzan en la infancia o la adolescencia. La AME se trata aquí porque la enfermedad se considera frecuentemente con las miopatías infantiles y porque los hallazgos anatomopatológicos en el músculo esquelético son característicos.

Genética. Todas las formas de AME se asocian con mutaciones que afectan el gen de supervivencia de la motoneurona 1 (*SMN1*), un gen del cromosoma 5 que se requiere para la supervivencia de la motoneurona. Esta región del cromosoma 5 también contiene un número variable de copias de un segundo gen muy homólogo, *SMN2*. Las deleciones homocigóticas de *SMN1* (o, menos frecuentemente, mutaciones intragénicas) causan AME.²⁶ El número de copias de *SMN2* homólogo modifica el fenotipo clínico, y más copias se asocian con un fenotipo neurológico más leve. Los genes *SMN* se expresan en todos los tejidos, por lo que no está claro por qué las mutaciones o deleciones de estos genes sólo causan pérdida neuronal. Se postula que la proteína SMN es crítica para el transporte axonal normal y la integridad de las uniones neuromusculares y, por tanto, promueve la supervivencia de las neuronas motoras.

Morfología. El hallazgo histológico típico en el músculo es la presencia de gran número de fibras atroficas, a menudo sólo de unas pocas micras de diámetro (fig. 27-8). Esto la diferencia de los grupos de fibras atroficas anguladas que se observan en la atrofia por denervación del músculo en los adultos.

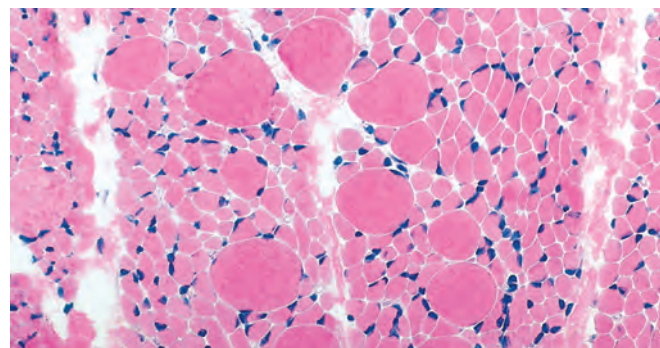


FIGURA 27-8 Atrofia muscular espinal con grupos de fibras musculares atroficas redondeadas, o atrofia panfascicular, resultante de atrofia por denervación.

En la AME, la atrofia de fibras musculares a menudo afecta a un fascículo entero, característica conocida como **atrofia panfascicular**. También existen grandes fibras dispersas que tienen un tamaño dos a cuatro veces superior al normal.

Evolución clínica. La forma más frecuente de AME, la enfermedad de Werdnig-Hoffmann (AME tipo 1), tiene su inicio al nacimiento o en los primeros 4 meses de vida con hipotonía grave (pérdida de tono muscular y flaccidez generalizada). Generalmente conduce a la muerte en los 3 primeros años de vida. Las otras dos formas (AME 2 y AME 3) se manifiestan en edades posteriores, bien al inicio de la infancia (entre los 3 y 15 meses de edad en la AME 2) o al final de la infancia (después de los 2 años de edad en la AME 3). Los pacientes con AME 2 generalmente fallecen en la infancia después de los 4 años de edad, mientras que los que tienen AME 3 a menudo sobreviven hasta la vida adulta.

DISTROFIAS MUSCULARES

Las distrofias musculares son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios del músculo que a menudo comienzan en la infancia y que conducen a debilidad y atrofia muscular progresivas. Histológicamente, en los casos avanzados, las fibras musculares sufren degeneración y son sustituidas por tejido fibrograso y colágeno. Esta característica distingue las distrofias de las miopatías (descritas posteriormente), que también se manifiestan con debilidad muscular.

Distrofia muscular ligada a X (distrofia muscular de Duchenne y distrofia muscular de Becker)

Las dos formas más frecuentes de distrofia muscular están ligadas a X: *distrofia muscular de Duchenne (DMD)* y *distrofia muscular de Becker (DMB)*. La DMD es la forma más grave y más frecuente de distrofia muscular, con una incidencia de aproximadamente 1 por cada 3.500 varones nacidos vivos. La DMD se hace clínicamente manifiesta hacia los 5 años de edad. Conduce a dependencia de una silla de ruedas hacia los 10 a 12 años de edad y, posteriormente, progresa de un modo implacable. Aunque la DMB afecta el mismo *locus* genético, es menos frecuente y mucho menos grave que la DMD.

Patogenia y genética molecular. La DMD y la DMB están causadas por anomalías de *DMD*, un gen que está localizado en la región Xp21. *DMD* es uno de los genes humanos más grandes, abarcando 2,3 millones de pares de bases y 79 exones. Codifica una proteína de 427 kD denominada *distrofina*. Una gran proporción de las anomalías genéticas consiste en delecciones, y el resto son mutaciones por desplazamiento del marco de lectura y puntuales.²⁷ Aproximadamente dos tercios de los casos son familiares, y el resto representan nuevas mutaciones. En las familias afectadas, las mujeres son portadoras; son clínicamente asintomáticas, pero a menudo tienen elevación de la creatina cinasa sérica y muestran mínimas anomalías histológicas en la biopsia muscular. Las portadoras femeninas y los varones afectados que sobreviven hasta la vida adulta también tienen riesgo de desarrollar miocardiopatía dilatada.²⁷

La distrofina es una proteína citoplasmática localizada adyacente a la membrana sarcolémica de los miocitos (fig. 27-9). Se concentra en la membrana plasmática sobre las bandas Z, donde forma un fuerte enlace mecánico con la actina citoplasmática. De esta forma, la *distrofina* y el complejo proteico asociado a distrofina forman una interfaz

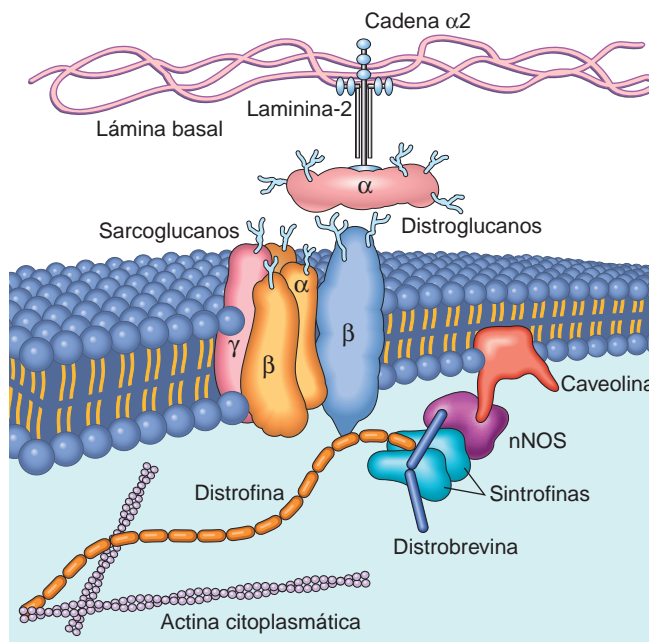


FIGURA 27-9 Relación entre la membrana celular (sarcolema) y las proteínas sarcolémicas asociadas. La distrofina, una proteína intracelular, forma una interfaz entre las proteínas del citoesqueleto y un grupo de proteínas transmembrana, los distroglucanos y los sarcoglucanos. Estas proteínas transmembrana tienen interacciones con la matriz extracelular, incluyendo las proteínas de la laminina. La distrofina también interacciona con distrobrevina y con las sintrofina, que forman un enlace con óxido nítrico sintetasa de tipo neuronal (nNOS) y caveolina. Las mutaciones de la distrofina se asocian con las distrofias musculares ligadas a X; las mutaciones de caveolina y de las proteínas del sarcoglucano con las distrofias musculares de las cinturas de los miembros, que pueden ser trastornos autosómicos dominantes o recesivos; y las mutaciones de la $\alpha 2$ -laminina (merosina), con la distrofia muscular congénita autosómica recesiva.

entre el aparato contráctil intracelular y la matriz de tejido conjuntivo extracelular. La función de este complejo de proteínas en la transferencia de la fuerza de contracción al tejido conjuntivo se ha propuesto que es la base para la degeneración de los miocitos que ocurre en ausencia de distrofina²⁸ u otras proteínas diversas que interaccionan con la distrofina (v. más adelante). Las muestras de biopsia muscular de individuos con DMD muestran poca o ninguna distrofina, tanto mediante tinción como con el análisis *western blot* (fig. 27-10). Las personas con DMB, que también tienen mutaciones del gen de la distrofina, tienen cantidades reducidas de distrofina, generalmente de un peso molecular anormal, reflejando mutaciones que permiten la síntesis de una proteína anómala de menor tamaño (v. fig. 27-10B).

Morfología. Las anomalías histopatológicas comunes a la DMD y la DMB incluyen: 1) **variación en el tamaño** (diámetro) **de las fibras**, debido a la presencia de fibras tanto pequeñas como aumentadas de tamaño, en ocasiones con división de fibras; 2) **número aumentado de núcleos internalizados** (más allá del límite normal del 3 al 5%); 3) **degeneración, necrosis y fagocitosis de las fibras musculares**; 4) **regeneración de las fibras musculares**, y 5) **proliferación del tejido conjuntivo endomisial** (v. fig. 27-10A). Los casos de DMD también muestran a menudo fibras hialinas, redondeadas, aumentadas de tamaño, que han perdido sus estriaciones cruzadas normales;

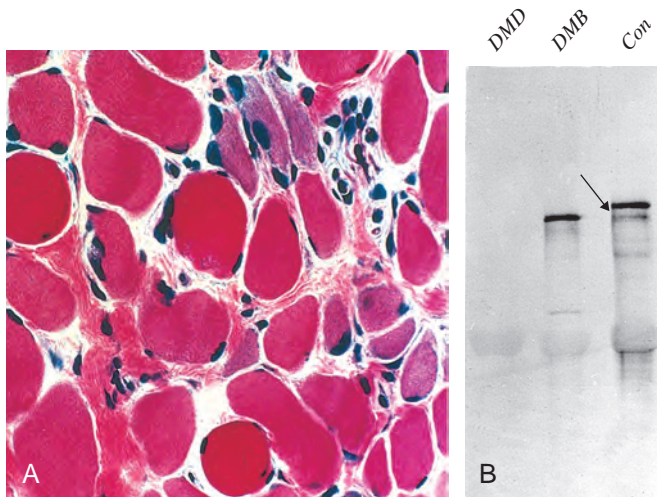


FIGURA 27-10 A. Distrofia muscular de Duchenne (DMD) que muestra variación en el tamaño de las fibras musculares, aumento del tejido conjuntivo endomisial y fibras en regeneración (tinción azul). B. Inmunotransferencia de Western que muestra la ausencia de distrofina en la DMD y alteración del tamaño de la distrofina en la distrofia muscular de Becker (DMB) en comparación con el control (Con) (flecha). (Por cortesía del Dr. L. Kunkel, Children's Hospital, Boston, MA.)

estas fibras, que se cree que están hipercontraídas, son raras en la DMB. Están afectadas tanto las fibras tipo 1 como las tipo 2, y no son evidentes alteraciones en la proporción ni la distribución de los tipos de fibras. Las reacciones histoquímicas en ocasiones no consiguen identificar los diferentes tipos de fibras en la DMD. En estadios posteriores, **los músculos finalmente terminan siendo sustituidos casi totalmente por grasa y tejido conjuntivo**. La afectación cardíaca, cuando está presente, consiste en fibrosis intersticial, que es más prominente en el subendocardio.

Evolución clínica. Los niños con DMD son normales al nacimiento y alcanzan a tiempo las etapas clave del desarrollo motor precoz. Sin embargo, la marcha a menudo se retrasa y los primeros indicios de debilidad muscular son torpeza y retraso respecto de los compañeros de la misma edad. La debilidad muscular comienza en los músculos de la cintura pélvica y después se extiende a la cintura escapular. El aumento de tamaño de los músculos de la parte inferior de la pierna, asociado con debilidad muscular, un fenómeno denominado *seudohipertrofia*, es un importante hallazgo clínico. El aumento de volumen muscular está inicialmente causado por un incremento de tamaño de las fibras musculares, y después, cuando el músculo se atrofia, por un aumento de la grasa y el tejido conjuntivo. Los cambios anatomopatológicos también se encuentran en el corazón, y los pacientes pueden desarrollar insuficiencia cardíaca o arritmias.²⁷ Aunque no existen anomalías estructurales bien definidas del sistema nervioso central, la afectación cognitiva es un componente de la enfermedad y, en ocasiones, lo suficientemente grave para considerarse una forma de retraso mental. La creatina cinasa sérica está elevada durante la primera década de la vida, pero se normaliza a medida que disminuye la masa muscular. La muerte es consecuencia de insuficiencia respiratoria, infección pulmonar y descompensación cardíaca. El tratamiento genético ha recibido

mucha atención, pero se ha obstaculizado por el tamaño del gen *DMD*. Ha habido éxito en animales de experimentación con dos sistemas de aplicación: inyecciones de células madre de tipo salvaje directamente en el músculo; e inyección sistémica de virus asociados a los adenovirus que transportan genes tratados por ingeniería para producir porciones de la proteína distrofina pequeñas, pero funcionalmente competentes.²⁹ La inducción del exón específico que falta usando ARN contrasentido ha demostrado restaurar la lectura abierta en ciertos genes *DMD* mutados, y aumentar la expresión de distrofina en biopsias musculares.³⁰

Los niños con DMB desarrollan los síntomas a una edad posterior que en la DMD. El inicio se produce al final de la infancia o en la adolescencia, y se sigue de una velocidad de progresión más lenta y más variable, aunque existe variación considerable entre las familias. Muchos pacientes tienen una esperanza de vida casi normal. En estos pacientes se observa frecuentemente enfermedad cardíaca.

Otras distrofias musculares

Otras formas menos frecuentes de distrofia muscular comparten muchas características de la DMD y la DMB, pero tienen características clínicas y anatomopatológicas distintivas. Algunas de estas distrofias musculares afectan a grupos musculares específicos, y el diagnóstico se basa en gran medida en el patrón de debilidad muscular (tabla 27-4). Varias distrofias musculares autosómicas, sin embargo, afectan a la musculatura proximal del tronco y los miembros, de forma similar a las distrofias musculares ligadas a X, y se denominan *distrofias musculares de las cinturas de los miembros*.

Las distrofias musculares de las cinturas de los miembros (DMCM) se heredan con un patrón autosómico dominante (tipo 1) o autosómico recesivo (tipo 2) (tabla 27-5). Se han identificado seis subtipos de DMCM dominantes (1A a 1F) y 11 subtipos de DMCM recesivas (2A a 2K). En cuatro de las distrofias musculares de las cinturas de los miembros (2C, 2D, 2E y 2F), se han identificado mutaciones del *complejo de proteínas del sarcoglucano*.^{31,32} Estas proteínas de membrana interactúan con la distrofina a través de otra proteína transmembrana, el β -dístroglicano (v. fig. 27-9).

Distrofia miotónica

La *miotonía*, la contracción involuntaria mantenida de un grupo de músculos, es el síntoma cardinal de esta enfermedad. Los pacientes suelen referir «rigidez» y tienen dificultades para liberar la prensión, por ejemplo, después de saludar con la mano. La miotonía también puede desencadenarse a menudo con la percusión de la eminencia tenar.

Patogenia. Heredada como rasgo autosómico dominante, la distrofia miotónica se asocia con una expansión de la repetición del trinucleótido CTG en el cromosoma 19q13.2-q13.3. Esta expansión afecta al ARNm para la proteína cinasa de la distrofia-miotonía (DMPK).³³ En sujetos normales están presentes menos de 30 repeticiones; la enfermedad se desarrolla por la expansión de esta repetición, y en los individuos gravemente afectados pueden estar presentes varios miles de repeticiones. La mutación no es estable en una familia; con cada generación se acumulan más repeticiones y la enfermedad se hace más grave, fenómeno denominado *anticipación* (v. capítulo 5). La expansión de la repetición del trinucleótido influye en la concentración final del producto proteico. Sin embargo, no se ha establecido si la enfermedad está causada por la anomalía de la proteína afectada por la repetición del trinucleótido o si esto altera el ensamblaje de otros ARN.

TABLA 27-4 Otras distrofias musculares seleccionadas

Enfermedad y herencia	Gen y locus	Hallazgos clínicos	Hallazgos patológicos
Distrofia muscular facioescapulohumeral; autosómica dominante	Tipo 1A: delección de un número variable de subunidades de 3,3 kilobases de una repetición dispuesta en tándem (<i>D4Z4</i>) en 4q35 Tipo 1B (<i>FSHMD1B</i>): locus desconocido	Edad de inicio variable (más frecuentemente a los 10-30 años); debilidad de los músculos de la cara, el cuello y la cintura escapular	Miopatía distrófica, a menudo asociada con infiltrados inflamatorios en el músculo
Distrofia muscular oculofaríngea; autosómica dominante	Gen de la proteína 2 de unión a poli(A) (<i>APBP2</i>); 14q11.2-q13	Inicio a mitad de la vida adulta; ptosis y debilidad de los músculos extraoculares; dificultad para la deglución	Miopatía distrófica, pero con frecuencia incluyendo vacuolas ribeteadas en las fibras tipo 1
Distrofia muscular de Emery-Dreifuss; ligada a X	Gen de la emerina (<i>EMD1</i>); Xq28	Inicio variable (más frecuentemente a los 10-20 años); contracturas prominentes, especialmente de codos y tobillos	Cambios miopáticos leves; ausencia de emerina en la inmunohistoquímica
Distrofias musculares congénitas; autosómicas recesivas (también llamadas distrofias musculares congénitas subtipos MDC1A, MDC1B, MDC1C)	Tipo 1A (tipo deficitario merosina): gen de la laminina $\alpha 2$ (merosina); 6q22-q23 Tipo 1B: locus en 1q42; gen desconocido Tipo 1C; gen de la proteína relacionada con la fukutina; 19q13.3	Hipotonía neonatal insuficiencia respiratoria, retraso en las etapas del desarrollo motor	Tamaño variable de las fibras y fibrosis endomisial extensa
Distrofia muscular congénita con malformaciones del SNC (tipo Fukuyama); autosómica recesiva	Fukutina; 9q31	Hipotonía neonatal y retraso mental	Tamaño variable de la fibras musculares y fibrosis endomisial; malformaciones del SNC, como polimicrogiria
Distrofia muscular congénita con malformaciones oculares y del SNC (tipo Walker-Warburg)	Proteína O-manosiltransferasas (<i>POMT1</i> , 9q34.1; <i>POMT2</i> , 14q24.3)	Hipotonía neonatal y retraso mental con malformaciones cerebrales y oculares	Tamaño variable de la fibras musculares y fibrosis endomisial; malformaciones oculares y del SNC

SNC, sistema nervioso central.

Morfología. El músculo esquelético puede mostrar variación en el tamaño de las fibras. Además, existe un llamativo incremento del número de núcleos internos que en una sección longitudinal pueden formar cadenas evidentes. Otra anomalía bien reconocida es la **fibra en anillo**, con una banda subsarcolémica de citoplasma que aparece de forma diferente del centro de la fibra. El anillo contiene miofibrillas que están orientadas circunferencialmente alrededor de las fibrillas orientadas en dirección longitudinal en el resto de la fibra. La fibra en anillo puede asociarse con una masa irregular de sarcoplasma (**masa sarcoplásmica**), que se extiende hacia fuera del anillo. Estas masas sarcoplásmicas se tiñen de azul con hematoxilina y eosina, de rojo con la tinción tricrómica de Gomori y de azul intenso con la reacción histoquímica de NAD-tetrazolio reductasa. Las técnicas histoquímicas han demostrado una atrofia relativa de fibras tipo 1 precozmente durante la evolución en algunos casos. De todas las distrofias, sólo la distrofia miotónica muestra cambios anatómopatológicos de las fibras intrafusales de los husos musculares, con división, necrosis y regeneración de las fibras.

Evolución clínica. La enfermedad se manifiesta a menudo al final de la infancia con anomalías de la marcha secundarias a

debilidad muscular de los dorsiflexores del pie, y posteriormente progresa hasta debilidad de los músculos intrínsecos de la mano y extensores de la muñeca. Se sigue de atrofia de los músculos de la cara y ptosis, conduciendo al típico aspecto facial. Las cataratas, que están presentes virtualmente en todos los pacientes, pueden detectarse precozmente durante la evolución mediante la exploración con lámpara de hendidura. Otras anomalías asociadas incluyen calvicie frontal, atrofia gonadal, miocardiopatía, afectación del músculo liso, disminución de IgG plasmática y tolerancia a la glucosa alterada. En algunos casos se ha comunicado demencia.

MIOPATÍAS DE LOS CANALES IÓNICOS (CANALOPATÍAS)

Las *miopatías de los canales iónicos* o *canalopatías* son un grupo de enfermedades familiares caracterizadas por miotonía, episodios recurrentes de parálisis hipotónica (inducida por ejercicio vigoroso, frío o comidas ricas en hidratos de carbono) o ambos. Las variantes de hipotonía asociadas con niveles séricos de potasio aumentados, disminuidos o normales en el momento del ataque, se llaman *parálisis periódica hiperpotasémica*, *hipopotasémica* y *normopotasémica*, respectivamente.

Patogenia. Como indica su nombre, estas enfermedades están causadas por mutaciones de los genes que codifican los canales iónicos.³⁴ La parálisis periódica hiperpotasémica deriva de mutaciones del gen que codifica una proteína del canal de sodio del músculo esquelético (SCN4A), que regula la entrada de sodio al músculo

TABLA 27-5 Distrofias musculares de las cinturas de los miembros (DMCM)

Tipo	Locus	Proteína	Características clínico-patológicas
AUTOSÓMICAS DOMINANTES			
1A	5q31	Miotilina	Preservación facial, habla disártrica
1B	1q21.2	Laminina A/C	Arritmias y miocardiopatía
1C	3p25	Caveolina 3	Evolución leve
1D	7q	Desconocida	Inicio en el adulto
1E	6q23	Desconocida	Arritmias y miocardiopatía
1F	7q32.1	Desconocida	Sin afectación cardíaca
1G	4q21	Desconocida	Inicio en el adulto, afectación de miembros inferiores/pélvica
AUTOSÓMICAS RECESIVAS			
2A	15q15	Calpaína 3	Progresión lenta
2B	2p13	Disferlina	Evolución clínica leve
2C	13q12	γ -sarcoglucano	Evolución grave similar al Duchenne
2D	17q21	α -sarcoglucano	Evolución grave similar al Duchenne
2E	4q12	β -sarcoglucano	Evolución grave similar al Duchenne
2F	5q33	δ -sarcoglucano	Evolución grave similar al Duchenne
2G	17q12	Teletonina (capuchón de titina)	Vacuolas ribeteadas
2H	9q31	TRIM 32	Miopatía sarcotubular
2I	19q13.3	Proteína relacionada con la fukutina (FKRP)	Miocardiopatía
2J	2q24.3	Titina	Miopatía tibial leve o grave
2K	9q34.1	Proteína O-manosiltransferasa 1 (POMT1)	Inicio en la infancia con retraso mental

durante la contracción. El gen de la parálisis periódica hipopotasémica codifica un canal de calcio dependiente de voltaje de tipo L.

La *hiperpirexia maligna* (*hipertermia maligna*) es un raro síndrome clínico caracterizado por un estado hipermetabólico marcado (taquicardia, taquipnea, espasmos musculares y posterior hiperpirexia) desencadenado por anestésicos, más frecuentemente agentes halogenados inhalados y succinilcolina. El síndrome clínico puede aparecer en individuos predispuestos con enfermedades musculares hereditarias, incluyendo miopatías congénitas, distrofinopatías y miopatías metabólicas. En familias con susceptibilidad a la hipertermia maligna se han identificado mutaciones en varios genes, incluyendo los que codifican el canal de calcio dependiente del voltaje tipo L, sobre todo el receptor de rianodina (RYR1).³⁵ Con la exposición al anestésico, el receptor mutante permite un flujo incontrolado de calcio desde el sarcoplasma. Esto conduce a tetania, aumento del metabolismo muscular y producción excesiva de calor. El diagnóstico puede hacerse bien identificando la mutación genética o bien mediante la exposición del músculo biopsiado al anestésico y observando la contracción.

MIOPATÍAS CONGÉNITAS

Las miopatías congénitas son un grupo de trastornos que se definen en gran parte sobre la base de los hallazgos anatomopatológicos en el músculo.³⁶ La mayoría de estas enfermedades comparten características clínicas comunes, incluyendo inicio al comienzo de la vida, evolución no progresiva o lentamente progresiva, debilidad muscular proximal o generalizada e hipotonía. Los pacientes afectados al nacimiento o al inicio de la lactancia pueden manifestarse como «lactantes en polichinela» debido a hipotonía, o pueden tener contracturas articulares graves (*artrogriposis*); sin embargo, tanto la hipotonía como la artrogriposis pueden ser causadas por otras disfunciones neuromusculares.

Las miopatías congénitas mejor caracterizadas se enumeran en la tabla 27-6. La figura 27-11 muestra las características estructurales de la miopatía nemalínica, uno de los tipos más distintivos.

MIOPATÍAS ASOCIADAS CON ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Muchas de las miopatías asociadas con enfermedades metabólicas implican trastornos de la síntesis y degradación del glucógeno (v. capítulo 5). Para llegar a un diagnóstico específico, se utiliza una combinación de la información clínica, anatomopatológica y molecular.³⁷ Las miopatías también pueden derivar de trastornos de la función mitocondrial.

Miopatías lipídicas

Las anomalías en el transporte de la carnitina o las deficiencias de los sistemas enzimáticos de la deshidrogenasa mitocondrial pueden conducir a bloqueos en la oxidación de los ácidos grasos y acumulación de gotitas de lípidos en el músculo (miopatías lipídicas).^{38,39} Los pacientes con estos trastornos desarrollan dolorimiento y sensación de presión muscular, y mioglobulinuria tras el ejercicio prolongado o con el ejercicio durante estados de ayuno. Los ácidos grasos proporcionan energía para la contracción muscular, especialmente cuando se deplecionan los depósitos de glucógeno (como en el ayuno). Con el bloqueo metabólico de la oxidación de los ácidos grasos no se dispone de la energía requerida, dando lugar a los síntomas. También pueden aparecer miocardiopatías e hígado graso concomitantes.

Miopatías mitocondriales (enfermedades de la fosforilación oxidativa)

Aproximadamente una quinta parte de las proteínas implicadas en la fosforilación oxidativa son codificadas por el genoma mitocondrial (ADNmt); adicionalmente, este genoma circular codifica 22 ARN de transferencia específicos de la mitocondria y dos especies de ARN ribosomal. El resto de los complejos enzimáticos mitocondriales son codificados por el genoma nuclear. Las llamadas *miopatías mitocondriales* están causadas por mutaciones de genes tanto nucleares como mitocondriales.⁴⁰ Las enfermedades que afectan el ADNmt muestran herencia materna, ya que sólo el ovocito contribuye con mitocondrias al embrión (v. capítulo 5). Existe una elevada

TABLA 27-6 Miopatías congénitas			
Enfermedad y herencia	Gen y locus	Hallazgos clínicos	Hallazgos anatomopatológicos
Enfermedad del núcleo central; autosómica dominante	Gen del receptor 1 de rianodina (<i>RYR1</i>); 19q13.1	Hipotonía y debilidad muscular de inicio precoz; «lactante en polichinela»; deformidades esqueléticas asociadas; pueden desarrollar hipertermia maligna	Centros citoplasmáticos ligeramente eosinófilos y diferentes del sarcoplasma circundante; se encuentran sólo en las fibras tipo 1, que generalmente predominan, observándose mejor con tinción de NADH-TR
Miopatía nemalínica (NEM)	NEM1 AD: gen de la α -tropomiosina 3 (<i>TPM3</i>); 1q22-q23 NEM2 AR: gen de la nebulina (<i>NEB</i>) NEM3 AR: gen de la α -actina 1 (<i>ACTA1</i>) NEM4 AR: gen de la tropomiosina 2 (<i>TPM2</i>) NEM5 AR: gen de la troponina T1 (<i>TNNT1</i>) NEM7 AR: gen de la cofilina 2 (<i>CFL2</i>)	Debilidad muscular infantil Hipotonía al nacimiento; «lactante en polichinela» Manifestación variable; inicio tanto en el lactante como en el adulto Debilidad muscular de inicio en la infancia Inicio en la infancia en familias <i>amish</i> , con temblor Hipotonía en el lactante; «lactante en polichinela»	Agregados de partículas subsarcolémicas en forma de huso (<i>bastones de nemalina</i>); aparecen predominantemente en las fibras tipo 1; derivados de material de las bandas Z (α -actinina) y se observan mejor con la tinción modificada de Gomori
Miopatía miotubular (miopatía centronuclear)	LX: gen de la miotubularina (<i>MTM1</i>); Xq28 AD: gen de la dinamina 2 (y otros) (<i>DNM2</i>); 19p13.2 AR: gen de la anfifisina 2 (<i>BIN1</i>); 2q14	Hipotonía congénita grave, «lactante en polichinela»; mal pronóstico Debilidad muscular en la infancia o adultos jóvenes; debilidad lentamente progresiva Manifestación en la infancia o adolescencia; debilidad e hipotonía graves con supervivencia hasta el inicio de la vida adulta	Abundancia de núcleos localizados a nivel central en la mayoría de las fibras musculares; los núcleos centrales generalmente están limitados a las fibras tipo 1, que son de pequeño diámetro, pero pueden aparecer en ambos tipos de fibras

AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; LX, ligada a X; NADH, nicotinamida adenina dinucleótido, forma reducida.

frecuencia de mutación para el ADNmt en comparación con el ADN nuclear. Las enfermedades mitocondriales pueden manifestarse en adultos jóvenes y presentarse con debilidad muscular proximal, en ocasiones con afectación grave de los músculos extraoculares implicados en los movimientos oculares (oftalmoplejía externa). La debilidad muscular puede acompañarse de otros síntomas neurológicos, acidosis láctica y miocardiopatía, por lo que este grupo de trastornos se clasifica en ocasiones como encefalomiopatías mitocondriales (v. capítulo 28).⁴¹

Morfología. El hallazgo anatomopatológico más constante en el músculo esquelético es la presencia de agregados de mitocondrias anómalas que sólo pueden demostrarse con técnicas especiales.⁴² Estas aparecen bajo el sarcólema en estadios precoces, pero con la afectación grave pueden extenderse por toda la fibra. Puesto que también se asocian con distorsión de las miofibrillas, el contorno de la fibra muscular se vuelve irregular en la sección transversal y se

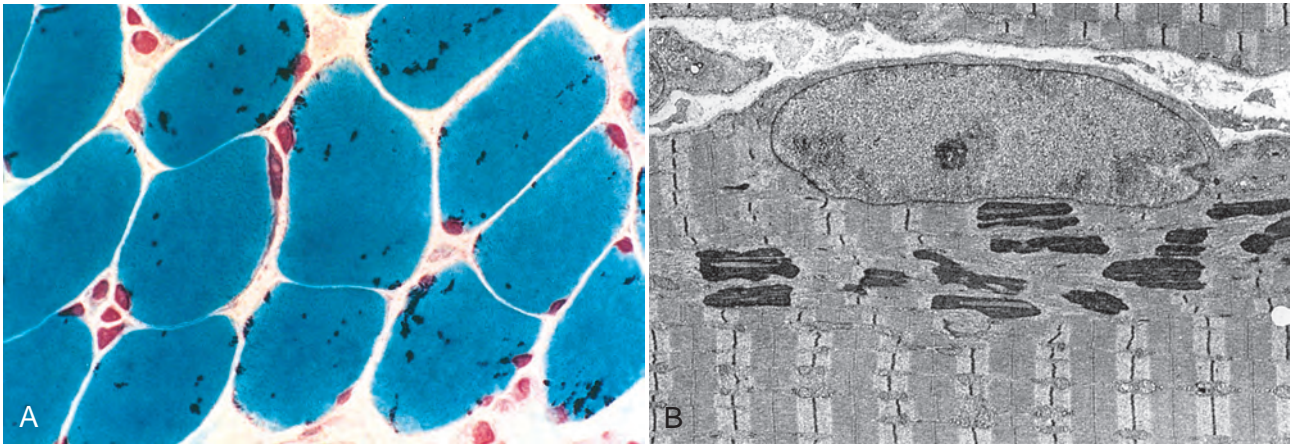


FIGURA 27-11 A. Miopatía nemalínica con numerosas inclusiones intracitoplasmáticas en forma de bastón (*estructuras de color morado oscuro*). B. Microfotografía electrónica de los cuerpos nemalínicos subsarcolémicos, mostrando material con densidad de bandas Z localizado adyacente al núcleo, con sarcómeros normales (de banda Z a banda Z), creando el típico patrón con estriaciones transversales del músculo esquelético.

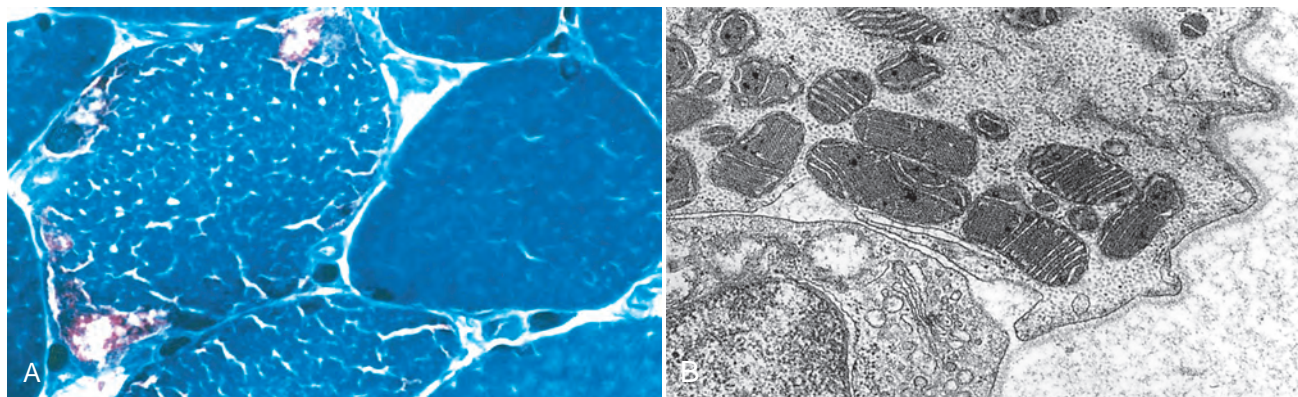


FIGURA 27-12 A. Miopatía mitocondrial que muestra una fibra irregular con colecciones subsarcólicas de mitocondrias que se tiñen de rojo con la tinción tricomica de Gomori modificada (*fibra roja rasgada*). B. Microfotografía electrónica de mitocondrias de la muestra de biopsia de A en la que se observan inclusiones «en aparcamiento».

les ha aplicado el término descriptivo de **fibras rojas rasgadas** (fig. 27-12A). La microscopia electrónica muestra un número aumentado de mitocondrias de forma irregular. Algunas contienen **inclusiones «en aparcamiento»** paracristalinas o alteraciones de la estructura de las crestas (fig. 27-12B). En varias miopatías mitocondriales pueden estar presentes fibras citocromo oxidasa-negativas en la valoración histoquímica.

Evolución clínica y genética. La relación entre la evolución clínica y las alteraciones genéticas en los trastornos mitocondriales no es sencilla; sin embargo, se han definido tres tipos generales de mutaciones. Una consiste en *mutaciones puntuales del ADNmt*. Los trastornos asociados con estas muestran un patrón de herencia materno; algunos ejemplos incluyen la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas, la neuropatía óptica hereditaria de Leber y la encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios icterales. Como en otras enfermedades causadas por mutaciones del ADNmt, la expresión de la enfermedad es bastante variable, debido a la distribución desigual del ADNmt en las células afectadas (v. capítulo 5). Un segundo grupo de mutaciones implica *genes codificados por el ADN nuclear* y presenta una herencia autosómica dominante o recesiva. Algunos casos de encefalopatía necrosante subaguda (síndrome de Leigh), mioglobinuria por ejercicio y miopatía cardiosquelética del lactante ligada a X (síndrome de Barth) se deben a mutaciones del ADN nuclear. El subgrupo final de miopatías mitocondriales está causado por *delecciones o duplicaciones del ADNmt*. Incluye un ejemplo la oftalmoplejía externa progresiva crónica, caracterizada por una miopatía con debilidad prominente de los movimientos oculares externos. El síndrome de Kearns-Sayre, otra miopatía de este grupo, también se caracteriza por oftalmoplejía, pero, además, incluye degeneración pigmentaria de la retina y bloqueo cardíaco completo.

MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Existen tres subgrupos de enfermedades musculares inflamatorias: infecciosas, inflamatorias no infecciosas y enfermedades inflamatorias sistémicas que afectan al músculo junto con otros órganos. La miositis infecciosa (v. capítulo 8) y las enfermedades inflamatorias sistémicas (v. capítulo 6) se tratan en otras partes.

Miopatías inflamatorias no infecciosas

Las miopatías inflamatorias no infecciosas son un grupo heterogéneo de trastornos que están más probablemente mediados por mecanismos inmunitarios y se caracterizan por lesión e inflamación del músculo esquelético. En este grupo se incluyen tres trastornos relativamente diferentes, *dermatomiositis*, *polimiositis* y *miositis por cuerpos de inclusión*.⁴³ Estos pueden aparecer como miopatías aisladas o como componentes de una enfermedad sistémica mediada por mecanismos inmunitarios, particularmente esclerosis sistémica (v. capítulo 6). Primero se presentan las características clínicas de cada trastorno para facilitar la explicación de la patogenia y los cambios morfológicos.

Dermatomiositis. Como su nombre implica, los individuos con dermatomiositis tienen un trastorno inflamatorio de la piel y del músculo esquelético. Se caracteriza por un exantema cutáneo distintivo que puede acompañar o preceder al comienzo de la enfermedad muscular. El *exantema clásico toma la forma de una coloración lila o en heliotropo de los párpados superiores asociado con edema periorbitario* (fig. 27-13A). A menudo se acompaña de una erupción eritematosa escamosa o de parches rojo violáceos sobre los nudillos, los codos y las rodillas (lesiones de Gottron). La *debilidad muscular* es de inicio lento, simétrica bilateralmente y a menudo se acompaña de mialgias. *Típicamente afecta primero a los músculos proximales*. Como consecuencia, tareas como levantarse de una silla y subir escaleras se hacen progresivamente más difíciles. Los movimientos finos controlados por los músculos distales se afectan sólo tardíamente en la enfermedad. En un tercio de los individuos afectados aparece disfagia resultante de la afectación de los músculos orofaríngeos y esofágicos. Las manifestaciones extramusculares, incluyendo enfermedad pulmonar intersticial, vasculitis y miocarditis, pueden estar presentes en algunos casos. En comparación con las poblaciones control, los adultos con dermatomiositis tienen un mayor riesgo de desarrollar cánceres viscerales. De acuerdo con varios estudios, del 20 al 25% de los adultos con dermatomiositis tienen cáncer.⁴⁴

La dermatomiositis juvenil⁴⁵ produce un inicio similar de exantema y debilidad muscular, pero se acompaña más a menudo de dolor abdominal y afectación del tubo digestivo. Pueden aparecer ulceración de la mucosa, hemorragia y perforación como resultado de vasculopatía asociada a la dermatomiositis. La calcinosis, que es infrecuente en la dermatomiositis del adulto, aparece en un tercio de los jóvenes con dermatomiositis juvenil.

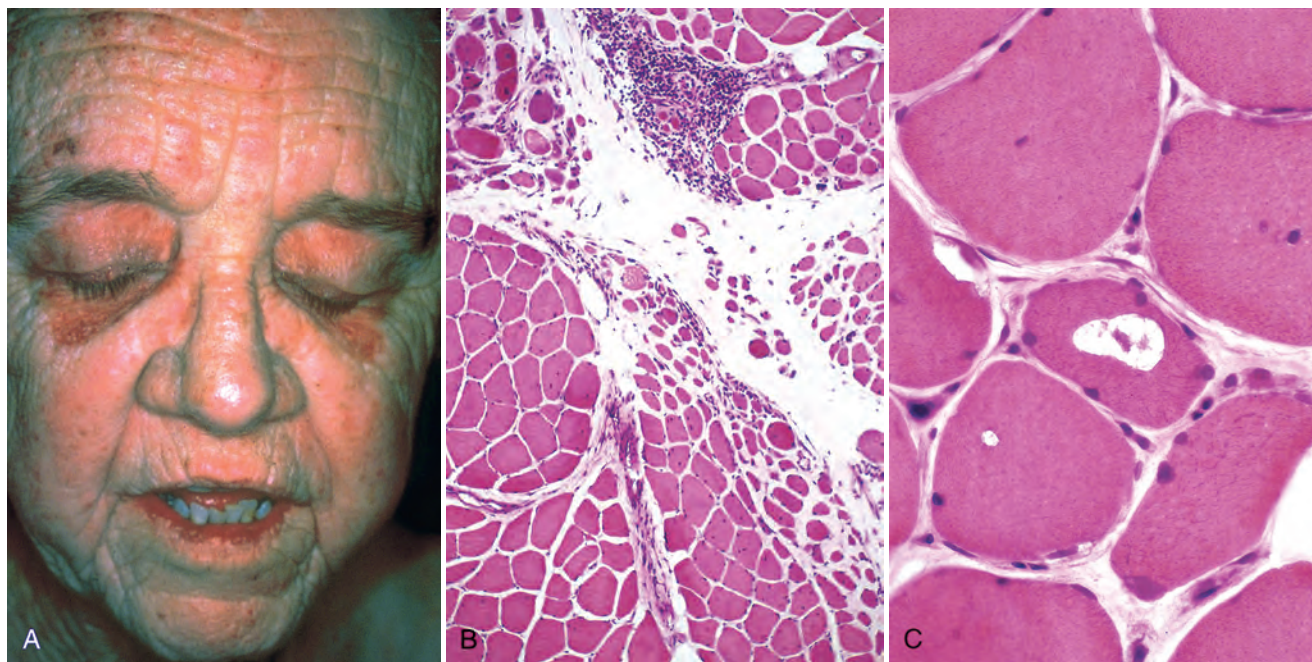


FIGURA 27-13 **A.** Dermatomiositis. Obsérvese el exantema en heliotropo que afecta los párpados. **B.** Dermatomiositis. El aspecto histológico del músculo muestra atrofia perifascicular de las fibras musculares e inflamación. **C.** Miositis por cuerpos de inclusión que muestra una vacuola en un miocito. (Por cortesía del Dr. Dennis Burns, Department of Pathology, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX.)

Polimiositis. Esta miopatía inflamatoria se caracteriza por afectación muscular proximal simétrica similar a la que se observa en la dermatomiositis. *Difiere de la dermatomiositis en la ausencia de afectación cutánea y su aparición principalmente en adultos.* De forma similar a la dermatomiositis, puede existir afectación inflamatoria del corazón, los pulmones y los vasos sanguíneos.

Miositis por cuerpos de inclusión. En contraste con las otras dos entidades, la miositis por cuerpos de inclusión comienza con *afectación de los músculos distales*, especialmente los extensores de la rodilla (cuádriceps) y los flexores de las muñecas y los dedos.⁴⁶ Además, la debilidad puede ser *asimétrica*. Es un trastorno de desarrollo insidioso que afecta típicamente a individuos por encima de los 50 años de edad. La mayoría de los casos son esporádicos, pero se han reconocido casos familiares, como «miopatía por cuerpos de inclusión».

Etiología y patogenia. La causa de las miopatías inflamatorias es desconocida, pero la lesión tisular está más probablemente mediada por mecanismos inmunológicos. Los capilares parecen ser las dianas principales en la dermatomiositis. Están presentes depósitos de anticuerpos y complemento en los pequeños vasos sanguíneos, y se asocian con focos de necrosis de miocitos. Están presentes células B y células T CD4+ en el músculo, pero existe escasez de linfocitos en las áreas de lesión de miofibras. La distribución perifascicular de la lesión de los miocitos también sugiere una patogenia vascular.

En cambio, la polimiositis parece estar causada por una lesión de los miocitos mediada por células. Se observan células T citotóxicas CD8+ y macrófagos cerca de las fibras musculares dañadas, y la expresión de moléculas HLA clase I y clase II está aumentada en el sarcolema de las fibras normales. De forma similar a otras enfermedades mediadas por mecanismos inmunitarios, están presentes anticuerpos antinucleares en un número variable de casos, independientemente del grupo clínico (v. capítulo 6). La especificidad de los autoanticuerpos es bastante variada, pero los dirigidos contra ARN

de transferencia sintetasas parecen ser más o menos específicos de las miopatías inflamatorias.⁴⁷

La patogenia de la miositis por cuerpos de inclusión es menos clara. Como en la polimiositis, se encuentran células T citotóxicas CD8+ en el músculo, pero, en contraste con las otras dos formas de miositis, el tratamiento inmunosupresor no es beneficioso. Los depósitos intracelulares de proteína β -amiloide, fibrillas en láminas plegadas de β -amiloide y proteína tau hiperfosforilada, características que comparte con la enfermedad de Alzheimer, han desplazado la atención a una posible relación con el envejecimiento. El depósito proteico puede derivar de un plegamiento anómalo de las proteínas. Las dos formas hereditarias de la miopatía por cuerpos de inclusión tienen una morfología similar. La forma autosómica recesiva está causada por mutaciones del gen *GNE* (que codifica la UDP-*N*-acetilglucosamina 2-epimerasa/*N*-acetilmanosamina cinasa), y la forma autosómica dominante está causada por mutaciones del gen que codifica la cadena pesada de miosina IIa.^{46,48}

Morfología. Las características histológicas de las formas individuales de miositis son bastante distintivas y se describen por separado.

Dermatomiositis. Los infiltrados inflamatorios en la dermatomiositis se localizan predominantemente alrededor de los pequeños vasos sanguíneos y en el tejido conjuntivo perimisial. De forma típica, son particularmente prominentes los grupos de fibras atroficas en la periferia de los fascículos. Esta «atrofia perifascicular» es suficiente para el diagnóstico, incluso aunque la inflamación sea leve o esté ausente (fig. 27-13B), y es más probable que se relacione con un estado relativo de hipoperfusión de la periferia de los fascículos musculares. Los análisis cuantitativos revelan una reducción marcada de los capilares intramusculares, que se cree deriva

de lesión endotelial vascular y fibrosis. También pueden observarse fibras musculares necróticas y regeneración en todo el fascículo, como en la polimiositis.

Polimiositis. En esta enfermedad, las células inflamatorias se encuentran en el endomisio. Los linfocitos T CD8+ y otras células linfoides rodean e invaden las fibras musculares sanas. Las fibras tanto necróticas como en regeneración están dispersas por todo el fascículo, sin la atrofia perifascicular que se observa en la dermatomiositis. En la polimiositis no existe evidencia de lesión vascular.

Miositis por cuerpos de inclusión. El hallazgo diagnóstico en la miositis por cuerpos de inclusión es la presencia de vacuolas ribeteadas (fig. 27-13C). Las vacuolas están presentes en los miocitos, y se destacan por gránulos basófilos en su periferia. Además, las fibras vacuoladas también pueden contener depósitos amiloides que revelan la típica tinción con rojo Congo. Al microscopio electrónico se observan inclusiones tubulares y filamentosas en el citoplasma y el núcleo, que están compuestas de β -amiloide o tau hiperfosforilada. El infiltrado celular inflamatorio es similar al que se observa en la polimiositis.

El diagnóstico de miositis se basa en los síntomas clínicos, la electromiografía, la elevación de creatina cinasa en suero y la biopsia. La electromiografía (EMG) es particularmente informativa; los cambios mixtos neurogénicos y miopáticos en la EMG son sugerentes de miopatía inflamatoria. Como podría esperarse, la lesión muscular se asocia con elevación de los niveles séricos de creatina cinasa. Para el diagnóstico definitivo se requiere biopsia. El tratamiento inmunosupresor es beneficioso en la dermatomiositis del adulto y juvenil y en la polimiositis, pero no en la miositis por cuerpos de inclusión.

MIOPATÍAS TÓXICAS

Miopatía tirotóxica

La miopatía tirotóxica se manifiesta más frecuentemente como debilidad muscular proximal aguda o crónica, que puede preceder al inicio de otros signos de disfunción tiroidea. La *oftalmoplejía exoftálmica* se caracteriza por tumefacción de los párpados, edema de la conjuntiva y diplopía. En el *hipotiroidismo* puede haber calambres o dolor de los músculos, y los movimientos y los reflejos están enlentecidos. Los hallazgos incluyen atrofia de fibras, un número aumentado de núcleos internos, agregados de glucógeno y, ocasionalmente, depósitos de mucopolisacáridos en el tejido conjuntivo.

En la miopatía tirotóxica existe necrosis de miofibras, regeneración y linfocitosis intersticial. En la miopatía tirotóxica crónica puede haber sólo ligera variabilidad del tamaño de las fibras musculares, hipertrofia mitocondrial y degeneración focal de miofibrillas; en los casos graves se observa infiltración grasa del músculo. La oftalmoplejía exoftálmica se limita a los músculos extraoculares, que pueden estar edematosos y aumentados de tamaño.

Miopatía por etanol

La ingesta excesiva aguda de alcohol produce un síndrome tóxico agudo de rabdomiólisis con mioglobulinuria acompañante que puede

conducir a insuficiencia renal. Clínicamente, el individuo afectado puede desarrollar dolor agudo, que es generalizado o limitado a un grupo muscular aislado. Algunos pacientes tienen un síndrome clínico-patológico complicado, consistente en debilidad muscular proximal y evidencia electrofisiológica de miopatía superpuesta a neuropatía alcohólica. En el examen histológico existe tumefacción de los miocitos, necrosis de fibras, miofagocitosis y regeneración. También puede haber evidencia de denervación.

Miopatías inducidas por fármacos

Como resultado de los efectos deletéreos de los esteroides en el músculo, pueden aparecer debilidad muscular proximal y atrofia, bien en el síndrome de Cushing o bien durante la administración terapéutica de esteroides, un trastorno conocido como *miopatía esteroidea*. La gravedad de la discapacidad clínica es variable y no está directamente relacionada con el nivel de esteroides ni con la pauta terapéutica. Se caracteriza por atrofia de fibras musculares, predominantemente de fibras tipo 2. Cuando la miopatía es grave, puede existir una distribución bimodal de las fibras debido a la presencia de fibras tipo 1 de calibre casi normal y fibras tipo 2 marcadamente atróficas. La microscopía electrónica ha mostrado dilatación del retículo sarcoplásmico y engrosamiento de las láminas basales.

La *cloroquina*, originalmente utilizada en el tratamiento de la malaria, pero posteriormente usada en otros contextos clínicos, puede producir una miopatía proximal en el ser humano. El hallazgo más prominente es la presencia de vacuolas en los miocitos. Se han descrito dos tipos de vacuolas: 1) vacuolas autofágicas unidas a la membrana que contienen detritos membranosos, y 2) cuerpos curvilíneos con estructuras membranosas cortas curvas con zonas claras y oscuras alternantes. Las vacuolas pueden observarse hasta en un 50% de los miocitos, más frecuentemente en las fibras tipo 1, y con la progresión puede desarrollarse necrosis de los miocitos. Una miopatía vacuolar similar aparece en algunos individuos tratados con hidrocloroquina.

Las *estatinas* se prescriben con mucha frecuencia en EE. UU. para reducir el colesterol y los riesgos de los fenómenos cardíacos isquémicos agudos y el ictus asociados. La miopatía es la complicación más frecuente de las estatinas.⁴⁹ La «miopatía inducida por estatinas» puede aparecer con el uso de cualquiera de las ellas (p. ej., atorvastatina, simvastatina, pravastatina). La incidencia es de aproximadamente un 1,5% de los usuarios y no se relaciona con la dosis, la dosis acumulada ni el subtipo de estatina. Las características del metabolismo del fármaco que pueden preverse con factores predictivos farmacogenéticos, por otra parte, pueden ayudar a identificar a los individuos con riesgo de miopatía.

ENFERMEDADES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Miastenia grave

La miastenia grave es una enfermedad muscular causada por pérdida del receptor de acetilcolina mediada por mecanismo inmunitario. Tiene una prevalencia de aproximadamente 30 por cada 100.000 personas.⁵⁰ Cuando comienza antes de los 40 años de edad, se observa más frecuentemente en mujeres, pero aparece por igual en ambos sexos en pacientes mayores. En el 65% de los pacientes afectados se encuentra hiperplasia del timo, y timoma en el 15%. El análisis de la transmisión neuromuscular en la

miastenia grave muestra una disminución del número de receptores de acetilcolina (AChR) en el músculo, y en casi todos los casos están presentes anticuerpos circulantes para el AChR. La enfermedad puede transferirse pasivamente a animales con el suero de individuos afectados.

Patogenia. En la mayoría de los casos, los autoanticuerpos contra el AChR conducen a una pérdida de AChR funcionales en la unión neuromuscular al: 1) fijar complemento y causar lesión directa de la membrana postsináptica; 2) incrementar la internalización y degradación de los receptores, y 3) inhibir la unión de acetilcolina. Los estudios electrofisiológicos son significativos por la disminución de las respuestas motoras tras la estimulación repetida; la conducción nerviosa es normal. La función sensitiva y autónoma no está afectada. A pesar de la evidencia de que los anticuerpos para los AChR tienen un papel patogénico crítico, no siempre existe correlación entre los títulos de anticuerpos y el déficit neuromuscular. Es interesante, a la luz de la etiología mediada por mecanismos inmunitarios de la enfermedad, que las anomalías tímicas sean frecuentes en estos pacientes, pero la relación precisa entre la función del timo y la autoinmunidad es incierta. Independientemente del tipo de patología tímica, la mayor parte de individuos afectados mejoran después de timectomía.

Morfología. Mediante examen con microscopio óptico, las muestras de biopsia muscular generalmente no son relevantes. En los casos graves puede encontrarse atrofia de fibras tipo 2 debida a desuso. Mediante microscopía electrónica, la membrana postsináptica está simplificada, y existe pérdida de AChR en la región de la sinapsis. También pueden encontrarse complejos inmunitarios y complejo de ataque a la membrana del complemento (C5-C9) a lo largo de la membrana postsináptica.

Evolución clínica. Típicamente, la debilidad comienza en los músculos extraoculares; la caída de los párpados (ptosis) y la visión doble (diplopía) llevan al individuo afectado a consultar al médico. Sin embargo, los síntomas iniciales pueden incluir una debilidad muscular generalizada. La debilidad fluctúa con los días, en horas o incluso en minutos, y las enfermedades médicas intercurrentes pueden conducir a exacerbaciones. Los pacientes muestran mejoría de la fuerza muscular en respuesta a la administración de fármacos anticolinesterásicos, lo que sigue constituyendo una prueba clínica útil. El compromiso respiratorio era antes una causa fundamental de mortalidad; el 95% de los individuos afectados sobreviven ahora más de 5 años después del diagnóstico gracias a la mejoría en los métodos de tratamiento y al mejor soporte de la ventilación. Las formas eficaces de tratamiento incluyen fármacos anticolinesterásicos, prednisona, plasmátesis y timectomía cuando están presentes lesiones del timo.⁵⁰

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton es una enfermedad de la unión neuromuscular que es diferente de la miastenia grave. Generalmente es un proceso paraneoplásico, más frecuente en relación con el carcinoma pulmonar de células pequeñas (el 60% de los casos), pero puede ocurrir en ausencia de una enfermedad maligna subyacente. Los individuos afectados desarrollan debilidad muscular

proximal y disfunción autónoma. Al contrario de lo que sucede en la miastenia grave, no se produce mejoría con fármacos anticolinesterásicos, y los estudios electrofisiológicos muestran evidencia de refuerzo de la neurotransmisión con la estimulación repetitiva. Estas características clínicas permiten distinguir este trastorno de la miastenia grave.

El contenido de acetilcolina es normal en las vesículas sinápticas de la unión neuromuscular, y la membrana postsináptica responde normalmente a la acetilcolina, pero se liberan menos vesículas en respuesta a cada potencial de acción presináptico. Algunos individuos afectados tienen anticuerpos que reconocen los canales de calcio dependientes de voltaje tipo PQ presinápticos, y con estos anticuerpos puede transferirse una enfermedad similar a los animales, lo que sugiere que la autoinmunidad al canal de calcio causa la enfermedad.

TUMORES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

Los tumores del músculo esquelético se tratan con otros tumores de partes blandas (v. capítulo 26).

BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro X et al: Neural plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Prog Neurobiol* 82:163, 2007.
2. Chen Z-L et al: Peripheral regeneration. *Annu Rev Neurosci* 30:209, 2007.
3. Raivich G, Makwana M: The making of successful axonal regeneration: genes, molecules and signal transduction pathways. *Brain Res Rev* 53:287, 2007.
4. Chen C-J et al: Transplantation of bone marrow stromal cells for peripheral nerve repair. *Exp Neurol* 204:443, 2007.
5. Chio A et al: Guillain-Barré syndrome: a prospective, population-based incidence and outcome survey. *Neurology* 60:1146, 2003.
6. Hartung H-P et al: Acute immunoinflammatory neuropathy: update on Guillain-Barré syndrome. *Curr Opin Neurol* 15:571, 2002.
7. French CSG: Recommendations on diagnostic strategies for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 79:115, 2008.
8. Rentzos M et al: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a 6-year retrospective clinical study of a hospital-based population. *J Clin Neurosci* 14:229, 2007.
9. de Freitas MRG: Infectious neuropathy. *Curr Opin Neurol* 20:548, 2007.
10. Piradov MA et al: Diphtheritic polyneuropathy: clinical analysis of severe forms. *Arch Neurol* 58:1438, 2001.
11. Weinberg JM: Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol* 57:S130, 2007.
12. Klein CJ: The inherited neuropathies. *Neurol Clin* 25:173, 2007.
13. Suter U, Scherer SS: Disease mechanisms in inherited neuropathies. *Nat Rev Neurosci* 4:714, 2003.
14. Nave K-A et al: Mechanisms of disease: inherited demyelinating neuropathies—from basic to clinical research. *Nat Clin Pract Neurol* 3:453, 2007.
15. Zhao C et al: Charcot-Marie-Tooth disease type 2A caused by mutation in a microtubule motor KIF1Bbeta. *Cell* 105:587, Erratum in: *Cell* 106:127, 2001, 2001.
16. Szigeti K et al: Molecular diagnostics of Charcot-Marie-Tooth disease and related peripheral neuropathies. *Neuromolecular Med* 8:243, 2006.
17. Said G: Diabetic neuropathy—a review. *Nat Clin Pract Neurol* 3:331, 2007.
18. Zochodne DW: Diabetes mellitus and the peripheral nervous system: manifestations and mechanisms. *Muscle Nerve* 36:144, 2007.
19. Krishnan AV, Kiernan MC: Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve* 35:273, 2007.
20. Koike H, Sobue G: Alcoholic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 19:481, 2006.
21. Rudnicki SA, Dalmau J: Paraneoplastic syndromes of the peripheral nerves. *Curr Opin Neurol* 18:598, 2005.
22. Aguirre-Cruz L et al: Clinical relevance of non-neuronal auto-antibodies in patients with anti-Hu or anti-Yo paraneoplastic diseases. *J Neuro-Oncol* 71:39, 2005.
23. Steck AJ et al: Anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Curr Opin Neurol* 19:458, 2006.
24. London Z, Albers JW: Toxic neuropathies associated with pharmaceutical and industrial agents. *Neurol Clin* 25:257, 2007.

25. Bland JDP: Carpal tunnel syndrome [see comment]. *BMJ* 335:343, 2007.
26. Lunn MR, Wang CH: Spinal muscular atrophy. *Lancet* 371:2120, 2008.
27. McNally EM: New approaches in the therapy of cardiomyopathy in muscular dystrophy. *Annu Rev Med* 58:75, 2007.
28. Ervasti JM: Dystrophin, its interactions with other proteins, and implications for muscular dystrophy. *Biochim Biophys Acta* 1772:108, 2007.
29. Rodino-Klapac LR et al: Gene therapy for Duchenne muscular dystrophy: expectations and challenges. *Arch Neurol* 64:1236, 2007.
30. van Deutekom JC et al: Local dystrophin restoration with antisense oligonucleotide PRO051 [see comment]. *N Engl J Med* 357:2677, 2007.
31. Bonnemann CG: Limb-girdle muscular dystrophy in childhood. *Pediatr Ann* 34:569, 2005.
32. Guglieri M et al: Molecular etiopathogenesis of limb girdle muscular and congenital muscular dystrophies: boundaries and contiguities. *Clin Chim Acta* 361:54, 2005.
33. Schara U, Schoser BGH: Myotonic dystrophies type 1 and 2: a summary on current aspects. *Semin Pediatr Neurol* 13:71, 2006.
34. Vicart S et al: Human skeletal muscle sodium channelopathies. *Neurol Sci* 26:194, 2005.
35. Brandom BW: The genetics of malignant hyperthermia. *Anesthesiol Clin North America* 23:615, 2005.
36. Bruno C, Minetti C: Congenital myopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep* 4:68, 2004.
37. Di Mauro S: Muscle glycogenoses: an overview. *Acta Myol* 26:35, 2007.
38. Wieser T et al: Carnitine palmitoyltransferase II deficiency: molecular and biochemical analysis of 32 patients. *Neurology* 60:1351, 2003.
39. Vladutiu GD, Slonim AE: Combined biochemical and molecular diagnosis in blood of a common lipid myopathy. *Muscle Nerve* 23:1773, 2000.
40. DiMauro S, Gurgel-Giannetti J: The expanding phenotype of mitochondrial myopathy. *Curr Opin Neurol* 18:538, 2005.
41. DiMauro S, Hirano M: Mitochondrial encephalomyopathies: an update. *Neuromuscul Disord* 15:276, 2005.
42. Sarnat HB, Marin-Garcia J: Pathology of mitochondrial encephalomyopathies. *Can J Neurol Sci* 32:152, 2005.
43. Dalakas MC: Mechanisms of disease: signaling pathways and immunobiology of inflammatory myopathies. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:219, Erratum in: *Nat Clin Pract Rheumatol* 2:398, 2006.
44. Callen JP, Wortmann RL: Dermatomyositis. *Clin Dermatol* 24:363, 2006.
45. Griffin TA, Reed AM: Pathogenesis of myositis in children. *Curr Opin Rheumatol* 19:487, 2007.
46. Askanas V, Engel WK: Inclusion-body myositis, a multifactorial muscle disease associated with aging: current concepts of pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 19:550, 2007.
47. Mimori T et al: Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance. *Curr Opin Rheumatol* 19:523, 2007.
48. Needham M et al: Genetics of inclusion-body myositis. *Muscle Nerve* 35:549, 2007.
49. Antons KA et al: Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med* 119:400, 2006.
50. Conti-Fine BM et al: Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 116:2843, 2006.

Sistema nervioso central

MATTHEW P. FROSCH · DOUGLAS C. ANTHONY · UMBERTO DE GIROLAMI

Respuestas celulares frente a las agresiones

Edema cerebral, hidrocefalia y aumento de la presión intracraneal y herniación

Edema cerebral
Hidrocefalia
Aumento de la presión intracraneal y herniación

Malformaciones y enfermedades del desarrollo

Defectos del tubo neural
Anomalías del prosencéfalo
Anomalías de la fosa posterior
Siringomielia e hidromielia

Lesión encefálica perinatal

Traumatismo

Fracturas craneales
Lesiones parenquimatosas
 Conmoción
 Lesión parenquimatosa directa
 Lesión axonal difusa
Lesión vascular traumática
 Hematoma epidural
 Hematoma subdural
Secuelas del traumatismo cerebral
Traumatismo de la médula espinal

Enfermedades cerebrovasculares

Hipoxia, isquemia e infarto
 Hipotensión, hipoperfusión y estados de bajo flujo
 (isquemia cerebral global)

Infarto por obstrucción de la irrigación local (isquemia cerebral focal)

Enfermedad cerebrovascular hipertensiva

Infartos lacunares
Hemorragias en hendidura
Encefalopatía hipertensiva

Hemorragia intracraneal

Hemorragia intracerebral (intraparenquimatosa)
Hemorragia subaracnoidea y rotura de aneurismas saculares
Malformaciones vasculares

Infecciones

Meningitis aguda

Meningitis piógena (bacteriana) aguda
Meningitis aséptica (vímica) aguda

Infecciones supurativas focales agudas

Absceso cerebral
Empiema subdural
Absceso extradural

Meningoencefalitis bacteriana crónica

Tuberculosis
Neurosífilis
Neuroborreliosis (enfermedad de Lyme)

Meningoencefalitis vírica

Encefalitis vírica transmitida por artrópodos
Virus del herpes simple de tipo 1
Virus del herpes simple de tipo 2
Virus varicela-zóster (herpes zóster)
Citomegalovirus
Poliomielitis
Rabia
Virus de la inmunodeficiencia humana

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Panencefalitis esclerosante subaguda

Meningoencefalitis fúngica

Otras enfermedades infecciosas del sistema nervioso

Encefalopatías espongiformes transmisibles (enfermedades priónicas)

Enfermedades desmielinizantes

Esclerosis múltiple

Neuromielitis óptica

Encefalomiелitis diseminada aguda y encefalomiелitis
hemorrágica necrosante aguda

Otras enfermedades con desmielinización

Enfermedades degenerativas

Enfermedades degenerativas que afectan a la corteza
cerebral

Enfermedad de Alzheimer

Demencias frontotemporales

Demencia vascular

Enfermedades degenerativas de los ganglios basales
y el tronco del encéfalo

Parkinsonismo

Enfermedad de Parkinson

Demencia con cuerpos de Lewy

Atrofia de múltiples sistemas

Enfermedad de Huntington

Degeneraciones espinocerebelosas

Ataxias espinocerebelosas

Enfermedades degenerativas que afectan
a las motoneuronas

*Esclerosis lateral amiotrófica (ELA; enfermedad
de la motoneurona)*

Atrofia bulboespinal (síndrome de Kennedy)

Atrofia muscular espinal

Enfermedades metabólicas genéticas

Enfermedades por almacenamiento neuronal

Lipofuscinosis cerioide neuronal

Enfermedad de Tay-Sachs

Leucodistrofias

Enfermedad de Krabbe

Leucodistrofia metacromática

Adrenoleucodistrofia

Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher

Enfermedad de Canavan

Enfermedad de Alexander

Leucodistrofia con sustancia blanca evanescente

Encefalomiopátías mitocondriales

Encefalomiopátía mitocondrial, acidosis láctica

y episodios pseudoictales

Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas

Síndrome de Leigh (encefalopatía necrosante subaguda)

Síndrome de Kearns-Sayre

Enfermedad de Alpers

Enfermedades tóxicas y metabólicas adquiridas

Deficiencias vitamínicas

Deficiencia de tiamina (vitamina B₁)

Deficiencia de vitamina B₁₂

Secuelas neurológicas de los trastornos metabólicos

Hipoglucemia

Hiperglucemia

Encefalopatía hepática

Trastornos tóxicos

Monóxido de carbono

Metanol

Etanol

Radiación

Lesión combinada inducida por metotrexato y radiación

Tumores

Gliomas

Astrocitoma

Oligodendroglioma

*Ependimoma y lesiones paraventriculares con efecto
de masa relacionadas*

Tumores neuronales

Neoplasias mal diferenciadas

Meduloblastoma

Tumor teratoide/rabdoide atípico

Otros tumores parenquimatosos

Linfoma primario del SNC

Tumores de células germinales

Tumores parenquimatosos pineales

Meningiomas

Tumores metastásicos

Síndromes paraneoplásicos

Tumores de la vaina nerviosa periférica

Schwannoma

Neurofibroma

Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica

Síndromes tumorales familiares

Neurofibromatosis de tipo 1

Neurofibromatosis de tipo 2

Complejo de la esclerosis tuberosa

Enfermedad de Von Hippel-Lindau

La principal unidad funcional del sistema nervioso central (SNC) es la neurona. De todas las células del organismo, las neuronas tienen una capacidad única para recibir, almacenar y transmitir información. Las neuronas de diferentes tipos y en diferentes localizaciones tienen distintas propiedades, incluyendo su papel funcional, la distribución de sus conexiones, los neurotransmisores utilizados, los requerimientos metabólicos y los niveles de actividad eléctrica en un momento dado. Un conjunto de neuronas, no necesariamente agrupadas juntas en una región del encéfalo, puede mostrar de este modo una *vulnerabilidad selectiva* a diferentes agresiones, porque comparten una o más de estas propiedades. Puesto que la mayor parte de las neuronas maduras son incapaces de sufrir división celular, la destrucción de un número incluso pequeño de neuronas esenciales para una función específica puede dejar al individuo con un déficit neurológico. Las poblaciones de células madre del encéfalo pueden representar un mecanismo potencial para la reparación tras la lesión.¹ El SNC está afectado por una serie de trastornos neurológicos únicos, y también responde a agresiones frecuentes (p. ej., isquemia, infección) de forma diferente a otros tejidos.^{2,3}

Respuestas celulares frente a las agresiones

Reacciones de las neuronas frente a la agresión. Las neuronas varían considerablemente en estructura y tamaño en todo el sistema nervioso y en una región encefálica dada. La especialización estructural asociada con la función neuronal incluye la relacionada con la transmisión sináptica y con la diferenciación axonal y dendrítica. Las neuronas comparten vías para la respuesta frente a la agresión con las células de otros tejidos, incluyendo mecanismos apoptóticos. Durante el desarrollo, la apoptosis neuronal tiene un importante papel para definir el número neuronal; también interviene en diversidad de estados patológicos, incluyendo ciertas enfermedades neurodegenerativas. Los principales patrones de lesión neuronal son los siguientes:

- **Lesión neuronal aguda («neuronas rojas»)** se refiere a un espectro de cambios que acompañan la hipoxia/isquemia aguda del SNC u otras agresiones agudas y reflejan la muerte celular, por necrosis o apoptosis (v. fig. 28-13B). Las «neuronas rojas» son evidentes con las preparaciones de hematoxilina y eosina (H y E) aproximadamente 12 a 24 h después de una agresión hipóxica/isquémica. Las características morfológicas incluyen una disminución del volumen del cuerpo celular, picnosis del núcleo, desaparición del nucléolo y pérdida de la sustancia de Nissl, con intensa eosinofilia del citoplasma.
- **Lesión neuronal subaguda y crónica («degeneración»)** se refiere a la muerte neuronal que ocurre como consecuencia de un proceso patológico progresivo de cierta duración, como se observa en ciertas enfermedades neurológicas de lento desarrollo, como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). La característica histológica típica es la pérdida celular, que a menudo afecta selectivamente a grupos de neuronas funcionalmente relacionados, y gliosis reactiva. Cuando el proceso está en un estadio precoz, la pérdida celular es difícil de detectar; los cambios gliales reactivos asociados a menudo constituyen el mejor indicador del proceso patológico. En muchas de estas enfermedades existen pruebas de que la pérdida celular se debe a apoptosis. Se observa una *degeneración neuronal transsináptica* cuando existe un proceso destructivo que interrumpe la mayoría de los impulsos aferentes a un grupo de neuronas.

- **Reacción axonal** se refiere a la reacción del cuerpo celular que acompaña a la *regeneración* del axón; se observa mejor en las células del asta anterior de la médula espinal cuando se cortan o lesionan de forma grave los axones motores. Se produce un aumento de la síntesis proteica asociada con los brotes axonales. Esto se refleja en un aumento de tamaño y redondeamiento del cuerpo celular, desplazamiento periférico del núcleo, aumento de tamaño del nucléolo y dispersión de la sustancia de Nissl desde el centro hacia la periferia de la célula (*cromatólisis central*).
- El daño neuronal puede asociarse con una gran variedad de alteraciones subcelulares de los orgánulos y el citoesqueleto neuronal. Las *inclusiones neuronales* pueden aparecer como manifestación del envejecimiento, cuando existen acumulaciones intracitoplasmáticas de lípidos complejos (*lipofuscin*), proteínas o hidratos de carbono. El depósito citoplasmático anómalo de lípidos complejos y otras sustancias también se produce en trastornos del metabolismo genéticamente determinados en los que se acumulan sustratos o intermediarios (v. capítulo 5). La infección vírica puede provocar inclusiones intranucleares anómalas, como se observa en la infección herpética (cuerpo de Cowdry), inclusiones citoplasmáticas, como se observa en la rabia (cuerpo de Negri), o inclusiones intranucleares y citoplasmáticas, como sucede en la infección por citomegalovirus (CMV).
- Algunas enfermedades degenerativas del SNC se asocian a inclusiones intracitoplasmáticas neuronales, como los ovillos neurofibrilares de la enfermedad de Alzheimer y los cuerpos de Lewy de la enfermedad de Parkinson; otras causan una vacuolización anómala del pericarion y las prolongaciones celulares neuronales del neurópilo (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob). Estos agregados son muy resistentes a la degradación, contienen proteínas con una conformación alterada y pueden deberse a mutaciones que afectan al plegamiento proteico, la ubiquitinación y el transporte intracelular (v. explicación del plegamiento proteico en el capítulo 1). Los trastornos pueden denominarse *proteinopatías*. Existe una evidencia creciente de que en muchas de estas enfermedades los agregados visibles no son la base de las lesiones celulares; más bien, los mediadores críticos del daño son pequeños multímeros de las proteínas (oligómeros).⁴

Reacciones de los astrocitos frente a la agresión. El nombre astrocito deriva de su aspecto en forma de estrella. Estas células tienen prolongaciones citoplasmáticas ramificadas multipolares originadas en el cuerpo celular y contienen la proteína ácida fibrilar glial (GFAP), un filamento intermedio específico de tipo celular (fig. 28-1). Los astrocitos actúan como tampones metabólicos y detoxificadores en el encéfalo. Además, a través de las prolongaciones en forma de pie, que rodean los capilares o se extienden hasta las zonas subpiales y subependimarias, contribuyen a las funciones de barrera que controlan el flujo de macromoléculas entre la sangre, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y el encéfalo. La *gliosis* (o *astrogliosis*) es el indicador histopatológico más importante de lesión del SNC, independientemente de la etiología, y se caracteriza tanto por hipertrofia como por hiperplasia. En esta reacción, los núcleos de los astrocitos, que son típicamente redondos a ovalados (de 10 μm de ancho) con cromatina pálida y uniformemente dispersa, aumentan de tamaño, se hacen vesiculares y desarrollan nucléolos prominentes. El citoplasma previamente escaso se expande hasta formar una franja en cierto modo irregular, rosa brillante, alrededor de un núcleo excéntrico, de la que salen numerosas prolongaciones ramificadas robustas; estas células se llaman *astrocitos gemistocíticos*.

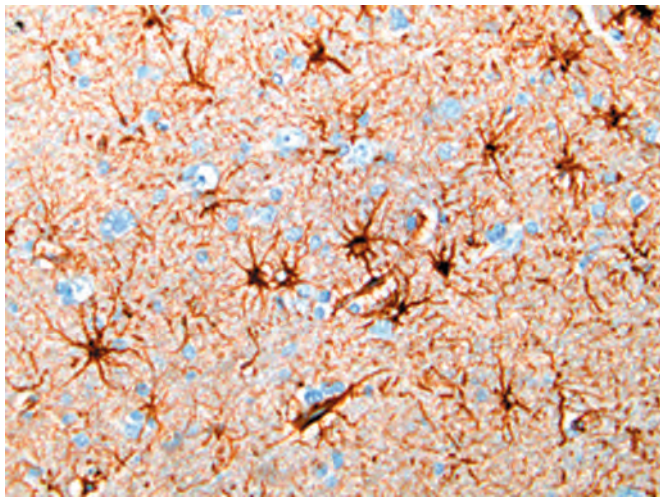


FIGURA 28-1 Astrocitos y sus prolongaciones. La tinción inmunohistoquímica para GFAP revela el citoplasma perinuclear astrocitario y las prolongaciones bien desarrolladas (marrones).

Cuando son lesionados directamente, los astrocitos pueden reaccionar con una tumefacción citoplasmática. Esta se observa en agresiones agudas que producen un fracaso de los canales iónicos dependientes de ATP de la célula, como ocurre en la hipoxia, la hipoglucemia y las lesiones tóxicas. El *astrocito tipo II de Alzheimer* es una célula de la sustancia gris con un gran núcleo (dos a tres veces el tamaño normal), cromatina central con tinción pálida, una gota de glucógeno intranuclear y una membrana nuclear y un nucléolo prominentes. Su nombre es equívoco, ya que no se observa principalmente en la enfermedad de Alzheimer, sino en individuos con hiperamonemia de larga evolución debida a hepatopatía crónica, enfermedad de Wilson o trastornos metabólicos hereditarios del ciclo de la urea.

Los astrocitos también pueden sufrir procesos que causan la formación de cuerpos de inclusión citoplasmáticos. Las *fibras de Rosenthal* son estructuras algo irregulares eosinófilas brillantes, gruesas y alargadas que aparecen en las prolongaciones astrocitarias y contienen dos proteínas de shock térmico (α B-cristalina y hsp27), así como ubiquitina. Las fibras de Rosenthal se encuentran típicamente en regiones de gliosis de larga evolución; también son características de un tipo de tumor glial, el astrocitoma pilocítico. En la *enfermedad de Alexander*, una leucodistrofia asociada a mutaciones del gen que codifica la GFAP, se encuentran abundantes fibras de Rosenthal en localizaciones periventriculares, perivasculares y subpiales. Más frecuentemente se observan los *cuerpos amiláceos*, o cuerpos de poliglucosano. Estos son estructuras laminadas concéntricas redondeadas, de 5 a 50 μ m de diámetro, débilmente basófilas y PAS (ácido peryódico de Schiff)-positivas, que se localizan donde existen prolongaciones astrocitarias terminales, especialmente en las zonas subpiales y perivasculares. Aunque están constituidas principalmente de polímeros de glucosaminoglucano, también contienen proteínas de shock térmico y ubiquitina. Aparecen en número creciente al avanzar la edad, y se piensa que representan un cambio degenerativo del astrocito. Los *cuerpos de Lafora*, que se observan en el citoplasma de las neuronas (así como en los hepatocitos, los miocitos y otras células) en la epilepsia mioclónica (mioclonía de cuerpos de Lafora con epilepsia), muestran una estructura y composición bioquímica similar.

Reacciones de otras células gliales frente a la agresión. En contraste con los astrocitos, los oligodendrocitos y el epéndimo no participan en la respuesta activa a la agresión del SNC y muestran

un repertorio más limitado de reacciones. Las prolongaciones citoplasmáticas oligodendrogiales envuelven los axones y forman la mielina. Cada oligodendrocito mieliniza numerosos internodos de múltiples axones. La lesión o apoptosis de las células oligodendrogiales es una característica de los trastornos desmielinizantes adquiridos y de las leucodistrofias. Los núcleos oligodendrogiales pueden alojar inclusiones víricas en la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Las *inclusiones citoplasmáticas gliales*, compuestas principalmente de α -sinucleína, se encuentran en los oligodendrocitos en la atrofia de múltiples sistemas (AMS).

Las *células endimarias*, las células epiteliales cilíndricas ciliadas que revisten los ventrículos, no tienen un patrón específico de reacción. Cuando existe inflamación o una dilatación marcada del sistema ventricular, la alteración del revestimiento endimario va pareja con la proliferación de astrocitos subependimarios para producir pequeñas irregularidades de las superficies ventriculares (*granulaciones endimarias*). Ciertos agentes infecciosos, particularmente CMV, pueden producir una lesión endimaria extensa, con inclusiones víricas en las células endimarias.

Reacciones de la microglía frente a la agresión. La microglía está constituida por células derivadas del mesodermo cuya función fundamental es servir como sistema macrofágico fijo en el SNC. Comparten muchos marcadores de superficie con los monocitos/macrófagos periféricos (como CR3 y CD68). Responden a la lesión mediante: 1) proliferación; 2) desarrollo de núcleos alargados (*células en bastón*), como en la neurosífilis; 3) formación de agregados cerca de pequeños focos de necrosis tisular (*nódulos microgliales*), o 4) congregándose alrededor de los cuerpos celulares de neuronas que están muriendo (*neuronofagia*). Además de la microglía residente, los macrófagos derivados de la sangre son las principales células fagocitarias presentes en los focos inflamatorios.

Edema cerebral, hidrocefalia y aumento de la presión intracraneal y herniación

El encéfalo y la médula espinal están protegidos por el compartimento rígido delimitado por el cráneo, los cuerpos vertebrales y la duramadre. El edema cerebral generalizado, el aumento de volumen del LCR (hidrocefalia) y las lesiones con efecto de masa y expansión focal pueden incrementar la presión intracraneal. Dependiendo del grado y la rapidez de este aumento y de la naturaleza de la lesión subyacente, las consecuencias varían, desde déficits neurológicos sutiles hasta la muerte.

EDEMA CEREBRAL

El edema cerebral o, de forma más precisa, el edema parenquimatosos cerebral es de dos tipos principales:

- El *edema vasogénico* está causado por alteración de la barrera hematoencefálica y aumento de la permeabilidad vascular, permitiendo el desplazamiento de líquido desde el compartimento intravascular hasta los espacios intercelulares del encéfalo. La escasez de linfáticos condiciona en gran medida la reabsorción del exceso de líquido extracelular. El edema vasogénico puede ser localizado (p. ej., adyacente a inflamación o neoplasias) o bien generalizado.
- El *edema citotóxico* es un incremento del líquido intracelular secundario a una lesión de la membrana celular neuronal, glial o endotelial, como podría encontrarse en pacientes con una agresión hipóxico-isquémica o daño metabólico generalizados.

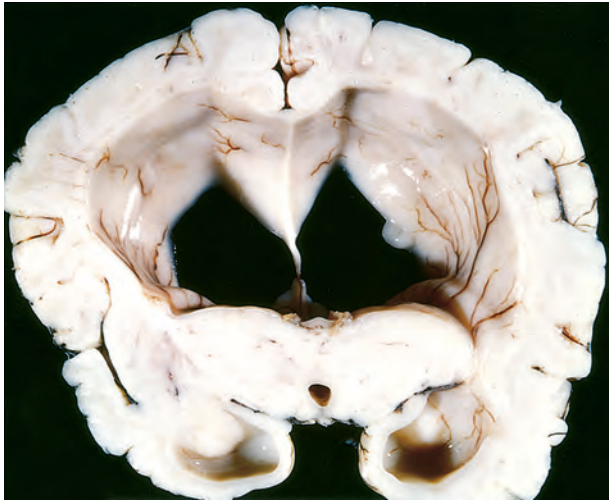


FIGURA 28-2 Hidrocefalia. Ventriculos laterales dilatados vistos en una sección coronal a través de la parte media del tálamo.

En la práctica, los trastornos asociados a un edema generalizado a menudo tienen componentes de edema tanto vasogénico como citotóxico.

El edema intersticial (edema hidrocefálico) aparece especialmente alrededor de los ventriculos laterales cuando un incremento de la presión intravascular causa un flujo anómalo de líquido desde el LCR intraventricular a través del revestimiento endotelial hacia la sustancia blanca periventricular. En el edema generalizado, las circunvoluciones están aplanadas, los surcos intermedios están estrechados y las cavidades ventriculares aparecen comprimidas. A medida que se expande el encéfalo, puede producirse herniación.

HIDROCEFALIA

El plexo coroideo del sistema ventricular produce el LCR que normalmente circula a través del sistema ventricular y entra en la cisterna magna en la base del tronco del encéfalo a través de los agujeros de Luschka y Magendie. El LCR subaracnoideo baña las convexidades cerebrales superiores y es absorbido por las granulaciones aracnoideas. *Hidrocefalia* se refiere a la acumulación de LCR excesivo en el sistema ventricular (fig. 28-2). La mayoría de los casos ocurren como consecuencia de una alteración del flujo y la reabsorción del LCR; sólo raramente el exceso de producción es la causa de la hidrocefalia (p. ej., en tumores del plexo coroideo). Un aumento de volumen del LCR en los ventriculos los expande y puede incrementar la presión intracraneal.

Cuando la hidrocefalia se desarrolla en la lactancia antes del cierre de las suturas craneales, se observa un aumento de tamaño de la cabeza que se manifiesta por un incremento del perímetro cefálico. La hidrocefalia que se desarrolla después de este período, por el contrario, se asocia a una expansión de los ventriculos y aumento de la presión intracraneal, sin cambio del perímetro cefálico. Si sólo aumenta de tamaño una porción del sistema ventricular debido al exceso de LCR, como puede producirse en relación con una masa en el tercer ventrículo, el patrón se llama *hidrocefalia no comunicante*. En la *hidrocefalia comunicante* se observa un aumento de tamaño de todo el sistema ventricular. El término *hidrocefalia ex vacuo* se refiere a la dilatación del sistema ventricular, con un incremento compensador del volumen del LCR secundario a una pérdida de parénquima cerebral.

AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRACRANEAL Y HERNIACIÓN

Cuando el volumen del encéfalo aumenta más allá del límite permitido por la compresión de las venas y el desplazamiento del LCR, la presión en el cráneo aumentará. La mayoría de los casos se asocian a un efecto de masa, bien difuso, como en el edema cerebral generalizado, o bien focal, como en los tumores, abscesos o hemorragias. El aumento de presión intracraneal también puede reducir la perfusión del encéfalo, exacerbando aún más el edema cerebral. Dado que la bóveda craneal está dividida por pliegues duros rígidos (la hoz y el tentorio), la expansión localizada del encéfalo puede hacer que se desplace en relación con estos tabiques. Si la expansión es suficientemente grave, puede producirse un *síndrome de herniación* (fig. 28-3).

- La *herniación subfalciana (cingular)* ocurre cuando una expansión unilateral o asimétrica de un hemisferio cerebral desplaza la circunvolución del cíngulo por debajo de la hoz del cerebro. Esto puede provocar la compresión de las ramas de la arteria cerebral anterior.
- La *herniación transtentorial (uncinada, temporal mesial)* se produce cuando la cara medial del lóbulo temporal se comprime contra el margen libre del tentorio. Al aumentar el desplazamiento del lóbulo temporal, se compromete el tercer nervio craneal, dando lugar a dilatación pupilar y afectación de los movimientos oculares en el lado de la lesión. La arteria cerebral posterior también puede estar comprimida, produciendo una lesión isquémica en el territorio irrigado por ese vaso, incluyendo la corteza visual primaria. Cuando la extensión de la herniación es lo suficientemente grande, puede comprimirse el pedúnculo cerebral contralateral, dando lugar a hemiparesia ipsilateral al lado de la herniación; el cambio de pedúnculo en este contexto se conoce como *hendidura de Kernohan*. La progresión de la herniación transtentorial se acom-

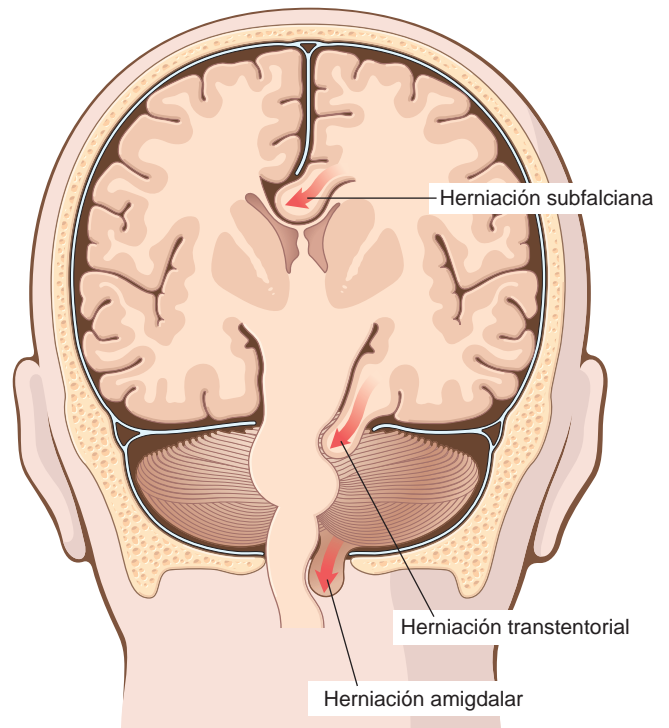


FIGURA 28-3 Síndromes principales de herniación del encéfalo: subfalciana, transtentorial y amigdalina.



FIGURA 28-4 Hemorragia de Duret que afecta al tronco del encéfalo en la unión de la protuberancia y el mesencéfalo.

pañ con frecuencia de lesiones hemorrágicas en el mesencéfalo y la protuberancia denominadas *hemorragias troncoencefálicas secundarias o de Duret* (fig. 28-4). Estas lesiones lineales o en forma de llama generalmente aparecen en la línea media y las regiones paramedianas, y se cree que se deben a distorsión o desgarro de las venas y arterias penetrantes que irrigan la parte superior del tronco del encéfalo.

- **Herniación amigdalor** se refiere al desplazamiento de las amígdalas cerebelosas a través del agujero magno. Este patrón de herniación es mortal, porque causa compresión del tronco del encéfalo y compromete los centros respiratorios y cardíacos vitales del bulbo raquídeo.

Malformaciones y enfermedades del desarrollo

Aunque la patogenia y etiología de las malformaciones del SNC es en gran medida desconocida, parecen estar implicadas influencias tanto genéticas como ambientales. Se están identificando cada vez más aberraciones de las moléculas de señal y mutaciones de genes homeóticos que controlan el patrón de distribución corporal como causas de los trastornos del desarrollo del SNC. También se sabe que muchos compuestos tóxicos y agentes infecciosos tienen efectos teratógenos.⁵

DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

El fallo en el cierre de una porción del tubo neural o la reapertura de una región del tubo después de su cierre adecuado pueden conducir a una o varias malformaciones.⁶ Todas se caracterizan por anomalías que incluyen alguna combinación del tejido nervioso, las meninges y el hueso o las partes blandas supraadyacentes. Un *encefalocelo* es un divertículo de tejido malformado del SNC que se extiende a través de un defecto en el cráneo. Aparece más a menudo en la región occipital o en la fosa posterior. En conjunto, los defectos del tubo neural explican la mayor parte de las malformaciones del SNC.

Los defectos del tubo neural más frecuentes afectan a la médula espinal y están causados por un fallo en el cierre o por una reapertura de las porciones caudales del tubo neural. La *disrafia espinal* o *espina bífida* puede ser un defecto óseo asintomático (espina bífida oculta) o una malformación grave con un segmento desorganizado, aplanado, de la médula espinal asociado a una evaginación meníngea suprayacente. *Mielomeningocele* (o meningocele) se refiere a una extensión del tejido del SNC a través de un defecto en la columna vertebral; el término *meningocele* se aplica cuando existe sólo extrusión meníngea. Los mielomeningoceles aparecen más frecuentemente en la región lumbosacra y los individuos afectados manifiestan déficits clínicos relacionados con la función motora y sensitiva de las extremidades inferiores, así como trastornos del control del intestino y la vejiga, tanto por la anomalía estructural de la propia médula como por la infección sobreañadida que se extiende a partir de la piel fina supraadyacente.

La frecuencia de defectos del tubo neural varía ampliamente entre los diferentes grupos étnicos. Están implicados factores tanto genéticos como ambientales. La frecuencia de concordancia es elevada entre gemelos monocigóticos y la frecuencia de reaparición global de los defectos del tubo neural en gestaciones posteriores se ha estimado en un 4-5%. La deficiencia de folato durante las semanas iniciales de la gestación se ha implicado como un factor de riesgo; las diferencias en la frecuencia de defectos del tubo neural entre poblaciones pueden atribuirse en parte a polimorfismos en las enzimas del metabolismo del ácido fólico. La deficiencia de folato puede afectar a la división celular durante períodos críticos que coinciden con el cierre del tubo neural. El diagnóstico prenatal se basa en las pruebas de imagen y la detección selectiva mediante análisis de sangre materna para identificar una elevación de α -fetoproteína.

La *anencefalia* es una malformación del extremo anterior del tubo neural, con ausencia del encéfalo y la calota. El desarrollo del prosencéfalo se altera aproximadamente a los 28 días de la gestación y en su lugar sólo persiste el *área cerebrovasculosa*, un resto aplanado de tejido cerebral desorganizado mezclado con epéndima, plexo coroideo y células meningoeliales. Las estructuras de la fosa posterior pueden estar conservadas, dependiendo de la extensión del déficit craneal; los tractos descendentes asociados con las estructuras alteradas están ausentes, como cabía esperar.

ANOMALÍAS DEL PROSENCÉFALO

El volumen de encéfalo puede ser anormalmente grande (*megalocefalia*) o pequeño (*microcefalia*). La microcefalia, con mucho la más frecuente de las dos, puede aparecer en múltiples contextos, incluyendo anomalías cromosómicas, síndrome alcohólico fetal e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) adquirida intraútero. Se postula que la anomalía subyacente es una reducción en el número de neuronas que alcanzan la neocorteza y esto condiciona una simplificación del plegamiento de las circunvoluciones, según apoyan los resultados experimentales en modelos en ratón. La reserva de células precursoras en proliferación en el encéfalo en desarrollo se sitúa adyacente al sistema ventricular. El número de neuronas está determinado por la fracción de células en proliferación que sufren transición a células migratorias con cada ciclo celular. En las fases precoces, la mayoría de las divisiones celulares aportan dos células progenitoras más, mientras que, a medida que progresa el desarrollo, existen más divisiones asimétricas que aportan tanto una célula progenitora como una célula que se dirige hacia la corteza en desarrollo. Si las células en exceso salen de la reserva de proliferación demasiado precozmente, entonces se reduce la generación global de neuronas; si salen demasiado pocas durante los ciclos precoces de

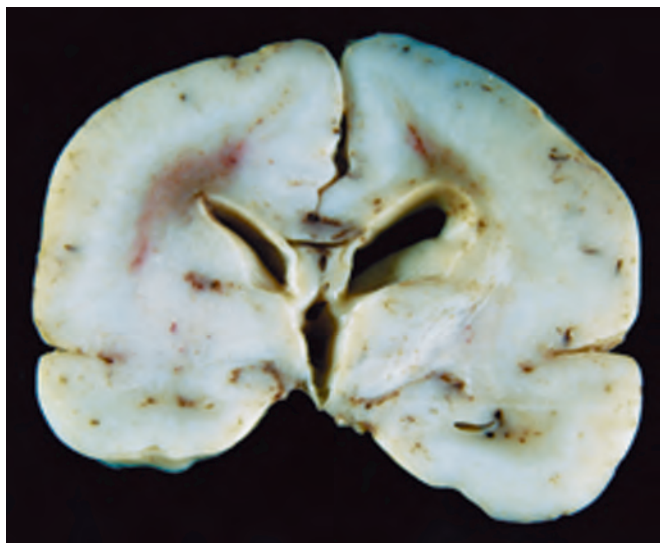


FIGURA 28-5 Lisencefalia. La ausencia de circunvoluciones corticales define esta anomalía que aquí se observa en el encéfalo de un lactante a término.

división, entonces la expansión geométrica de la población en proliferación da lugar a una sobreproducción final de neuronas.⁷⁻⁹

Entre las malformaciones reconocibles¹⁰ se describen trastornos que pueden variar desde una disminución llamativa en el número de circunvoluciones hasta la ausencia total de estas, dejando un encéfalo de superficie lisa en la llamada *lisencefalia* (*agiria*) (fig. 28-5). Se han descrito diversas formas de lisencefalia con distintas causas genéticas. Una de las causas mejor entendidas son las mutaciones del gen que codifica la proteína asociada a los microtúbulos LIS-1, que forma complejos con la dineína e influye en la función del centrosoma en el movimiento nuclear. La lisencefalia también puede producirse por una serie de mutaciones de los genes que codifican enzimas responsables de la glucosilación del α -dístroglicano; cuando este receptor para los componentes de la matriz extracelular no experimenta las modificaciones postraduccionales adecuadas, su estabilidad disminuye.

La *polimicrogiria* se caracteriza por circunvoluciones cerebrales pequeñas, inusualmente numerosas e irregularmente formadas. La sustancia gris está compuesta por cuatro capas (o menos), con atrapamiento de aparente tejido meníngeo en los puntos de fusión que de otro modo constituirían la superficie cortical. La polimicrogiria puede estar inducida por una lesión tisular localizada hacia el final de la migración neuronal, aunque también se reconocen formas genéticamente determinadas que son típicamente bilaterales y simétricas.¹¹

Las *heterotopias neuronales* son un grupo de trastornos de la migración que se asocian frecuentemente a epilepsia.¹² Cursan con acumulaciones de neuronas en localizaciones inapropiadas a lo largo de las vías de migración. Como podría esperarse, pueden encontrarse heterotopias a lo largo de la superficie ventricular, como si las células nunca consiguieran salir de su lugar de nacimiento. Las heterotopias periventriculares pueden estar causadas por mutaciones del gen que codifica la filamina A, una proteína transportadora de actina responsable del ensamblaje de redes complejas de filamentos. Este gen se encuentra en el cromosoma X y el alelo mutante causa letalidad masculina; en las mujeres, el proceso de inactivación de X separa las neuronas con un alelo normal (en la localización correcta) y las que tienen el alelo mutante (en la heterotopia). Otra proteína asociada a los microtúbulos, la doblecortina (DCX), también está codificada por un gen del cromosoma X; las mutaciones de este gen dan lugar

a lisencefalia en varones y a heterotopias en banda subcorticales en mujeres. Estas heterotopias pueden ocasionar nódulos diferenciados de neuronas asentados en la sustancia blanca subcortical o en franjas completas que imitan la corteza supraadyacente.

La *holoprosencefalia* es un espectro de malformaciones caracterizadas por una separación incompleta de los hemisferios cerebrales en la línea media. Las formas graves se manifiestan con anomalías faciales de la línea media, incluyendo ciclopía; las variantes menos graves (arrinencefalia) muestran ausencia de los nervios craneales olfatorios y las estructuras relacionadas. Ahora es posible el diagnóstico intrauterino de las formas graves mediante exploración ecográfica. La holoprosencefalia se asocia a la trisomía 13 y a otros síndromes genéticos.¹³ El erizo Sonic (*hedgehog*) es un miembro de una familia de proteínas segregadas que son sintetizadas por la notocorda y la placa neural durante el desarrollo del sistema nervioso. Las mutaciones que afectan al erizo Sonic o su vía de señal pueden dar lugar a holoprosencefalia.

En la *agenesia del cuerpo calloso*, una malformación relativamente frecuente, existe una ausencia de los haces de sustancia blanca que llevan las proyecciones corticales de un hemisferio al otro (fig. 28-6). Los estudios radiológicos muestran ventrículos laterales deformes (deformidad «en ala de murciélago»); en las secciones coronales integrales del encéfalo pueden demostrarse haces de sustancia blanca orientados anteroposteriormente. La agenesia del cuerpo calloso puede asociarse a retraso mental o puede aparecer en individuos clínicamente normales. Puede presentarse de forma aislada o asociarse a una amplia variedad de malformaciones. Al contrario de lo que sucede en los pacientes a los que se realiza una sección quirúrgica del calloso, que muestran evidencia clínica de desconexión hemisférica, los individuos con esta malformación pueden tener déficits mínimos.

ANOMALÍAS DE LA FOSA POSTERIOR

La *malformación de Dandy-Walker* se caracteriza por una fosa posterior aumentada de tamaño. El vermis cerebeloso está ausente o presente sólo de forma rudimentaria en su porción anterior. En su lugar existe un gran quiste en la línea media que está recubierto por epéndima y es contiguo a las leptomeninges en su superficie externa. Este quiste representa el cuarto ventrículo sin techo, expandido, en



FIGURA 28-6 Agenesia del cuerpo calloso. La vista mediosagital del hemisferio izquierdo muestra la ausencia de cuerpo calloso y circunvolución del cíngulo por encima del tercer ventrículo.



FIGURA 28-7 Malformación de Arnold-Chiari. Sección mediosagital que muestra el contenido de la pequeña fosa posterior, el desplazamiento hacia abajo del vermis cerebeloso y la deformidad del bulbo (las flechas indican el nivel aproximado del agujero magno).

ausencia de un vermis formado normalmente. Frecuentemente se encuentran displasias de los núcleos troncoencefálicos en asociación con la malformación de Dandy-Walker.

La *malformación de Arnold-Chiari* (malformación de Chiari tipo II) consiste en una fosa posterior pequeña, un cerebelo deforme en la línea media con extensión del vermis hacia abajo a través del agujero magno (fig. 28-7) y, casi invariablemente, hidrocefalia y un mielomeningocele lumbar. Otros cambios asociados pueden incluir desplazamiento caudal del bulbo, malformación del techo mesencefálico, estenosis del acueducto, heterotopias cerebrales e hidromielia (v. más adelante). En la *malformación Chiari de tipo I*, las amígdalas cerebelosas situadas a nivel bajo se extienden por el interior del canal raquídeo. En contraste con las consecuencias clínicas significativas de las dos malformaciones previas, esta puede ser una anomalía silente o puede causar síntomas en relación con obstrucción del flujo del LCR y compresión medular; si están presentes, estos síntomas generalmente pueden corregirse mediante intervención neuroquirúrgica.

SIRINGOMIELIA E HIDROMIELIA

Estos son trastornos caracterizados por una expansión multisegmentaria discontinua o confluyente del conducto central de la médula recubierto por epéndima (*hidromielia*) o por la formación de una cavidad en forma de hendidura llena de líquido en la porción interna de la médula (*siringomielia*), que puede extenderse hasta el tronco del encéfalo (*siringobulbia*).

La siringomielia puede asociarse a la malformación de Chiari tipo I; también puede aparecer en asociación con tumores intraespinales o tras una lesión traumática. En general, el aspecto histológico es similar en todos estos trastornos, con destrucción de la sustancia gris y blanca adyacente, rodeada por una densa red de gliosis reactiva. La enfermedad generalmente se hace manifiesta en la segunda o tercera décadas de la vida. Los síntomas y signos distintivos de siringomielia son pérdida aislada de la sensibilidad al dolor y la temperatura en las extremidades superiores debido a la predilección

por la afectación precoz de las fibras comisurales anteriores cruzadas de la médula espinal.

Lesión encefálica perinatal

La *lesión encefálica que se produce en el período perinatal es una causa importante de discapacidad neurológica infantil*. Las lesiones que se producen precozmente durante la gestación pueden destruir el tejido encefálico sin desencadenar los cambios «reactivos» habituales en el parénquima, y puede ser difícil distinguirlas de malformaciones.

El amplio término clínico *parálisis cerebral* se refiere a un déficit motor neurológico no progresivo caracterizado por una combinación de espasticidad, distonía, ataxia/atetosis y paresia atribuibles a agresiones que ocurren durante el período prenatal y perinatal. Los signos y síntomas pueden no ser evidentes al nacimiento y sólo se manifiestan posteriormente, a medida que continúa el desarrollo. Los exámenes *post mortem* de niños con este síndrome han mostrado una gran variedad de hallazgos neuropatológicos, incluyendo lesiones destructivas que son indicio de fenómenos antiguos que pueden haber causado hemorragia e infarto.

En los lactantes prematuros existe un mayor riesgo de *hemorragia intraparenquimatosa* en la matriz germinal, a menudo cerca de la unión entre el tálamo y el núcleo caudado. Las hemorragias pueden permanecer localizadas o extenderse al sistema ventricular y, por tanto, al espacio subaracnoideo, culminando en ocasiones en una hidrocefalia.

Pueden producirse infartos en la sustancia blanca periventricular supratentorial (*leucomalacia periventricular*), especialmente en lactantes prematuros. Esta está formada por placas amarillas calcáreas correspondientes a regiones delimitadas de necrosis y calcificación de la sustancia blanca. Cuando un daño isquémico extenso afecta tanto a la sustancia gris como a la blanca, se desarrollan grandes lesiones quísticas destructivas en los hemisferios; este trastorno se denomina *encefalopatía multiquistica* (fig. 28-8).

En las lesiones isquémicas perinatales de la corteza cerebral, la profundidad de los surcos sufre la peor parte de la lesión y aparecen circunvoluciones adelgazadas y glióticas (*ulegria*). Los ganglios basales y el tálamo también pueden sufrir lesión isquémica, con pérdida

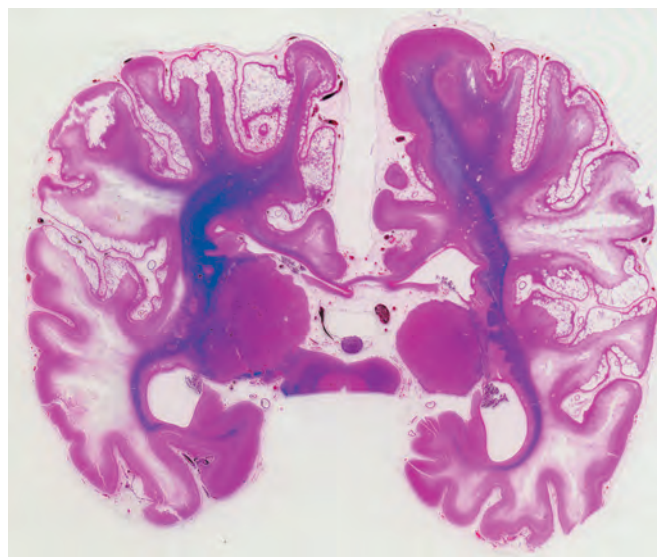


FIGURA 28-8 Leuconcefalopatía multiquistica. Están presentes numerosos espacios quísticos que representan las consecuencias de una lesión isquémica extensa.

neuronal parcheada y gliosis reactiva. Posteriormente, la mielinización aberrante e irregular da lugar a un aspecto marmóreo de los núcleos profundos: *estado marmóreo*. Puesto que las lesiones se encuentran en el caudado, el putamen y el tálamo, la coreoatetosis y los trastornos del movimiento relacionados son secuelas clínicas frecuentes.

Traumatismo

La localización anatómica de la lesión y la capacidad limitada del encéfalo para la reparación funcional son los principales determinantes de las consecuencias del traumatismo del SNC. Una lesión de varios centímetros cúbicos de parénquima cerebral puede ser clínicamente silente (p. ej., en el lóbulo frontal), gravemente discapacitante (en la médula espinal) o mortal (en el tronco del encéfalo).

Las fuerzas físicas asociadas con una lesión craneal pueden dar lugar a *fracturas craneales*, *lesión parenquimatosa* y *lesión vascular*; las tres pueden coexistir. La magnitud y distribución de una lesión encefálica traumática depende de la forma del objeto que causa el traumatismo, de la fuerza del impacto, y de si la cabeza está en movimiento en el momento de la lesión. Un golpe en la cabeza puede ser *penetrante* o *contuso*; puede causar una *lesión abierta* o *cerrada*.

FRACTURAS CRANEALES

Una fractura en la cual el hueso se desplaza al interior de la cavidad craneal una distancia mayor que el grosor del hueso se llama *fractura craneal desplazada*. El grosor de los huesos craneales varía; por ello, su resistencia a la fractura difiere mucho. También, la incidencia relativa de las fracturas entre los huesos craneales se relaciona con el patrón de las caídas. Cuando un individuo se cae mientras camina, como podría ocurrir cuando se baja de una escalera, el lugar del impacto a menudo está en la porción occipital del cráneo; por el contrario, una caída que sigue a una pérdida de conciencia, como podría seguir a un ataque sincopal, frecuentemente da lugar a un impacto frontal. Los síntomas relacionados con los nervios craneales bajos o la región bulbomedular, y la presencia de hematomas orbitarios o mastoideos distantes del punto de impacto, hacen despertar la sospecha de una fractura craneal basal, que típicamente sigue a un impacto en el occipucio o los lados de la cabeza. Puede seguirse de salida de LCR por la nariz o el oído y de infección (meningitis). La energía cinética que causa una fractura se disipa en la sutura fusionada; las fracturas que cruzan las suturas se denominan *dias-tásicas*. Cuando existen puntos múltiples de impacto o se producen golpes repetidos en la cabeza, las líneas de fractura de las lesiones posteriores no atraviesan las líneas de fractura de lesiones previas.

LESIONES PARENQUIMATOSAS

Conmoción

La conmoción es un síndrome clínico de alteración de la conciencia, secundario a una lesión craneal producida típicamente por un cambio en el momento de la cabeza (cuando la cabeza en movimiento es súbitamente detenida por un impacto contra una superficie rígida). El cuadro neurológico característico incluye el inicio instantáneo de una disfunción neurológica transitoria, incluyendo pérdida de conciencia, parada respiratoria transitoria y pérdida de reflejos. Aunque la recuperación neurológica es completa, persiste amnesia del episodio. La patogenia de la alteración súbita de la función neurológica se desconoce; probablemente implica un trastorno en la

regulación del sistema activador reticular del tronco del encéfalo. Los síndromes neuropsiquiátricos posconmoción, típicamente asociados con lesiones repetitivas, son bien conocidos.

Lesión parenquimatosa directa

La *contusión* y la *laceración* son lesiones asociadas con una agresión directa del encéfalo, bien a través de transmisión de la energía cinética al encéfalo y un golpe análogo al que se observa en las partes blandas (contusión) o bien por penetración de un objeto y desgarramiento del tejido (laceración). Como sucede en cualquier otro órgano, un golpe en la superficie del encéfalo transmitido a través del cráneo determina un desplazamiento rápido del tejido, alteración de los conductos vasculares y la consiguiente hemorragia, lesión tisular y edema (fig. 28-9). Las crestas de las circunvoluciones son más susceptibles, ya que es donde la fuerza directa es mayor. Las localizaciones más frecuentes de las contusiones se corresponden con los lugares más frecuentes de impacto directo y con las regiones del encéfalo que están cubiertas por una superficie craneal interna rugosa e irregular, como los lóbulos frontales a lo largo de las crestas orbitarias y los lóbulos temporales. Las contusiones son menos frecuentes en los lóbulos occipitales, el tronco del encéfalo y el cerebelo, a menos que estas localizaciones estén adyacentes a una fractura craneal (*contusiones-fractura*).

Una persona que sufre un golpe en la cabeza puede desarrollar una contusión en el punto de contacto (una lesión *por golpe*) o una contusión en la superficie encefálica diametralmente opuesta a ella (una lesión *por contragolpe*). Como su aspecto macroscópico y microscópico es indistinguible, la diferenciación entre ellas se basa en la identificación forense del punto de impacto y las circunstancias asociadas al incidente. En general, si la cabeza está inmóvil en el momento del traumatismo, sólo se encuentra una lesión por golpe. Si la cabeza está en movimiento, pueden encontrarse lesiones por golpe y por contragolpe. Mientras que la lesión por golpe está causada por el contacto entre el encéfalo y el cráneo en el lugar del impacto, se piensa que la contusión por contragolpe se desarrolla cuando el encéfalo golpea la superficie interna opuesta del cráneo después de una desaceleración súbita.

Los impactos súbitos que dan lugar a una hiperextensión posterior o lateral violenta del cuello (como ocurre cuando un peatón es golpeado desde atrás por un vehículo) pueden separar la protuberancia del bulbo o el bulbo de la médula cervical, causando la muerte instantánea.

Morfología. Cuando se observan en una sección transversal, las contusiones tienen forma de cuña, con la base ancha situada a lo largo de la superficie, profunda al punto de impacto (v. fig. 28-9B). El aspecto histológico de las contusiones es independiente del tipo de traumatismo. En los estadios más precoces existe edema y hemorragia, que a menudo es pericapilar. Durante las siguientes horas, la extravasación de sangre se extiende por todo el tejido afectado, a través de toda la corteza cerebral, y alcanza la sustancia blanca y el espacio subaracnoideo. La evidencia morfológica de lesión neuronal (pícnosis del núcleo, eosinofilia del citoplasma y desintegración de la célula) tarda alrededor de 24 h en aparecer, aunque los déficits funcionales pueden aparecer antes. La tumefacción axonal se desarrolla en la vecindad de las neuronas dañadas o a grandes distancias. La respuesta inflamatoria del tejido lesionado sigue evolución habitual, con la aparición de neutrófilos seguidos por macrófagos. Las lesiones traumáticas antiguas en la superficie del encéfalo

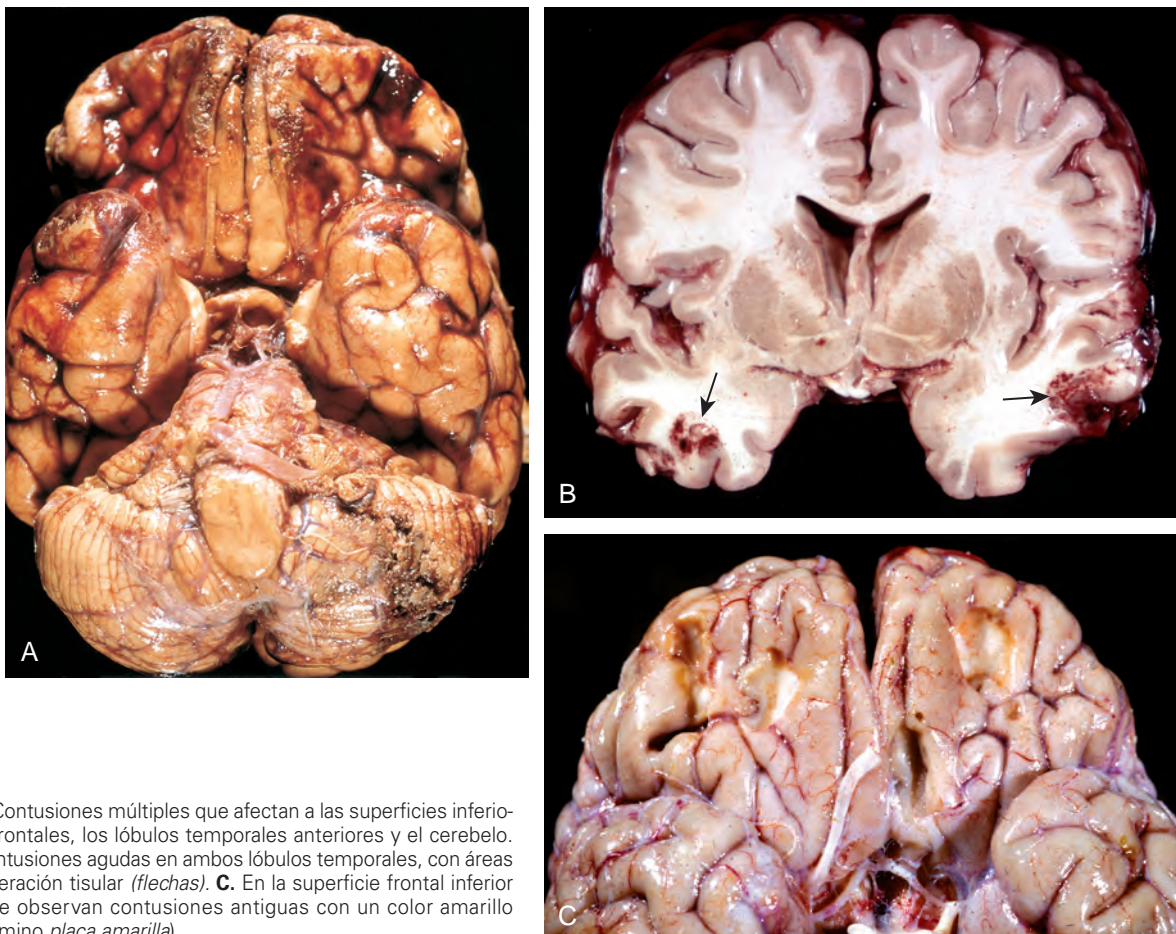


FIGURA 28-9 **A.** Contusiones múltiples que afectan a las superficies inferiores de los lóbulos frontales, los lóbulos temporales anteriores y el cerebelo. **B.** Se reconocen contusiones agudas en ambos lóbulos temporales, con áreas de hemorragia y alteración tisular (*flechas*). **C.** En la superficie frontal inferior de este encéfalo se observan contusiones antiguas con un color amarillo (asociado con el término *placa amarilla*).

tienen un aspecto macroscópico característico. Están deprimidas, retraídas, con parches marrones amarillentos que afectan a las crestas de las circunvoluciones más frecuentemente localizados en los lugares de lesiones por contragolpe (corteza frontal inferior, polos temporales y occipitales). A estas lesiones se les aplica el término **placa amarilla** (v. fig. 28-9C); pueden convertirse en focos epilépticos. Las regiones hemorrágicas más extensas en relación con los traumatismos encefálicos dan lugar a lesiones cavitadas más grandes, que pueden asemejarse a infartos antiguos. En la localización de contusiones antiguas predominan la gliosis y los macrófagos residuales cargados de hemosiderina.

Lesión axonal difusa

Aunque es la más frecuentemente afectada, la superficie del encéfalo no es la única región dañada en la lesión traumática. También pueden afectarse las regiones de sustancia blanca profunda (el cuerpo calloso, las áreas paraventriculares y del hipocampo en el compartimento supratentorial), los pedúnculos cerebrales, el brazo del colículo superior y la formación reticular profunda del tronco del encéfalo. Los hallazgos microscópicos incluyen tumefacción axonal, indicativa de *lesión axonal difusa*, y lesiones hemorrágicas focales. La aceleración angular sola, en ausencia de impacto, puede causar lesión axonal difusa y hemorragia. Se cree que hasta un 50% de los individuos que sufren un coma poco después de un traumatismo, incluso sin contusiones cerebrales,

padecen una lesión axonal difusa. Se piensa que las fuerzas mecánicas asociadas al traumatismo dañan la integridad del axón en el nódulo de Ranvier, con las consiguientes alteraciones del flujo axoplásmico.

Morfología. La lesión axonal difusa se caracteriza por una tumefacción axonal extensa, pero a menudo asimétrica, que aparece en las primeras horas tras la lesión y puede persistir mucho tiempo más. Esta se demuestra mejor con técnicas de impregnación argéntica o con tinciones de inmunoperoxidasa para las proteínas de transporte axonal, incluyendo proteína precursora de amiloide y α -sinucleína. Posteriormente, existe un aumento del número de microglía en las áreas relacionadas de la corteza cerebral y, posteriormente, degeneración de los tractos de fibras afectados.

LESIÓN VASCULAR TRAUMÁTICA

La lesión vascular es un componente frecuente del traumatismo del SNC. Se relaciona con un traumatismo directo y alteración de la pared vascular, y provoca una hemorragia. Dependiendo de la posición anatómica del vaso alterado, la hemorragia puede aparecer en el compartimento *epidural*, *subdural*, *subaracnoideo* e *intraparenquimatoso*, en ocasiones en combinación (fig. 28-10). Las hemorragias subaracnoideas e intraparenquimatosas aparecen más a menudo

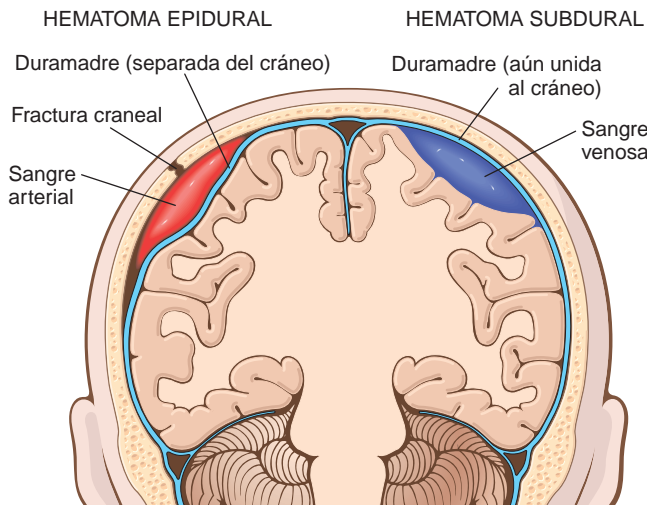


FIGURA 28-10 Hematoma epidural (*izquierda*) en que la rotura de una arteria meníngea, generalmente asociada con una fractura craneal, conduce a la acumulación de sangre arterial entre la duramadre y el cráneo. En un hematoma subdural (*derecha*), el daño de las venas puente entre el encéfalo y el seno sagital superior condiciona una acumulación de sangre entre la duramadre y la aracnoides.

concomitantemente en el seno de un traumatismo encefálico, que también da lugar a contusiones y laceraciones superficiales. Un desgarramiento traumático de la arteria carótida cuando atraviesa el seno carotídeo puede condicionar la formación de una fístula arteriovenosa.

Hematoma epidural

Normalmente, la duramadre está fusionada con el periostio de la superficie interna del cráneo. Las arterias durales, de forma más importante la arteria meníngea media, son vulnerables a la lesión, particularmente con las fracturas craneales temporales en las que las líneas de fractura cruzan el trayecto del vaso. En los niños, cuyo cráneo es deformable, puede producirse un desplazamiento transitorio de los huesos del cráneo que condiciona la laceración de un vaso en ausencia de fractura craneal.

Una vez que se ha desgarrado un vaso, la extravasación de sangre por la presión arterial puede hacer que la duramadre se separe de la superficie interna del cráneo (fig. 28-11). El hematoma en expansión tiene un contorno interno liso que comprime la superficie encefálica. Cuando la sangre se acumula lentamente, los pacientes pueden estar lúcidos durante varias horas antes del inicio de los signos neurológicos. Un hematoma epidural puede expandirse rápidamente y es una urgencia neuroquirúrgica que requiere un drenaje inmediato.

Hematoma subdural

El espacio subdural se encuentra entre la superficie interna de la duramadre y la capa aracnoidea externa de las leptomeninges. Las *venas puente* viajan desde las convexidades de los hemisferios cerebrales a través del espacio subaracnoideo y el espacio subdural para vaciarse en el seno sagital superior. Con otros senos duros existen relaciones anatómicas similares. Estos vasos son particularmente propensos a desgarrarse a lo largo de su trayecto a través del espacio subdural y son el origen de la hemorragia en la mayoría de los casos de hematoma subdural. Se piensa que el encéfalo, que flota bañado

libremente en el LCR, puede moverse dentro del cráneo, pero los senos venosos están fijos. El desplazamiento del encéfalo que ocurre en el traumatismo puede desgarrar las venas en el punto donde penetran en la duramadre. En individuos ancianos con atrofia cerebral, las venas puente están estiradas y el encéfalo tiene un espacio adicional para moverse, de ahí el aumento de frecuencia de hematomas subdurales en estos pacientes, incluso después de traumatismos craneales menores. Los lactantes también son particularmente susceptibles a los hematomas subdurales, porque sus venas puente tienen paredes finas.

Morfología. En el examen macroscópico, el **hematoma subdural agudo** aparece como una acumulación de sangre recién coagulada a lo largo de la superficie encefálica, sin extensión a las profundidades de los surcos (fig. 28-12). El encéfalo subyacente está aplanado y el espacio subaracnoideo a menudo está limpio. Típicamente, la hemorragia venosa es autolimitada; con el tiempo se observa la descomposición y organización del hematoma. Esto generalmente ocurre con la siguiente secuencia:

- Lisis del coágulo (aproximadamente 1 semana)
- Crecimiento de fibroblastos desde la superficie dural hasta el hematoma (2 semanas)
- Desarrollo precoz de tejido conjuntivo hialinizado (1 a 3 meses)

Típicamente, el hematoma organizado está firmemente unido por tejido fibroso sólo a la superficie interna de la duramadre y no está adherido a la aracnoides lisa subyacente, que no contribuye a su formación. La lesión puede retraerse finalmente a medida que madura el tejido de granulación, hasta que existe sólo una fina capa de tejido conjuntivo reactivo («membranas subdurales»). Un hallazgo frecuente en los hematomas subdurales, sin embargo, es la aparición de múltiples episodios repetidos de hemorragia (**hematomas subdurales crónicos**), supuestamente a partir de los vasos de

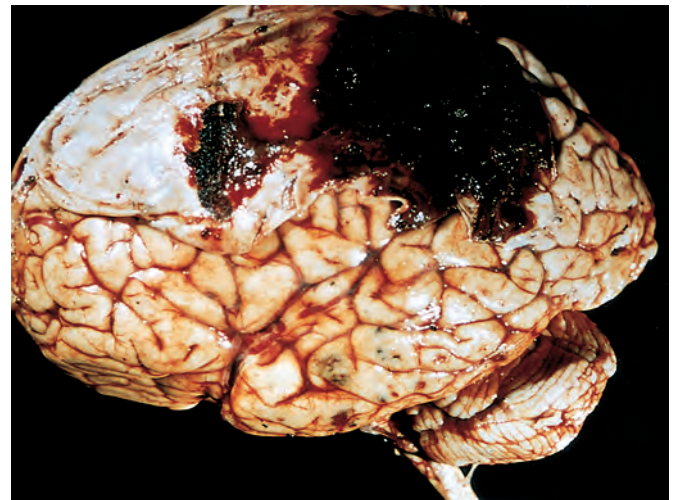


FIGURA 28-11 Hematoma epidural que cubre una porción de la duramadre. También se observan múltiples contusiones pequeñas en el lóbulo temporal. (Por cortesía del Dr. Raymond D. Adams, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.)



FIGURA 28-12 A. Gran hematoma subdural en organización unido a la duramadre. B. Sección coronal del encéfalo que muestra la compresión del hemisferio subyacente al hematoma subdural que se muestra en A.

pared fina del tejido de granulación. El riesgo de hemorragia repetida es mayor en los primeros meses después de la hemorragia inicial.

Características clínicas. Los hematomas subdurales se manifiestan más a menudo en las primeras 48 h tras la lesión. Son más frecuentes sobre las caras laterales de los hemisferios cerebrales y son bilaterales aproximadamente en el 10% de los casos. Los signos neurológicos frecuentemente observados son atribuibles a la presión ejercida sobre el encéfalo adyacente. Pueden existir signos focales, pero a menudo las manifestaciones clínicas no son localizadoras e incluyen cefalea y confusión. Es típico el deterioro neurológico lentamente progresivo, pero puede ocurrir una descompensación aguda. El tratamiento de los hematomas subdurales consiste en extraer la sangre y el tejido en organización asociado.

SECUELAS DEL TRAUMATISMO CEREBRAL

Existen múltiples síndromes neurológicos que pueden ponerse de manifiesto meses o años después de un traumatismo encefálico de cualquier causa. Estos han ganado atención creciente en el contexto de la medicina legal y los pleitos relacionados con temas de compensación para la mano de obra civil y los servicios militares. La *hidrocefalia postraumática* se debe en gran medida a una obstrucción de la reabsorción del LCR por hemorragia en los espacios subarac-

noideos. La *demencia postraumática* y el *síndrome del grogui* (demencia pugilística) siguen a un traumatismo craneal repetido durante un período de tiempo prolongado; los hallazgos neuropatológicos incluyen hidrocefalia, adelgazamiento del cuerpo caloso, lesión axonal difusa, ovillos neurofibrilares (principalmente en las áreas temporales mediales) y placas β (A β) amiloide-positivas difusas (v. «Enfermedad de Alzheimer»). Otras secuelas importantes del traumatismo encefálico incluyen epilepsia postraumática, tumores (meningioma), enfermedades infecciosas y trastornos psiquiátricos.³

TRAUMATISMO DE LA MÉDULA ESPINAL

La médula espinal, normalmente protegida en el canal raquídeo óseo, es vulnerable al traumatismo de su recubrimiento esquelético. La mayoría de las lesiones que dañan la médula se asocian a un desplazamiento de la columna vertebral, bien rápido y transitorio, bien persistente. El nivel de la lesión medular determina la extensión de las manifestaciones neurológicas: las lesiones que afectan a las vértebras torácicas o por debajo de ellas pueden ocasionar una paraplejía; las lesiones cervicales provocan una cuadriplejía; las que están por encima de C4 pueden, además, asociarse a un compromiso respiratorio por parálisis del diafragma. El daño segmentario de los tractos descendentes y ascendentes de la sustancia blanca aísla la médula espinal distal de sus conexiones corticales con el cerebro y el tronco del encéfalo; esta interrupción, más que el daño segmentario de la sustancia gris que puede ocurrir a nivel del impacto, es la causa principal de los déficits neurológicos.

Morfología. Los cambios histológicos de la lesión traumática de la médula espinal son similares a los que se encuentran en otras localizaciones del SNC. A nivel de la lesión, la fase aguda se asocia a hemorragia, necrosis y tumefacción axonal en la sustancia blanca circundante. La lesión se estrecha por encima y por debajo del nivel de la agresión. Con el tiempo, la lesión necrótica central se vuelve quística y gliótica; las secciones medulares por encima y por debajo de la lesión muestran degeneración walleriana secundaria ascendente y descendente, respectivamente, que compromete los tractos largos de sustancia blanca afectados en el lugar del traumatismo.

Enfermedades cerebrovasculares

La enfermedad cerebrovascular es la tercera causa de muerte (después de la cardiopatía y el cáncer) en EE. UU.; también es el trastorno neurológico más prevalente en términos tanto de morbilidad como de mortalidad. Las enfermedades cerebrovasculares incluyen las tres principales categorías esperadas, trombosis, embolia y hemorragia, y el tratamiento del paciente difiere entre los distintos grupos. «Ictus» es la designación clínica que se aplica a todos estos trastornos, particularmente cuando los síntomas comienzan de forma aguda. Desde el punto de vista de la fisiopatología y la anatomía patológica, es conveniente considerar la enfermedad cerebrovascular como dos procesos:

- Hipoxia, isquemia e infarto resultantes de la afectación del aporte sanguíneo y la oxigenación del tejido del SNC
- Hemorragia resultante de la rotura de vasos del SNC

Los trastornos cerebrovasculares más frecuentes son isquemia global, embolia, hemorragia intraparenquimatosa hipertensiva y rotura de aneurisma.

HIPOXIA, ISQUEMIA E INFARTO

El encéfalo requiere un aporte constante de glucosa y oxígeno que son liberados por la sangre. Aunque el encéfalo supone sólo un 1-2% del peso corporal, recibe un 15% del gasto cardíaco en reposo y representa un 20% de del consumo total corporal de oxígeno. El flujo sanguíneo cerebral se mantiene relativamente constante dentro de unos límites amplios de presión arterial y de presión intracraneal debido a la autorregulación de la resistencia vascular. El encéfalo es un tejido muy aeróbico, en el cual el oxígeno es más limitante que los sustratos metabólicos. El encéfalo puede privarse de oxígeno por varios mecanismos: *hipoxia* causada por una baja presión parcial de oxígeno (PO_2), deterioro de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre o inhibición de la utilización del oxígeno en el tejido; o *isquemia*, bien transitoria o bien permanente, después de la interrupción del flujo circulatorio normal. El cese del flujo sanguíneo puede deberse a una reducción de la presión de perfusión (como en la hipotensión), a la obstrucción de un vaso pequeño o grande, o a ambos.

Cuando se reduce el flujo sanguíneo de una porción del encéfalo, la supervivencia del tejido de riesgo depende de la presencia de circulación colateral, la duración de la isquemia y la magnitud y rapidez de reducción del flujo. Estos factores determinan, a su vez, la localización anatómica precisa y el tamaño de la lesión, y, consecuentemente, el déficit clínico. Se reconocen dos tipos principales de lesión isquémica aguda:

- La *isquemia cerebral global* (encefalopatía isquémica/hipóxica) ocurre cuando existe una reducción generalizada de la perfusión cerebral, como en la parada cardíaca, el shock y la hipotensión grave.
- La *isquemia cerebral focal* sigue a una reducción o cese del flujo sanguíneo en un área localizada del encéfalo debido a enfermedad de un gran vaso (como una oclusión arterial embólica o trombótica, a menudo en el seno de aterosclerosis) o a enfermedad de pequeños vasos (como en la vasculitis o la oclusión secundaria a lesiones arterioescleróticas que se observa en la hipertensión).

Los cambios bioquímicos generales acompañantes de la isquemia celular se tratan en el capítulo 1. Aquí describimos varias respuestas especiales a la isquemia en el SNC.¹⁴⁻¹⁶ La depleción metabólica de energía asociada con la isquemia puede dar lugar a una liberación inadecuada de neurotransmisores aminoacídicos excitatorios, como el glutamato, iniciando el daño celular al permitir una entrada excesiva de iones calcio a través de los receptores de glutamato de tipo NMDA. Este incremento de los iones calcio celulares puede, a su vez, desencadenar una gran variedad de procesos, incluyendo la activación inadecuada de cascadas de señal, generación de radicales libres y lesión mitocondrial. Como se ha dicho, todo esto, en conjunto, conduce a la muerte celular, en su mayor parte a través de necrosis. En la región de transición entre el tejido necrótico y el encéfalo normal existe un área de tejido «de riesgo» que se denomina penumbra. Esta región puede rescatarse de la lesión en muchos modelos animales con diversas intervenciones antiapoptóticas, lo que implica que también pueden sufrir daños por apoptosis.

Hipotensión, hipoperfusión y estados de bajo flujo (isquemia cerebral global)

El resultado clínico de un episodio hipotensivo grave que produce una *isquemia cerebral global* (*encefalopatía hipóxica-isquémica difusa*) varía según la gravedad de la agresión. En los casos leves, puede existir sólo un estado confusional postisquémico transitorio, seguido de una recuperación completa sin daño tisular irreversible. Sin embargo, en algunos individuos que sufren agresiones isquémicas globales leves o transitorias puede aparecer un daño irreversible del tejido del SNC. Entre las células del SNC existe una jerarquía en la sensibilidad: las neuronas son las más sensibles, aunque las células gliales (oligodendrocitos y astrocitos) también son vulnerables. También existe variabilidad en la susceptibilidad de las poblaciones de neuronas en las diferentes regiones del SNC (*vulnerabilidad selectiva*), basada en parte en las diferencias en el flujo sanguíneo cerebral regional y los requerimientos metabólicos celulares. Con la isquemia cerebral global grave se produce muerte neuronal extensa, independientemente de la vulnerabilidad regional. Los pacientes que sobreviven a esta lesión a menudo permanecen en un estado vegetativo persistente. Otros pacientes cumplen los criterios clínicos actuales de «muerte encefálica», incluyendo evidencia de lesión cortical difusa irreversible (electroencefalograma isoelectrico o «plano») y de daño del tronco del encéfalo, como ausencia de reflejos e impulso respiratorio, y ausencia de perfusión cerebral. Cuando los individuos con esta forma generalizada de lesión se mantienen con ventilación mecánica, el encéfalo sufre gradualmente un proceso autolítico, el llamado «encéfalo del respirador».

Los *infartos de la zona frontera* («*divisoria*») aparecen en las regiones del encéfalo o la médula espinal que se sitúan en los tramos más distales de la irrigación arterial, las zonas fronterizas entre territorios arteriales. En los hemisferios cerebrales, la zona de frontera entre la distribución de la arteria cerebral anterior y media es la de mayor riesgo. El daño de esta región produce una banda de necrosis en forma de hoz sobre la convexidad cerebral unos pocos centímetros lateral a la cisura interhemisférica. Los infartos de la zona frontera generalmente se observan después de episodios hipotensivos.

Morfología. Cuando sufre una isquemia global, el encéfalo está edematoso, las circunvoluciones ensanchadas y los surcos estrechados. La superficie de corte muestra una mala delimitación entre la sustancia gris y blanca. Los cambios microscópicos de lesión isquémica irreversible (infarto) se agrupan en tres categorías. Los **cambios precoces**, que ocurren 12 a 24 h después de la lesión, incluyen cambios neuronales agudos (neuronas rojas; figs. 28-13A y 28-13B) caracterizados primero por microvacuolización, después por eosinofilia del citoplasma neuronal y más tarde por picnosis y cariorrexis nuclear. Algo más tarde aparecen cambios agudos similares en los astrocitos y la oligodendroglia. Las células piramidales de CA1 del hipocampo (sector de Sommer), las células de Purkinje del cerebelo y las neuronas piramidales corticales son las más susceptibles a la isquemia global de corta duración. Después de la lesión aguda, la reacción al daño tisular comienza con la infiltración por neutrófilos (fig. 28-13C). Los **cambios subagudos**, que ocurren entre las 24 h y las 2 semanas, incluyen necrosis del tejido, llegada de macrófagos, proliferación vascular y gliosis reactiva (fig. 28-13D).

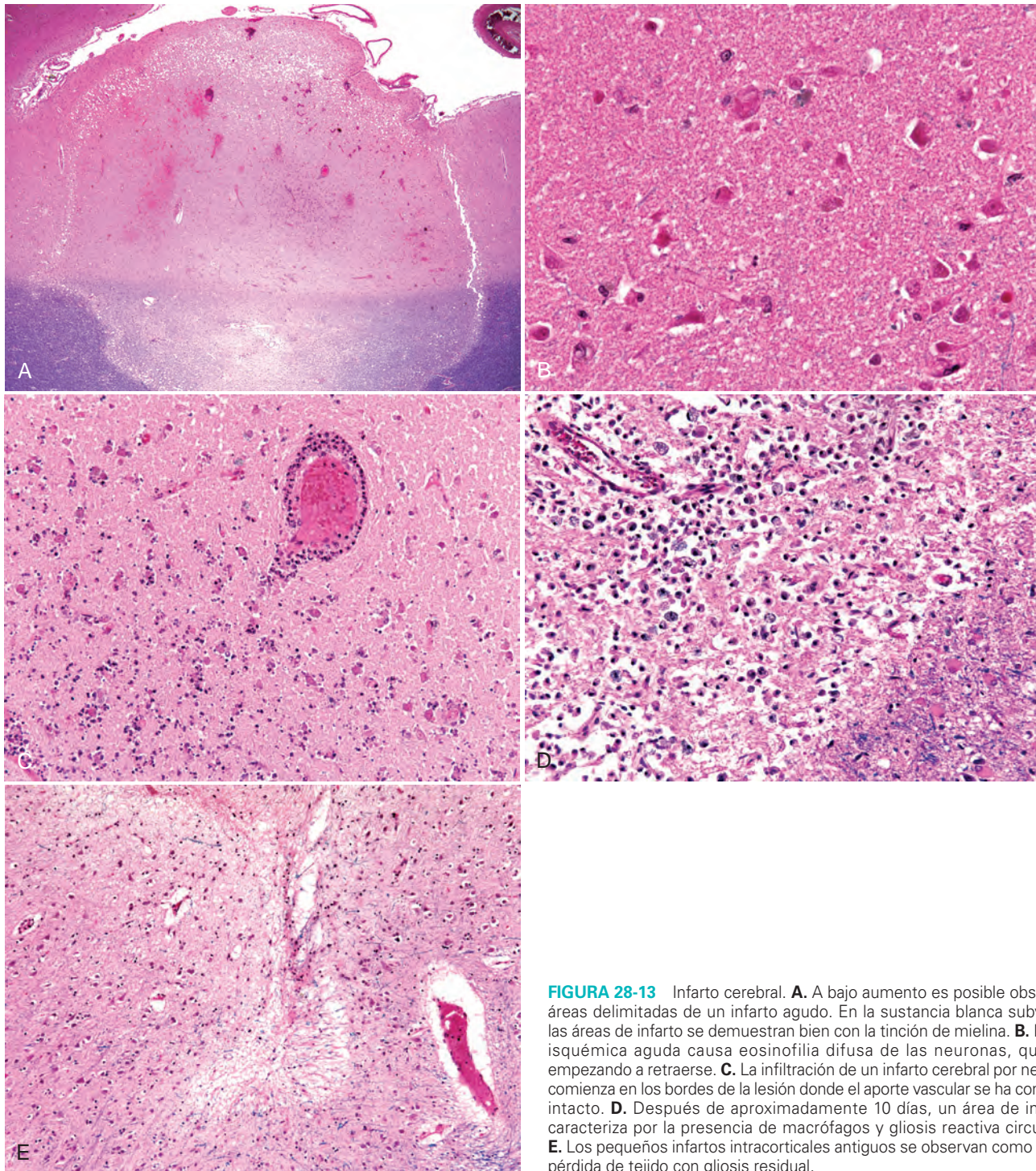


FIGURA 28-13 Infarto cerebral. **A.** A bajo aumento es posible observar las áreas delimitadas de un infarto agudo. En la sustancia blanca subyacente, las áreas de infarto se demuestran bien con la tinción de mielina. **B.** La lesión isquémica aguda causa eosinofilia difusa de las neuronas, que están empezando a retraerse. **C.** La infiltración de un infarto cerebral por neutrófilos comienza en los bordes de la lesión donde el aporte vascular se ha conservado intacto. **D.** Después de aproximadamente 10 días, un área de infarto se caracteriza por la presencia de macrófagos y gliosis reactiva circundante. **E.** Los pequeños infartos intracorticales antiguos se observan como áreas de pérdida de tejido con gliosis residual.

La **reparación**, que es sólida aproximadamente después de 2 semanas, se caracteriza por la eliminación final de todo el tejido necrótico, pérdida de la estructura normalmente organizada del SNC y gliosis (fig. 28-13E). En la corteza cerebral, la pérdida neuronal y la gliosis producen una destrucción desigual de la neocorteza, con preservación de algunas capas y afectación de otras, un patrón denominado **necrosisseudolaminar**.

Infarto por obstrucción de la irrigación local (isquemia cerebral focal)

La oclusión arterial cerebral puede causar una isquemia focal y, si es mantenida, un infarto de una región específica en el territorio de distribución del vaso comprometido. El tamaño, la localización y la forma del infarto y la extensión del tejido dañado resultantes están determinados por los factores modificadores mencionados previamente, entre los cuales destaca por su importancia el grado de adecuación del flujo colateral. El principal origen del flujo

colateral es el polígono de Willis (complementado por la vía de la carótida externa-oftálmica). Se dispone de un refuerzo parcial e inconstante sobre la superficie del encéfalo para las ramas distales de las arterias cerebrales anterior, media y posterior a través de anastomosis corticales-leptomeningeas. En cambio, existe poco o ningún flujo colateral para los vasos penetrantes profundos que irrigan estructuras como el tálamo, los ganglios basales y la sustancia blanca profunda.

La enfermedad vascular oclusiva de gravedad suficiente para causar un infarto cerebral puede deberse a *trombosis in situ*, *embolización* desde un origen distante o varias formas de vasculitis; la patología básica de estos trastornos se trata en los capítulos 4 y 11.

La mayoría de las oclusiones trombóticas se deben a *aterosclerosis*. Las localizaciones más frecuentes de trombosis primaria causante de infarto cerebral son la bifurcación carotídea, el origen de la arteria cerebral media y los dos extremos de la arteria basilar. La evolución de la estenosis arterial varía desde estrechamiento progresivo de la luz y trombosis, que puede acompañarse de extensión anterógrada, hasta fragmentación y embolización distal. Otro aspecto importante de la enfermedad cerebrovascular oclusiva es su frecuente asociación a enfermedades sistémicas, como hipertensión y diabetes.

La *embolia* cerebral se origina a diversos niveles. Los trombos murales cardíacos son algunas de las fuentes más frecuentes; el infarto de miocardio, la enfermedad valvular y la fibrilación auricular son factores predisponentes importantes. Les siguen en importancia los tromboembolismos originados en arterias, más a menudo sobre placas ateromatosas de las arterias carótidas. Otras fuentes de émbolos incluyen los émbolos paradójicos, particularmente en niños con anomalías cardíacas; los émbolos asociados a cirugía cardíaca; y los émbolos de otros materiales (tumores, grasa o aire). El territorio de distribución de la arteria cerebral media, la extensión directa de la arteria carótida interna, es el más frecuentemente afectado por el infarto embólico; la incidencia es aproximadamente igual en los dos hemisferios. Los émbolos tienden a alojarse donde se ramifican los vasos sanguíneos o en áreas de estenosis luminal preexistente. Después de una fractura puede producirse una «embolización en ducha», como en el embolismo graso; los individuos afectados manifiestan una disfunción cerebral generalizada con trastornos de la función cortical superior y la conciencia, a menudo sin signos localizadores. Las lesiones hemorrágicas extensas que afectan a la sustancia blanca son características de embolización de médula ósea después de traumatismo (fig. 28-14).

Diversos procesos inflamatorios que afectan a los vasos sanguíneos también pueden ocasionar estrechamiento luminal e infartos cerebrales. Mientras que la *vasculitis infecciosa* de pequeños y grandes vasos se relacionaba antes sobre todo con sífilis y tuberculosis, ahora es más frecuente en el seno de la inmunodepresión e infección oportunista (como aspergilosis o encefalitis por CMV). La *poliarteritis nudosa* y otras vasculitis no infecciosas pueden afectar a los vasos cerebrales y causar infartos únicos o múltiples en todo el encéfalo. La *angeítis primaria del SNC* es un trastorno inflamatorio que afecta a múltiples vasos parenquimatosos y subaracnoideos de pequeño y mediano tamaño y se caracteriza por inflamación crónica, células gigantes multinucleadas y destrucción de la pared vascular. Pueden encontrarse granulomas en asociación con las células gigantes, lo que justifica el nombre alternativo de *angeítis granulomatosa del sistema nervioso*. Los individuos afectados presentan un cuadro clínico encefalopático difuso o multifocal, a menudo con disfunción cognitiva; los pacientes mejoran con tratamiento esteroideo e inmunodepresor. Otros trastornos que pueden causar trombosis e infarto (y hemorragia intracraneal) incluyen estados de hipercoagulabilidad,

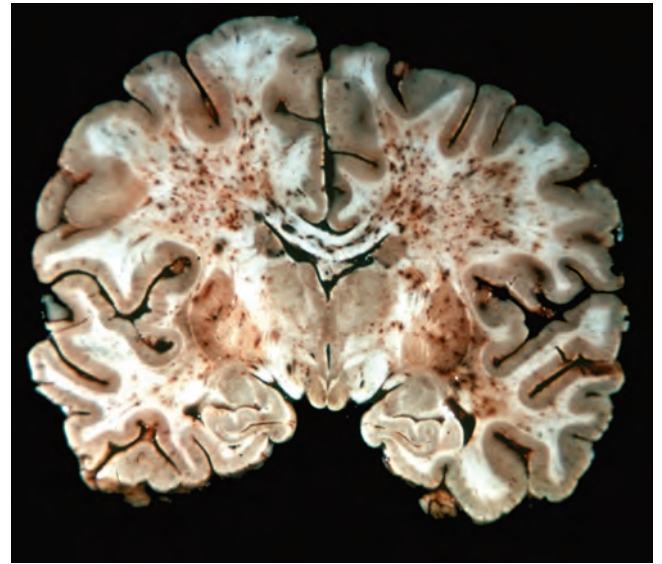


FIGURA 28-14 Las hemorragias diseminadas en la sustancia blanca son características de la embolización de médula ósea.

aneurisma disecante de las arterias extracraneales del cuello que irrigan el encéfalo, y abuso de drogas (anfetaminas, heroína, cocaína).

Los infartos se subdividen en dos amplios grupos basándose en la presencia de hemorragia. El *infarto hemorrágico* (rojo), caracterizado por múltiples hemorragias petequiales, en ocasiones confluentes, se asocia típicamente a fenómenos embólicos (fig. 28-15A). Se supone que la hemorragia es secundaria a la reperusión de los vasos y el tejido dañados, bien a través de las colaterales o bien directamente tras la disolución del material oclusivo intravascular. Por el contrario, los *infartos no hemorrágicos* (pálidos, blandos, anémicos) generalmente se asocian a trombosis (fig. 28-15B). El tratamiento clínico de los pacientes con estos dos tipos de infartos difiere mucho, ya que los trombolíticos pueden utilizarse en casos de trombosis, pero están contraindicados en los infartos hemorrágicos. El tratamiento trombolítico es beneficioso sólo durante una estrecha ventana temporal después del inicio de los síntomas; por ello, es esencial una rápida atención médica.

Morfología. El aspecto macroscópico de un **infarto no hemorrágico** varía con el tiempo tras la pérdida de irrigación. Durante las primeras 6 h de la lesión irreversible pueden observarse pocos cambios. Hacia las 48 h el tejido se vuelve pálido, blando y edematoso, y la unión corticosubcortical se hace indistinguible. Entre los 2 y 10 días, el cerebro se vuelve gelatinoso y friable, y el límite previamente mal definido entre el tejido normal y anómalo se hace más diferenciado a medida que se resuelve el edema en el tejido adyacente que ha sobrevivido. Entre 10 días y 3 semanas, el tejido sufre una necrosis por licuefacción, dejando finalmente una cavidad llena de líquido recubierta por tejido gris oscuro que se expande gradualmente a medida que se elimina el tejido muerto (fig. 28-16).

En el examen microscópico, la reacción tisular se desarrolla con la siguiente secuencia: *después de las primeras 12 h*

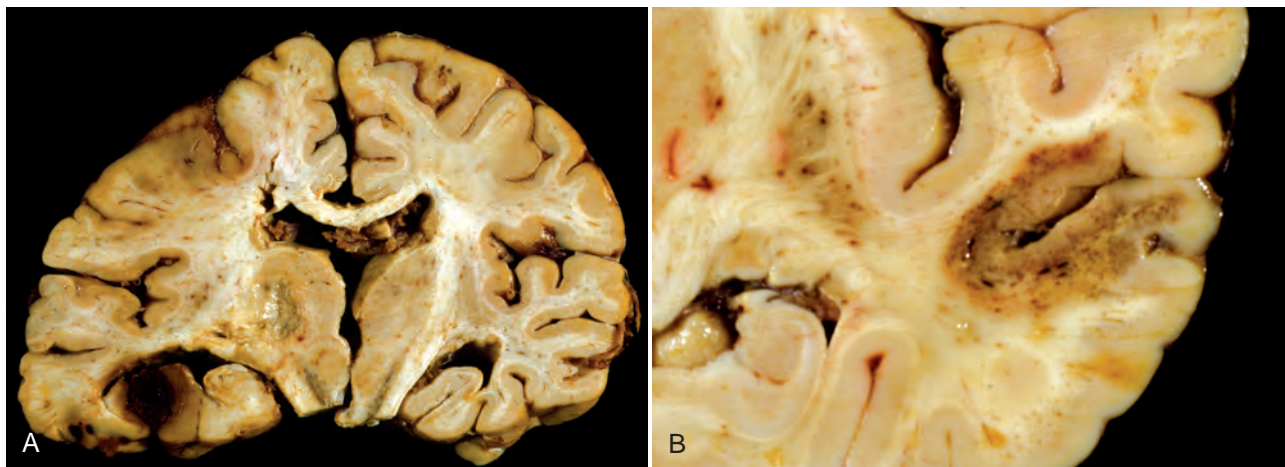


FIGURA 28-15 **A.** En el lado izquierdo de este encéfalo está presente un infarto hemorrágico en el lóbulo temporal inferior. **B.** En el lóbulo temporal está presente un infarto blando con hemorragias puntiformes, congruente con lesión por isquemia-reperusión.

predominan los cambios neuronales isquémicos (neuronas rojas; véase anteriormente) y el edema citotóxico y vasogénico. Existe una pérdida de las características de tinción habituales de las estructuras de la sustancia blanca y gris. Las células endoteliales y gliales, principalmente los astrocitos, presentan tumefacción y las fibras mielinizadas comienzan a desintegrarse. *Hasta las 48 h* aumenta progresivamente la emigración de neutrófilos y después se reduce. Las células fagocitarias derivadas de los monocitos circulantes y de la microglía activada son evidentes a las 48 h y se

convierten en el tipo celular predominante en las siguientes 2 a 3 semanas. Los macrófagos se llenan de los productos de degradación de la mielina o la sangre y pueden persistir en la lesión durante meses a años. A medida que continúa el proceso de licuefacción y fagocitosis, los astrocitos aumentan progresivamente de tamaño en los bordes de la lesión, se dividen y desarrollan una red prominente de extensiones citoplasmáticas. Los astrocitos reactivos pueden observarse tan sólo 1 semana después de la lesión.

Después de varios meses, la respuesta astrocitaria se desvanece, dejando una red densa de fibras gliales mezcladas con nuevos capilares y algo de tejido conjuntivo perivascular. En la corteza cerebral, la cavidad está separada de las meninges y el espacio subaracnoideo por una capa de tejido gliótico derivado de la capa molecular de la corteza. La piamadre y la aracnoides no están afectadas y no contribuyen al proceso de cicatrización. Los infartos sufren estas fases reactivas y reparativas desde los bordes hacia el centro; por ello, las diferentes áreas de una lesión pueden parecer diferentes, particularmente durante los estadios precoces, revelando la progresión natural de la respuesta.

El cuadro microscópico y la evolución del **infarto hemorrágico** son paralelos a los del infarto isquémico, con el añadido de extravasación y reabsorción de sangre. En los individuos que reciben tratamiento anticoagulante, los infartos hemorrágicos pueden asociarse a hematomas intracerebrales extensos. Los infartos venosos a menudo son hemorrágicos y pueden aparecer tras oclusión trombótica del seno sagital superior u otros senos o por oclusión de las venas cerebrales profundas. Los carcinomas, las infecciones localizadas y otros trastornos que determinan estados de hipercoagulabilidad incrementan el riesgo de trombosis venosa.

El **infarto de la médula espinal** puede observarse en el seno de hipoperfusión o como consecuencia de la interrupción de las tributarias aferentes derivadas de la aorta. La oclusión de la arteria espinal anterior es más rara y puede ocurrir como resultado de embolismo o vasculitis.

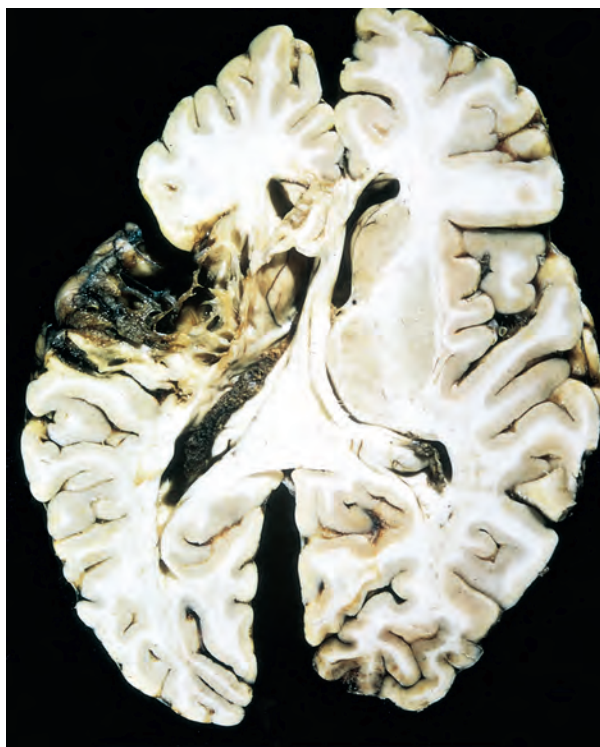


FIGURA 28-16 Infarto quístico antiguo que muestra destrucción de la corteza con cavitación.

Características clínicas. Los déficits asociados a infarto están determinados por la región encefálica afectada más que por el proceso patológico subyacente. Los síntomas neurológicos relacionados con el área de lesión a menudo se desarrollan rápidamente, en minutos, y pueden continuar desarrollándose durante horas. Puede existir una mejoría en la gravedad de los síntomas asociada a la inversión de la lesión en la zona de penumbra isquémica y a la resolución del edema local asociado. En general, a menudo existe cierto grado de mejoría lenta durante un período de meses. Dado que los ictus frecuentemente se asocian a aterosclerosis, muchos de los factores genéticos y relacionados con el estilo de vida son los mismos que para la enfermedad aterosclerótica.

ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR HIPERTENSIVA

Los efectos más importantes de la hipertensión sobre el encéfalo incluyen los infartos lacunares, las hemorragias en hendidura y la encefalopatía hipertensiva, así como la hemorragia intracerebral hipertensiva masiva. Es probable que la incidencia de estos trastornos disminuya con el aumento de la detección selectiva de la hipertensión y el control agresivo de la presión arterial.

Infartos lacunares

La hipertensión afecta las arterias y arteriolas penetrantes profundas que irrigan los ganglios basales y la sustancia blanca hemisférica, así como el tronco del encéfalo. Estos vasos cerebrales desarrollan *esclerosis arteriolar* y pueden llegar a ocluirse; los cambios estructurales son similares a los descritos en los vasos sistémicos de individuos con hipertensión (v. capítulo 11). Una consecuencia clínica y patológica importante de las lesiones arteriales en el SNC es el desarrollo de infartos cavitarios pequeños, únicos o múltiples, conocidos como *lagunas* (fig. 28-17). Estos son espacios lacunares de anchura menor de 15 mm que aparecen en el núcleo lenticular, el tálamo, la cápsula interna, la sustancia blanca profunda, el núcleo caudado y la protuberancia, en orden descendente de frecuencia. En el examen microscópico corresponden con áreas de pérdida de tejido con macrófagos dispersos cargados de lípidos y gliosis circundante. Dependiendo de su localización en el SNC, las lagunas pueden ser clínicamente silentes o bien causar una afectación neurológica grave. Los vasos afectados también puede asociarse a

un ensanchamiento de los espacios perivasculares, pero sin infarto tisular (*estado criboso*).

Hemorragias en hendidura

La hipertensión también da lugar a rotura de los vasos penetrantes de pequeño calibre y al desarrollo de pequeñas hemorragias. Con el tiempo, estas hemorragias se reabsorben, dejando una cavidad en forma de hendidura (*hemorragia en hendidura*) rodeada por una coloración marrón; en el examen microscópico, las hemorragias en hendidura muestran destrucción tisular focal, macrófagos cargados de pigmento y gliosis.

Encefalopatía hipertensiva

La encefalopatía hipertensiva aguda es un síndrome clínico-patológico que se origina en un individuo con hipertensión maligna y se caracteriza por disfunción cerebral difusa, incluyendo cefaleas, confusión, vómitos y convulsiones, que en algunos casos culmina en coma. Se requiere una intervención terapéutica rápida para reducir el aumento acompañante de la presión intracraneal, ya que el síndrome a menudo no remite espontáneamente. En el examen *post mortem* estos individuos pueden mostrar un encéfalo edematoso con o sin herniación transtentorial o amigdal. Microscópicamente pueden observarse petequias y necrosis fibrinoide de las arteriolas de la sustancia gris y blanca.

Los individuos que, durante el transcurso de muchos meses y años, sufren infartos múltiples y bilaterales de la sustancia gris (corteza, tálamo, ganglios basales) y la sustancia blanca (centro semioval) pueden desarrollar un síndrome clínico distintivo caracterizado por demencia, anomalías de la marcha y signos pseudobulbares, a menudo con déficits neurológicos focales sobreañadidos. El síndrome, generalmente denominado *demencia vascular* (*multiinfarto*), está causado por enfermedad vascular multifocal de varios tipos, incluyendo: 1) aterosclerosis cerebral; 2) trombosis o embolización vascular desde los vasos carotídeos o desde el corazón, y 3) esclerosis arteriolar cerebral por hipertensión crónica. Cuando el patrón de la lesión afecta preferentemente extensas áreas de la sustancia blanca subcortical con pérdida de mielina y axones, el trastorno se denomina *enfermedad de Binswanger*; esta distribución de la lesión vascular de la sustancia blanca debe distinguirse clínicamente y radiológicamente de otras enfermedades que afectan la sustancia blanca hemisférica.

HEMORRAGIA INTRACRANEAL

Las hemorragias pueden aparecer en cualquier localización en el SNC. En algunos casos, pueden ser un fenómeno de aparición secundaria, por ejemplo, en infartos de las zonas fronteras arteriales o en infartos causados por obstrucción vascular sólo parcial o transitoria. Las hemorragias primarias en el espacio epidural o subdural se relacionan típicamente con traumatismos y se comentaron anteriormente con las lesiones traumáticas. Las hemorragias del parénquima encefálico y el espacio subaracnoideo, en cambio, suelen ser manifestación de una enfermedad cerebrovascular subyacente, aunque los traumatismos también pueden causar hemorragia en estas localizaciones.

Hemorragia intracerebral (intraparenquimatosa)

Las hemorragias intraparenquimatosas espontáneas (no traumáticas) aparecen más frecuentemente en la vida adulta media a tardía, con



FIGURA 28-17 Infartos lacunares en el caudado y el putamen (flechas).

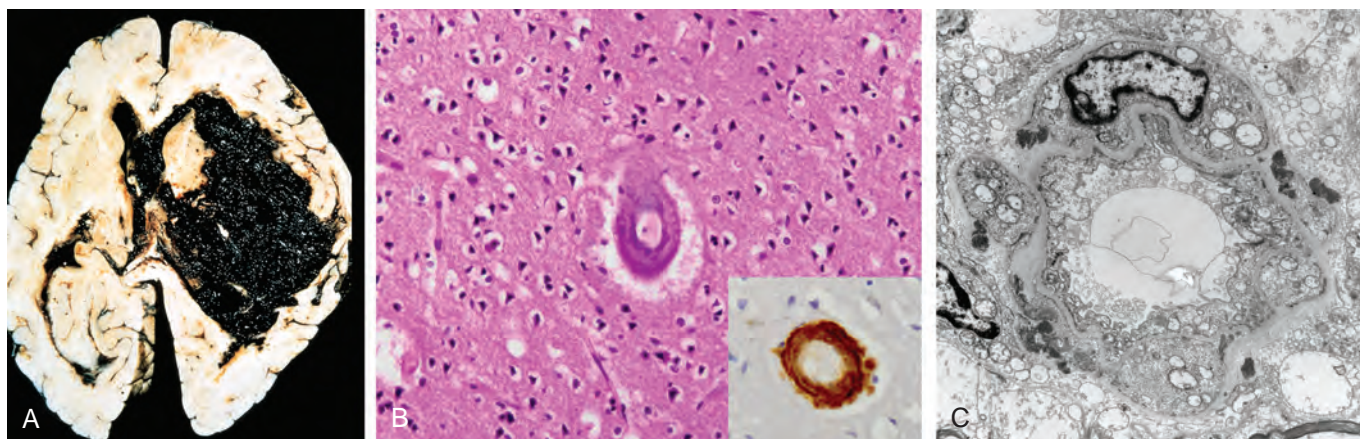


FIGURA 28-18 A. Hemorragia hipertensiva masiva con rotura a un ventrículo lateral. B. Depósito de amiloide en una arteriola cortical en la angiopatía amiloide cerebral; *detalle*, la tinción inmunohistoquímica para A β muestra el material depositado en la pared del vaso. C. La microfotografía electrónica muestra el material osmófilo granular en un caso de CADASIL.

una incidencia máxima hacia los 60 años de edad. La mayoría están causadas por rotura de un vaso intraparenquimatoso pequeño. Cuando las hemorragias afectan a los ganglios basales y el tálamo, se denominan hemorragias ganglionares, para distinguirlas de las que aparecen en los lóbulos de los hemisferios cerebrales, que se llaman hemorragias lobulares. Las dos principales etiologías subyacentes de esta forma de enfermedad cerebrovascular son la hipertensión y la angiopatía amiloide cerebral (AAC). Además, otros factores locales y sistémicos pueden causar o contribuir a la hemorragia no traumática, incluyendo trastornos sistémicos de la coagulación, neoplasias, vasculitis, aneurismas y malformaciones vasculares.

La hipertensión es la causa subyacente más frecuente de hemorragia parenquimatosa encefálica primaria, explicando más del 50% de las hemorragias clínicamente significativas y aproximadamente un 15% de las muertes en los individuos con hipertensión crónica. La hipertensión causa una serie de anomalías en las paredes de los vasos sanguíneos, incluyendo aterosclerosis acelerada en las arterias más grandes; arteriolosclerosis hialina en los vasos más pequeños; y, en los casos graves, cambios proliferativos y necrosis franca de las arteriolas. Las paredes arteriolas afectadas por cambios hialinos son supuestamente más débiles que los vasos normales, y por ello son más vulnerables a la rotura. En algunos casos, la hipertensión crónica se asocia con el desarrollo de aneurismas diminutos denominados *microaneurismas de Charcot-Bouchard*, que pueden ser el lugar de rotura. Los aneurismas de Charcot-Bouchard, que no se deben confundir con los aneurismas saculares de los vasos intracraneales más grandes, afectan a los vasos de diámetro inferior a 300 μm , y son más frecuentes en los ganglios basales.

Morfología. La hemorragia intraparenquimatosa hipertensiva puede originarse en el putamen (50-60% de los casos), el tálamo, la protuberancia, los hemisferios cerebelosos (raramente) y otras regiones del encéfalo (fig. 28-18A). Las hemorragias agudas, independientemente de la etiología, se caracterizan por extravasación de sangre con compresión del parénquima adyacente. Las hemorragias antiguas muestran un área de destrucción cavitaria del encéfalo con un anillo de coloración parda. En el examen microscópico, la

lesión precoz consta de un núcleo central de sangre coagulada rodeado por un anillo de tejido encefálico que muestra cambios neuronales y gliales anóxicos y edema. Finalmente, el edema se resuelve, aparecen macrófagos cargados de pigmento y lípidos, y se observa proliferación de astrocitos reactivos en la periferia de la lesión. Los fenómenos celulares posteriores siguen la misma evolución temporal que se observa después del infarto cerebral.

La AAC es un trastorno en el que se depositan péptidos amiloidogénicos, casi siempre los mismos que se encuentran en la enfermedad de Alzheimer (A β_{40} ; v. la explicación a continuación), en las paredes de los vasos meníngeos y corticales de mediano y pequeño calibre. Este depósito puede dar lugar a debilitamiento de la pared vascular y riesgo de hemorragia. Al igual que en la enfermedad de Alzheimer, en la que existe una relación entre un polimorfismo del gen que codifica la apolipoproteína E (ApoE) y el riesgo de enfermedad, existe un efecto del genotipo ApoE sobre el riesgo de recidiva de las hemorragias por AAC esporádica. La presencia de un alelo $\epsilon 2$ o $\epsilon 4$ incrementa el riesgo de hemorragia repetida. Aunque algunas mutaciones de la proteína precursora para el péptido A β (proteína precursora de amiloide, APP) causan enfermedad de Alzheimer familiar, otras dan lugar a formas autosómicas dominantes de AAC.

Morfología. La anomalía vascular subyacente de la AAC está típicamente limitada a las arteriolas y los capilares leptomeníngeos y corticales cerebrales, aunque también puede observarse afectación de la capa molecular del cerebelo. Los vasos afectados aparecen «rígidos» en las secciones microscópicas y se mantienen abiertos con luces redondeadas durante el procesamiento tisular. Al contrario que en la esclerosis arteriolar, no existe fibrosis; en su lugar, aparecen depósitos densos y uniformes de amiloide (fig. 28-18B).

La arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL) es una rara forma hereditaria de ictus causada por mutaciones del gen que codifica el receptor Notch3.¹⁷ La enfermedad se caracteriza clínicamente por

ictus de repetición (generalmente infartos, menos a menudo hemorragias) y demencia. El estudio histopatológico ha mostrado anomalías de las arterias de la sustancia blanca y leptomeníneas (afectando también vasos fuera del SNC) consistentes en engrosamiento concéntrico de la media y la adventicia. Se han detectado constantemente depósitos basófilos PAS-positivos, que aparecen como un material granular compacto osmiofílico mediante microscopía electrónica, en las paredes de los vasos afectados, que tienen pérdida de células musculares lisas (fig. 28-18C). El diagnóstico puede establecerse mediante la identificación de estos depósitos en otros tejidos, como biopsias cutáneas o musculares, o a través de estudios genéticos. Muchas de las mutaciones causantes alteran el plegamiento normal del dominio celular de Notch3 y los depósitos característicos parecen contener los ectodominios de Notch3. No se sabe cómo se relacionan estos depósitos con la enfermedad; se ha propuesto un mecanismo de aumento de función tóxica que afecta al músculo liso vascular.¹⁷

Características clínicas. La hemorragia intracerebral, independientemente de la causa, puede ser clínicamente devastadora si afecta a grandes porciones del encéfalo y se extiende al sistema ventricular, o puede afectar a pequeñas regiones y ser clínicamente silente o evolucionar como un infarto. En semanas o meses se observa una resolución gradual del hematoma, en ocasiones con mejoría clínica considerable. Nuevamente, la localización de la hemorragia determina las manifestaciones clínicas.

Hemorragia subaracnoidea y rotura de aneurismas saculares

La causa más frecuente de hemorragia subaracnoidea clínicamente significativa es la rotura de un *aneurisma sacular* (*en fresa*). La hemorragia subaracnoidea también puede deberse a la extensión desde un hematoma traumático, rotura de una hemorragia intracerebral hipertensiva al sistema ventricular, malformación vascular, trastornos hematológicos y tumores.

El *aneurisma sacular* es el tipo más frecuente de aneurisma intracranial. Otros tipos de aneurismas incluyen los ateroscleróticos (fusiformes; sobre todo en la arteria basilar), micóticos, traumáticos y disecantes. Estos tres últimos, como los aneurismas saculares, se encuentran más a menudo en la circulación anterior, pero difieren en que con más frecuencia causan infarto cerebral que hemorragia subaracnoidea.

Los aneurismas saculares se encuentran aproximadamente en un 2% de la población según los últimos datos de estudios radiológicos comunitarios. Aproximadamente el 90% de los aneurismas saculares se encuentran cerca de los puntos principales de ramificación arterial de la circulación anterior (fig. 28-19); existen aneurismas múltiples en el 20-30% de los casos de series de autopsia.

Patogenia de los aneurismas saculares. La etiología de los aneurismas saculares es desconocida. Aunque la mayoría aparecen esporádicamente, los factores genéticos pueden ser importantes en su patogenia, ya que existe un aumento de la incidencia de aneurismas en familiares de primer grado de los pacientes afectados. También existe una mayor incidencia en individuos con ciertos trastornos mendelianos (como enfermedad del riñón poliquístico autosómica dominante, síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, neurofibromatosis tipo 1 [NF1] y síndrome de Marfan), con displasia fibromuscular de las arterias extracraneales y con coartación de la aorta. Los factores predisponentes incluyen tabaquismo e hipertensión (se calcula que están presentes aproximadamente en la mitad de estos pacientes). Aunque en ocasiones

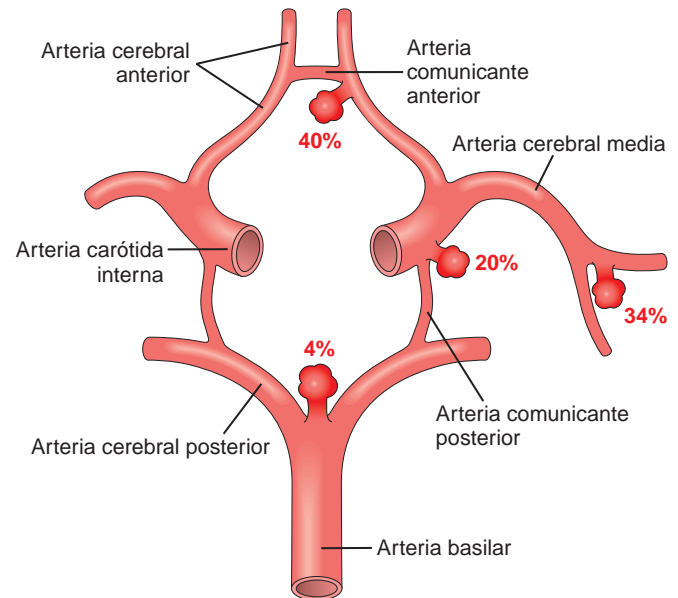


FIGURA 28-19 Localizaciones frecuentes de los aneurismas saculares (en baya) en el polígono de Willis.

se denominan congénitos, los aneurismas no están presentes al nacimiento, sino que se desarrollan con el tiempo debido a un defecto subyacente en la media del vaso.

Morfología. Un aneurisma sacular no roto es una evaginación de pared fina, generalmente en un punto de ramificación arterial a lo largo del polígono de Willis o en un vaso principal inmediatamente más allá del mismo. Los aneurismas saculares miden desde unos pocos milímetros hasta 2 o 3 cm de diámetro, y tienen una superficie roja brillante, reluciente, y una pared translúcida y fina (fig. 28-20). En la pared o la luz del aneurisma pueden encontrarse placas ateromatosas, calcificación u oclusión trombótica del saco. La coloración marrón del encéfalo y las meninges adyacentes es evidencia de hemorragia previa. El cuello del aneurisma puede ser ancho o estrecho. La rotura generalmente se produce en el ápice del saco con extravasación de sangre al espacio subaracnoideo, la sustancia del encéfalo o ambos. La pared arterial adyacente al cuello del aneurisma a menudo muestra cierto engrosamiento de la íntima y atenuación gradual de la media a medida que se aproxima al cuello. En el cuello del aneurisma, la pared muscular y la lámina elástica de la íntima se detienen bruscamente y están ausentes en el propio saco aneurismático. El saco está formado por íntima hialinizada engrosada. La adventicia que cubre el saco se continúa con la de la arteria original.

Características clínicas. La rotura de un aneurisma con hemorragia subaracnoidea clínicamente significativa es más frecuente en la quinta década y ligeramente más frecuente en mujeres. Globalmente, la frecuencia de hemorragia es aproximadamente de un 1,3% por año, y la probabilidad de rotura aumenta con el tamaño de la lesión. Los aneurismas de diámetro superior a 10 mm tienen un riesgo de aproximadamente un 50% por año. La rotura puede ocurrir

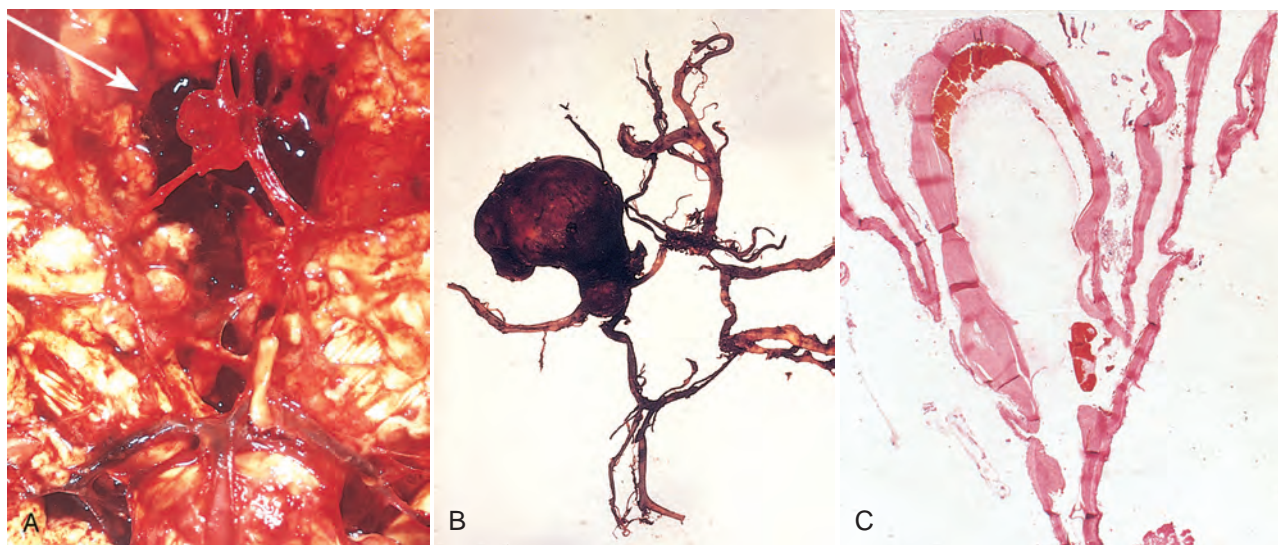


FIGURA 28-20 A. Vista de la base del encéfalo diseccionada para mostrar el polígono de Willis con un aneurisma de la arteria cerebral anterior (*flecha*). B. Polígono de Willis diseccionado para mostrar un gran aneurisma. C. Sección a través de un aneurisma sacular que muestra la pared del vaso fibrosa hialinizada (H y E).

en cualquier momento, pero aproximadamente en un tercio de los casos se asocia con un incremento agudo de la presión intracraneal, como con el esfuerzo para defecar o el orgasmo sexual. La sangre sometida a la presión arterial es forzada hacia el espacio subaracnoideo y los individuos afectados son aquejados de una cefalea súbita y atroz («el peor dolor de cabeza que he tenido en mi vida»), perdiendo rápidamente la conciencia. Entre el 25 y el 50% de los pacientes fallecen con la primera rotura, pero los pacientes que sobreviven a menudo mejoran y recuperan la conciencia en unos minutos. La hemorragia repetida es frecuente en los supervivientes y actualmente no es posible predecir en qué pacientes se producirá una hemorragia repetida. El pronóstico empeora con cada episodio hemorrágico.

Las consecuencias clínicas de la sangre en el espacio subaracnoideo pueden dividirse en fenómenos agudos, que ocurren horas a días después de la hemorragia, y secuelas tardías asociadas al proceso de curación. En los primeros días después de una hemorragia subaracnoidea, independientemente de la etiología, existe un riesgo aumentado de lesión isquémica adicional por el vasoespasmo, que afecta a los vasos bañados por la sangre extravasada. Este problema tiene mayor significado en los casos de hemorragia subaracnoidea basal, en los que el vasoespasmo puede afectar a los vasos principales del polígono de Willis. Se ha propuesto que varios mediadores tienen una función en este proceso reactivo, incluyendo las endotelinas, el óxido nítrico y los metabolitos del ácido araquidónico. En la fase de curación de la hemorragia subaracnoidea se producen fibrosis y cicatrización, conduciendo en ocasiones a obstrucción del flujo de LCR, así como a interrupción de las vías normales de reabsorción del LCR.

Malformaciones vasculares

Las malformaciones vasculares del encéfalo se clasifican en cuatro grupos principales: malformaciones arteriovenosas, malformaciones cavernosas, telangiectasias capilares y angiomas venosos. De estos, los dos primeros son los tipos asociados con riesgo de hemorragia y desarrollo de síntomas neurológicos.

Morfología. Las **malformaciones arteriovenosas (MAV)** afectan a vasos del espacio subaracnoideo, que se extienden hacia el parénquima cerebral o pueden aparecer exclusivamente en el encéfalo. Esta red enmarañada de conductos vasculares en forma de gusano tiene una prominente derivación arteriovenosa pulsátil con un elevado flujo sanguíneo. Está compuesta por vasos sanguíneos muy aumentados de tamaño separados por tejido gliótico, a menudo con evidencia de hemorragia previa. Algunos vasos pueden reconocerse como arterias con duplicación y fragmentación de la lámina elástica interna, mientras que otras muestran un marcado engrosamiento o sustitución parcial de la media por tejido conjuntivo hialinizado.

Las **malformaciones cavernosas** constan de conductos vasculares muy distendidos y organizados de forma poco precisa con paredes finas de colágeno, que están desprovistos de tejido nervioso interpuesto (distinguiéndose así de las telangiectasias capilares). Aparecen más a menudo en el cerebelo, la protuberancia y las regiones subcorticales, en orden decreciente de frecuencia, y tienen un bajo flujo sin derivación arteriovenosa. Frecuentemente existen focos de hemorragia antigua, infarto y calcificación rodeando los vasos anómalos. Las **telangiectasias capilares** son focos microscópicos de conductos vasculares dilatados de paredes finas separados por parénquima encefálico relativamente normal, y aparecen más frecuentemente en la protuberancia. Los **angiomas venosos** (varices) constan de agregados de conductos venosos ectásicos. La **enfermedad de Foix-Alajouanine** (mielopatía necrosante angiodisgenética) es una malformación angiomatosa venosa de la médula espinal y las meninges supraadyacentes, más a menudo en la región lumbosacra, asociada a una mielomalacia isquémica y síntomas neurológicos lentamente progresivos.

Características clínicas. Las malformaciones arteriovenosas son el tipo más frecuente de malformación vascular clínicamente

significativa. Los hombres se afectan el doble que las mujeres, y la lesión a menudo se reconoce clínicamente entre los 10 y 30 años de edad, manifestándose como un trastorno comicial, una hemorragia intracerebral o una hemorragia subaracnoidea. La localización más frecuente es el territorio de la arteria cerebral media, particularmente sus ramas posteriores. Las malformaciones arteriovenosas grandes que aparecen en el período neonatal pueden causar una insuficiencia cardíaca congestiva debido a su efecto de derivación, especialmente si la malformación afecta a la vena de Galeno. Las malformaciones cavernosas son únicas entre esta clase de lesiones, porque las formas familiares son relativamente frecuentes, con diversos *loci* genéticos identificados.¹⁸ La multiplicidad de las lesiones es un marcador adicional de estos trastornos autosómicos dominantes con penetrancia elevada.

Infecciones

En la infección, el daño del tejido nervioso puede ser consecuencia de lesión directa de las neuronas o la glía por el agente infeccioso o puede producirse indirectamente a través de la elaboración de toxinas microbianas, los efectos destructivos de la respuesta inflamatoria o el resultado de los mecanismos mediados por el sistema inmunitario. Existen cuatro vías fundamentales por las cuales los microbios infecciosos acceden al sistema nervioso. La *diseminación hematógena* es el medio más frecuente de entrada; los agentes infecciosos habitualmente entran a través de la circulación arterial, pero puede ocurrir una diseminación venosa retrógrada a través de las anastomosis con las venas de la cara. La *implantación directa* de los microorganismos es casi invariablemente traumática o se asocia a malformaciones congénitas (como el mielomeningocele). La *extensión local* puede relacionarse con cualquiera de las diferentes estructuras adyacentes (senos aéreos, un diente infectado, osteomielitis craneal o espinal). El transporte a lo largo del *sistema nervioso periférico* se produce con ciertos virus, como el de la rabia y del herpes zóster. Los aspectos generales de la patología de los agentes infecciosos se tratan en el capítulo 8; aquí nos centramos en algunas de las formas distintivas de infecciones del SNC.

MENINGITIS AGUDA

Meningitis se refiere a un proceso inflamatorio de las leptomeninges y el LCR en el espacio subaracnoideo, mientras que la *meningoencefalitis* combina este con una inflamación del parénquima encefálico. La meningitis generalmente está causada por una infección, pero también puede ocurrir en respuesta a un irritante no bacteriano introducido en el espacio subaracnoideo (*meningitis química*). La meningitis infecciosa se clasifica de forma amplia en *piógena aguda* (generalmente meningitis bacteriana), *aséptica* (generalmente meningitis vírica aguda) y *crónica* (generalmente tuberculosa, por espiroquetas o criptocócica), basándose en las características del exudado inflamatorio en el examen del LCR y la evolución clínica de la enfermedad.

Meningitis piógena (bacteriana) aguda

Los microorganismos que causan meningitis piógena aguda varían con la edad del individuo afectado. En neonatos incluyen *Escherichia coli* y estreptococos del grupo B; en el otro extremo de la vida son más frecuentes *Streptococcus pneumoniae* y *Listeria monocytogenes*. Entre adolescentes y en adultos jóvenes, *Neisseria meningitidis* es el

patógeno más frecuente y las agrupaciones de casos causan con frecuencia una notable preocupación sanitaria. La introducción de inmunización contra *Haemophilus influenzae* ha reducido de forma marcada la incidencia de meningitis asociada con este organismo en el mundo desarrollado; la población que previamente tenía un mayor riesgo (lactantes) tiene ahora un riesgo global mucho más bajo de meningitis, siendo *S. pneumoniae* el organismo más prevalente.

Los individuos afectados muestran típicamente signos sistémicos de infección sobreañadida a la evidencia clínica de irritación meníngea y afectación neurológica, que incluyen cefalea, fotofobia, irritabilidad, enturbiamiento de la conciencia y rigidez de nuca. Una punción espinal proporciona LCR turbio o francamente purulento, con una presión elevada, en el que se identifican hasta 90.000 neutrófilos por milímetro cúbico, aumento de la concentración de proteínas y una reducción marcada del contenido de glucosa. Las bacterias pueden observarse en un frotis o pueden cultivarse, en ocasiones unas pocas horas antes de que aparezcan los neutrófilos. La meningitis piógena no tratada puede ser mortal, mientras que los fármacos antimicrobianos eficaces reducen considerablemente la mortalidad. El síndrome de Waterhouse-Friderichsen se relaciona con una septicemia asociada a meningitis con infarto hemorrágico de las glándulas suprarrenales y Petequias cutáneas (v. capítulo 24). Se describe con más frecuencia en relación con la meningitis meningocócica y neumocócica. En el individuo inmunodeprimido, la meningitis purulenta puede estar causada por otros agentes, como *Klebsiella* o un organismo anaerobio, y puede tener una evolución atípica y hallazgos no característicos en el LCR, todo lo cual dificulta el diagnóstico.

Morfología. El LCR normalmente claro está turbio y en ocasiones es francamente purulento. En la meningitis aguda, es evidente un exudado en las leptomeninges sobre la superficie del encéfalo (fig. 28-21). Los vasos meníngeos están



FIGURA 28-21 Meningitis piógena. Una gruesa capa de exudado supurativo cubre el tronco del encéfalo y el cerebelo, y engruesa las leptomeninges. (Tomado de Golden JA, Louis DN: Images in clinical medicine: acute bacterial meningitis. N Engl J Med 333:364, 1994.)

ingurgitados y sobresalen de forma destacada. La localización del exudado varía; en la meningitis por *H. influenzae*, por ejemplo, generalmente es basal, mientras que en la meningitis neumocócica a menudo es más denso sobre las convexidades cerebrales cerca del seno sagital. Desde las áreas de mayor acumulación pueden seguirse los tractos de pus a lo largo de los vasos sanguíneos en la superficie del encéfalo. Cuando la meningitis es fulminante, la inflamación puede extenderse a los ventrículos, produciendo una ventriculitis.

En el examen microscópico, los neutrófilos llenan el espacio subaracnoideo en las áreas gravemente afectadas y se encuentran predominantemente alrededor de los vasos sanguíneos leptomenínges en los casos menos graves. En la meningitis no tratada, la tinción de Gram revela un número variable de organismos causantes, aunque frecuentemente no son demostrables en los casos tratados. En la meningitis fulminante, las células inflamatorias infiltran las paredes de las venas leptomenínges y pueden extenderse hacia la sustancia del encéfalo (cerebritis focal). La flebitis también puede ocasionar una trombosis venosa con infarto hemorrágico del encéfalo subyacente.

La fibrosis leptomeníngica puede seguir a la meningitis piógena y causar hidrocefalia. En algunas infecciones, particularmente en la meningitis neumocócica, las grandes cantidades del polisacárido capsular del microorganismo producen un exudado particularmente gelatinoso que estimula una fibrosis aracnoidea, llamada **aracnoiditis adhesiva crónica**.

Meningitis aséptica (viral) aguda

Meningitis aséptica es un término clínico que se refiere a la ausencia de organismos reconocibles en un paciente con irritación meníngea, fiebre y alteraciones de la conciencia de inicio relativamente agudo. El nombre es confuso, ya que la enfermedad generalmente es de etiología viral y raramente bacteriana o de otra causa. La evolución clínica es menos fulminante que la de la meningitis piógena, y los hallazgos en el LCR también difieren; en la meningitis aséptica existe pleocitosis linfocitaria, la elevación de proteínas sólo es moderada y el contenido de glucosa casi siempre es normal. Las meningitis asépticas víricas generalmente son autolimitadas y se tratan de forma sintomática. Cabe destacar que, incluso con los métodos moleculares para la detección de patógenos, el agente etiológico se identifica sólo en una minoría de los casos.¹⁹ El espectro de patógenos varía de forma estacional y geográfica. También puede desarrollarse un cuadro similar a la meningitis aséptica como consecuencia de la rotura de un quiste epidermoide o de la introducción de un irritante químico en el espacio subaracnoideo (meningitis «química»). En estos casos, el LCR es estéril, existe pleocitosis con neutrófilos y un aumento de la concentración de proteínas, pero el contenido de azúcar generalmente es normal.

INFECCIONES SUPURATIVAS FOCALES AGUDAS

Absceso cerebral

Los abscesos cerebrales pueden originarse por implantación directa de los organismos, por extensión local a partir de focos adyacentes (mastoiditis, sinusitis paranasal) o por diseminación hematógena (generalmente desde una localización primaria en el corazón, los pulmones o huesos distales, o después de una extracción dentaria).

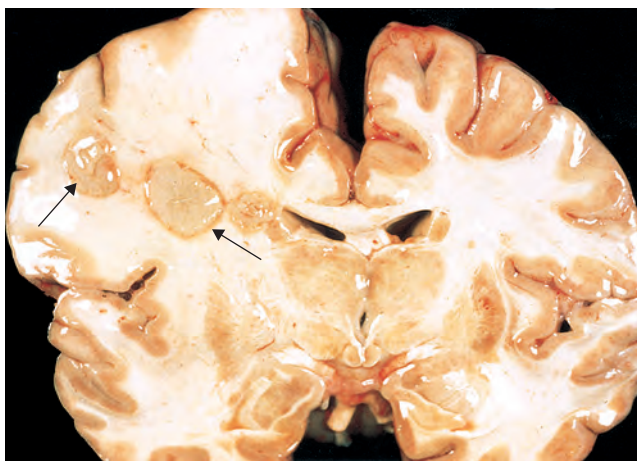


FIGURA 28-22 Abscesos frontales (flechas).

Los trastornos predisponentes incluyen *endocarditis bacteriana aguda*, que tiende a producir abscesos múltiples; *cardiopatía congénita* con comunicación derecha-izquierda y pérdida de filtración pulmonar de los organismos; *sepsis pulmonar crónica*, como puede observarse en las bronquiectasias; e *inmunodepresión*. Los estreptococos y estafilococos son los microorganismos agresores más frecuentemente identificados en poblaciones no inmunodeprimidas.

Morfología. Macroscópicamente, los abscesos son lesiones delimitadas con necrosis central por licuefacción rodeada por fibrosis y tumefacción (fig. 28-22). En el examen microscópico existe un tejido de granulación exuberante con neovascularización alrededor de la necrosis que es responsable de un marcado edema vasogénico. Los fibroblastos derivados de las paredes de los vasos sanguíneos producen una cápsula de colágeno. Por fuera de la cápsula fibrosa existe una zona de gliosis reactiva con numerosos astrocitos gemistocíticos.

Los abscesos cerebrales son lesiones destructivas y los pacientes casi invariablemente se manifiestan clínicamente con déficits focales progresivos además de signos generales de aumento de la presión intracraneal. El LCR muestra una presión elevada, el recuento de leucocitos está aumentado y la concentración de proteínas es alta, pero el contenido de glucosa es normal. El origen de la infección puede ser evidente, o puede ser un pequeño foco sistémico asintomático. El aumento de presión intracraneal y la herniación progresiva pueden resultar mortales, y la rotura del absceso puede provocar una ventriculitis, meningitis y trombosis de seno venoso. Con cirugía y antibióticos, su elevada mortalidad puede reducirse a menos de un 10%.

Empiema subdural

La infección bacteriana u ocasionalmente fúngica de los huesos craneales o los senos aéreos puede diseminarse al espacio subdural, produciendo un empiema subdural. Los espacios aracnoideo y subaracnoideo subyacentes generalmente no están afectados, pero un gran empiema subdural puede producir efecto de masa. Posteriormente puede desarrollarse una tromboflebitis en las venas puente que cruzan el espacio subdural, produciendo oclusión venosa e

infarto del encéfalo. Con tratamiento, incluyendo drenaje quirúrgico, la resolución del empiema se produce desde el lado dural y, si es completa, el único hallazgo residual puede ser una duramadre engrosada. Los síntomas incluyen los relacionados con la fuente de la infección. Además, la mayor parte de los pacientes están febriles, con cefalea y rigidez cervical y, si no se tratan, pueden desarrollar signos neurológicos focales, obnubilación y coma. El perfil del LCR es similar al que se observa en los abscesos cerebrales, porque ambos son procesos infecciosos parameningeos. Si el diagnóstico y el tratamiento son inmediatos, la recuperación completa es lo habitual.

Absceso extradural

El absceso extradural, frecuentemente asociado con osteomielitis, a menudo se origina en un foco adyacente de infección, como sinusitis o un procedimiento quirúrgico. Cuando el proceso ocurre en el espacio epidural espinal, puede causar compresión de la médula espinal y constituir una urgencia neuroquirúrgica.

MENINGOENCEFALITIS BACTERIANA CRÓNICA

La infección bacteriana crónica de las meninges y el encéfalo puede estar causada por *M. tuberculosis*, *T. pallidum* y especies de *Borrelia*. A continuación se describe brevemente cada una de ellas.

Tuberculosis

La tuberculosis del encéfalo puede ser parte de enfermedad sistémica o estar aparentemente aislada, habiendo sido sembrado el encéfalo desde una lesión silente, generalmente pulmonar. Puede afectar las meninges o el encéfalo, a menudo ambos juntos.

Morfología. En el examen macroscópico, el espacio subaracnoideo contiene un exudado gelatinoso o fibrinoso, más a menudo en la base del encéfalo, obliterando las cisternas y englobando los nervios craneales. Pueden existir gránulos blancos delimitados dispersos sobre las leptomeninges. El patrón más frecuente de afectación es una **meningoencefalitis** difusa. En el examen microscópico existen mezclas de linfocitos, células plasmáticas y macrófagos. Los casos floridos muestran granulomas bien formados, a menudo con necrosis caseosa y células gigantes. Las arterias que circulan a través del espacio subaracnoideo pueden mostrar una **endarteritis obliterativa** con infiltrados inflamatorios en sus paredes y engrosamiento marcado de la íntima. Los microorganismos a menudo pueden observarse con tinciones acidorresistentes. El proceso infeccioso puede diseminarse al plexo coroideo y la superficie endodimaria, viajando a través del LCR. En los casos de duración de larga evolución, puede desarrollarse una aracnoiditis adhesiva fibrosa densa, más evidente alrededor de la base del encéfalo. Puede dar lugar a hidrocefalia.

Otra manifestación de la enfermedad es el desarrollo de una única (o a menudo múltiple) masa intraparenquimatosa bien circunscrita (**tuberculoma**), que puede asociarse con meningitis. Un tuberculoma puede alcanzar varios centímetros de diámetro, causando un efecto de masa significativo. En el examen microscópico, generalmente existe un núcleo central de necrosis caseosa rodeado por una reacción granulomatosa tuberculosa típica; en las lesiones inactivas puede producirse calcificación.

Características clínicas. Los pacientes con meningitis tuberculosa suelen referir síntomas de cefalea, malestar general, confusión mental y vómitos. Existe una pleocitosis del LCR sólo moderada formada por células mononucleares o una mezcla de células polimorfonucleares y mononucleares; la concentración de proteínas está elevada, a menudo de forma llamativa; y el contenido de glucosa típicamente está moderadamente reducido o es normal. Las complicaciones más graves de la meningitis tuberculosa crónica son la fibrosis aracnoidea, que produce hidrocefalia, y la endarteritis obliterativa, que produce oclusión arterial e infarto del encéfalo subyacente. Cuando el proceso afecta el espacio subaracnoideo de la médula espinal, también puede comprometer las raíces nerviosas. Los síntomas de los tuberculomas son típicos de las lesiones ocupantes de espacio del encéfalo y tienen que distinguirse de tumores del SNC.

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* en individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) a menudo es similar a la de individuos que no sufren sida, pero puede haber menos reacción del anfitrión. Los individuos VIH-positivos también tienen riesgo de infección por *M. avium-intracellulare*, generalmente en el contexto de una infección diseminada. Estas lesiones típicamente contienen láminas confluentes de macrófagos llenos de organismos con poca o ninguna reacción granulomatosa asociada.

Neurosífilis

La neurosífilis es una manifestación del estadio terciario de la sífilis y aparece sólo aproximadamente en el 10% de los individuos con infección no tratada. Los patrones principales de afectación del SNC son neurosífilis meningovascular, neurosífilis parética y tabes dorsal; los individuos afectados a menudo muestran cuadros incompletos o mixtos, más frecuentemente la combinación de tabes dorsal y enfermedad parética (taboparesia). Los individuos infectados por VIH tienen un mayor riesgo de neurosífilis, particularmente como una meningitis sifilítica aguda o enfermedad meningovascular, debido a la afectación de la inmunidad mediada por células. La frecuencia de progresión y la gravedad de la enfermedad parecen aumentadas, posiblemente por la misma razón.

Morfología. La **neurosífilis meningovascular** es una meningitis crónica que afecta a la base del encéfalo y de forma más variable las convexidades cerebrales y las leptomeninges espinales. Además, puede haber una endarteritis obliterativa asociada (arteritis de Heubner) acompañada por una reacción inflamatoria perivascular distintiva rica en células plasmáticas y linfocitos. Las gomas cerebrales (lesiones con efecto de masa ricas en células plasmáticas) también pueden aparecer en las meninges y extenderse al parénquima.

La **neurosífilis parética** está causada por la invasión del encéfalo por *Treponema pallidum* y se manifiesta clínicamente como déficits mentales insidiosos, pero progresivos, asociados con alteraciones del ánimo (incluyendo delirios de grandeza) que terminan en demencia grave (**paresia general del demente**). En el examen microscópico, las lesiones inflamatorias se asocian a un daño parenquimatoso en la corteza cerebral (particularmente del lóbulo frontal, pero con afectación también otras áreas de la isocorteza) caracterizado por pérdida de neuronas, proliferaciones de microglía (células en bastón), gliosis y depósitos de hierro. Estos últimos se demuestran a nivel perivascular y en el neuropilo

con la tinción de azul de Prusia, y supuestamente son secuelas de pequeñas hemorragias derivadas del daño de la microcirculación. En ocasiones, pueden demostrarse las espiroquetas en cortes tisulares. A menudo existe una hidrocefalia asociada a daño del recubrimiento endodimario y proliferación de la glía subependimaria, la llamada **ependimitis granular**.

La **tabes dorsal** es el resultado de daño de los nervios sensitivos de las raíces dorsales por las espiroquetas, lo que provoca una alteración del sentido de posición articular con la consiguiente ataxia (ataxia motora); pérdida de la sensibilidad dolorosa que determina lesiones cutáneas y articulares (articulaciones de Charcot); otros trastornos sensitivos, particularmente los característicos «dolores relampagueantes»; y ausencia de reflejos tendinosos profundos. En el examen microscópico existe pérdida tanto de axones como de mielina en las raíces dorsales, con la correspondiente palidez y atrofia de las columnas dorsales de la médula espinal. No se demuestran microorganismos en las lesiones medulares.

Neuroborreliosis (enfermedad de Lyme)

La enfermedad de Lyme está causada por la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, transmitida por varias especies de garrapatas *Ixodes*; la afectación del sistema nervioso se denomina neuroborreliosis. Los síntomas neurológicos son muy variables e incluyen meningitis aséptica, parálisis del nervio facial y otras polineuropatías, así como encefalopatía. Los raros casos que han llegado hasta la autopsia han mostrado una proliferación focal de células microgliales en el encéfalo, así como organismos extracelulares diseminados (identificados con la tinción de Dieterle).

MENINGOENCEFALITIS VÍRICA

La encefalitis vírica es una infección parenquimatosa del encéfalo casi invariablemente asociada a inflamación meníngea (meningoencefalitis) y en ocasiones con afectación simultánea de la médula espinal (encefalomielitis).

Algunos virus tienden a infectar el sistema nervioso. Este tropismo nervioso toma varias formas: algunos virus infectan tipos celulares específicos (como los oligodendrocitos), mientras que otros afectan preferentemente a regiones particulares del encéfalo (como los lóbulos temporales mediales o el sistema límbico). La *latencia* es una faceta importante de varias infecciones víricas del SNC (p. ej., herpes zóster, leucoencefalopatía multifocal progresiva). Las infecciones víricas sistémicas en ausencia de evidencia directa de penetración vírica en el SNC pueden seguirse de una *enfermedad mediada por mecanismos inmunitarios*, como desmielinización perivenosa (v. «Encefalomielitis diseminada aguda y encefalomielitis hemorrágica necrosante aguda»). La infección vírica intrauterina puede causar *malformaciones congénitas*, como ocurre con la rubéola. Un síndrome de enfermedad degenerativa lentamente progresiva puede ocurrir muchos años después de una enfermedad vírica; un ejemplo es el *parkinsonismo postencefalic* después de la pandemia de gripe vírica de 1918.

Encefalitis vírica transmitida por artrópodos

Los arbovirus son una causa importante de encefalitis epidémica, especialmente en regiones tropicales del mundo, y son capaces de

causar una grave morbilidad y una mortalidad elevada. En el hemisferio occidental, los tipos más importantes son el equino oriental y occidental, del Nilo occidental, de Venezuela, de San Louis y de La Crosse; en otras partes del mundo, los arbovirus patógenos incluyen el japonés B (del lejano Oriente), del valle Murray (Australia y Nueva Guinea) y el transmitido por garrapatas (de Rusia y Europa del Este). Todos tienen anfitriones animales y a los mosquitos como vectores, excepto el tipo transmitido por garrapatas. Clínicamente, los individuos afectados desarrollan déficits neurológicos generalizados, como crisis comiciales, confusión, delirio y estupor o coma, y a menudo signos focales, como asimetría de reflejos y parálisis oculares. La afectación de la médula espinal en la encefalitis del Nilo occidental puede causar un síndrome con parálisis similar a la poliomielititis. El LCR generalmente es incoloro, pero con una presión ligeramente elevada e, inicialmente, muestra una pleocitosis neutrofílica que rápidamente se convierte en linfocitaria; la concentración de proteínas está elevada, pero el contenido de glucosa es normal.

Morfología. Las encefalitis causadas por los distintos arbovirus difieren en la epidemiología y el pronóstico, pero el cuadro histopatológico es similar, salvo por variaciones en la gravedad y la extensión de las lesiones en el SNC. Característicamente, existe una meningoencefalitis linfocitaria (en ocasiones con neutrófilos) y una tendencia de las células inflamatorias a acumularse a nivel perivascular (fig. 28-23A). Se encuentran múltiples focos de necrosis de la sustancia gris y blanca; en particular, existe evidencia de necrosis neuronal de células únicas con fagocitosis de los detritos (**neuronofagia**). Las células microgliales forman pequeños agregados alrededor de los focos de necrosis, llamados **nódulos microgliales** (fig. 28-23B). En los casos graves puede existir una vasculitis necrosante con hemorragias focales asociadas. Aunque algunos virus revelan su presencia por cuerpos de inclusión, la identificación de patógenos víricos se suele realizar mediante una combinación de métodos ultraestructurales, inmunohistoquímicos y moleculares.¹⁹

Virus del herpes simple de tipo 1

La encefalitis por virus del herpes simple de tipo 1 (VHS-1) es más frecuente en niños y adultos jóvenes. Sólo cerca del 10% de los individuos afectados tienen antecedentes de herpes previo. Los síntomas de manifestación clínica más frecuentemente observados en la encefalitis herpética son alteraciones del ánimo, la memoria y la conducta. Los métodos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección del virus en muestras de LCR han facilitado el diagnóstico y el reconocimiento de un subgrupo de pacientes con enfermedad menos grave. Los fármacos antivíricos proporcionan ahora un tratamiento eficaz en muchos casos, con una reducción significativa de la mortalidad. En algunos individuos, la encefalitis por VHS-1 sigue una evolución subaguda con manifestaciones clínicas (debilidad muscular, obnubilación, ataxia, crisis comiciales) que se desarrollan durante un período más prolongado (4 a 6 semanas).

Morfología. Esta encefalitis afecta más gravemente y comienza en la región inferior y medial de los lóbulos temporales y las circunvoluciones orbitarias de los lóbulos frontales (fig. 28-24). La infección es necrosante y a menudo

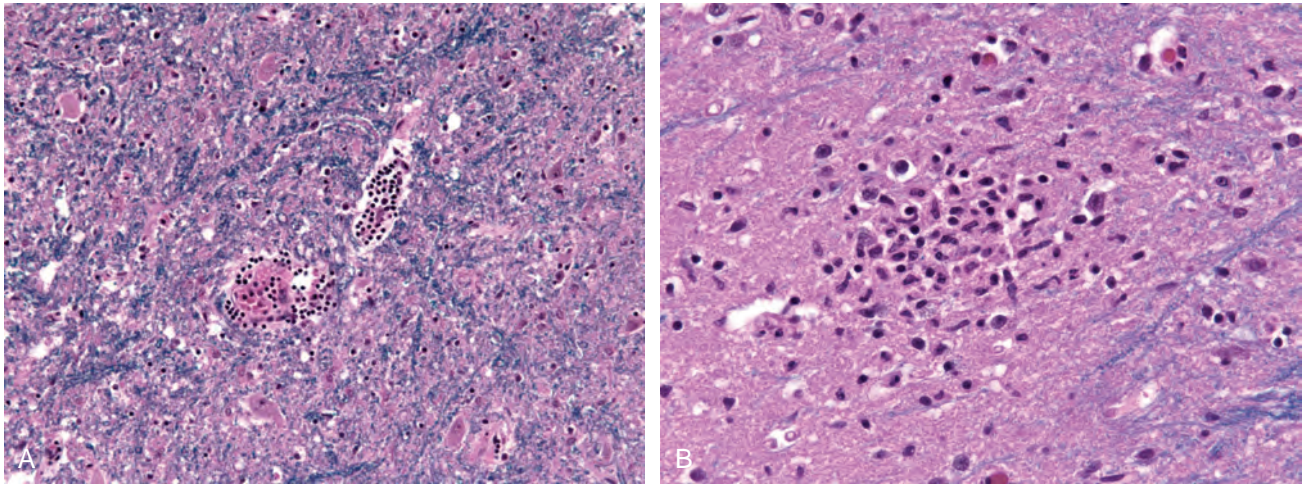


FIGURA 28-23 Los hallazgos característicos de la encefalitis vírica incluyen manguitos perivascuales de linfocitos (A) y nódulos microgliales (B).

hemorrágica en las regiones más gravemente afectadas. Generalmente, existen infiltrados inflamatorios perivascuales y pueden encontrarse cuerpos de inclusión víricos intranucleares de Cowdry tipo A tanto en las neuronas como en la glía. En individuos con encefalitis por VHS-1 de lento desarrollo, existe una afectación más difusa del encéfalo.

Virus del herpes simple de tipo 2

El virus del herpes simple de tipo 2 (VHS-2) también infecta el sistema nervioso; en adultos causa meningitis, pero hasta un 50% de los neonatos nacidos por parto vaginal de mujeres con infecciones genitales *primarias* activas por VHS adquieren la infección durante el paso a través del canal del parto y desarrollan encefalitis grave. En el seno de una infección activa por VIH, el VHS-2 puede causar una encefalitis necrosante hemorrágica aguda.

Virus varicela-zóster (herpes zóster)

La infección primaria por varicela se manifiesta como uno de los exantemas infantiles (varicela), habitualmente sin evidencia de afectación neurológica. Tras la infección cutánea, el virus entra en una fase latente en las neuronas sensitivas de los ganglios de la raíz dorsal o del trigémino. La reactivación de la infección en adultos (zóster) generalmente se manifiesta como una erupción cutánea vesicular dolorosa en una distribución dermatómica única o limitada. La reactivación del herpes zóster generalmente es un proceso autolimitado, pero puede producirse un síndrome de neuralgia postherpética persistente, particularmente después de los 60 años de edad, que incluye tanto dolor persistente como sensación dolorosa tras estímulos no dolorosos.

La afectación manifiesta del SNC por herpes zóster es mucho más rara, pero puede ser grave. El herpes zóster se ha asociado a una arteritis granulomatosa; la evidencia inmunohistoquímica y con el microscopio electrónico de afectación vírica se ha obtenido en unos pocos de estos casos. En individuos inmunodeprimidos, el herpes zóster puede causar encefalitis aguda con numerosas lesiones

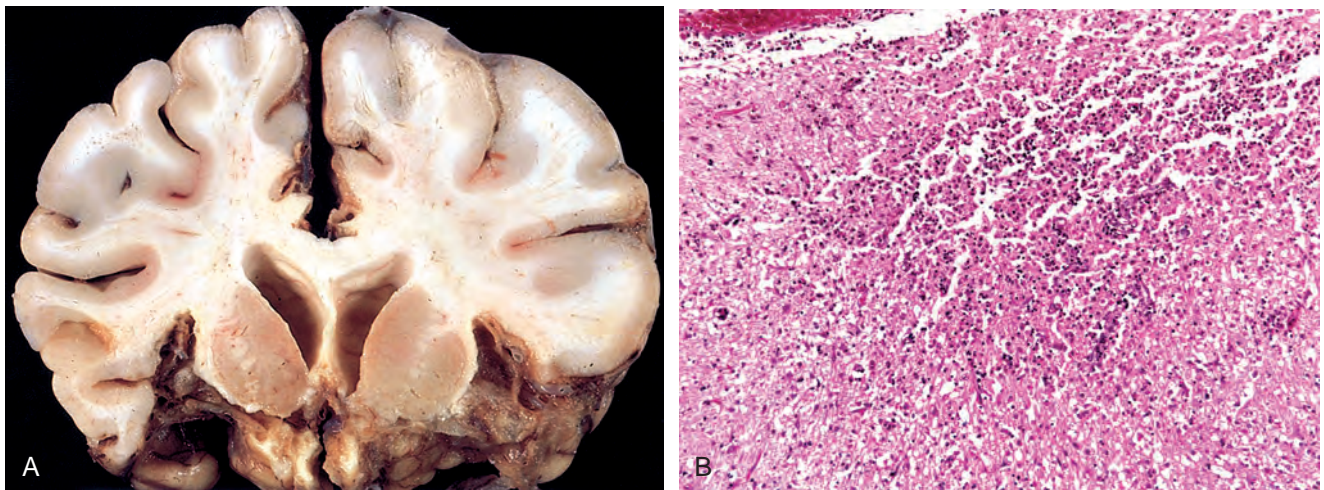


FIGURA 28-24 A. Encefalitis por herpes que muestra una destrucción extensa de los lóbulos frontales inferiores y temporales anteriores. B. Proceso inflamatorio necrosante que caracteriza la encefalitis herpética aguda. (A, por cortesía del Dr. T.W. Smith, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA.)

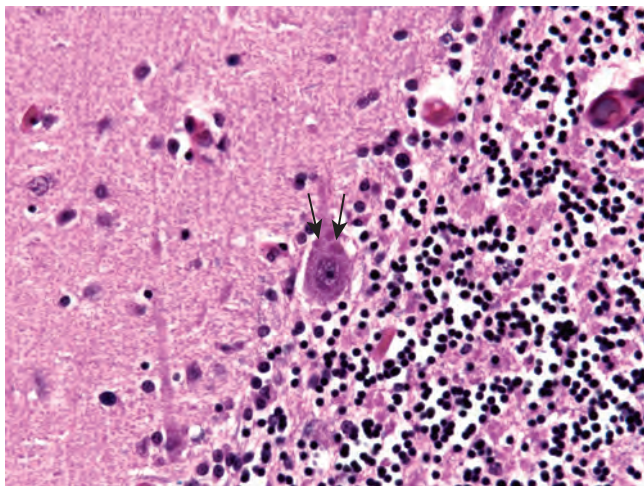


FIGURA 28-25 El hallazgo histológico diagnóstico en la rabia es el cuerpo de Negri eosinófilo, como se observa aquí en una célula de Purkinje (flechas).

claramente circunscritas caracterizadas por desmielinización seguida de necrosis.

Citomegalovirus

Esta infección del sistema nervioso aparece en fetos y en individuos inmunodeprimidos. El resultado de la infección intraútero es una necrosis periventricular que produce destrucción encefálica grave seguida posteriormente por microcefalia y calcificación periventricular. El CMV es un patógeno vírico oportunista frecuente en individuos con sida, y la afectación del SNC es frecuente en este contexto.

Morfología. En el individuo inmunodeprimido, el patrón de afectación más frecuente es una encefalitis subaguda que puede estar asociada a células portadoras de inclusiones de CMV (v. fig. 8-15). Aunque cualquier tipo de célula del SNC (neuronas, glía, epéndima, endotelio) puede estar infectada por CMV, el virus muestra tendencia a localizarse en las regiones subependimarias paraventriculares del encéfalo. Esto da lugar a una ventriculoencefalitis necrosante hemorrágica grave y a una plexitis coroidea. El virus también puede atacar la médula espinal y las raíces inferiores y provocar una radiculoneuritis dolorosa. Las prominentes células citomegálicas con inclusiones intranucleares e intracitoplasmáticas pueden identificarse fácilmente mediante el microscopio óptico convencional y la inmunohistoquímica permite confirmar que corresponde a CMV.

Poliomielitis

Aunque la poliomiелitis paralítica ha sido erradicada eficazmente mediante la vacunación en muchas partes del mundo, aún existen regiones donde sigue siendo un problema. En individuos no inmunizados, la infección por poliovirus causa una gastroenteritis subclínica o leve, similar a la causada por otros miembros del grupo picornavirus de los enterovirus. En una pequeña fracción de la población vulnerable, sin embargo, invade secundariamente el sistema nervioso.

Morfología. Los casos agudos muestran manguitos perivasculares de células mononucleares y neuronofagia de las **motoneuronas del asta anterior de la médula espinal**. La reacción inflamatoria generalmente está limitada a las astas anteriores, pero puede extenderse a las astas posteriores, y ocasionalmente el daño es lo suficientemente grave para producir cavitación. La PCR con transcriptasa inversa *in situ* ha mostrado ARN de poliovirus en las motoneuronas de las astas anteriores. En ocasiones, están afectados los núcleos motores craneales. El examen *post mortem* en los supervivientes a largo plazo de poliomiелitis sintomática muestra pérdida de neuronas y gliosis en las astas anteriores afectadas de la médula espinal, cierta inflamación residual, atrofia de las raíces espinales anteriores (motoras) y atrofia neurógena del músculo denervado.

Características clínicas. La infección del SNC se manifiesta inicialmente por irritación meníngea y un cuadro de meningitis aséptica en el LCR. La enfermedad puede no progresar más o avanzar hasta afectar la médula espinal. Cuando la enfermedad afecta las motoneuronas de la médula espinal, produce una parálisis flácida con atrofia muscular e hiporreflexia en la correspondiente región del cuerpo, que representa el residuo neurológico permanente de la poliomiелitis. En la enfermedad aguda, puede producirse la muerte por parálisis de los músculos respiratorios y, en ocasiones, una miocarditis complica la evolución clínica. Debido a la destrucción de las motoneuronas, después se producen paresia o parálisis; cuando se afecta la innervación del diafragma y los músculos intercostales, puede producirse compromiso respiratorio grave y causar morbilidad a largo plazo. El *síndrome postpoliomiелitis* puede desarrollarse en los pacientes 25 a 35 años después de la resolución de la enfermedad inicial. Se caracteriza por debilidad muscular progresiva asociada a una disminución de la masa muscular y dolor, y tiene una patogenia poco clara.

Rabia

La rabia es una encefalitis grave transmitida al hombre por la mordedura de un animal rabioso, generalmente un perro o diversos mamíferos salvajes que constituyen los reservorios naturales. La exposición a ciertas especies de murciélagos, incluso sin una mordedura conocida, también puede causar la rabia.

Morfología. En el examen macroscópico, el encéfalo muestra edema y congestión vascular intensos. En el examen microscópico existe degeneración neuronal extensa y una reacción inflamatoria, que es más grave en el tronco del encéfalo. Los ganglios basales, la médula espinal y los ganglios de la raíz dorsal también pueden estar afectados. Los **cuerpos de Negri**, el hallazgo microscópico patognomónico, son inclusiones citoplasmáticas, redondas a ovaladas, eosinófilas, que pueden encontrarse en las neuronas piramidales del hipocampo y en las células de Purkinje del cerebelo, lugares en los que no se suele reconocer inflamación (fig. 28-25). La presencia de virus de la rabia puede detectarse en los cuerpos de Negri mediante examen ultraestructural e inmunohistoquímico.

Características clínicas. Puesto que el virus accede al SNC ascendiendo a lo largo de los nervios periféricos desde el lugar de la

herida, el período de incubación (frecuentemente entre 1 y 3 meses) depende de la distancia entre la herida y el encéfalo. La enfermedad comienza con síntomas inespecíficos de malestar general, cefalea y fiebre, pero la conjunción de estos síntomas con parestesias locales alrededor de la herida es diagnóstica. A medida que la infección avanza, el individuo afectado muestra una excitabilidad del SNC extraordinaria; el más leve roce es doloroso, con violentas respuestas motoras que progresan hasta convulsiones. La contractura de la musculatura faríngea al deglutir hace que eche espuma por la boca, lo que puede crear aversión a tragar incluso agua (hidrofobia). Existe meningismo y, a medida que la enfermedad progresa, parálisis flácida. Los períodos de manía y estupor alternantes progresan hasta el coma y la muerte por fracaso del centro respiratorio.

Virus de la inmunodeficiencia humana

En el período anterior a la disponibilidad de tratamiento antirretrovírico eficaz, los cambios neuropatológicos se demostraban en el examen *post mortem* hasta en un 80-90% de los casos de sida. Estos incluían los efectos directos del virus sobre el sistema nervioso, infecciones oportunistas y linfoma primario del SNC. Desde los inicios ha existido una disminución de frecuencia de estos efectos secundarios de la infección por VIH en aquellos que reciben tratamiento antirretrovírico intensivo con múltiples fármacos.^{20,21}

La meningitis aséptica por VIH aparece en las primeras 1 a 2 semanas tras la seroconversión aproximadamente en el 10% de los pacientes; pueden demostrarse anticuerpos frente al VIH y el virus puede aislarse en el LCR. Los pocos estudios neuropatológicos en las fases precoces y agudas de la invasión sintomática o asintomática del sistema nervioso por el VIH han mostrado una meningitis linfocitaria leve, inflamación perivascular y cierta pérdida de mielina en los hemisferios. Entre los tipos celulares del SNC, sólo la microglía tiene la combinación adecuada de CD4 y un receptor de quimiocina (CCR5 o CXCR4) para permitir una infección eficaz por VIH.²² Durante la fase crónica, frecuentemente se encuentra una encefalitis por VIH cuando los individuos sintomáticos llegan a la autopsia.

Morfología. La encefalitis por VIH se caracteriza mejor microscópicamente como una reacción inflamatoria crónica con infiltrados de **nódulos microgliales** ampliamente distribuidos, en ocasiones con focos asociados de necrosis tisular y gliosis reactiva (fig. 28-26). Los nódulos microgliales también se encuentran en la vecindad de los pequeños vasos sanguíneos, que muestran células endoteliales anormalmente prominentes y macrófagos perivasculares espumosos o cargados de pigmento. Estos cambios aparecen especialmente en la sustancia blanca subcortical, el diencéfalo y el tronco del encéfalo. Un componente importante del nódulo microglial es la **célula gigante multinucleada** derivada del macrófago. En algunos casos, existe también un trastorno de la sustancia blanca caracterizado por áreas multifocales o difusas de palidez de la mielina, tumefacción axonal y gliosis. El VIH puede detectarse en los CD4+, macrófagos mononucleares y multinucleados, y la microglía mediante métodos de inmunoperoxidasa y moleculares.

Los cambios cognitivos, tanto leves como lo suficientemente floridos como para denominarse *demencia asociada a VIH*, parecen haber persistido en la era de las pautas eficaces de tratamiento anti-VIH. Más

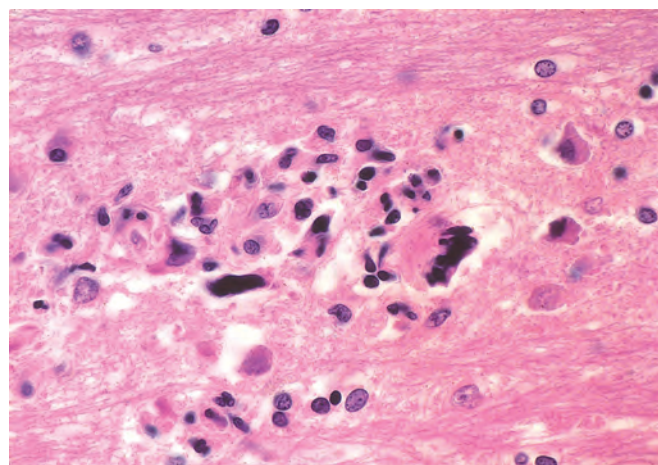


FIGURA 28-26 Encefalitis por VIH. Obsérvense el nódulo microglial y las células gigantes multinucleadas.

que correlacionarse con una lesión patológica específica, este trastorno se relaciona más estrechamente con la extensión de la microglía activada en el encéfalo, no toda la cual está necesariamente infectada por VIH. Se ha propuesto una gran variedad de posibles mecanismos de disfunción y lesión neuronal en este contexto, incluyendo acciones de las citocinas y activación de una cascada inflamatoria, así como una cabalgata de efectos tóxicos de las proteínas derivadas del VIH; con toda probabilidad, cada una de estas vías tiene un papel contribuidor a la patogenia de la lesión nerviosa (v. capítulo 6).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) es una encefalitis vírica causada por el poliomavirus JC; debido a que el virus infecta preferentemente los oligodendrocitos, su principal efecto patológico es la desmielinización. La enfermedad aparece casi exclusivamente en individuos inmunodeprimidos en diversos contextos clínicos, incluyendo síndromes linfoproliferativos o mieloproliferativos crónicos, quimioterapia inmunodepresora, incluyendo tratamiento con anticuerpos monoclonales frente a las integrinas, enfermedades granulomatosas y VIH/sida.

Aunque la mayoría de las personas tienen evidencia serológica de exposición al virus JC hacia la edad de 14 años, la infección primaria por el virus no se ha asociado a ninguna enfermedad clínica. Se piensa que la LMP se debe a la reactivación del virus en el seno de inmunodepresión. Clínicamente, los individuos afectados desarrollan síntomas y signos neurológicos focales e implacablemente progresivos, y los estudios de imagen muestran lesiones extensas, a menudo multifocales, en la sustancia blanca hemisférica o cerebelosa.

Morfología. Las lesiones consisten en parches de destrucción irregular y mal definida de la sustancia blanca que varían de tamaño desde milímetros hasta una afectación extensa de todo un lóbulo del cerebro (fig. 28-27). En el examen microscópico, la lesión típica consiste en un parche de desmielinización, más a menudo en localización subcortical, en el centro del cual hay macrófagos diseminados cargados de lípidos y un número reducido de axones. En el margen de la lesión, los núcleos de los oligodendrocitos están muy aumentados de tamaño, con inclusiones víricas vítreas anfófilas (v. fig. 28-27,

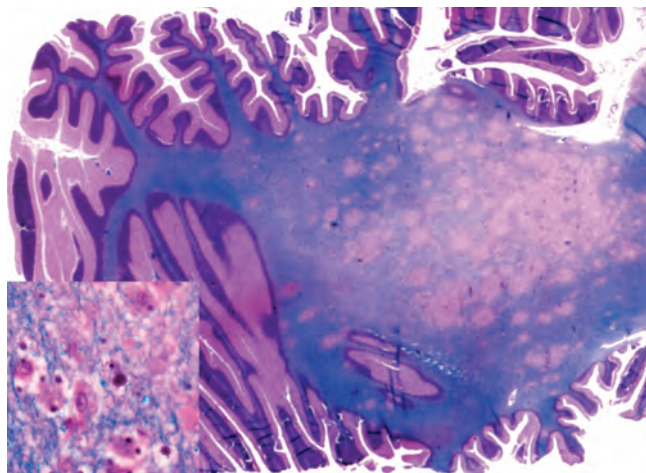


FIGURA 28-27 Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Corte teñido para la mielina que muestra áreas irregulares y mal definidas de desmielinización, que se hacen confluentes por zonas. *Detalle*, núcleo de oligodendrocito aumentado de tamaño que representa el efecto de la infección vírica.

detalle), que contienen antígenos víricos mediante inmunohistoquímica. En las lesiones puede haber astrocitos gigantes raros con uno o varios núcleos hiper cromáticos irregulares mezclados con más astrocitos reactivos típicos.

Panencefalitis esclerosante subaguda

La panencefalitis esclerosante subaguda (PEES) es un raro síndrome clínico progresivo caracterizado por deterioro cognitivo, espasticidad de los miembros y crisis comiciales. Aparece en niños o adultos jóvenes, meses o años después de una infección aguda inicial a edad precoz por sarampión. La enfermedad representa una infección persistente, pero no productiva, del SNC por un virus del sarampión alterado; la enfermedad se ha asociado a cambios en varios genes víricos. En el examen microscópico, existen extensa gliosis y degeneración de mielina; inclusiones víricas, principalmente en los núcleos de los oligodendrocitos y las neuronas; inflamación variable de la sustancia blanca y gris, y ovillos neurofibrilares. El estudio ultraestructural muestra que las inclusiones contienen nucleocápsides características del sarampión; la inmunohistoquímica para el antígeno del virus del sarampión es positiva. La enfermedad ha desaparecido en gran medida con la difusión de los programas de vacunación; sin embargo, aún existen casos que se comunican en poblaciones no inmunizadas.

MENINGOENCEFALITIS FÚNGICA

La enfermedad fúngica del SNC se encuentra principalmente en individuos inmunocomprometidos. El encéfalo generalmente se afecta cuando existe diseminación hematógene extensa del hongo, más a menudo *Candida albicans*, especies de *Mucor*, *Aspergillus fumigatus* y *Cryptococcus neoformans*. En áreas endémicas, patógenos como *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* y *Blastomyces dermatitidis* pueden afectar al SNC después de una infección pulmonar o cutánea primaria; también en este caso existen antecedentes con frecuencia de inmunodepresión.

Existen tres patrones principales de infección fúngica del SNC: meningitis crónica, vasculitis e invasión parenquimatosa. La vasculitis se observa más frecuentemente en la *mucormicosis* y la *aspergilosis*, caracterizándose ambas por una invasión fúngica directa de las paredes de los vasos sanguíneos, aunque esta ocasionalmente ocurre con otras infecciones, como la *candidiasis*. La trombosis vascular resultante produce infarto que a menudo es llamativamente hemorrágico y que posteriormente se hace séptico por el crecimiento interno del hongo causante.

La invasión parenquimatosa, generalmente en forma de granulomas o abscesos, puede ocurrir con la mayoría de los hongos y a menudo coexiste con meningitis. Los hongos que más frecuentemente se encuentran invadiendo el encéfalo son *Candida* y *Cryptococcus*. La *candidiasis* generalmente produce múltiples microabscesos, con o sin formación de granuloma. Aunque la mayoría de los hongos invaden el encéfalo por diseminación hematógene, también puede producirse extensión directa, particularmente en la *mucormicosis*, más frecuentemente en diabéticos con cetoacidosis.

La *meningitis criptocócica*, una infección oportunista frecuente en el seno de VIH/sida, puede ser fulminante y mortal en tan solo 2 semanas, o indolente, desarrollándose en meses o años. El LCR puede contener pocas células, pero generalmente tiene una elevada concentración de proteínas. Las levaduras con una cápsula mucóide pueden visualizarse en el LCR mediante preparaciones con tinta china y en cortes tisulares con tinciones de PAS, mucicarmín y plata.

Morfología. En la infección criptocócica, el encéfalo muestra una meningitis crónica que afecta a las leptomeninges basales, que están opacas y engrosadas por tejido conjuntivo reactivo que puede obstruir el flujo de LCR a través de los agujeros de Luschka y Magendie, dando lugar a hidrocefalia. Las secciones del encéfalo revelan un material gelatinoso en el espacio subaracnoideo y pequeños quistes en el parénquima («pompas de jabón») que son especialmente prominentes en los ganglios basales en la distribución de las arterias lenticuloestriadas (fig. 28-28A). Las lesiones parenquimatosas constan de agregados de organismos en los espacios perivascuales (de Virchow-Robin) expandidos asociados con inflamación o gliosis mínimas o ausentes (fig. 28-28B). Los infiltrados menígeos están constituidos por células inflamatorias crónicas y fibroblastos mezclados con criptococos.

OTRAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL SISTEMA NERVIOSO

Las enfermedades por protozoos (incluyendo malaria, toxoplasmosis, amebiasis y tripanosomiasis), las infecciones por rickettsias (como tifus y fiebre maculosa de las Montañas Rocosas) y las enfermedades por metazoos (especialmente cisticercosis y equinococosis) también pueden afectar el SNC y se tratan en el capítulo 8.

La *toxoplasmosis cerebral* es otra de las infecciones oportunistas que se encuentran frecuentemente en el seno de inmunodepresión asociada a VIH. Los síntomas clínicos de infección del encéfalo por *Toxoplasma gondii* son subagudos, desarrollándose durante un período de 1 o 2 semanas, y pueden ser tanto focales como difusos. Los estudios de imagen mediante tomografía computarizada y resonancia magnética pueden mostrar múltiples lesiones con

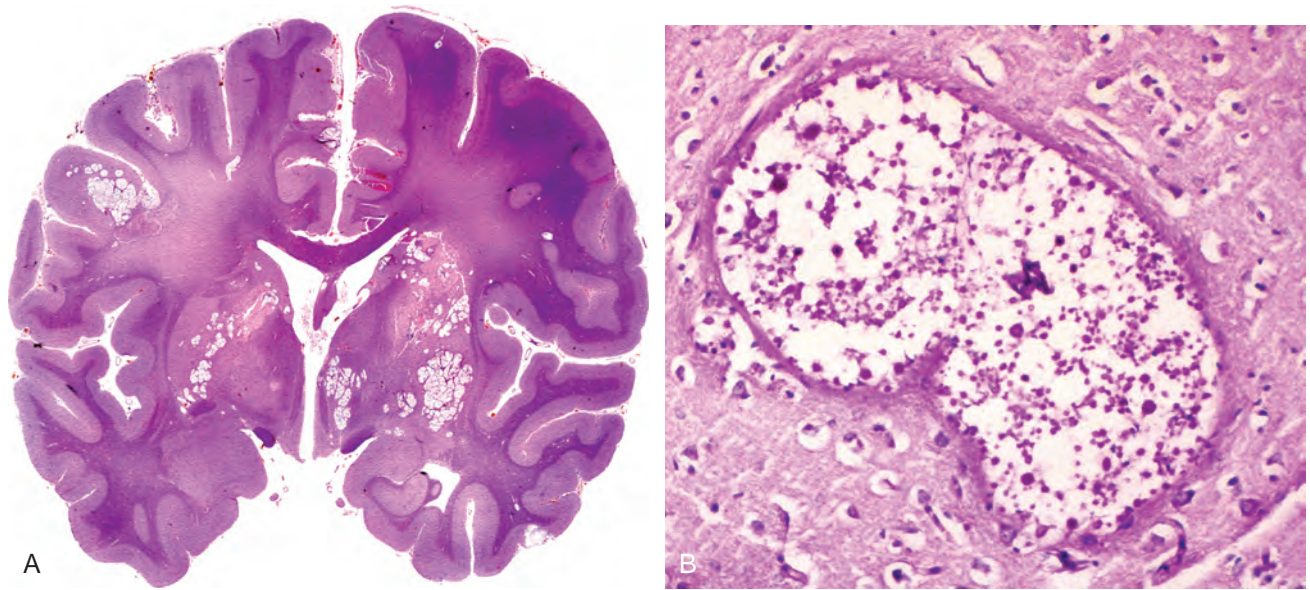


FIGURA 28-28 Infección criptocócica. **A.** Sección encefálica completa que muestra las numerosas áreas de destrucción tisular («burbujas de jabón») asociadas con la diseminación de los organismos en los espacios perivasculares. **B.** A mayor aumento, es posible observar los criptococos en las lesiones.

refuerzo en anillo; sin embargo, este aspecto radiológico no es patognomónico, ya que pueden asociarse hallazgos similares con linfoma del SNC, tuberculosis e infecciones fúngicas. En anfitriones no inmunodeprimidos, el impacto de la toxoplasmosis sobre el encéfalo se observa más a menudo cuando se produce una infección materna primaria precozmente durante la gestación. Puede seguirse de cerebritis en el feto, con la producción de lesiones necrosantes cerebrales multifocales que pueden calcificarse, produciendo un daño grave en el encéfalo en desarrollo.

Morfología. La toxoplasmosis del SNC produce abscesos encefálicos que se encuentran más a menudo en la corteza cerebral (cerca de la unión sustancia gris-blanca) y los

núcleos grises profundos, menos a menudo en el cerebelo y el tronco del encéfalo y raramente en la médula espinal (fig. 28-29). Las lesiones agudas muestran focos centrales de necrosis, hemorragias petequiales rodeadas de inflamación aguda y crónica, infiltración de macrófagos y proliferación vascular. En la periferia de los focos necróticos pueden encontrarse tanto taquizoitos libres como bradizoitos enquistados (v. fig. 28-29B). Los organismos generalmente se observan con las tinciones rutinarias de H y E o Giemsa, pero se reconocen más fácilmente mediante métodos inmunocitoquímicos. Los vasos sanguíneos en la vecindad de estas lesiones pueden mostrar una marcada proliferación de la íntima o incluso vasculitis franca con necrosis fibrinoide y trombosis. Después del tratamiento, las lesiones consisten

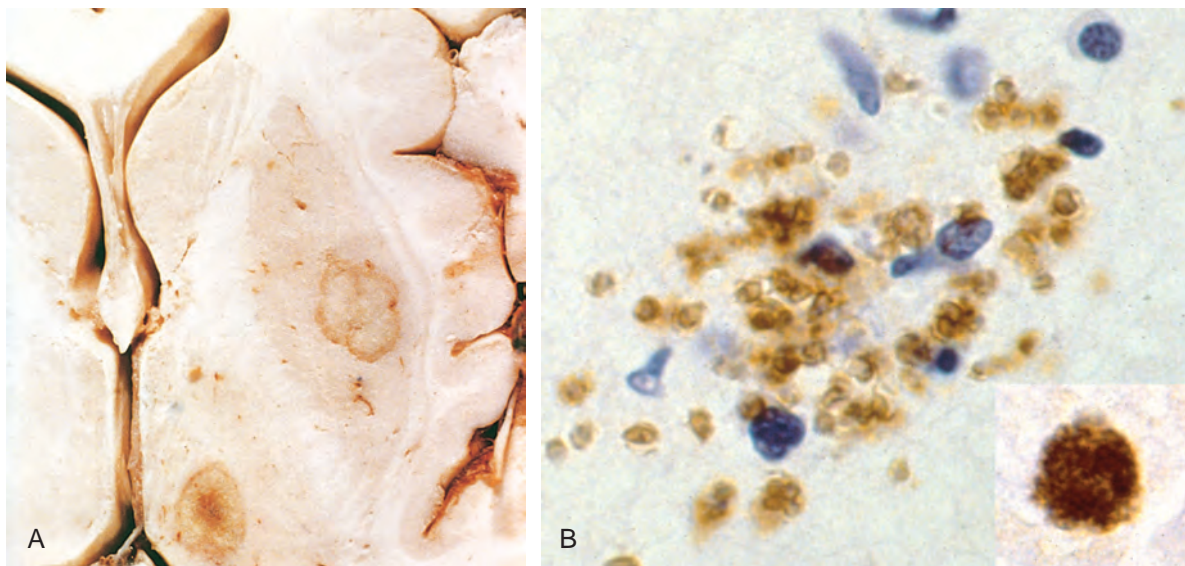


FIGURA 28-29 **A.** Abscesos de *Toxoplasma* en el putamen y el tálamo. **B.** Taquizoitos libres demostrados mediante inmunotinción; *detalle*, pseudoquistes de *Toxoplasma* con bradizoitos que destacan mediante inmunotinción.

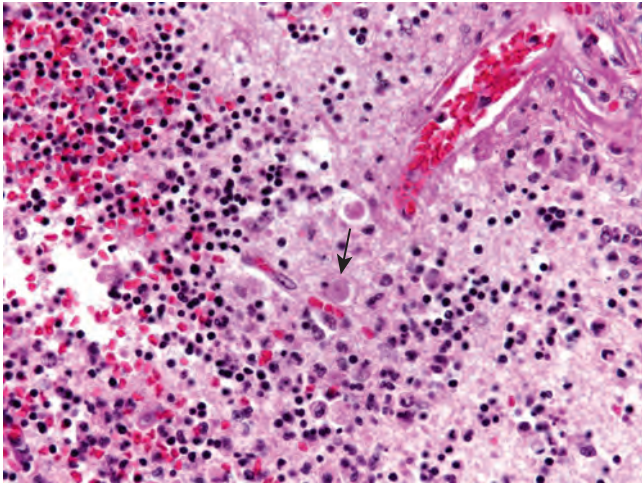


FIGURA 28-30 Meningoencefalitis amebiana necrosante que afecta el cerebelo (el organismo se destaca por la flecha).

en grandes áreas bien delimitadas de necrosis de coagulación rodeadas por macrófagos cargados de lípidos. También pueden encontrarse quistes y taquizoítos libres adyacentes a estas lesiones, pero pueden estar considerablemente reducidos en número o ausentes si el tratamiento ha sido eficaz. Las lesiones crónicas consisten en pequeños espacios quísticos que contienen macrófagos dispersos cargados de lípidos y hemosiderina y que están rodeados por encéfalo gliótico. Los organismos son difíciles de detectar en estas lesiones antiguas.

Amebiasis cerebral. En la infección por especies de *Naegleria* se produce una encefalitis necrosante rápidamente mortal, y con la infección por *Acanthamoeba* se ha asociado una meningoencefalitis granulomatosa crónica. Las amebas en ocasiones pueden ser difíciles de distinguir de macrófagos activados (fig. 28-30). Las tinciones de plata-meténamina o PAS son útiles para visualizar los organismos, aunque la identificación definitiva depende de estudios combinados de inmunofluorescencia, morfológicos, de cultivo y métodos moleculares.

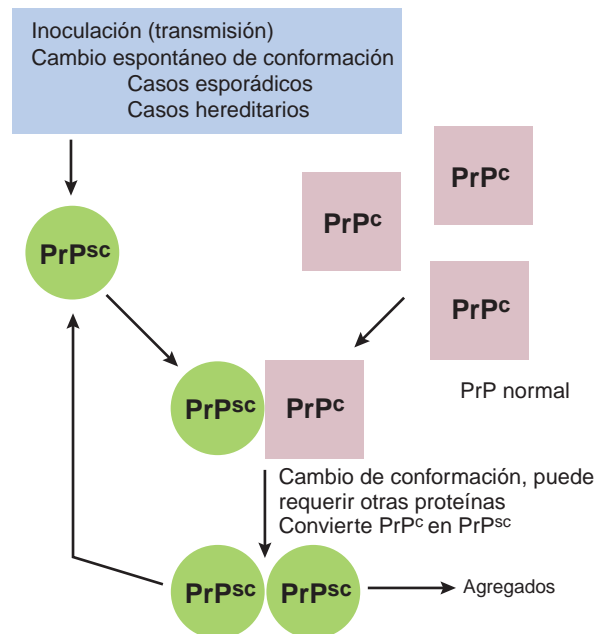
Encefalopatías espongiformes transmisibles (enfermedades priónicas)

Los priones son formas anómalas de una proteína celular que causa trastornos neurodegenerativos transmisibles.^{23,24} Este grupo de enfermedades, que incluye la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), el insomnio familiar mortal y el *kuru* en humanos; el *scrapie* en ovejas y cabras; la encefalopatía transmisible del visón; la enfermedad atrófica crónica del ciervo y el alce; y la encefalopatía espongiforme bovina, comparten esta base etiológica que las distingue de otras enfermedades neurodegenerativas e infecciosas. Aunque existen diferencias entre estos trastornos, todos ellos se asocian a formas anómalas de una proteína específica denominada *proteína priónica* (PrP), que es tanto infecciosa como transmisible. Como su nombre implica, se caracterizan predominantemente por «cambios espongiformes» caracterizados por vacuolas intracelulares en las neuronas y la glía.

Clínicamente, la mayoría de los pacientes afectados desarrollan una demencia progresiva. El trastorno más frecuente es la ECJ. La forma esporádica de la ECJ tiene una incidencia anual de aproximadamente 1 caso por 1.000.000 de habitantes y supone aproximadamente un 90% de los casos; las formas familiares y transmitidas constituyen el resto.

Patogenia y genética molecular. La PrP normal es una proteína celular de 30 kD presente en las neuronas. La enfermedad se produce cuando la PrP sufre un cambio de conformación desde su isoforma normal que contiene una α -hélice (PrP^c) hasta una isoforma β anómala plegada en lámina, generalmente denominada PrP^{sc} (por el *scrapie*) (fig. 28-31). Asociado al cambio de conformación, PrP adquiere resistencia a la digestión por proteasas, como la proteinasa K. La acumulación de PrP^{sc} en el tejido neuronal parece ser la causa de la patología en estas enfermedades, pero aún se desconoce cómo este material induce el desarrollo de vacuolas citoplasmáticas y finalmente la muerte neuronal. La *inmunotransferencia Western* de los extractos tisulares después de digestión parcial con proteinasa K permite la detección de PrP^{sc}, lo cual es diagnóstico.

El cambio de conformación que da lugar a PrP^{sc} puede ocurrir espontáneamente a una velocidad extremadamente baja (dando lugar a los casos esporádicos) o a una velocidad mayor si están presentes diversas mutaciones de PrP^c, como ocurre en las formas familiares de ECJ y en el GSS y el insomnio familiar mortal. La PrP^{sc}, independientemente del medio por el cual se origine, facilita después, de forma cooperativa, la conversión de otras moléculas de PrP^c a PrP^{sc}. Es esta actividad de PrP^{sc} la que explica la naturaleza *infecciosa* de las enfermedades priónicas.



El gen que codifica la PrP^c, denominado *PRNP*, muestra un alto grado de conservación a través de las especies. Se han encontrado diversas mutaciones de *PRNP* subyacentes a las formas familiares de las enfermedades priónicas. Además, se ha encontrado que un polimorfismo en el codón 129 que codifica bien metionina (Met) o bien valina (Val) influye en la enfermedad: los individuos que son homocigotos para Met o para Val tienen una representación excesiva entre los casos de ECJ en comparación con la población general, lo que implica que la heterocigosidad en el codón 129 es protectora contra el desarrollo de la enfermedad. Es interesante que esta protección también se aplique contra la ECJ yatrógena. Se ha sugerido que el aminoácido en esta localización polimórfica influye en la enfermedad, alterando la cinética de agregación y la conformación de las moléculas de PrP²⁵.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

La ECJ, la enfermedad priónica más frecuente, es un trastorno raro que se manifiesta clínicamente como una demencia rápidamente progresiva. Es principalmente esporádica (aproximadamente un 85% de los casos) en su aparición y tiene una incidencia anual en todo el mundo de aproximadamente un caso por millón; también existen formas familiares que están causadas por mutaciones de *PRNP*. La enfermedad tiene una incidencia máxima en la séptima década. Existen casos bien establecidos de transmisión yatrógena, sobre todo por trasplante corneal, electrodos de implantación profunda y preparados de hormona de crecimiento humana contaminados. El comienzo clínico está marcado por cambios sutiles de la memoria y la conducta, seguidos por una demencia rápidamente progresiva, a menudo con contracciones musculares espasmódicas involuntarias pronunciadas con la estimulación súbita (mioclonía por sobresalto). Los signos de disfunción cerebelosa, que generalmente se manifiestan por ataxia, están presentes en una minoría de individuos afectados. La enfermedad es mortal de manera uniforme, con una supervivencia media de sólo 7 meses desde el inicio de los síntomas, aunque unos pocos pacientes han vivido durante varios años. Estos casos de larga supervivencia muestran atrofia extensa de la sustancia gris afectada.

Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

A partir de 1995, una serie de casos de enfermedad similar a la ECJ llamaron la atención médica en el Reino Unido. Estos casos nuevos eran diferentes de la ECJ típica en varios aspectos importantes: la enfermedad afectaba a adultos jóvenes, los trastornos de conducta figuraban de forma destacada en estadios precoces de la enfermedad y el síndrome neurológico progresaba más lentamente que en individuos con otras formas de ECJ. Los hallazgos neuropatológicos y las características moleculares de estos nuevos casos eran similares a los de la ECJ, sugiriendo una relación cercana entre las dos enfermedades. Anatomopatológicamente, la variante de la ECJ (vECJ) se caracteriza por la presencia de placas corticales extensas con un halo circundante de cambios espongiiformes. No se describen alteraciones del gen *PRNP*; casi todos los pacientes afectados son homocigotos Met/Met en el codón 129. Con la comunicación reciente de un caso de vECJ aparecido en un homocigoto Val/Val se ha planteado la posibilidad de una influencia del codón 129 en el período de incubación más que en la susceptibilidad.²⁶ Varias líneas de evidencias han relacionado la vECJ con la encefalopatía espongiiforme bovina, dando lugar a problemas complejos de salud pública. También se ha documentado la transmisión de la vECJ mediante productos hemáticos.

Morfología. La progresión de la demencia en la ECJ generalmente es tan rápida que existe poca o ninguna atrofia encefálica evidente macroscópicamente. En el examen microscópico, el hallazgo patognomónico es una transformación **espongiiforme** de la corteza cerebral y, a menudo, de las estructuras de la sustancia gris profunda (caudado, putamen); este proceso multifocal da lugar a la formación desigual de pequeñas vacuolas microscópicas, aparentemente vacías, de varios tamaños en el neuropilo y en ocasiones en el pericarion de las neuronas (fig. 28-32A). En casos avanzados existe pérdida neuronal grave, gliosis reactiva y, en ocasiones, expansión de las áreas vacuoladas hasta espacios similares a quistes («estado esponjoso»). No está presente infiltrado inflamatorio. La microscopia electrónica muestra que las vacuolas están unidas a la membrana y localizadas en el citoplasma de las prolongaciones neuronales. Las **placas de kuru** son depósitos extracelulares de proteína anómala agregada; son rojo Congo y PAS-positivas y generalmente aparecen en el cerebelo (fig. 28-32B), aunque están presentes en abundancia en la corteza cerebral en casos de vECJ, rodeadas por los cambios espongiiformes (fig. 28-32C). En todas las formas de enfermedad priónica, la tinción inmunohistoquímica demuestra la presencia de PrP^{sc} resistente a proteínasa K en el tejido.

Insomnio familiar mortal

El insomnio familiar mortal (IFM), denominado así en parte por los trastornos del sueño que caracterizan sus estadios iniciales, también está causado por una mutación específica del gen *PRNP*. La mutación, que conduce a una sustitución de aspartato por asparragina en el residuo 178 de la PrP^c, da lugar a IFM cuando ocurre en un alelo de *PRNP* que codifica metionina en el codón 129, pero causa ECJ cuando está presente en tándem con una valina en esta posición. No se comprende cómo estos aminoácidos influyen en el fenotipo de la enfermedad. En la evolución de la enfermedad, que típicamente dura menos de 3 años, los individuos afectados desarrollan otros signos neurológicos, como ataxia, trastornos autónomos, estupor y, finalmente, coma. También se ha descrito una forma no hereditaria del trastorno (insomnio esporádico mortal).

Morfología. A diferencia de otras enfermedades priónicas, el IFM no muestra una anatomía patológica espongiiforme. En su lugar, la alteración más llamativa es pérdida neuronal y gliosis reactiva en los núcleos ventral anterior y dorsomedial del tálamo; la pérdida neuronal también es prominente en los núcleos olivares inferiores. La PrP^{sc} resistente a proteínasa K puede detectarse mediante inmunotinción o *immunotransferencia Western*.

Enfermedades desmielinizantes

Las *enfermedades desmielinizantes* del SNC son trastornos adquiridos caracterizados por daño preferente de la mielina, con preservación relativa de los axones. Los déficits clínicos se deben al efecto de la pérdida de mielina sobre la transmisión de los impulsos eléctricos a lo largo de los axones. La historia natural de las enfermedades desmielinizantes está determinada, en parte, por la capacidad

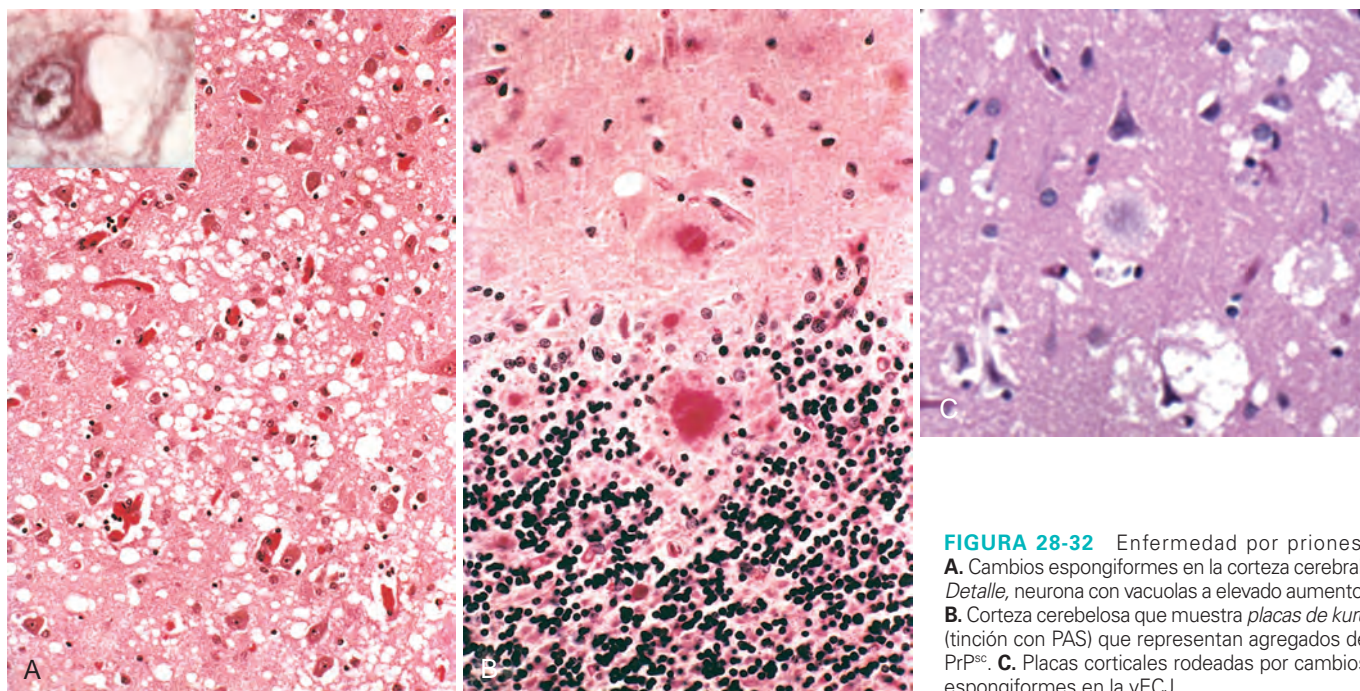


FIGURA 28-32 Enfermedad por priones. **A.** Cambios espongiformes en la corteza cerebral. *Detalle*, neurona con vacuolas a elevado aumento. **B.** Corteza cerebelosa que muestra *placas de kuru* (tinción con PAS) que representan agregados de PrP^{Sc}. **C.** Placas corticales rodeadas por cambios espongiformes en la vECJ.

limitada del SNC para regenerar la mielina normal y por el grado de daño secundario de los axones que ocurre a medida que la enfermedad sigue su curso.

Varios procesos patológicos pueden causar pérdida de mielina. Estos incluyen destrucción de la mielina por reacciones inmunológicas, como en la esclerosis múltiple, y por infecciones. En la leucoencefalopatía multifocal progresiva, la infección de los oligodendrocitos por el virus JC da lugar a pérdida de mielina (descrita anteriormente). Además, hay trastornos hereditarios que pueden afectar la síntesis o el recambio de los componentes de la mielina; estos se denominan *leucodistrofias* y se tratan con los trastornos metabólicos.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La *esclerosis múltiple (EM)* es un trastorno desmielinizante autoinmunitario caracterizado por episodios delimitados de déficits neurológicos, separados en el tiempo, atribuibles a lesiones de la sustancia blanca que están separadas en el espacio. Es el más frecuente de los trastornos desmielinizantes y tiene una prevalencia de aproximadamente 1 por 1.000 personas en la mayor parte de EE. UU. y Europa. La enfermedad puede hacerse clínicamente evidente a cualquier edad, aunque el inicio en la infancia o después de los 50 años de edad es relativamente raro. Las mujeres se afectan dos veces más a menudo que los hombres. En la mayoría de individuos con EM, la evolución clínica toma la forma de episodios recurrentes y remitentes de duración variable (semanas a meses hasta años), marcados por defectos neurológicos seguidos de gradual recuperación parcial de la función neurológica. La frecuencia de recaídas tiende a disminuir con el paso del tiempo, pero existe un deterioro neurológico estable en la mayor parte de los individuos afectados.

Patogenia. Las lesiones de EM están causadas por una respuesta inmunitaria que está dirigida contra los componentes de la vaina de mielina.^{27,28} Como en otros trastornos autoinmunitarios, la patogenia de esta enfermedad implica factores tanto genéticos como ambientales (v. capítulo 6). La incidencia de EM es 15 veces superior cuando la enfermedad está presente en un familiar de primer grado y

aproximadamente 150 veces mayor con un gemelo monocigótico afectado. La relación genética de la susceptibilidad a la EM con el haplotipo extendido DR2 del complejo principal de histocompatibilidad también está bien establecida. Un reciente análisis genómico amplio apoyó esta asociación e identificó asociaciones adicionales con polimorfismos de un solo nucleótido en los genes del receptor de IL-2 e IL-7.²⁹ La idea actual es que estos polimorfismos del receptor de citocina pueden influir en el equilibrio entre las células T efectoras patogénicas y las células T reguladoras protectoras. Estas asociaciones genéticas apuntan a la importancia del sistema inmunitario en la susceptibilidad a la EM.

Dada la prominencia de células inflamatorias crónicas en y alrededor de las placas de EM, así como esta validación genética, los mecanismos inmunitarios que subyacen a la destrucción de la mielina son el foco de gran parte de la investigación. Las pruebas disponibles indican que la enfermedad *se inicia por linfocitos T CD4+ T_H1 y T_H17 que reaccionan contra antígenos de la propia mielina y segregan citocinas*. Los linfocitos T_H1 segregan IFN γ , que activa los macrófagos, y los linfocitos T_H17 promueven el reclutamiento de leucocitos (v. capítulo 6). La desmielinización está causada por estos leucocitos activados y sus productos lesivos. El infiltrado en las placas y las regiones circundantes del encéfalo consta de células T (principalmente CD4+, algunos CD8+) y macrófagos. No se sabe cómo se inicia la reacción autoinmunitaria; se ha propuesto el papel de la infección vírica (p. ej., VEB) para activar los linfocitos T autorreactivos, pero sigue siendo controvertido.

La encefalomiелitis autoinmunitaria experimental es un modelo animal de EM en el cual se producen desmielinización e inflamación tras la inmunización de los animales con proteínas de la mielina.³⁰ Muchos de nuestros conceptos sobre la patogenia de la EM han derivado de estudios de este modelo. El trastorno experimental puede transferirse pasivamente a otros animales a través de los linfocitos T_H1 y T_H17 que reconocen los antígenos de la mielina.

Basándose en la comprensión creciente de la patogenia de la EM, se están desarrollando tratamientos que modulan o inhiben las respuestas de los linfocitos T y bloquean el reclutamiento de estas

células en el encéfalo. Durante mucho tiempo se ha sospechado una contribución potencial de la inmunidad humoral, basándose en la observación precoz de bandas oligoclonales de inmunoglobulina en el LCR.³¹ La demostración de que la depleción de linfocitos B puede disminuir la incidencia de lesiones desmielinizantes presta apoyo a esta idea.³²

Morfología. La EM es una enfermedad de la sustancia blanca que se aprecia mejor en secciones del encéfalo y la médula espinal. Las lesiones aparecen como múltiples **placas** bien circunscritas, algo deprimidas, vítreas, de color gris bronceado y de forma irregular (fig. 28-33). En fresco, estas son más firmes que la sustancia blanca circundante (**esclerosis**). Las placas pueden encontrarse por toda la sustancia blanca y también se extienden a la sustancia gris, ya que se atraviesa por fibras mielinizadas. El tamaño de las lesiones varía considerablemente, desde pequeños focos que sólo son reconocibles microscópicamente hasta placas confluentes que afectan grandes porciones del centro semioval. Las lesiones a menudo tienen bordes claramente definidos (fig. 28-34). Las placas frecuentemente aparecen adyacentes a los ventrículos laterales. También son frecuentes en los nervios ópticos y el quiasma, el tronco del encéfalo, los tractos de fibras ascendentes y descendentes, el cerebelo y la médula espinal.

Microscópicamente, en una **placa activa** existe evidencia de una degradación en curso de la mielina con abundantes macrófagos que contienen detritos PAS-positivos ricos en lípidos. Aparecen células inflamatorias, incluyendo linfocitos

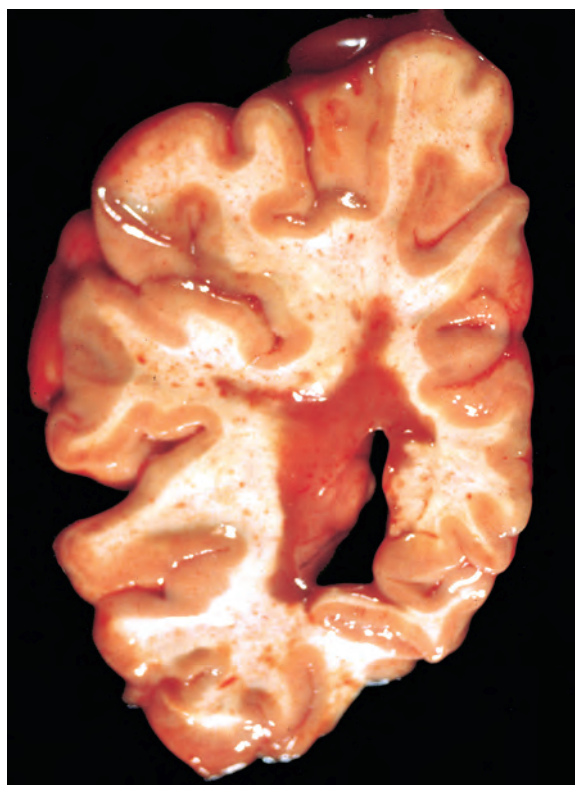


FIGURA 28-33 Esclerosis múltiple. Sección en fresco del encéfalo que muestra una placa marrón alrededor del asta occipital del ventrículo lateral.

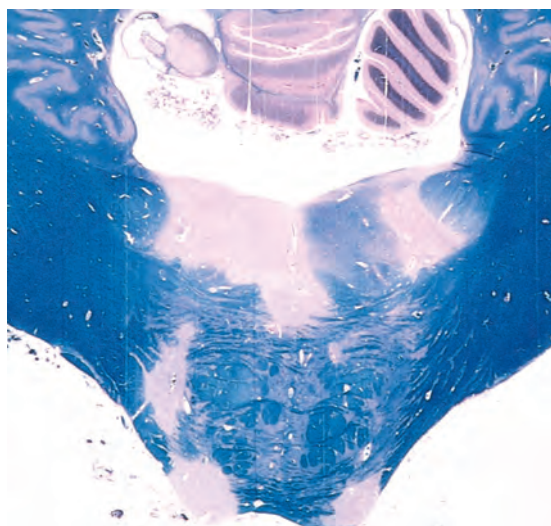


FIGURA 28-34 Esclerosis múltiple (EM). Regiones de desmielinización no teñidas (placas de EM) alrededor del cuarto ventrículo (tinción con azul rápido de luxol-PAS para la mielina).

y monocitos, en su mayor parte como manguitos perivasculares, especialmente en el borde externo de la lesión (fig. 28-35A). Las lesiones activas a menudo están centradas en las pequeñas venas. En una placa se conservan de forma relativa de los axones (fig. 28-35B) y se observa una depleción de oligodendrocitos. Con el tiempo, los astrocitos sufren cambios reactivos. A medida que las lesiones se hacen quiescentes, las células inflamatorias desaparecen lentamente. En las **placas inactivas** se encuentra poca o ninguna mielina, y existe una reducción del número de núcleos de los oligodendrocitos; en cambio, la proliferación astrocitaria y la gliosis son prominentes. Los axones de las placas glióticas antiguas muestran depleción severa de mielina y también están muy disminuidos en número. Las placas activas también pueden agruparse en cuatro patrones básicos: las que están claramente delimitadas y centradas en los vasos sanguíneos, bien con depósito de inmunoglobulinas y complemento (patrón I) o bien sin él (patrón II), y las que están menos delimitadas y no están centradas en los vasos (patrones III y IV). Estas dos últimas se distinguen por la distribución de la apoptosis de oligodendrocitos (III, extensa; IV, sólo central). Se ha observado que en un individuo dado puede estar presente sólo un par de patrones (I/II o III/IV), lo que sugiere que estos pueden reflejar mecanismos distintos más que diferentes estadios de la lesión.

En algunas placas de EM (**placas sombra**) el límite entre la sustancia blanca normal y la afectada no está claramente circunscrito. En este tipo de lesión pueden demostrarse algunas vainas de mielina anormalmente adelgazadas, especialmente en los bordes externos. Este fenómeno se interpreta más frecuentemente como evidencia de remielinización parcial e incompleta por los oligodendrocitos supervivientes. También se han observado fibras anormalmente mielinizadas en los bordes de placas típicas. Aunque estos hallazgos histológicos sugieren un potencial de remielinización limitado en el SNC, los axones restantes en la mayor parte de las placas de EM permanecen no mielinizados; los

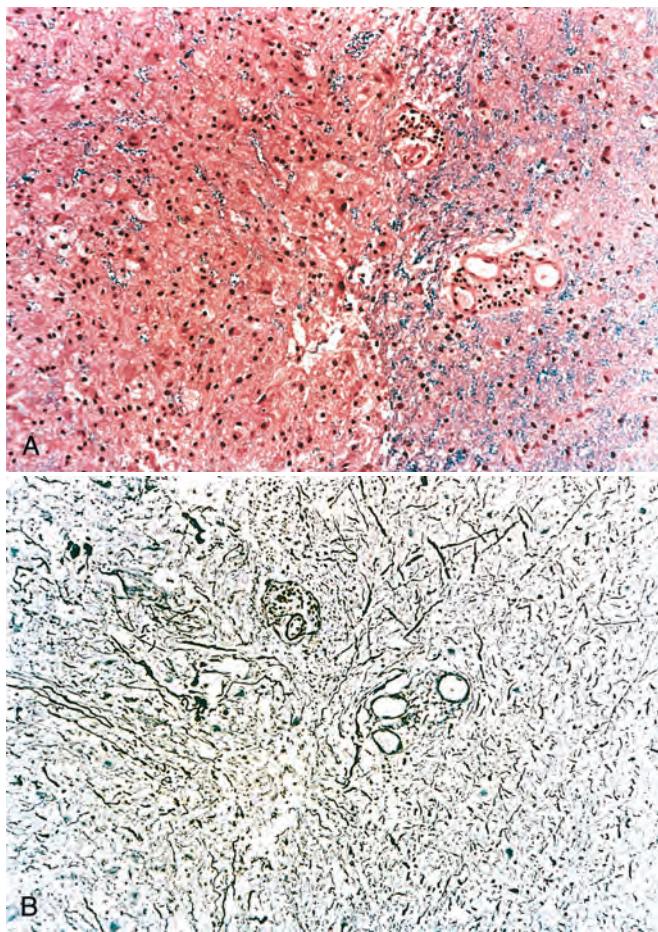


FIGURA 28-35 Esclerosis múltiple. **A.** Sección teñida para la mielina que muestra el borde nítido de una placa desmielinizada y manguitos linfocitarios perivascuales. **B.** La misma lesión teñida para los axones muestra una preservación relativa.

estudios orientados a promover la remielinización son un objetivo importante de la investigación.³³

Características clínicas. Aunque las lesiones de EM pueden aparecer en cualquier localización del SNC y, en consecuencia, pueden inducir una gran variedad de manifestaciones clínicas, frecuentemente se observan ciertos patrones de síntomas y signos neurológicos. La afectación visual unilateral debida a afectación del nervio óptico (*neuritis óptica*, *neuritis retrobulbar*) es una manifestación inicial frecuente de EM. Sin embargo, sólo algunos individuos afectados (del 10 al 50%, dependiendo de la población estudiada) con neuritis óptica evolucionan hasta desarrollar EM. La afectación del tronco del encéfalo produce signos de nervios craneales, ataxia, nistagmo y oftalmoplejía internuclear por interrupción de las fibras del fascículo longitudinal medial. Las lesiones de la médula espinal dan lugar a afectación motora y sensitiva del tronco y los miembros, espasticidad y dificultades con el control voluntario de la función vesical. El examen del LCR de individuos con EM muestra una concentración de proteínas levemente elevada y en un tercio de los casos existe pleocitosis moderada. Las concentraciones de IgG en el LCR están aumentadas y generalmente se observan bandas oligoclonales de IgG en la inmunolectroforesis; estas son indicativas de

la presencia de un pequeño número de clones de linfocitos B activados en el SNC, que se postula son autorreactivos. Los estudios radiológicos utilizando resonancia magnética, típicamente basados en la identificación de lesiones que se refuerzan con gadolinio, han adquirido un papel predominante para valorar la progresión de la enfermedad; estos estudios, cuando se correlacionan con los estudios de autopsia, así como con los hallazgos clínicos, han indicado que algunas placas pueden ser clínicamente silentes incluso en pacientes sintomáticos.

NEUROMIELITIS ÓPTICA

El desarrollo sincrónico (o casi sincrónico) de neuritis óptica bilateral y desmielinización de la médula espinal se denomina *neuromielitis óptica* o *enfermedad de Devic*. Los leucocitos en el LCR son frecuentes y a menudo aparecen neutrófilos. En las áreas dañadas de la sustancia blanca existe típicamente necrosis, un infiltrado inflamatorio que incluye neutrófilos y depósito vascular de inmunoglobulinas y complemento. Se ha sugerido que estas lesiones están mediadas por mecanismos inmunitarios humorales.³⁴ Muchos individuos afectados muestran anticuerpos frente a las acuaporinas, que son responsables en parte del mantenimiento de los pies de los astrocitos y por tanto de la integridad de la barrera hematoencefálica.^{35,36}

ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA Y ENCEFALOMIELITIS HEMORRÁGICA NECROSANTE AGUDA

La *encefalomielitis diseminada aguda* (EMDA, encefalomielitis perivenosa) es una enfermedad desmielinizante monofásica difusa que sigue a una infección vírica o bien, raramente, a una inmunización vírica. Los síntomas se desarrollan típicamente 1 o 2 semanas después de la infección antecedente e incluyen cefalea, obnubilación y coma más que hallazgos focales, como se observa en la EM. La evolución clínica es rápida y hasta un 20% de los afectados fallecen; los pacientes restantes se recuperan completamente.

La *encefalomielitis hemorrágica necrosante aguda* (EHNA, leucoencefalitis hemorrágica aguda de Weston Hurst) es un síndrome fulminante de desmielinización del SNC que afecta típicamente a adultos jóvenes y niños. La enfermedad está precedida casi invariablemente por un episodio reciente de infección de vías respiratorias altas, más a menudo de causa desconocida. La enfermedad es mortal en muchos pacientes, con déficits significativos presentes en la mayoría de los supervivientes.

Morfología. En la EMDA, el examen macroscópico del encéfalo muestra sólo una coloración grisácea alrededor de los vasos de la sustancia blanca. En el examen microscópico puede encontrarse pérdida de mielina con preservación relativa de axones por toda la sustancia blanca. En los estadios precoces pueden encontrarse leucocitos polimorfonucleares en las lesiones; más tarde predominan infiltrados mononucleares. La degradación de la mielina se asocia con la acumulación de macrófagos cargados de lípidos. En contraste con la EM, todas las lesiones parecen similares, congruentes con la naturaleza clínicamente monofásica del trastorno.

La EHNA muestra similitudes histológicas con la EMDA, incluyendo la distribución perivascular de la desmielinización

y la diseminación extensa por todo el SNC (en ocasiones con confluencia extensa de las lesiones). Sin embargo, las lesiones son mucho más graves que las de la EMDA e incluyen destrucción de los pequeños vasos sanguíneos, necrosis diseminada de la sustancia blanca y gris con hemorragia aguda, depósito de fibrina y neutrófilos abundantes. Se observan linfocitos dispersos en los focos de desmielinización.

Las lesiones de EMDA son similares a las inducidas por la inmunización de animales con componentes de la mielina o con las primeras vacunas de la rabia, que se habían preparado con encéfalos de animales infectados. Esto ha sugerido que la EMDA puede representar una reacción autoinmunitaria aguda frente a la mielina y que la EHNA puede representar una variante hiperaguda, aunque no se han identificado antígenos incitantes.

OTRAS ENFERMEDADES CON DESMIELINIZACIÓN

La *mielinólisis pontina central* se caracteriza por pérdida de mielina (con preservación relativa de axones y cuerpos celulares neuronales), con un patrón aproximadamente simétrico de afectación de la base de la protuberancia y porciones del techo de la protuberancia, pero con preservación de las regiones periventriculares y subpiales.³⁷ Pueden encontrarse lesiones más rostrales; es extremadamente raro que el proceso se extienda más allá de la unión pontobulbar. Aparecen lesiones extrapontinas en el compartimento supratentorial con aspecto y etiología similar. El trastorno se asocia más frecuentemente a una corrección rápida de una hiponatremia, aunque puede asociarse a otros desequilibrios electrolíticos u osmolares graves, así como con el trasplante hepático ortotópico. La manifestación clínica de la mielinólisis pontina central es una cuadriplejía de rápido desarrollo; los estudios radiológicos localizan la lesión en la base de la protuberancia. Morfológicamente existe pérdida de mielina sin evidencia de inflamación; las neuronas y los axones están bien conservados. Nuevamente, debido a la naturaleza monofásica de la enfermedad, todas las lesiones parecen estar en el mismo estadio de pérdida y reacción de la mielina.

Enfermedades degenerativas

Estas son enfermedades de la sustancia gris caracterizadas por pérdida progresiva de neuronas con cambios secundarios asociados en los tractos de la sustancia blanca. El patrón de pérdida neuronal es selectivo, afectando uno o más grupos de neuronas, mientras que deja otros intactos, en ocasiones inmediatamente adyacentes. A medida que han progresado los estudios genéticos y moleculares de estas enfermedades, han surgido ciertas características comunes. Un tema común entre los trastornos degenerativos es la *presencia de agregados proteicos que son resistentes a la degradación a través del sistema ubiquitina-proteosoma*. Estos agregados se reconocen histológicamente como inclusiones que a menudo constituyen los marcadores diagnósticos de estas diferentes enfermedades. La base para la agregación varía entre las enfermedades. Puede relacionarse directamente con una característica intrínseca de una proteína mutada (p. ej., expansión de repeticiones de poliglutamina en la enfermedad de Huntington), una característica de un péptido derivado de una proteína precursora más grande (p. ej., A β en la enfermedad de

Alzheimer) o una alteración inexplicada de una proteína celular normal (p. ej., α -sinucleína en la enfermedad de Parkinson esporádica).

Las enfermedades degenerativas difieren en términos de la distribución de la carga de enfermedad y en los hallazgos neuropatológicos específicos (p. ej., ovillos, placas, cuerpos de Lewy). Pueden agruparse usando dos abordajes:

- **Sintomático/anatómico:** basado en las regiones anatómicas del SNC que están principalmente afectadas, lo que se traduce típicamente en los síntomas clínicos (p. ej., afectación neocortical resultante en deterioro cognitivo y demencia)
- **Anatomopatológico:** basado en los tipos de inclusiones o estructuras anómalas observadas (p. ej., enfermedades con inclusiones que contienen *tau* o que contienen sinucleína).

La explicación que sigue está basada fundamentalmente en el primer abordaje (enfermedades de la corteza, los ganglios basales, etc.) con unas pocas excepciones (todas las enfermedades de la *tau* y las enfermedades de la sinucleína se consideran juntas).

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS QUE AFECTAN A LA CORTEZA CEREBRAL

La principal enfermedad degenerativa cortical es la enfermedad de Alzheimer, y su principal manifestación clínica es la *demencia*, es decir, la pérdida progresiva de la función cognitiva independiente del estado de atención. Existen otras muchas causas de demencia, incluyendo las diversas formas de demencia frontotemporal, la enfermedad vascular, la demencia con cuerpos de Lewy (considerada posteriormente en el contexto de la enfermedad de Parkinson, el otro trastorno por cuerpos de Lewy), la ECJ y la neurosífilis (ambas consideradas anteriormente). Estas enfermedades también afectan a estructuras subcorticales, pero muchos de los síntomas clínicos están relacionados con los cambios en la corteza cerebral. Independientemente de la etiología, la demencia no es parte del envejecimiento normal y siempre representa un proceso patológico.

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de demencia en el anciano. La enfermedad generalmente se hace clínicamente evidente como un deterioro insidioso de las funciones intelectuales superiores, con alteraciones del ánimo y la conducta. Posteriormente se hacen manifestas desorientación, pérdida de memoria y afasia progresivas, indicando una disfunción cortical grave. Finalmente, en 5 a 10 años el individuo afectado llega a estar profundamente discapacitado, con mutismo e inmóvil. Los pacientes raramente desarrollan síntomas antes de los 50 años de edad, pero la incidencia de la enfermedad aumenta con la edad, y la prevalencia se duplica aproximadamente cada 5 años, comenzando desde un nivel de un 1% para la población de 60 a 64 años de edad y alcanzando un 40% o más para la cohorte de 85 a 89 años de edad. Este incremento progresivo en la incidencia de la enfermedad con la edad ha dado lugar a problemas médicos, sociales y económicos fundamentales en países con un número creciente de individuos ancianos. La mayoría de los casos son esporádicos y, aunque un 5 a 10% son familiares, el estudio de estos casos familiares ha aportado grandes conocimientos sobre la patogenia de la forma esporádica más frecuente. Aunque el examen anatomopatológico del tejido encefálico sigue siendo necesario para el diagnóstico definitivo de la



FIGURA 28-36 Enfermedad de Alzheimer con atrofia cortical más evidente en la derecha, donde se han extraído las meninges. (Por cortesía del Dr. E.P. Richardson, Jr., Massachusetts General Hospital, Boston, MA.)

enfermedad de Alzheimer, la combinación de la valoración clínica con los modernos métodos radiológicos permite un diagnóstico exacto en el 80-90% de los casos.

Morfología. Macroscópicamente, el encéfalo muestra un grado variable de **atrofia cortical**, marcada por un ensanchamiento de los surcos cerebrales, que es más pronunciado en los lóbulos frontales, temporales y parietales (fig. 28-36). Con una atrofia significativa, existe un aumento de tamaño ventricular compensador (hidrocefalia *ex vacuo*) secundario a la pérdida de parénquima y el reducido volumen encefálico. Las estructuras del lóbulo temporal medial, incluyendo el hipocampo, la corteza entorrinal y la amígdala, están afectadas precozmente en la evolución y generalmente están gravemente atrofiadas en los estadios tardíos. Las principales anomalías microscópicas de la EA, que forman la base del diagnóstico histológico, son **placas neuríticas (seniles)** y **ovillos neurofibrilares**. Existe pérdida neuronal progresiva y finalmente grave, y gliosis reactiva en las mismas regiones que soportan la carga de placas y ovillos.

Las **placas neuríticas** son acumulaciones esféricas focales de prolongaciones neuríticas dilatadas y tortuosas (neuritis distróficas) a menudo alrededor de un núcleo central de amiloide, que puede estar rodeado por un halo claro (fig. 28-37A). Las placas neuríticas varían en tamaño desde 20 hasta 200 μm de diámetro; en su periferia se reconocen células microgliales y astrocitos reactivos. Las placas se encuentran en el hipocampo, la amígdala y la neocorteza, aunque generalmente existe una relativa conservación de la corteza motora y sensitiva primaria (esto también se aplica a los ovillos neurofibrilares). El núcleo central amiloide, que puede teñirse con rojo Congo, contiene varias proteínas

anómalas. El componente dominante del núcleo de la placa amiloide es $A\beta$, un péptido derivado de una molécula más grande, la proteína precursora de amiloide (APP), a través de fenómenos específicos de procesamiento (figs. 28-37 y 28-38). Las dos especies dominantes de $A\beta$, llamadas $A\beta_{40}$ y $A\beta_{42}$, comparten el extremo N-terminal y difieren en longitud por dos aminoácidos en el extremo C terminal. Otras proteínas son menos abundantes en las placas, incluyendo componentes de la cascada del complemento, citocinas proinflamatorias, α_1 -antiquimotripsina y apolipoproteínas. En algunos casos existe depósito de péptidos $A\beta$ con características de tinción de amiloide en ausencia de la reacción neurítica circundante. Estas lesiones, denominadas **placas difusas**, se encuentran en porciones superficiales de la corteza cerebral, así como en los ganglios basales y la corteza cerebelosa. Las placas difusas parecen representar un estadio precoz de desarrollo de la placa. Esta conclusión se basa principalmente en estudios de encéfalos de individuos con trisomía 21. Recuérdese que en pacientes con trisomía 21 (síndrome de Down) es frecuente el inicio precoz de enfermedad de Alzheimer (v. capítulo 5). En algunas regiones encefálicas (corteza cerebelosa y estriado) estas placas difusas representan una manifestación fundamental de la enfermedad, con otros hallazgos bien definidos de enfermedad de Alzheimer o aisladas. Aunque las placas neuríticas contienen tanto $A\beta_{40}$ como $A\beta_{42}$, las placas difusas están constituidas predominantemente por $A\beta_{42}$.

Los **ovillos neurofibrilares** son haces de filamentos en el citoplasma de las neuronas que desplazan o rodean el núcleo. En las neuronas piramidales a menudo tienen una forma alargada «en llama»; en las células más redondas, el entramado perinuclear de fibras adopta un contorno redondeado (ovillos «globosos»). Los ovillos neurofibrilares son visibles como estructuras fibrilares basófilas con la tinción de H y E (v. fig. 28-37C), pero se demuestran espectacularmente mediante la tinción con plata (Bielschowsky) (v. fig. 28-37D). Se encuentran frecuentemente en las neuronas corticales, especialmente en la corteza entorrinal, así como en otras localizaciones, como las células piramidales del hipocampo, la amígdala, el prosencéfalo basal y los núcleos del rafe. Los ovillos neurofibrilares son insolubles y aparentemente resistentes a la eliminación in vivo, por lo que permanecen visibles en las secciones tisulares como ovillos «fantasmas» o «lápidas» mucho después de la muerte de la neurona original. Ultraestructuralmente, los ovillos neurofibrilares están compuestos predominantemente de filamentos helicoidales pares junto con algunos filamentos rectos que parecen tener una composición comparable. Un componente principal de los filamentos helicoidales pares son formas anormalmente hiperfosforiladas de la proteína **tau**, una proteína axonal asociada a los microtúbulos que refuerza el ensamblaje microtubular (v. fig. 28-37E). Otros componentes incluyen MAP2 (otra proteína asociada a los microtúbulos) y ubiquitina. Los filamentos helicoidales pares también se encuentran en las neuritis distróficas que forman las porciones externas de las placas neuríticas y en los axones que atraviesan la sustancia gris afectada como **hebras de neuropilo**. Los ovillos no son específicos de la EA, encontrándose también en otras enfermedades.

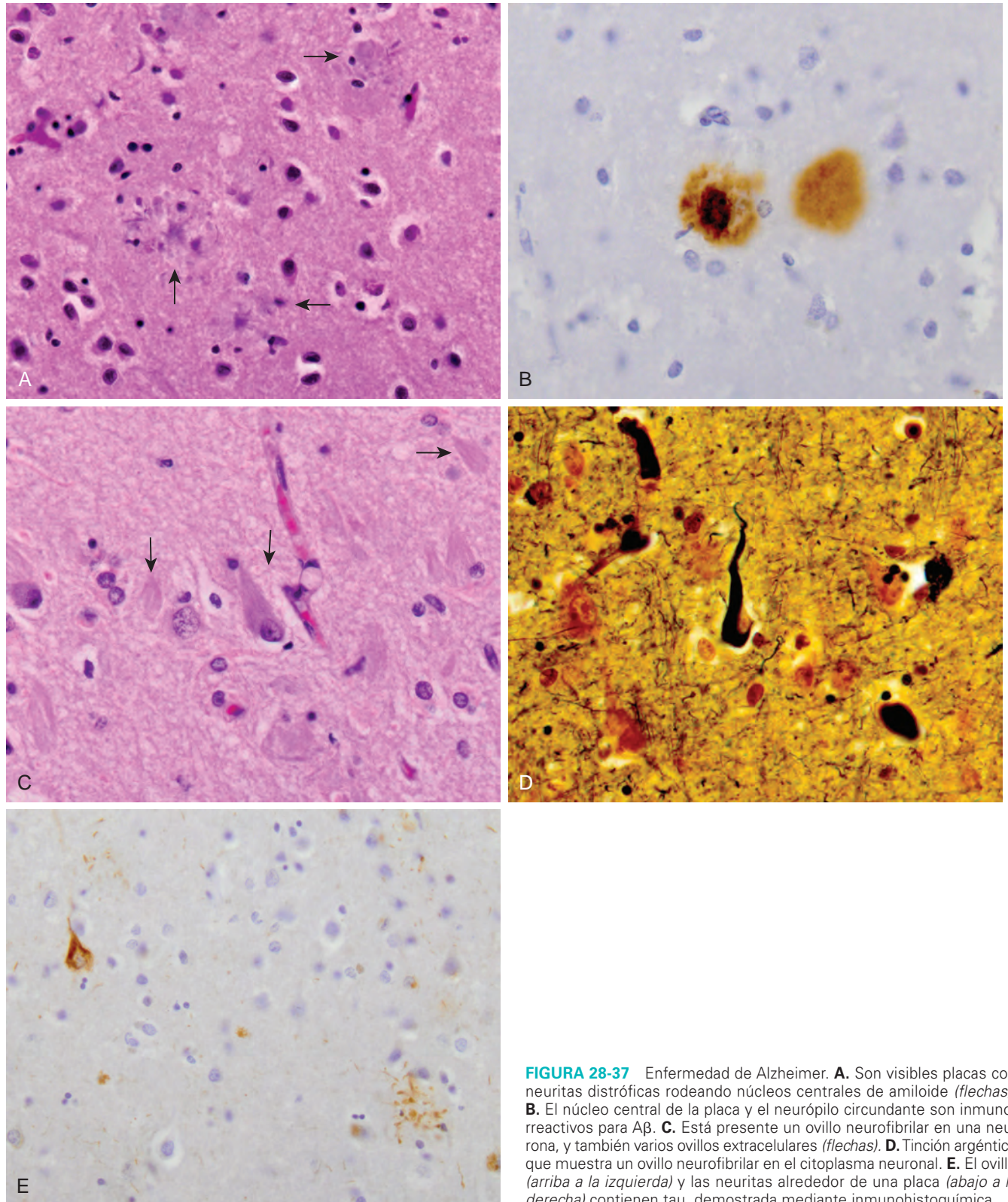


FIGURA 28-37 Enfermedad de Alzheimer. **A.** Son visibles placas con neuritas distróficas rodeando núcleos centrales de amiloide (*flechas*). **B.** El núcleo central de la placa y el neuropilo circundante son inmunorreactivos para Aβ. **C.** Está presente un ovillo neurofibrilar en una neurona, y también varios ovillos extracelulares (*flechas*). **D.** Tinción argéntica que muestra un ovillo neurofibrilar en el citoplasma neuronal. **E.** El ovillo (*arriba a la izquierda*) y las neuritas alrededor de una placa (*abajo a la derecha*) contienen tau, demostrada mediante inmunohistoquímica.

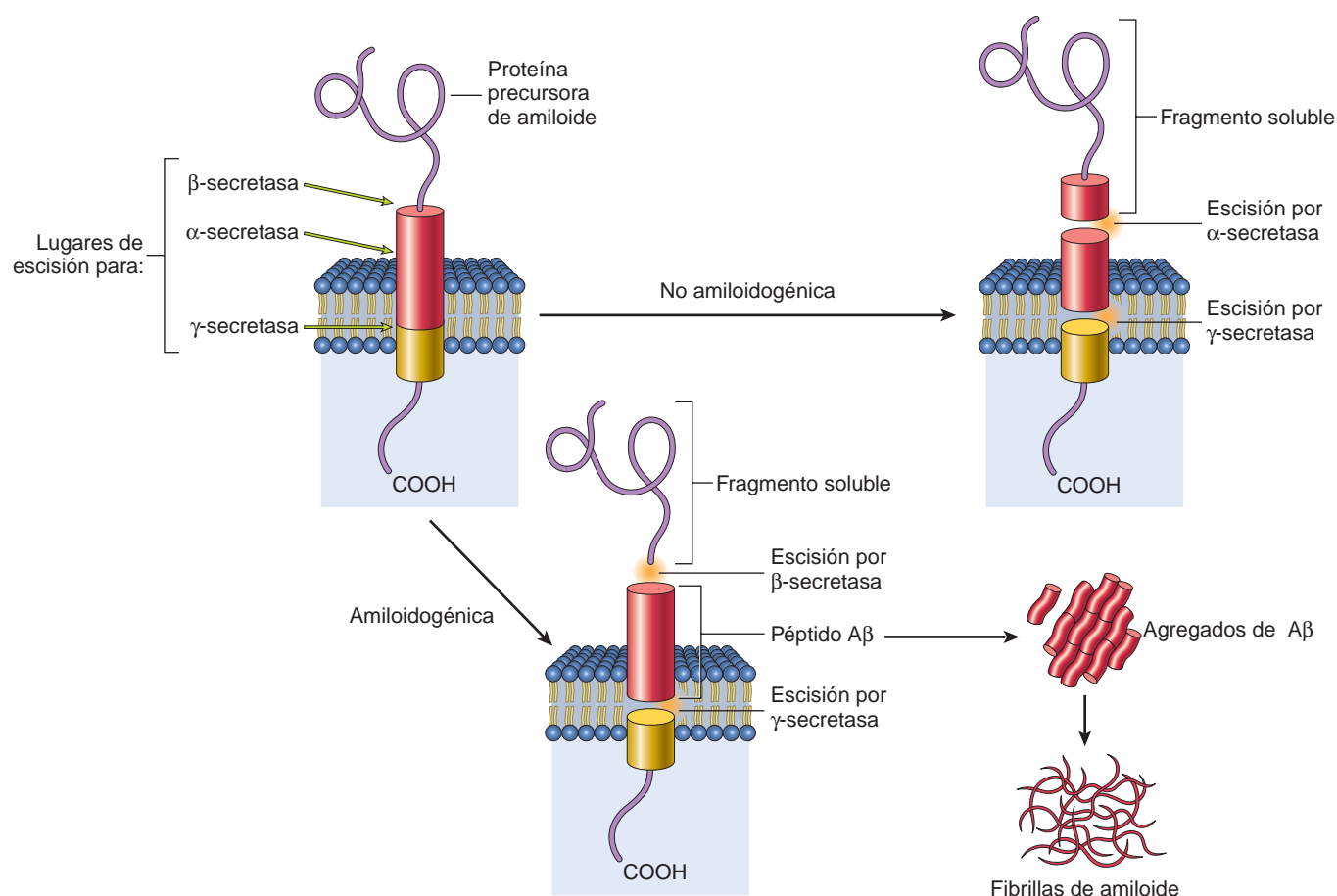


FIGURA 28-38 Mecanismos de procesamiento de la proteína precursora de amiloide (APP). La APP puede procesarse por dos vías: la escisión secuencial por β-secretasa y γ-secretasa es la vía que da lugar a la generación de Aβ y a la formación de fibrillas de amiloide.

Además de las características diagnósticas de placas y ovillos, en el seno de la EA se observan varios hallazgos anatomopatológicos más. La **angiopatía amiloide cerebral (AAC)** es un acompañamiento casi invariable de la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, también puede encontrarse en encéfalos de individuos sin EA (v. fig. 28-18B). El amiloide vascular es predominantemente Aβ₄₀, algo que también se produce cuando aparece AAC sin EA. La **degeneración granulovacuolar** es la formación de vacuolas citoplasmáticas intraneuronales claras pequeñas (~5 μm de diámetro), cada una de las cuales contiene un gránulo argirófilo. Aunque aparece con el envejecimiento normal, se encuentra más frecuentemente en gran abundancia en el hipocampo y el bulbo olfatorio en la EA. Los **cuerpos de Hirano**, que se encuentran especialmente en la EA, son cuerpos eosinófilos vitreos, alargados, consistentes en disposiciones paracristalinas de filamentos en forma de collar de cuentas con actina como su principal componente. Se encuentran más frecuentemente en las células piramidales del hipocampo.

Puesto que las placas y los ovillos pueden estar presentes de forma poco abundante en individuos sin demencia, el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer se basa en una combinación de características clínicas y anatomopatológicas. La progresión de los cambios es bastante constante. Los cambios anatomopatológicos (específicamente placas,

ovillos y la pérdida neuronal y reacción glial asociadas) son evidentes de forma más precoz en la corteza entorrinal, después se dispersan a través de la formación del hipocampo y la isocorteza, y después se extienden a la neocorteza. Las placas se valoran de forma semicuantitativa (ausentes, escasas, moderadas, abundantes) en cada área cortical, mientras que los ovillos se valoran basándose en su extensión en el encéfalo.^{38,39} Estas valoraciones se combinan con los criterios actuales de NIA-Reagan para proporcionar una estimación de la probabilidad de que la patología de EA cause una demencia en un paciente particular.^{40,41}

Genética molecular y patogenia. La anomalía fundamental en la EA es el depósito de péptidos Aβ que derivan del procesamiento de la APP (v. fig. 28-38). La APP es una proteína de superficie celular con un dominio transmembrana único que puede funcionar como receptor, aunque los ligandos siguen siendo difíciles de identificar. La porción Aβ de la proteína se extiende desde la región extracelular hasta el dominio transmembrana. El procesamiento de APP comienza con la separación del dominio extracelular, seguida por una escisión intramembranosa. Existen dos vías potenciales, determinadas por el tipo de fenómeno proteolítico inicial. Si el primer corte ocurre en la localización de la α-secretasa en la secuencia Aβ, entonces no se genera Aβ (la vía no amiloidogénica). Esto ocurre principalmente en la superficie celular, ya que las diferentes enzimas con actividad

α -secretasa están implicadas en la descamación de las proteínas de superficie. La APP de superficie también puede sufrir endocitosis y escisión por la β -secretasa, que la corta en la región N-terminal de la secuencia A β (la vía amiloidogénica). Tras la escisión de APP en cualquiera de estas localizaciones, el complejo de la γ -secretasa realiza una escisión intramembranosa. Cuando se empareja con un primer corte por α -secretasa, producirá un fragmento soluble, pero cuando se empareja con un clivaje por β -secretasa, genera A β . La variación en la longitud del péptido (A β_{40} frente a A β_{42}) deriva de alteraciones en la localización exacta de la escisión por γ -secretasa. El complejo γ -secretasa, que contiene presenilina, nicastrina, pen-2 y aph-1, también es responsable del procesamiento de Notch, una molécula determinante del destino celular, así como de muchas otras proteínas de membrana.⁴² Una vez generado, A β es muy propenso a la agregación, primero en pequeños oligómeros (que pueden ser la forma tóxica responsable de la disfunción neuronal) y, finalmente, en grandes agregados y fibrillas.

Las formas familiares de EA han confirmado el papel central de la generación de A β como un paso crítico para, al menos, la iniciación de la patogenia de la EA. El gen que codifica la APP, en el cromosoma 21, se sitúa en la región del síndrome de Down; la patología de la EA es una característica final del deterioro cognitivo de estos individuos. Los hallazgos histológicos aparecen en la segunda y tercera décadas, seguidos por el deterioro neurológico aproximadamente 20 años más tarde. Un efecto de dosificación genética similar se produce por duplicaciones localizadas en el cromosoma 21 que afectan al *locus* APP en algunos pacientes con EA familiar.⁴⁴ Las mutaciones puntuales de APP son otra causa de EA familiar. Algunas mutaciones se sitúan cerca de los lugares de escisión de la β -secretasa y la γ -secretasa, y otras asientan en la secuencia A β y aumentan su propensión a la agregación. Los dos *loci* identificados como causas de la mayoría de EA familiares de inicio precoz codifican las dos presenilinas (PS1 en el cromosoma 14 y PS2 en el cromosoma 1). Estas mutaciones determinan un aumento de función, de forma que el complejo γ -secretasa genera cantidades aumentadas de A β , particularmente A β_{42} . Por tanto, las pruebas genéticas apoyan fuertemente la noción de que el fenómeno patogénico subyacente en la EA es la acumulación de A β .

Los péptidos A β se agregan fácilmente y pueden ser directamente neurotóxicos. Existen varias líneas de evidencia que indican que los pequeños agregados de A β pueden dar lugar a disfunción sináptica, tal como bloqueo de la potenciación a largo plazo, y cambios en otras propiedades de membrana.⁴ Aunque los agregados son difíciles de degradar, la A β monomérica puede ser degradada por diversas proteasas. Tanto los pequeños agregados como los depósitos más grandes desencadenan una *respuesta inflamatoria* de la microglía y los astrocitos. Esta respuesta probablemente ayuda a la eliminación del péptido agregado, pero también puede estimular la secreción de mediadores que causan daño.⁴³ Las consecuencias adicionales de la activación de estas cascadas inflamatorias pueden incluir alteraciones de la fosforilación de *tau*, junto con lesión oxidativa de las neuronas.

El *locus* genético del cromosoma 19 que codifica la apolipoproteína E (ApoE) tiene una fuerte influencia sobre el riesgo de desarrollar EA. Existen tres alelos (ϵ 2, ϵ 3 y ϵ 4) según los polimorfismos de dos aminoácidos. La dosificación del alelo ϵ 4 incrementa el riesgo de EA y disminuye la edad de inicio de la enfermedad, de modo que los individuos con el alelo ϵ 4 están representados en exceso en poblaciones de pacientes con EA. Esta isoforma de la ApoE promueve la generación y el depósito de A β , aunque los mecanismos no se han establecido. Globalmente, se ha calculado que este *locus* transmite

aproximadamente un cuarto del riesgo de desarrollo de EA esporádica. Es probable que otros alelos de factores de riesgo tengan efectos mucho más pequeños sobre la población.⁴⁵ El abordaje en nuevo desarrollo de análisis de asociación genómica amplia puede ayudar a localizar estos *loci* con efectos más débiles.⁴⁶

Dado que los ovillos neurofibrilares contienen la proteína *tau*, ha existido mucho interés en el papel de esta proteína en la EA. *Tau* es una proteína asociada a los microtúbulos presente en los axones en relación con la red microtubular. Con el desarrollo de ovillos en la EA, se desplaza hasta una distribución somático-dendrítica, se vuelve hiperfosforilada y pierde la capacidad de unirse a los microtúbulos. Sin embargo, se piensa que la anomalía principal en la EA afecta a la A β y no a *tau*, porque las mutaciones que afectan a A β conducen a la formación de ovillos y a EA, pero las mutaciones del gen que codifica *tau*, *MAPT*, causan una demencia frontotemporal (v. más adelante), pero no depósito de A β ni EA. El mecanismo de lesión de las neuronas por los ovillos sigue siendo poco comprendido.

Aunque sigue existiendo desacuerdo con respecto a la mejor correlación de la demencia en los individuos con EA, está claro que la presencia de una gran carga de placas y ovillos se asocia a una disfunción cognitiva grave. El número de ovillos neurofibrilares se correlaciona mejor con el grado de demencia que el número de placas neuríticas. Los marcadores bioquímicos que se han correlacionado con el grado de demencia incluyen la pérdida de colina acetiltransferasa, la inmunorreactividad a sinaptofisina y la carga de amiloide.

Características clínicas. La progresión de la EA es lenta, pero implacable, con una evolución sintomática que a menudo dura más de 10 años. Los síntomas iniciales son olvidos y otros trastornos de memoria; con la progresión de la enfermedad surgen otros síntomas, incluyendo déficit del lenguaje, pérdida de habilidades matemáticas y pérdida de habilidades motoras aprendidas. En los estadios finales de la EA, los individuos afectados pueden llegar a tener incontinencia, mutismo e incapacidad para caminar. Las enfermedades intercurrentes, a menudo neumonía, suelen ser el fenómeno terminal en estos individuos. El descubrimiento de biomarcadores para la EA es un área de interés continuo; para este propósito está empezando a utilizarse la tomografía de emisión de positrones con PiB, una sustancia que se une al amiloide.^{47,48}

Demencias frontotemporales

Las demencias frontotemporales (DFT) son un grupo de trastornos que en un principio se clasificaron juntos porque compartían características clínicas (deterioro progresivo del lenguaje y cambios de personalidad) correspondientes a degeneración y atrofia de los lóbulos temporales y frontales.⁴⁹ Estas entidades se han comprendido mejor últimamente a través de una combinación de abordajes inmunohistoquímicos y bioquímicos y genéticos. Varios de los trastornos a considerar comparten la acumulación de depósitos que contienen *tau* como hallazgo característico, y dan lugar al término *taupatía*.

Demencia frontotemporal con parkinsonismo ligada a mutaciones de *tau*

Este es un trastorno determinado genéticamente en el cual el síndrome clínico de DFT a menudo se acompaña de síntomas parkinsonianos.

Patogenia y genética molecular. El estudio de familias con DFT condujo al reconocimiento de que en algunas familias, pero no en todas, existen mutaciones del gen *MAPT* que codifica tau. Las mutaciones se clasifican en varias categorías amplias: mutaciones de la región de codificación y mutaciones intrónicas. La proteína tau tiene seis formas de empalme. Cuando está presente el exón 10, la proteína contiene cuatro dominios de unión a los microtúbulos (llamados 4R) y en su ausencia existen tres de estos dominios (3R). Algunas de las mutaciones intrónicas influyen en la inclusión de este exón y, por tanto, determinan la forma de la proteína que se produce. El cociente de la forma 4R a 3R varía en las diferentes enfermedades, pero la base de este efecto es desconocida y ambas formas pueden producir ovillos. Las mutaciones de la región de codificación parecen tener varias consecuencias diferentes, incluyendo alteraciones de la interacción de tau con los microtúbulos y de la tendencia intrínseca de tau a la agregación.

Morfología. Existe evidencia de atrofia de los lóbulos frontales y temporales en diversas combinaciones y en diferentes grados. El patrón de atrofia a menudo puede predecirse en parte por la sintomatología clínica. Las regiones atróficas de la corteza se caracterizan por pérdida neuronal, gliosis y presencia de ovillos neurofibrilares que contienen tau. Estos ovillos pueden contener tau 4R o una mezcla de tau 3R y 4R. También puede observarse una degeneración de la sustancia negra. En algunas formas de la enfermedad también pueden encontrarse inclusiones en las células gliales.

Enfermedad de Pick

La enfermedad de Pick (atrofia lobular) es una demencia progresiva rara y distintiva caracterizada clínicamente por un comienzo precoz de cambios de conducta junto con alteraciones de la personalidad (signos del lóbulo frontal) y trastornos del lenguaje (signos del lóbulo temporal). Aunque la mayor parte de casos de enfermedad de Pick son esporádicos, se han identificado algunas formas familiares y ligadas a la proteína tau mutada.

Morfología. El encéfalo muestra invariablemente una atrofia pronunciada, frecuentemente asimétrica, de los lóbulos frontales y temporales, con conservación evidente de los dos tercios posteriores de la circunvolución temporal superior y sólo rara afectación del lóbulo parietal u occipital. La atrofia puede ser grave, reduciendo las circunvoluciones hasta darles un aspecto finísimo («en filo de cuchillo»). Este patrón de **atrofia lobular** es a menudo lo suficientemente llamativo para distinguir la enfermedad de Pick de la EA en el examen macroscópico. Además de la atrofia cortical localizada, también puede existir una atrofia bilateral del núcleo caudado y del putamen.

Microscópicamente, la pérdida neuronal es más grave en las tres capas externas de la corteza. Algunas de las neuronas supervivientes muestran una tumefacción característica (**células de Pick**), mientras que otras contienen **cuerpos de Pick**, que son inclusiones citoplasmáticas filamentosas, redondas a ovaladas, que sólo son débilmente basófilas, pero se tiñen intensamente con métodos argénticos (fig. 28-39). Ultraestructuralmente, están compuestos por filamentos rectos, retículo endoplásmico vesiculado y filamentos helicoidales pares que

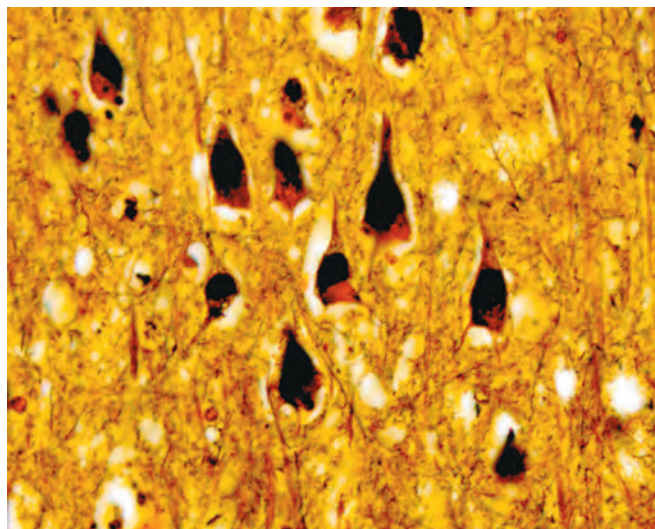


FIGURA 28-39 Enfermedad de Pick. Los cuerpos de Pick son inclusiones citoplasmáticas neuronales redondas homogéneas que se tiñen intensamente con tinciones argénticas.

a nivel inmunocitoquímico son similares a los que se encuentran en la EA, y contienen tau 3R. Al contrario que los ovillos neurofibrilares de la EA, los cuerpos de Pick no sobreviven a la muerte de su neurona anfitrión y no permanecen como marcadores de la enfermedad.

Parálisis supranuclear progresiva

La parálisis supranuclear progresiva es una enfermedad caracterizada clínicamente por rigidez troncal con desequilibrio y distonía nuczal; parálisis pseudobulbar y anomalía del habla; trastornos oculares, incluyendo parálisis de la mirada vertical, que progresa hasta dificultad de todos los movimientos oculares; y demencia progresiva leve en la mayoría de los individuos afectados. La enfermedad generalmente comienza entre la quinta y séptima décadas y los varones se afectan aproximadamente dos veces más frecuentemente que las mujeres. La enfermedad a menudo es mortal entre 5 y 7 años después del inicio.

Morfología. Existe pérdida neuronal extensa en el globo pálido, el núcleo subtalámico, la sustancia negra, los colículos, la sustancia gris periacueductal y el núcleo dentado del cerebelo. En estas regiones afectadas se encuentran ovillos neurofibrilares globosos, tanto en las neuronas como en la glía. El análisis ultraestructural revela filamentos rectos de 15 nm que están compuestos por tau 4R.

En la parálisis supranuclear progresiva no se han encontrado mutaciones del gen *MAPT*. Sin embargo, *MAPT* contiene una serie de polimorfismos en desequilibrio de ligamiento que se localizan en dos haplotipos, uno de los cuales está representado en exceso en los individuos con parálisis supranuclear progresiva. Se desconoce cómo influye este haplotipo en el riesgo de la enfermedad.

Degeneración corticobasal

Esta es una enfermedad del anciano, con considerable heterogeneidad clínica y neuropatológica. Debido a los signos y síntomas

extrapiramidales de este trastorno, también puede clasificarse dentro de los síndromes de disfunción de los ganglios basales.

Morfología. En el examen macroscópico existe atrofia cortical, principalmente de los lóbulos parietales motores, premotores y anteriores. Estas regiones de la corteza muestran pérdida grave de neuronas, gliosis y **neuronas «balonizadas»** (acromasia neuronal) que pueden resaltarse con métodos inmunocitoquímicos para neurofilamentos fosforilados. Se ha encontrado inmunorreactividad para tau en los astrocitos («astrocitos con copete»), los oligodendrocitos («cuerpos en espiral»), las neuronas de los ganglios basales y, de forma variable, en las neuronas corticales. Los hallazgos anatomopatológicos más específicos en la degeneración corticobasal pueden ser agrupaciones de prolongaciones tau-positivas alrededor de los astrocitos («placas astrocitarias») y la presencia de hebras tau-positivas en la sustancia gris y blanca. La sustancia negra y el *locus ceruleus* muestran pérdida de neuronas pigmentadas, acromasia neuronal y ovillos. Igual que se describe en la parálisis supranuclear progresiva, los depósitos de tau en la degeneración corticobasal contienen predominantemente tau 4R.

Características clínicas. La enfermedad se caracteriza por rigidez extrapiramidal, trastornos motores asimétricos (movimientos espasmódicos de los miembros) y disfunción cortical sensitiva (apraxias, trastornos del lenguaje); aparece deterioro cognitivo y puede ser llamativo en algunos casos. El mismo haplotipo *MAPT* ligado a la parálisis supranuclear progresiva también se asocia mucho con la degeneración corticobasal.

Demencias frontotemporales sin taupatía

Algunos casos con hallazgos clínicos y anatomopatológicos que afectan los lóbulos frontales y temporales carecen de depósito tau; en su lugar, generalmente se encuentran inclusiones tau-negativas que contienen ubiquitina en las capas corticales superficiales de los lóbulos temporales y frontales y en la circunvolución dentada (dando lugar al término *DFT-U* por la ubiquitina). Algunos de estos casos son familiares y muestran relación con el cromosoma 17, pero están causados por mutaciones del gen para la progranulina (una proteína moduladora inflamatoria), que está cercano al *locus MAPT*.⁵⁰ Se observa una patología similar acompañando a la afectación cognitiva que ocurre en ocasiones en la esclerosis lateral amiotrófica.⁵¹

Demencia vascular

Aunque algunos individuos con deterioro cognitivo debido a vasculitis muestran mejoría con el tratamiento, también existe un trastorno cognitivo irreversible y progresivo asociado con la lesión vascular del encéfalo.⁵² Las diferentes etiologías incluyen áreas extensas de infarto (microinfartos corticales abundantes, infartos lacunares múltiples, necrosis laminar cortical asociada con perfusión/oxigenación reducida) y lesión difusa de la sustancia blanca (hipertensión, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía). Adicionalmente, la demencia se ha asociado con los llamados infartos estratégicos, que generalmente son embólicos y afectan regiones encefálicas como el hipocampo, el tálamo dorsomedial o la circunvolución del cíngulo de la corteza frontal. Muchos

individuos, de hecho, muestran una combinación de cambios anatomopatológicos. También existe una relación entre la lesión vascular y otros trastornos con demencia, como la EA. Se ha encontrado que los individuos con cambios vasculares por encima de un determinado nivel tienen una carga menor de placas y ovillos para su grado de afectación cognitiva que aquellos sin patología cerebral vascular.

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS DE LOS GANGLIOS BASALES Y EL TRONCO DEL ENCÉFALO

Las enfermedades que afectan estas regiones del encéfalo frecuentemente se asocian a trastornos del movimiento, incluyendo rigidez, postura anómala y corea. En general, pueden agruparse en los que se manifiestan con una reducción del movimiento voluntario o con una abundancia de movimiento involuntario. Los ganglios basales, especialmente la vía nigroestriatal, tienen una importante función en el sistema de las vías sinápticas reguladoras positivas y negativas que sirven para modular la retroalimentación de la corteza motora desde el tálamo. Los trastornos más importantes de este grupo son los que se asocian con parkinsonismo y la enfermedad de Huntington.

Parkinsonismo

El parkinsonismo es un síndrome clínico caracterizado por disminución de la expresión facial, postura encorvada, entecimiento del movimiento voluntario, marcha festinante (pasos progresivamente acortados y acelerados), rigidez y temblor de «pildorero». Este tipo de trastorno motor se observa en una serie de procesos que comparten una lesión en el sistema dopaminérgico nigroestriatal. El parkinsonismo también puede ser inducido por fármacos que afectan a este sistema, particularmente antagonistas de la dopamina, y por toxinas. Las principales enfermedades que afectan el sistema nigroestriatal son las siguientes:

- Enfermedad de Parkinson (EP)
- Atrofia de múltiples sistemas, asociada frecuentemente a parkinsonismo y otros síntomas
- Parkinsonismo postencefalítico, que se observó como consecuencia tardía de la pandemia de gripe de 1918
- Parálisis supranuclear progresiva y degeneración corticobasal, trastornos del movimiento que también pueden mostrar afectación cognitiva (comentadas anteriormente con las DFT)

Enfermedad de Parkinson

Este diagnóstico se establece en individuos con signos de parkinsonismo progresivos (temblor, rigidez y bradicinesia) que responden a levodopa, en ausencia de una etiología tóxica o de otro origen conocido. Existen formas familiares de EP con herencia autosómica dominante o autosómica recesiva. Aunque estas constituyen un número limitado de casos, han contribuido a nuestra comprensión sobre la patogenia de la enfermedad.

Morfología. Los hallazgos macroscópicos típicos son **palidez de la sustancia negra** (compárense la fig. 28-40A y B) y del *locus ceruleus*. En el examen microscópico, existe pérdida de las neuronas pigmentadas catecolaminérgicas de estas regiones, asociada a gliosis. En algunas de las neuronas

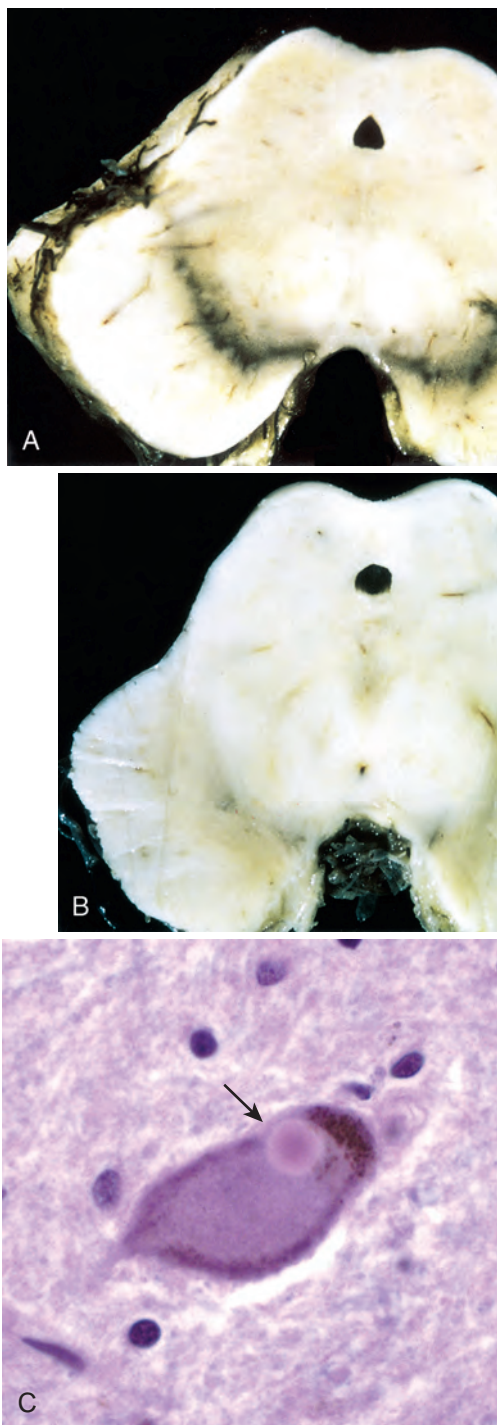


FIGURA 28-40 Enfermedad de Parkinson. **A.** Sustancia negra normal. **B.** Sustancia negra despigmentada en la enfermedad de Parkinson idiopática. **C.** Cuerpo de Lewy en una neurona de la sustancia negra, tiñéndose de rosa intenso (flecha).

restantes pueden encontrarse cuerpos de Lewy (fig. 28-40C). Estos son inclusiones citoplasmáticas eosinófilas, redondas a alargadas, únicas o múltiples, que a menudo tienen un núcleo denso rodeado por un halo pálido. Ultraestructuralmente, los cuerpos de Lewy están compuestos por filamentos finos densamente empaquetados en el centro, pero laxos

en la periferia; estos filamentos están compuestos por α -sinucleína. Los cuerpos de Lewy también pueden encontrarse en las células colinérgicas del núcleo basal de Meynert, que está deplecionado de neuronas (particularmente en pacientes con función mental anómala), así como en otros núcleos del tronco del encéfalo, incluyendo el *locus ceruleus* y el núcleo dorsal motor del vago.

Genética molecular. Se ha identificado más de una docena de *loci* para la EP mediante estudios de ligamiento. Los cinco genes que actualmente se sabe que están claramente asociados con la enfermedad apuntan a un conjunto complejo de posibles mecanismos patológicos.^{53,54} El primer gen identificado como causa de EP autosómica dominante codifica la α -sinucleína, una abundante proteína transportadora de lípidos que normalmente se asocia con las sinapsis y que también es un componente fundamental del cuerpo de Lewy. Las mutaciones de α -sinucleína son raras; toman la forma de mutaciones y amplificaciones puntuales de la región del cromosoma 4q21 que contiene el gen. La aparición de la enfermedad causada por cambios en el número de copias del gen implica un efecto de dosificación del gen, similar al que se ha observado con la APP en la EA, y sugiere que los polimorfismos en el promotor de la α -sinucleína que alteran su expresión pueden influir en el riesgo de EP. Las mutaciones del gen que codifica la LRRK2 (cinasa 2 con repeticiones ricas en leucina) son una causa más frecuente de EP autosómica dominante y se encuentran en algunos casos esporádicos de la enfermedad. Varias de estas mutaciones patogénicas aumentan la actividad cinasa de la LRRK2, lo que sugiere que los aumentos de función de LRRK2 contribuyen al desarrollo de EP.

Una forma autosómica recesiva juvenil de EP está causada por mutaciones de pérdida de función del gen que codifica la *parkina*, una ubiquitina ligasa E3 con un amplia variedad de sustratos. La patología de la EP ligada a parkina es similar a la de la EP ligada a α -sinucleína o esporádica, excepto porque los cuerpos de Lewy están ausentes en la mayoría de los casos. Otros casos de EP autosómica recesiva son resultado de mutaciones del gen que codifica DJ-1, una proteína implicada en las respuestas *redox* al estrés reguladoras; o del gen que codifica la cinasa PINK1, que parece regular la función mitocondrial normal.

Patogenia. Aún no ha surgido ningún mecanismo patogénico unificador a partir de estas diversas claves genéticas y bioquímicas, y se han sugerido muchas posibilidades, incluyendo una respuesta de plegamiento anómalo de las proteínas ante la tensión desencadenada por la agregación de α -sinucleína; una función defectuosa del proteosoma debida a la pérdida de la ubiquitina ligasa E3 parkina; y una función mitocondrial alterada causada por la pérdida de DJ-1 y PINK1. Es intrigante que otras líneas de evidencia también apuntan hacia el papel de una disfunción mitocondrial; por ejemplo, los niveles de complejo I mitocondrial, un componente de la cascada de la fosforilación oxidativa, están reducidos en los encéfalos de pacientes con EP esporádica, y algunos modelos de EP experimental están producidos por la administración de inhibidores mitocondriales.

Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra se proyectan al estriado y su degeneración en la EP se asocia a una reducción del contenido de dopamina estriatal. La gravedad del síndrome motor es proporcional a la deficiencia de dopamina, que puede corregirse, al menos en parte, mediante tratamiento sustitutivo con levodopa (el precursor inmediato de la dopamina). Sin embargo, el tratamiento

no revierte los cambios morfológicos ni detiene la progresión de la enfermedad; además, con la progresión, el tratamiento farmacológico tiende a ser menos eficaz y los síntomas se hacen más difíciles de tratar. La exposición a MPTP (l-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), descubierto como contaminante en la síntesis ilícita de análogos psicoactivos de la meperidina, se sigue de un síndrome parkinsoniano agudo y destrucción de las neuronas de la sustancia negra. El uso de esta toxina en animales de experimentación ha resultado muy útil en estudios de intervenciones terapéuticas para la EP, incluyendo el trasplante. Las evidencias epidemiológicas también han sugerido la exposición a pesticidas como factor de riesgo para la EP, mientras que la cafeína y la nicotina pueden ser protectoras.

Características clínicas. Además de los signos de parkinsonismo, es frecuente la disfunción autónoma, así como cierta afectación de la función cognitiva. La enfermedad de Parkinson se acompaña en ocasiones de demencia, bien precoz en la evolución de la enfermedad o bien como parte de su morbilidad tardía adicional. Aunque el tratamiento con levodopa a menudo es extremadamente eficaz como opción sintomática, no altera significativamente la naturaleza intrínsecamente progresiva de la enfermedad. Con el tiempo, la levodopa consigue cada vez un menor alivio sintomático y empieza a conducir a fluctuaciones en la función motora por sí misma. Dado el defecto bioquímico bien caracterizado de la EP, este ha sido el foco de los primeros ensayos terapéuticos para el trasplante nervioso y la terapia génica.⁵⁵ Otros abordajes neuroquirúrgicos actuales para esta enfermedad incluyen la ubicación estratégica de lesiones en determinada localización del sistema extrapiramidal para compensar la pérdida de la función nigroestriatal y la colocación de electrodos de estimulación (estimulación encefálica profunda).⁵⁶

Demencia con cuerpos de Lewy

Aproximadamente del 10 al 15% de los individuos con EP desarrolla demencia, con un aumento de incidencia a medida que avanza la edad. Las características típicas de este trastorno incluyen una evolución fluctuante, alucinaciones y signos frontales llamativos. Aunque algunos individuos afectados tienen evidencia patológica de EA (o, menos frecuentemente, de otras enfermedades degenerativas asociadas a cambios cognitivos) en combinación con los hallazgos de EP, en otros la correlación histológica más destacada parece ser la presencia de cuerpos de Lewy en una gran variedad de localizaciones corticales.^{57,58} Estas inclusiones son menos distintivas que las observadas en el tronco del encéfalo, pero contienen de forma similar α -sinucleína. La tinción inmunohistoquímica para α -sinucleína también revela la presencia de neuritis anómalas que contienen una proteína agregada, las llamadas *neuritis de Lewy*, jaunque él nunca las vio! En este contexto, los hallazgos anatomopatológicos macroscópicos incluyen típicamente despigmentación de la sustancia negra y del *locus ceruleus* emparejada con una preservación relativa de la corteza, el hipocampo y la amígdala. La carga de cuerpos de Lewy corticales generalmente es extremadamente baja y el mecanismo por el cual esta enfermedad causa estragos en la función cognitiva no está claro. Se ha sugerido que las enfermedades por cuerpos de Lewy representan un continuo; existe evidencia de que los cuerpos de Lewy y las neuritis de Lewy se encuentran primero en el bulbo, progresan con el tiempo hasta alcanzar el mesencéfalo (cuando se manifiesta como EP) y finalmente pueden progresar a través del sistema nervioso hasta alcanzar la corteza (y manifestarse como demencia con cuerpos de Lewy).⁵⁹

Atrofia de múltiples sistemas

La designación atrofia de múltiples sistemas (AMS) describe un grupo de trastornos caracterizados por la presencia de inclusiones citoplasmáticas gliales, típicamente en el citoplasma de los oligodendrocitos, que pueden tener diferentes patrones de manifestación clínica.⁶⁰ Los síntomas dominantes pueden ser parkinsonismo (AMS-P, conocida históricamente como degeneración nigroestriada), o disfunción cerebelosa (AMS-C, previamente conocida como atrofia olivopontocerebelosa), o disfunción autónoma (AMS-A, una vez conocida como síndrome de Shy-Drager). De estas, la AMS-C es el síndrome puro menos frecuentemente observado. Estas variantes parecen derivar de un único mecanismo patológico, y muchos individuos afectados desarrollan síntomas durante la evolución de la enfermedad que se corresponden con más de un patrón clínico.

Morfología. La anatomía patológica macroscópica se corresponde con la manifestación clínica. En las formas cerebelosas existe típicamente atrofia del cerebelo, incluyendo los pedúnculos cerebelosos, la protuberancia (especialmente la base de la protuberancia) y el bulbo (especialmente la oliva inferior), mientras que en las formas parkinsonianas la atrofia afecta la sustancia negra y el estriado (especialmente el putamen). Dado que los síntomas autónomos se relacionan con pérdida celular en los núcleos catecolaminérgicos del bulbo y la columna celular intermediolateral de la médula espinal, generalmente no existen hallazgos macroscópicos específicos. Las regiones encefálicas atroficas muestran evidencia de pérdida neuronal, así como cantidades variables de inclusiones citoplasmáticas y nucleares neuronales.

Las inclusiones citoplasmáticas gliales diagnósticas se demostraron originalmente en los oligodendrocitos con métodos de impregnación argéntica y contienen α -sinucleína, así como ubiquitina y α B-cristalina. Las inclusiones son ultraestructuralmente diferentes de las que se encuentran en otras enfermedades neurodegenerativas y están compuestas principalmente por túbulos de 20 a 40 nm. También pueden encontrarse inclusiones similares en el citoplasma de las neuronas, en ocasiones en los núcleos neuronales y gliales, y en los axones.

Patogenia. Igual que sucede en la EP, la α -sinucleína es el principal componente de las inclusiones, pero, al contrario que en la EP, en los pacientes con AMS no se han encontrado mutaciones del gen que codifica esta proteína. Además, al contrario que en la EP, las inclusiones que contienen α -sinucleína se encuentran en las células gliales, sobre todo en los oligodendrocitos. La relación entre las inclusiones citoplasmáticas gliales y la enfermedad se apoya en la observación de que las inclusiones aparecen en pequeñas cantidades en los estadios más precoces de la AMS y aumentan a medida que progresa la enfermedad, aunque finalmente desaparecen a medida que las células mueren en los estadios finales. Parece que las inclusiones citoplasmáticas gliales pueden aparecer en ausencia de pérdida neuronal, lo que sugiere que pueden representar un fenómeno anatomopatológico primario; por ejemplo, las inclusiones citoplasmáticas gliales se observan de forma constante en la sustancia blanca que se proyecta hasta y desde la corteza motora. El origen de la α -sinucleína en los oligodendrocitos sigue siendo desconcertante, ya que esta es una proteína neuronal asociada con las vesículas

sinápticas. Varios estudios han demostrado que no existe regulación positiva de la expresión de α -sinucleína en la sustancia blanca ni en los oligodendrocitos en la AMS, lo que sugiere que la proteína puede ser adquirida secundariamente por los oligodendrocitos de las neuronas lesionadas o que mueren. Puede ser que las inclusiones neuronales de α -sinucleína menos evidentes, que también están presentes en la AMS, estén más estrechamente ligadas al proceso patológico.⁶¹

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad autosómica dominante *caracterizada clínicamente por trastornos del movimiento y demencia progresivos, e histológicamente por degeneración de las neuronas estriatales*. Son característicos movimientos espasmódicos hipercinéticos, en ocasiones distónicos, que afectan todas las partes del cuerpo (corea); los individuos afectados pueden desarrollar posteriormente parkinsonismo con bradicinesia y rigidez. La enfermedad es implacablemente progresiva, con una evolución media de aproximadamente 15 años hasta la muerte.

Genética molecular. La enfermedad de Huntington es el prototipo de enfermedades por expansión de repetición de trinucleótidos de poliglutamina (v. capítulo 5).^{62,63} El gen *HD*, localizado en el cromosoma 4p16.3, codifica una proteína de 348 kD conocida como *huntingtina*. En el primer exón del gen existe una extensión de repeticiones CAG que codifica una región de poliglutamina cerca de la N-terminación de la proteína. Los genes *HD* normales contienen 6 a 35 copias de la repetición; cuando el número de repeticiones aumenta más allá de este nivel, aparece la enfermedad. Existe una relación inversa entre el número de repeticiones y la edad de inicio, de modo que las repeticiones más largas se asocian con un comienzo más precoz. Puesto que otros factores modifican el efecto de las repeticiones, la determinación de la longitud de la repetición no es una predicción exacta de la edad de inicio. Las expansiones de la repetición aparecen durante la espermatogenia, de modo que la transmisión paterna se asocia a un inicio precoz en la siguiente generación, el fenómeno de anticipación. Las mutaciones que ocurren *de novo* son infrecuentes; la mayoría de los casos aparentemente esporádicos pueden relacionarse con una falsa paternidad, con la muerte de un padre antes de la expresión de la enfermedad, o con un padre aún no afectado, pero con una leve expansión de la repetición que se agranda adicionalmente durante la espermatogenia.

Morfología. Macroscópicamente, el encéfalo es pequeño y muestra una **atrofia llamativa del núcleo caudado** y, de forma menos marcada en estadios precoces, del putamen (fig. 28-41). El globo pálido puede estar atrofiado de forma secundaria, y los ventrículos laterales y el tercer ventrículo están dilatados. También se observa frecuentemente atrofia del lóbulo frontal, menos a menudo del lóbulo parietal, y ocasionalmente de toda la corteza. En el examen microscópico se produce una pérdida importante de neuronas estriatales; los cambios más marcados se encuentran en el núcleo caudado, especialmente en la cola y las porciones más próximas al ventrículo. El putamen está afectado en los estadios más tardíos de la enfermedad. Los cambios anatomopatológicos se desarrollan en dirección medial a lateral en el caudado y dorsal a ventral en el putamen. El núcleo *accumbens* es la porción mejor preservada del estriado. Están

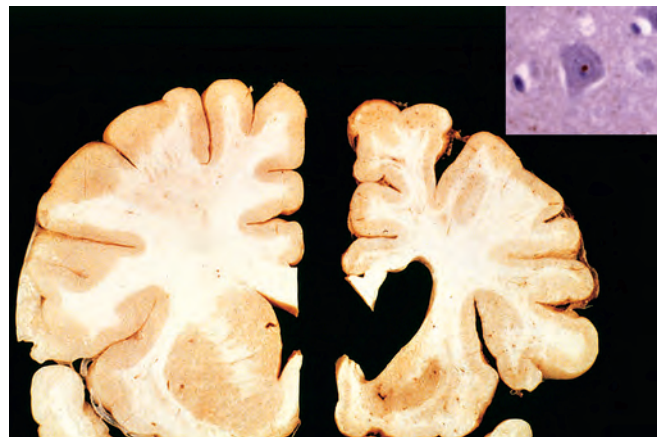


FIGURA 28-41 Enfermedad de Huntington. Hemisferio normal a la izquierda, en comparación con el hemisferio con enfermedad de Huntington de la derecha, que muestra atrofia del estriado y dilatación ventricular. (Por cortesía del Dr. J.-P. Vonsattel, Columbia University, New York, NY.) *Detalle*, las inclusiones intranucleares en las neuronas están realizadas mediante inmunohistoquímica contra ubiquitina.

afectadas tanto las neuronas grandes como las pequeñas, pero la pérdida de neuronas pequeñas generalmente ocurre primero. Las neuronas espinosas de tamaño mediano que utilizan ácido γ -aminobutírico como neurotransmisor, junto con encefalina, dinorfina y sustancia P, están especialmente afectadas. Dos poblaciones de neuronas están relativamente preservadas, las neuronas diaforasa-positivas, que contienen óxido nítrico sintasa y las neuronas colinesterasa-positivas grandes; ambas parecen servir como interneuronas locales. También existe gliosis fibrilar, que es más extensa que en la reacción habitual a la pérdida neuronal. Existe una relación directa entre el grado de degeneración en el estriado y la gravedad de los síntomas clínicos. Pueden encontrarse agregados proteicos que contienen huntingtina en las neuronas del estriado y la corteza cerebral (v. fig. 28-41, *detalle*).

Patogenia. La pérdida de neuronas estriatales espinosas medianas conduce a una alteración de la regulación del circuito de los ganglios basales que modula las eferencias motoras. Estas neuronas normalmente funcionan aminorando la actividad motora; por tanto, su degeneración en la EH da lugar a un aumento de las eferencias motoras que a menudo se manifiesta como coreoatetosis. Los cambios cognitivos asociados con la enfermedad probablemente estén relacionados con la pérdida neuronal en la corteza cerebral.

La función biológica de la huntingtina normal sigue siendo desconocida, pero existen pocas pruebas que sugieran que la enfermedad esté causada por una haploinsuficiencia relacionada con un alelo mutado. Más bien, la expansión de la región de poliglutamina parece conferir un aumento de función a la huntingtina. Aunque la repetición de poliglutamina expandida da lugar a agregación proteica y formación de inclusiones intranucleares, como se describió anteriormente, no está establecido que esta sea una vía directa para la lesión celular. La desregulación de la transcripción se ha implicado en la EH, y las formas mutantes de huntingtina se unen a importantes reguladores de la transcripción como Sp1 y CBP (proteína transportadora del elemento de respuesta a adenosina monofosfato cíclico). Se ha propuesto que una consecuencia de este secuestro de factores de transcripción críticos es la regulación negativa de PGC-1 α , un

factor de transcripción por sí mismo que está implicado en la biogénesis mitocondrial y la protección contra la lesión oxidativa.

Características clínicas. La edad de inicio es más frecuentemente en la cuarta y quinta décadas y se relaciona con la longitud de la repetición CAG en el gen *HD*. Los síntomas motores a menudo preceden al deterioro cognitivo. El trastorno del movimiento de la EH es coreiforme, con movimientos espasmódicos aumentados e involuntarios de todas las partes del cuerpo; los movimientos de retorcimiento de las extremidades son típicos. Los síntomas precoces de disfunción cortical superior incluyen olvidos y trastornos del pensamiento y afectivos, pero el cuadro progresa a una demencia grave. Aunque los individuos con EH tienen un riesgo aumentado de suicidio, la causa natural más frecuente de muerte es la infección intercurrente. Dada la capacidad para la detección selectiva de mutaciones que causan la enfermedad y la naturaleza devastadora de la misma, la EH es con frecuencia un punto de discusión de problemas éticos en el diagnóstico genético.

DEGENERACIONES ESPINOCEREBELOSAS

Este grupo de enfermedades afecta, en extensión variable, a la corteza cerebelosa, la médula espinal, los nervios periféricos y otras regiones del neuroeje. El espectro clínico incluye ataxia cerebelosa y sensitiva, espasticidad y neuropatía periférica sensitivomotora. Es un grupo de enfermedades clínicamente y genéticamente heterogéneo, con diferencias en los patrones de herencia, la edad de comienzo, y los signos y síntomas. En las áreas afectadas se produce degeneración de las neuronas, en ocasiones sin otros cambios histopatológicos distintivos, y se asocia a gliosis. El análisis genético continúa redefiniendo y subclassificando estas enfermedades.

Ataxias espinocerebelosas

Este es un grupo de enfermedades genéticamente distintas caracterizadas por signos y síntomas referidos al cerebelo (ataxia progresiva), el tronco del encéfalo, la médula espinal y los nervios periféricos, así como a otras regiones encefálicas en los diferentes subtipos. Anatomopatológicamente se caracterizan por pérdida neuronal en las áreas afectadas y degeneración secundaria de los tractos de sustancia blanca.

Genética molecular. La lista de ataxias espinocerebelosas (AEC) se ha ampliado hasta incluir 29 entidades distintas en este momento. Se han reconocido tres tipos de mutaciones diferentes: enfermedades de la poliglutamina ligadas a expansión de una repetición CAG, de forma similar a la EH; expansión de repeticiones de una región que no codifica, de forma similar a la distrofia miotónica; y otros tipos de mutaciones.⁶⁴ Las repeticiones de poliglutamina expandidas que afectan a diferentes proteínas subyacen en seis formas de AEC (AEC1, 2, 3 [también conocida como enfermedad de Machado-Joseph], 6, 7 y 17). En estas formas de AEC pueden encontrarse inclusiones intranucleares, pero, al igual que en la EH, sigue sin estar claro si esto contribuye a la lesión neuronal o protege contra ella. Los mecanismos patológicos putativos incluyen secuestro y depleción de proteínas chaperonas mediante la formación de agregados anormales dirigida por los tractos de poliglutamina, así como desregulación de la transcripción. En general, estas formas de AEC muestran anticipación. La base para la lesión específica del sistema cerebeloso sigue siendo desconocida.

En las enfermedades causadas por expansiones de repeticiones de una región que no codifica (AEC8, 10 y 12), los mecanismos subyacentes son incluso más oscuros. Se han encontrado mutaciones pun-

tuales de la β III espectrina (AEC5), de un canal de potasio dependiente de voltaje (Kv3.3 en la AEC13), de la proteína cinasa C γ (AEC14) y del factor 14 de crecimiento fibroblástico (AEC27). Estas se han relacionado con una gran variedad de mecanismos patológicos potenciales sin ninguna vía compartida obvia de lesión neuronal.

Ataxia de Friedreich

La ataxia de Friedreich, una degeneración espinocerebelosa distintiva, es una enfermedad autosómica recesiva progresiva, que generalmente comienza en la primera década de la vida con ataxia de la marcha, seguida por torpeza motora en las manos y disartria. Los reflejos tendinosos profundos están deprimidos o ausentes, pero típicamente se reconoce una respuesta plantar extensora. La sensibilidad posicional articular y vibratoria está afectada y en ocasiones existe pérdida de la sensibilidad al dolor y la temperatura y al tacto superficial. La mayoría de los individuos afectados desarrolla pie cavo y cifoescoliosis. Existe una elevada incidencia de arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca congestiva. Se encuentra diabetes concomitante aproximadamente en el 10% de los pacientes. La mayor parte los pacientes terminan confinados a una silla de ruedas aproximadamente a los 5 años del inicio; las causas de muerte son las infecciones pulmonares intercurrentes y la cardiopatía.

La ataxia de Friedreich está causada por expansión de una repetición del trinucleótido GAA en el primer intrón de un gen del cromosoma 9q13 que codifica una proteína llamada *frataxina*.⁶⁵ Los individuos afectados tienen unas concentraciones extremadamente bajas de la proteína, que normalmente se localiza en la membrana mitocondrial interna, donde puede tener un papel en la regulación de los niveles de hierro. Puesto que el hierro es un componente esencial de muchos de los complejos de la cadena de la fosforilación oxidativa, se ha sugerido que las mutaciones de frataxina dan lugar a una disfunción mitocondrial generalizada. Por tanto, la ataxia de Friedreich comparte características biológicas con otras AEC (distribución anatómica de la patología y expansión de la repetición del trinucleótido), así como con las encefalopatías mitocondriales.

Morfología. La **médula espinal** muestra pérdida de axones y gliosis en las columnas posteriores, las porciones distales de los tractos corticoespinales y en los tractos espinocerebelosos. Existe degeneración de las neuronas de la médula espinal (columna de Clarke), el tronco del encéfalo (núcleos de los nervios craneales VIII, X y XII) y el cerebelo (núcleo dentado y células de Purkinje del vermis superior), y de las células de Betz de la corteza motora. Las neuronas grandes de los ganglios de la raíz dorsal también están reducidas en número; sus grandes axones mielinizados, que circulan tanto en las raíces dorsales como en las columnas dorsales, sufren degeneración secundaria. El **corazón** está aumentado de tamaño y puede tener adherencias pericárdicas. La destrucción multifocal de las fibras miocárdicas con inflamación y fibrosis es detectable aproximadamente en la mitad de los individuos afectados que llegan a la autopsia.

Ataxia-telangiectasia

La ataxia-telangiectasia (v. capítulo 7) es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por un síndrome atáxico-discinético que comienza al inicio de la infancia, con el desarrollo posterior de telangiectasias en la conjuntiva y la piel, e inmunodeficiencia. El gen

mutado de la ataxia-telangiectasia (*ATM*) en el cromosoma 11q22-q23 codifica una cinasa con una función crítica para orquestar la respuesta celular a las roturas del ADN de doble hebra (v. capítulo 7). Las células de los individuos con la enfermedad muestran un aumento de sensibilidad a las anomalías cromosómicas inducidas por los rayos X; estas células continúan la replicación del ADN dañado en lugar de detenerla para permitir la reparación o sufrir apoptosis. La frecuencia de portadores de ataxia-telangiectasia se ha calculado en un 1%; en estos individuos el alelo *ATM* mutado puede conllevar un aumento del riesgo de cáncer, específicamente de cáncer de mama. La relación entre los mecanismos de reparación del ADN y la enfermedad neurodegenerativa es más difícil de entender que la conexión con la neoplasia. Se ha sugerido que las mutaciones de *ATM* dan lugar a una incapacidad para eliminar las células con daño del ADN del sistema nervioso en desarrollo, predisponiéndolo a la degeneración.⁶⁶

Morfología. Las anomalías afectan predominantemente al cerebelo, con pérdida de células de Purkinje y granulosas; también existe degeneración de las columnas dorsales, de los tractos espinocerebelosos y de las células del asta anterior, y una neuropatía periférica. Se han comunicado lesiones telangiectásicas en el SNC, así como en la conjuntiva y en la piel de la cara, el cuello y los brazos. Las células de muchos órganos (p. ej., las células de Schwann de los ganglios de las raíces dorsales y de los nervios periféricos, las células endoteliales y los pituiticos) muestran un aumento de tamaño pleomorfo del núcleo que alcanza hasta dos a cinco veces el tamaño normal y se denominan anficitos. Los ganglios linfáticos, el timo y las gónadas son hipoplásicos.

Características clínicas. La enfermedad es implacablemente progresiva, con muerte precoz en la segunda década. Los individuos afectados buscan atención médica por primera vez debido a infecciones sinopulmonares recurrentes e inestabilidad de la marcha. Posteriormente aprecian que el habla se hace disártrica y desarrollan anomalías del movimiento ocular. Muchos individuos afectados desarrollan neoplasias linfoides, a menudo leucemias de linfocitos T; en algunos se han comunicado gliomas y carcinomas.

ENFERMEDADES DEGENERATIVAS QUE AFECTAN A LAS MOTONEURONAS

Estas son un grupo de enfermedades hereditarias o esporádicas que afectan tanto a las motoneuronas inferiores de las astas anteriores de la médula espinal y los núcleos motores del tronco del encéfalo como a las motoneuronas superiores de la corteza motora (también conocidas como células de Betz).

Estas enfermedades aparecen en varios grupos de edad y su evolución es variable, desde cuadros lentamente progresivos o no progresivos hasta procesos rápidamente progresivos y mortales en un período de meses o unos pocos años. La denervación de los músculos por pérdida de motoneuronas inferiores y sus axones da lugar a atrofia muscular, debilidad y fasciculaciones; los cambios histológicos correspondientes en el nervio y el músculo se tratan en el capítulo 27. Las manifestaciones clínicas de la pérdida de motoneuronas superiores incluyen paresia, hiperreflexia, espasticidad y respuestas plantares extensoras (signo de Babinski). Los sistemas sensitivos no están afectados, pero algunas de estas enfermedades pueden asociarse a manifestaciones de disfunción cortical, como anomalías del comportamiento y demencia.

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA; enfermedad de la motoneurona)

La ELA se caracteriza por pérdida de motoneuronas inferiores en la médula espinal y el tronco del encéfalo, y de las motoneuronas superiores que se proyectan en los tractos corticoespinales. Esta enfermedad relativamente rara (incidencia de aproximadamente 2 casos por cada 100.000 habitantes) afecta a los hombres ligeramente más frecuentemente que a las mujeres y se manifiesta en clínica en la quinta década o más tarde. Un 5 a 10% de los casos son familiares (ELAf), principalmente con una herencia autosómica dominante.

Genética molecular. Cerca de un cuarto de los casos familiares de ELA están causados por mutaciones del gen que codifica la superóxido dismutasa del cobre-cinc (*SOD1*) en el cromosoma 21.⁶⁷ Se ha identificado una amplia variedad de mutaciones, casi todas mutaciones de sentido erróneo, en todo el gen; la ELA parece estar causada por un fenotipo de aumento de función adversa asociada con la *SOD1* mutante. En EE. UU., la más frecuente es la mutación resultante de una sustitución de alanina por valina en el residuo 4; se asocia con una evolución rápida y raramente tiene signos de neurona motora superior. Se han mapeado otros *loci* para la ELA, aunque ninguno aparece en el ligamiento con una fracción de la población de pacientes tan grande como *SOD1*. Estos *loci* mendelianos incluyen los genes que codifican la dinactina (una proteína implicada en el transporte axonal retrógrado), la proteína B asociada a VAMP (implicada en la regulación del transporte de vesículas) y la alsina (que contiene dominios del factor de intercambio de nucleótidos de guanina y se asocia con la regulación del transporte endosomal a través de la interacción con Rab5b).

Patogenia. La patogenia de la ELA aún no se comprende, a pesar de la identificación de numerosas asociaciones genéticas. El descubrimiento de mutaciones de *SOD1* sugirió inicialmente que una capacidad reducida para detoxificar los radicales libres (la función fisiológica de la *SOD*) puede explicar la muerte neuronal en la ELA. Sin embargo, la hipótesis no ha sido probada, y una idea más aceptada actualmente es que la proteína *SOD1* mutada está plegada de forma anómala y desencadena una respuesta lesiva a la proteína no plegada.⁶⁸ La *SOD1* mutada en las células no neuronales (gliales y musculares lisas) también puede contribuir a la enfermedad.⁶⁹ Las alteraciones del transporte axonal, las anomalías de los neurofilamentos, la toxicidad mediada por aumento de los niveles del neurotransmisor glutamato y la agregación de otras proteínas (como una llamada TDP-43 que se encuentra en ocasiones en inclusiones citoplasmáticas en las neuronas en la ELA),⁷⁰ todo ello se ha sugerido como mecanismos que contribuyen a la pérdida progresiva de motoneuronas.

Morfología. En el examen macroscópico, las raíces anteriores de la médula espinal son finas (fig. 28-42A). La circunvolución precentral puede estar atrófica en los casos especialmente graves. El examen microscópico demuestra una reducción del número de neuronas del asta anterior en toda la longitud de la médula espinal con gliosis reactiva asociada y pérdida de las fibras mielinizadas de las raíces anteriores. Se observan hallazgos similares en los núcleos de los nervios craneales hipogloso, ambiguo y motor del trigémino. Las neuronas restantes a menudo contienen inclusiones citoplasmáticas PAS-positivas, llamadas cuerpos de Bunina, que parecen ser restos de vacuolas autofágicas. Los músculos esqueléticos inervados por las motoneuronas inferiores degeneradas muestran atrofia neu-

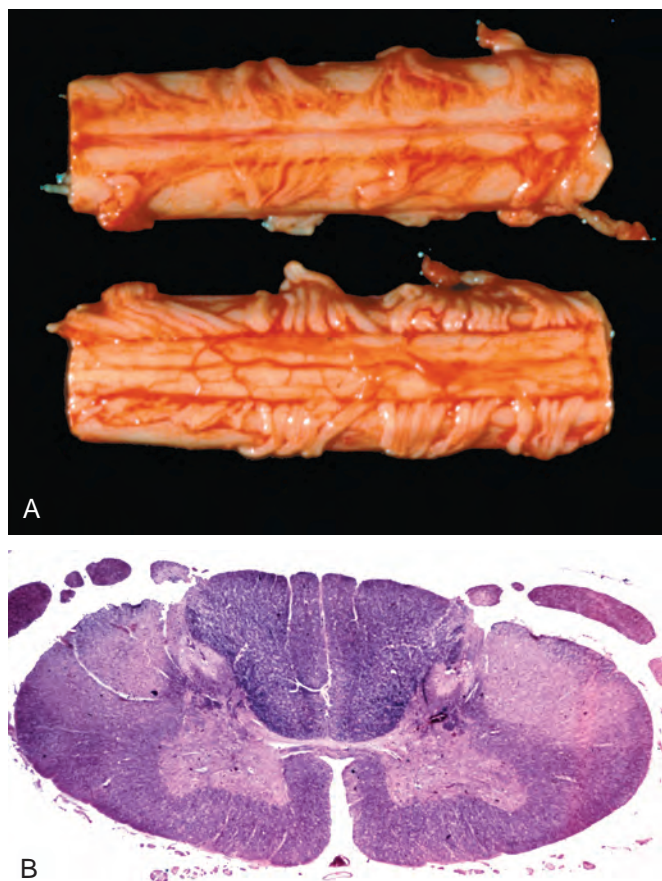


FIGURA 28-42 Esclerosis lateral amiotrófica. **A.** Segmento de médula espinal visto desde la superficie anterior (arriba) y posterior (abajo) que muestra atenuación de las raíces anteriores (motoras) en comparación con las raíces posteriores (sensitivas). **B.** Médula espinal que muestra pérdida de fibras mielinizadas (pérdida de tinción) en los tractos corticoespinales, así como degeneración de las raíces anteriores.

rógena. La pérdida de motoneuronas superiores conduce a degeneración de los tractos corticoespinales, dando lugar a pérdida de volumen y ausencia de fibras mielinizadas, que puede ser particularmente evidente en los niveles segmentarios inferiores (fig. 28-42B).

Características clínicas. Los síntomas precoces incluyen debilidad muscular asimétrica de las manos, que se manifiesta por la caída de objetos y dificultad para llevar a cabo tareas motoras finas, y calambres y espasticidad de los brazos y las piernas. A medida que la enfermedad progresa, la fuerza y el volumen muscular disminuyen, y aparecen contracciones involuntarias de unidades motoras individuales, denominadas *fasciculaciones*. La enfermedad afecta finalmente a los músculos respiratorios, conduciendo a ataques recurrentes de infección pulmonar. La gravedad de afectación de las motoneuronas superiores e inferiores es variable; el término *atrofia muscular progresiva* se aplica a aquellos casos relativamente infrecuentes en los que predomina la afectación de la neurona motora inferior. En algunos individuos afectados, la degeneración de los núcleos motores craneales bajos del tronco del encéfalo aparece precozmente y progresa rápidamente, un patrón denominado *parálisis bulbar progresiva* o *ELA bulbar*. En estos individuos dominan las anomalías de la deglución y la fonación, y la evolución clínica es inexorable durante un

período de 1 o 2 años; cuando la afectación bulbar es menos grave, cerca de la mitad de los individuos afectados siguen vivos dos años después del diagnóstico. Aunque se ha sugerido que las motoneuronas que inervan los músculos extraoculares estaban preservadas en la ELA, ahora está claro que estas células son susceptibles al proceso patológico cuando los individuos sobreviven más tiempo. Los casos familiares desarrollan síntomas más precozmente que la mayoría de los casos esporádicos, pero la evolución clínica es comparable.

Atrofia bulboespinal (síndrome de Kennedy)

Esta enfermedad ligada a X de inicio en el adulto se caracteriza por amiotrofia distal de los miembros y signos bulbares, como atrofia y fasciculaciones de la lengua y disfagia. Los individuos afectados presentan insensibilidad a los andrógenos, ginecomastia, atrofia testicular y oligospermia. En el examen microscópico existe degeneración de las motoneuronas inferiores de la médula espinal y del tronco del encéfalo. El defecto génico es una expansión de una repetición CAG/poliglutamina en el receptor de andrógenos (40 a 60 en los varones afectados en contraste con 11 a 33 en los sujetos normales); pueden encontrarse inclusiones nucleares que contienen agregados de receptor androgénico, aunque sigue sin estar claro si estas inclusiones son críticas para la lesión celular.⁷¹

Atrofia muscular espinal

Este grupo de enfermedades afecta principalmente a las motoneuronas inferiores en niños. Como en la ELA, existe una pérdida selectiva de las células del asta anterior y atrofia de las raíces espinales anteriores. Incluye varias entidades con diferente evolución clínica (v. capítulo 27).

Enfermedades metabólicas genéticas

Un subgrupo de enfermedades metabólicas genéticas afecta preferentemente al sistema nervioso y se comentará aquí; otras enfermedades metabólicas se tratan en otras partes de este libro. Muchos de estos trastornos se expresan en niños que son normales al nacimiento, pero que comienzan a perder los hitos clave del desarrollo durante la lactancia y la infancia.

- Las *enfermedades por almacenamiento neuronal* son principalmente trastornos autosómicos recesivos causados por la deficiencia de una enzima específica implicada en el catabolismo de los esfingolípidos, los mucopolisacáridos o los mucolípidos. A menudo se caracterizan por la acumulación del sustrato de la enzima en los lisosomas de las neuronas, conduciendo a la muerte neuronal. La afectación neuronal cortical conduce a la pérdida de función cognitiva y también puede causar crisis comiciales. La relación entre el material acumulado y la lesión y muerte celular generalmente no está clara.
- Las *leucodistrofias* se caracterizan por anomalías de la mielina (síntesis o bien recambio anómalo) y, en general, no sufren defectos de almacenamiento neuronal. Algunos de estos trastornos afectan a las enzimas lisosómicas; otros afectan a las enzimas de los peroxisomas. La afectación difusa de la sustancia blanca conduce a un deterioro de las habilidades motoras, espasticidad, hipotonía o ataxia. La mayoría son trastornos autosómicos recesivos; la adrenoleucodistrofia, una enfermedad ligada a X, es una excepción notable. Existen subtipos o variantes para muchos de estos trastornos. Las variantes se asocian a una edad de inicio más precoz y generalmente siguen una evolución clínica más grave.

- Las **encefalopatías mitocondriales** son un grupo de trastornos de la fosforilación oxidativa, generalmente resultantes de mutaciones del genoma mitocondrial. Típicamente afectan a la sustancia gris y al músculo esquelético (v. capítulo 27).

ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO NEURONAL

Lipofuscinosis ceroides neuronal

Existe un conjunto de enfermedades hereditarias por almacenamiento lisosómico que se agrupan porque comparten la acumulación de lipofuscina, una sustancia autofluorescente con diversos aspectos ultraestructurales, en las neuronas. La disfunción neuronal típicamente conduce a una combinación de ceguera, deterioro mental y motor, y crisis comiciales. Estos trastornos se clasifican basándose en la edad de inicio en lipofuscinosis ceroides neuronal del lactante (LCNL), del lactante tardía (LCNLT), juvenil (LCNJ) y del adulto (LCNA; enfermedad de Kuf), o por el patrón de las inclusiones por microscopia electrónica. Los estudios genéticos indican que existen probablemente ocho *loci* causantes que codifican diversas proteínas implicadas en la modificación y degradación de las proteínas.⁷² El *locus* *CLN1*, una causa frecuente de LCN, codifica la palmitoil proteína tioesterasa 1 (PPT1), que elimina los residuos de palmitato de las proteínas; este es similar a *CLN3*, implicado en la mayor parte de los casos de LCNJ (también conocida como enfermedad de Batten), que codifica la palmitoil-proteína Δ -9 desaturasa, otra enzima relacionada con la regulación de las proteínas palmitoiladas asociadas a la membrana. No se sabe cómo las anomalías en la modificación proteica conducen a la acumulación de lipofuscina o a la disfunción neuronal.

Enfermedad de Tay-Sachs

Esta enfermedad comienza al inicio de la lactancia con retraso del desarrollo, seguido por parálisis y pérdida de función neurológica, y muerte después de varios años. Se trata en el capítulo 5, junto con otras enfermedades por almacenamiento lisosómico.

LEUCODISTROFIAS

Enfermedad de Krabbe

Esta enfermedad es una leucodistrofia autosómica recesiva resultante de una *deficiencia de galactocerebrósido β -galactosidasa* (galactosilceramidasa), la enzima requerida para el catabolismo del galactocerebrósido hasta ceramida y galactosa. Se han encontrado más de 40 mutaciones diferentes del gen que codifica esta enzima, que se localiza en el cromosoma 14q31. Aunque se produce una acumulación de galactocerebrósido, esta no es la sustancia tóxica directa en esta enfermedad. En su lugar, parece que una vía catabólica alternativa elimina un ácido graso de esta molécula, generando galactosilesfingosina, que es un compuesto citotóxico que puede causar lesión de los oligodendrocitos.

La evolución clínica es rápidamente progresiva, con inicio de los síntomas a menudo entre los 3 y 6 meses de edad. La supervivencia más allá de los 2 años de edad es infrecuente. Los síntomas clínicos están dominados por los signos motores, incluyendo rigidez y debilidad muscular, con dificultades para la alimentación que empeoran gradualmente. El encéfalo muestra pérdida de mielina y oligodendrocitos en el SNC, y los nervios periféricos un proceso similar (fig. 28-43). Las neuronas y los axones están relativamente preservados. Una característica única y diagnóstica de la enfermedad de Krabbe

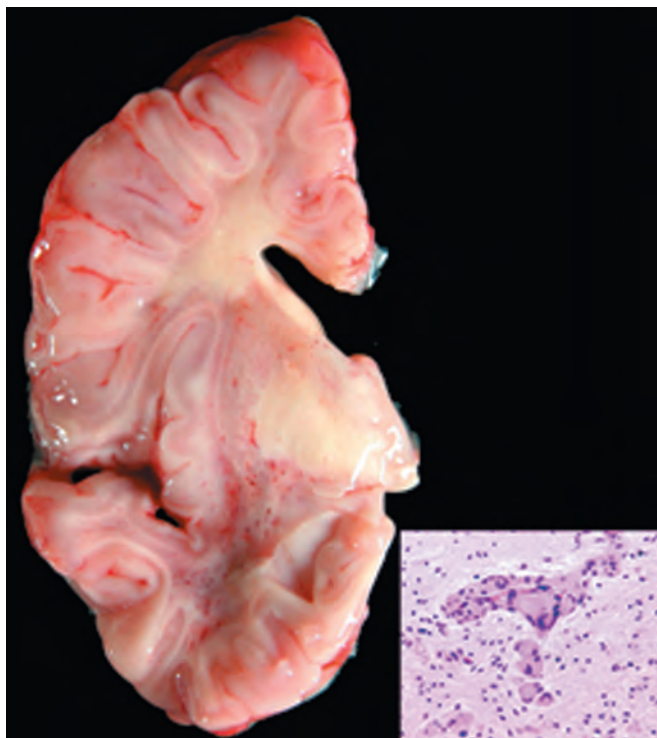


FIGURA 28-43 Enfermedad de Krabbe. Gran parte de la sustancia blanca es gris/amarilla debido a la pérdida de mielina. *Detalle*, las células «globoides» son el marcador de la enfermedad.

es la agregación de macrófagos ingurgitados (*células globoides*) en el parénquima y alrededor de los vasos sanguíneos (v. fig. 28-43, *detalle*). Existe un tratamiento potencial con trasplante de sangre de cordón en estado presintomático.⁷³

Leucodistrofia metacromática

Este trastorno se transmite con un patrón autosómico recesivo y deriva de una deficiencia de la *enzima lisosómica arilsulfatasa A*. Esta enzima, presente en diversos tejidos, escinde el sulfato de los lípidos que lo contienen (sulfátidos), el primer paso en su degradación. La deficiencia enzimática conduce a una acumulación de sulfátidos, especialmente de cerebrósido sulfato; no se sabe cómo esto culmina en la degradación de la mielina, aunque se ha comunicado que los sulfátidos inhiben la diferenciación de los oligodendrocitos. El gen que codifica la arilsulfatasa A se ha localizado en el extremo distal del cromosoma 22q, y se han descrito una amplia variedad de mutaciones. Los subtipos clínicos reconocidos del trastorno incluyen una forma tardía de la lactancia (la más frecuente), una forma juvenil y una forma del adulto. Las dos formas de inicio en la infancia a menudo se manifiestan con síntomas motores y progresan gradualmente, conduciendo a la muerte en 5 a 10 años. En la forma adulta, los síntomas psiquiátricos o cognitivos son la queja inicial habitual, y los síntomas motores llegan más tarde. Los abordajes que utilizan diversos tipos de trasplante de células madre de la médula ósea han resultado beneficiosos, sobre todo cuando se realizan antes de que aparezcan los déficits neurológicos.⁷⁴

El hallazgo histológico más llamativo es una desmielinización con la gliosis resultante. Los macrófagos con citoplasma vacuolado están dispersos por toda la sustancia blanca. Las vacuolas rodeadas por membrana contienen estructuras cristaloides complejas compuestas de sulfátidos; cuando se unen a ciertos colorantes, como azul de toluidina,

los sulfátidos desplazan el espectro de absorción del colorante, una propiedad llamada *metacromasia*. Se han observado cambios similares en los nervios periféricos. La detección de material metacromático en la orina también es un método sensible para establecer el diagnóstico.

Adrenoleucodistrofia

Este trastorno, que tiene varias formas clínica y genéticamente distintas, es una enfermedad progresiva con síntomas relacionados con una pérdida de mielina en el SNC y los nervios periféricos, así como insuficiencia suprarrenal. En general, las formas con inicio más precoz tienen una evolución más rápida. La forma ligada a X generalmente se manifiesta en los primeros años escolares con síntomas neurológicos e insuficiencia suprarrenal, y es rápidamente progresiva y mortal. En individuos con un inicio más tardío, la evolución es más prolongada; cuando se desarrolla en adultos, generalmente es un trastorno lentamente progresivo con afectación predominante de los nervios periféricos que se desarrolla en un período de décadas. La enfermedad se asocia con mutaciones del gen *ALD* en el cromosoma Xq28, que codifica un miembro de la familia de proteínas transportadoras con casete de unión a ATP, ABCD1. Sin embargo, existe poca correlación entre la evolución clínica y las mutaciones subyacentes. La enfermedad se caracteriza por la incapacidad para catabolizar adecuadamente los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) en los peroxisomas, con elevación de los niveles de AGCML en el suero. Existe pérdida de mielina, acompañada de gliosis e infiltración linfocitaria extensa. Está presente atrofia de la corteza suprarrenal y puede observarse acumulación de AGCML en las células restantes.

Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher

Esta es una leucodistrofia ligada a X, invariablemente mortal, que comienza al inicio de la infancia o inmediatamente después del nacimiento, y se caracteriza por signos y síntomas lentamente progresivos resultantes de una disfunción extensa de la sustancia blanca. Los individuos afectados manifiestan precozmente en la enfermedad movimientos oculares pendulares, hipotonía, coreoatetosis y signos piramidales, seguidos posteriormente por espasticidad, demencia y ataxia. Aunque la mielina se pierde completamente en los hemisferios cerebrales, pueden persistir parches que dan un aspecto «tigroide» a las secciones tisulares teñidas para la mielina. La enfermedad se origina en la mayoría de los casos por mutaciones de un gen del cromosoma X que codifica dos proteínas de la mielina diferentes que se distinguen por su separación y empalme alternativo: proteína proteolipídica (PLP) y DM20. La mutación más frecuentemente observada es la duplicación del gen, aunque también se observan mutaciones puntuales que dan lugar a alelos nulos; sigue sin estar claro cómo causan la enfermedad estas diferentes mutaciones.⁷⁵ Este mismo *locus* genético también es la localización de una forma de paraplejía espástica (SPG2).

Enfermedad de Canavan

Esta enfermedad se caracteriza por megalencefalia, déficits mentales graves, ceguera y signos y síntomas de lesión de la sustancia blanca que comienzan al inicio de la lactancia y progresan implacablemente hasta la muerte a los pocos años del comienzo. Los estudios de autopsia muestran degeneración esponjosa de la sustancia blanca. En este trastorno existe una acumulación de ácido *N*-acetilaspártico como consecuencia de mutaciones de pérdida de función del gen que codifica la enzima desacetilante aspartoacilasa, localizada en el cromosoma 17. Los mecanismos de lesión de la mielina siguen siendo inciertos.⁷⁶

Enfermedad de Alexander

Esta enfermedad se caracteriza por megalencefalia, crisis comiciales y retraso psicomotor progresivo. Existe pérdida de la sustancia blanca, típicamente con un gradiente frontal a occipital. El hallazgo anatomopatológico característico es la acumulación exuberante de fibras de Rosenthal alrededor de los vasos sanguíneos en las zonas subpiales y subependimarias y en el parénquima encefálico. Incluso aunque las fibras de Rosenthal están compuestas principalmente por varias proteínas de shock térmico, incluyendo α B-cristalina, la base de la enfermedad de Alexander se encuentra en mutaciones del gen que codifica la proteína glial fibrilar ácida (GFAP).⁷⁷ Se cree que la enfermedad está causada por mutaciones dominantes de aumento de función asociadas con una disminución de la capacidad para formar filamentos, así como con la inducción de respuestas frente al estrés.

Leucodistrofia con sustancia blanca evanescente

La leucodistrofia con sustancia blanca evanescente, denominada así por la progresión característica del trastorno que revelan los estudios de imagen, se asocia a mutaciones de los genes que codifican cualquiera de las cinco subunidades del factor de iniciación eucariote 2B (eIF2B).^{78,79} La enfermedad generalmente comienza de forma insidiosa durante los primeros años de vida, con ataxia y crisis comiciales como síntomas frecuentes. Con una evolución declinante implacable, en ocasiones exacerbada por enfermedades intercurrentes, los individuos afectados típicamente sobreviven unos pocos años después del inicio de los síntomas. Las concentraciones de eIF2B están reducidas en todo el organismo; la base de la lesión selectiva del encéfalo, con una carga fundamental sobre la sustancia blanca, no se conoce.

ENCEFALOMIOPATÍAS MITOCONDRIALES

Aunque muchos de los trastornos hereditarios de la fosforilación oxidativa mitocondrial se manifiestan como enfermedades musculares (v. capítulo 27), el SNC es el segundo tejido más frecuentemente afectado.^{80,81} Además de las enfermedades comentadas a continuación, la ataxia de Friedreich (considerada anteriormente) también se reconoce como un trastorno mitocondrial asociado a mutaciones del gen de la frataxina.

Encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios pseudoictales

La *encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios pseudoictales* (MELAS) es el síndrome neurológico más frecuente causado por anomalías mitocondriales. El síndrome se caracteriza por episodios recurrentes de disfunción neurológica aguda, cambios cognitivos y evidencia de afectación muscular con debilidad y acidosis láctica. Los episodios pseudoictales a menudo se asocian a déficits reversibles que no se corresponden bien con territorios vasculares específicos. Anatomopatológicamente se observan áreas de infarto, a menudo con proliferación vascular y calcificación focal. Las mutaciones más prevalentes asociadas a MELAS aparecen en los ARNt; también se han descrito mutaciones de los genes de codificación.

Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas

La *epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas* (MERRF) es una enfermedad de transmisión materna en la que los individuos afectados tienen mioclonías, un trastorno comicial y evidencia de una

miopatía. La ataxia, asociada a pérdida neuronal en el sistema cerebeloso (incluyendo la oliva inferior del bulbo, la corteza cerebelosa y los núcleos profundos), también es un componente frecuente. La mayor parte de los casos de MERRF se asocian a mutaciones del ARNt que son diferentes de las del MELAS. En algunos individuos afectados parece existir una superposición entre MERRF y MELAS.

Síndrome de Leigh (encefalopatía necrosante subaguda)

Esta enfermedad del inicio de la infancia se caracteriza por acidemia láctica, detención del desarrollo psicomotor, problemas de alimentación, crisis comiciales, parálisis extraoculares y debilidad muscular con hipotonía. La muerte generalmente ocurre en 1 o 2 años. En el examen histológico existen regiones multifocales, moderadamente simétricas de destrucción del tejido encefálico con aspecto esponjiforme y proliferación de vasos sanguíneos. Las áreas que están afectadas más frecuentemente incluyen la sustancia gris periventricular del mesencéfalo, el tegmento de la protuberancia y las regiones periventriculares del tálamo y el hipotálamo. Se ha identificado un amplio espectro de mutaciones causantes de síndrome de Leigh, incluyendo mutaciones del ADN tanto nuclear como mitocondrial. Se han encontrado diversas mutaciones que afectan a componentes de los complejos de la fosforilación oxidativa codificados por el genoma mitocondrial, así como mutaciones del ARNt mitocondrial; no parece existir una relación genotipo-fenotipo. Es interesante que una mutación puntual del gen mitocondrial para una subunidad ATPasa del complejo V cause una forma de síndrome de Leigh de herencia materna cuando las células contienen una gran proporción del ADN mitocondrial mutado. Sin embargo, cuando existe una fracción de mitocondrias normales más alta, la enfermedad adquiere un aspecto clínico y anatomopatológico diferente, como *neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria* (NARP). Esta distribución desigual del ADN mitocondrial entre las células se llama *heteroplasmia* (v. capítulo 5).

Síndrome de Kearns-Sayre

El *síndrome de Kearns-Sayre* («oftalmoplejía plus») es un trastorno esporádico que se asocia más a menudo a una gran delección/reordenamiento del ADN mitocondrial. El trastorno se manifiesta con ataxia cerebelosa, oftalmoplejía externa progresiva, retinopatía pigmentaria y defectos de conducción cardíaca. Anatomopatológicamente existen cambios esponjiformes de la sustancia gris y blanca, con pérdida neuronal más evidente en el cerebelo. La base de la enfermedad son grandes defectos en el genoma mitocondrial.

Enfermedad de Alpers

Este trastorno combina síntomas neurológicos con evidencia de disfunción hepática y hallazgos anatomopatológicos, que incluyen hepatitis y proliferación de los conductos biliares.⁸² La enfermedad de Alpers comienza típicamente en los primeros años de vida con crisis comiciales graves intratables, seguidas por retraso del desarrollo, hipotonía, ataxia y ceguera cortical. Existe una pérdida neuronal en la corteza cerebral y en todas las estructuras más profundas y una degeneración esponjiforme de la sustancia gris. En la enfermedad de Alpers se han identificado mutaciones del gen nuclear que codifica la ADN polimerasa γ , que es la isoforma de la ADN polimerasa responsable de la replicación del genoma mitocondrial.⁸³

Enfermedades tóxicas y metabólicas adquiridas

Las enfermedades tóxicas y metabólicas adquiridas son causas relativamente frecuentes de trastornos neurológicos. Estas enfermedades se comentaron en el capítulo 9; a continuación sólo se presentan aspectos que son relevantes para la patología del SNC.

DEFICIENCIAS VITAMÍNICAS

Deficiencia de tiamina (vitamina B₁)

Como se comentó en el capítulo 9, la deficiencia de tiamina puede dar lugar al trastorno clínico de lento desarrollo *beriberi*, que se asocia a insuficiencia cardíaca. En ciertos individuos afectados, la deficiencia de tiamina también produce síntomas psicóticos u oftalmoplejía, que comienzan abruptamente, un síndrome denominado *encefalopatía de Wernicke*. Los estadios agudos, si no se reconocen y tratan, pueden seguirse de un trastorno prolongado y en gran medida irreversible, el síndrome de Korsakoff, caracterizado clínicamente por trastornos de memoria y confabulación. Puesto que los dos síndromes están estrechamente relacionados, a menudo se aplica el término *síndrome de Wernicke-Korsakoff*. El síndrome es particularmente frecuente en el seno del alcoholismo crónico, pero también puede encontrarse en individuos con deficiencia de tiamina resultante de trastornos gástricos, incluyendo carcinoma, gastritis crónica o vómitos persistentes. El tratamiento con tiamina puede revertir las manifestaciones del síndrome de Wernicke.

Morfología. La encefalopatía de Wernicke se caracteriza por focos de hemorragia y necrosis en los cuerpos mamilares y las paredes del tercer y cuarto ventrículos. Las lesiones precoces muestran capilares dilatados con células endoteliales prominentes. Posteriormente, los capilares llegan a agujerarse, produciendo áreas hemorrágicas. Con el tiempo, existe infiltración de macrófagos y desarrollo de un espacio quístico con macrófagos cargados de hemosiderina. Estas lesiones crónicas predominan en los individuos con síndrome de Korsakoff. Las lesiones del núcleo dorsomedial del tálamo parecen estar mejor correlacionadas con el trastorno de memoria y la confabulación.

Deficiencia de vitamina B₁₂

La deficiencia de vitamina B₁₂ a menudo causa anemia (v. capítulo 14), pero también puede tener efectos graves y potencialmente irreversibles sobre el sistema nervioso. Los síntomas neurológicos pueden manifestarse en el curso de unas pocas semanas, inicialmente con entumecimiento, hormigueo y ataxia ligera en las extremidades inferiores, pero pueden progresar rápidamente hasta incluir debilidad muscular espástica de las extremidades inferiores. Puede aparecer paraplejía completa, aunque, en general, en fases tardías en la evolución. Con el tratamiento sustitutivo inmediato con vitamina se produce mejoría clínica; sin embargo, si se ha desarrollado una paraplejía completa, la recuperación es mala. En el examen microscópico, la deficiencia de vitamina B₁₂ se asocia a tumefacción de las capas de mielina, produciendo vacuolas. Esto comienza de forma

segmentaria a nivel mediotorácico de la médula espinal en estadios precoces. Con el tiempo degeneran los axones tanto de los tractos ascendentes de las columnas posteriores como de los tractos piramidales descendentes. Mientras que la afectación aislada de los tractos descendentes o ascendentes puede observarse en diversas enfermedades de la médula espinal, la degeneración combinada de los tractos tanto ascendentes como descendentes de la médula espinal es característica de la deficiencia de vitamina B₁₂ y ha conducido a la designación de *degeneración combinada subaguda de la médula espinal*.

SECUELAS NEUROLÓGICAS DE LOS TRASTORNOS METABÓLICOS

Hipoglucemia

Dado que el encéfalo requiere glucosa y oxígeno para la producción de energía, los efectos celulares de la disminución de glucosa se asemejan a los de la privación de oxígeno, como se describió anteriormente. Algunas regiones del encéfalo son más sensibles a la hipoglucemia que otras. La privación de glucosa conduce inicialmente a una lesión selectiva de las grandes neuronas piramidales de la corteza cerebral que, si es grave, puede dar lugar a necrosisseudolaminar de la corteza, afectando predominantemente las capas profundas. El hipocampo también es vulnerable a la depleción de glucosa y puede mostrar una pérdida marcada de neuronas piramidales en el sector de Sommer (área CA1 del hipocampo). Las células de Purkinje del cerebelo también son sensibles a la hipoglucemia, aunque en menor grado que a la hipoxia. Si la intensidad y la duración de la hipoglucemia son de suficiente gravedad, puede existir una lesión extensa de muchas áreas del encéfalo.

Hiperglucemia

La hiperglucemia se encuentra más frecuentemente en el seno de diabetes mellitus inadecuadamente controlada y puede asociarse a una cetoacidosis o a un coma hiperosmolar. El individuo afectado se deshidrata y desarrolla confusión, estupor y finalmente coma. La depleción de líquidos debe corregirse gradualmente; si no, puede aparecer un edema cerebral grave.

Encefalopatía hepática

La patogenia de la encefalopatía hepática se trata en el capítulo 18. La respuesta celular en el SNC es predominantemente glial. Las células tipo II de Alzheimer son evidentes en la corteza y los ganglios basales y en otras regiones de la sustancia gris subcortical.

TRASTORNOS TÓXICOS

La lesión celular y tisular por agentes tóxicos se trata en el capítulo 1. Aquí se tratan los aspectos de varios trastornos tóxicos importantes que son de importancia neurológica única.

Monóxido de carbono

Muchos de los hallazgos patológicos que siguen a la exposición aguda al monóxido de carbono son resultado de hipoxia por alteración de la capacidad de transporte de oxígeno de la hemoglobina. La lesión selectiva de las neuronas de las capas III y V de la corteza cerebral, del sector de Sommer del hipocampo y de las células de

Purkinje es característica. También puede producir necrosis bilateral del globo pálido; es más frecuente en la hipoxia inducida por monóxido de carbono que en la hipoxia de otras causas. La desmielinización de los tractos de sustancia blanca puede ser un fenómeno más tardío.

Metanol

La toxicidad del metanol afecta preferentemente a la retina, donde la degeneración de las células ganglionares de la retina puede causar ceguera. La necrosis bilateral selectiva del putamen y la necrosis focal de la sustancia blanca también aparecen cuando la exposición es intensa. El formato, un metabolito principal del metanol, puede participar también en la toxicidad retiniana.

Etanol

La experiencia nos dice que los efectos de la intoxicación aguda por etanol son reversibles, pero el abuso crónico del alcohol se asocia a diversas secuelas neurológicas, incluyendo el síndrome de Wernicke-Korsakoff, comentado anteriormente. Los efectos tóxicos de la ingesta crónica de alcohol pueden ser directos o bien secundarios a déficits nutricionales. La disfunción cerebelosa aparece aproximadamente en el 1% de los alcohólicos crónicos, asociada a un síndrome clínico de ataxia troncal, marcha inestable y nistagmo. Los cambios histológicos son atrofia y pérdida de células granulosas predominantemente en el vermis anterior (fig. 28-44). En casos avanzados existe pérdida de células de Purkinje y proliferación de los astrocitos adyacentes (*gliosis de Bergmann*) entre la capa de células granulosas deplecionadas y la capa molecular del cerebelo. El síndrome alcohólico fetal se trata en el capítulo 10.

Radiación

Como se comentó en el capítulo 9, la exposición a dosis muy elevadas de radiación (>1.000 rem) puede causar náuseas intratables, confusión, convulsiones y coma de inicio rápido, seguidos de muerte. Los efectos tardíos de la radiación también pueden manifestarse con

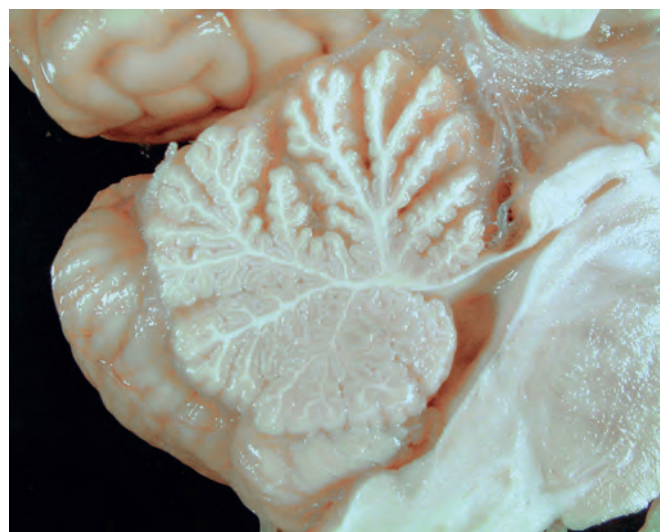


FIGURA 28-44 Degeneración cerebelosa alcohólica. La porción anterior del vermis (parte superior de la figura) está atrofica, con espacios ensanchados entre las láminas.

síntomas de rápido desarrollo, incluyendo cefaleas, náuseas, vómitos y papiledema, que pueden aparecer meses a años después de la irradiación. Los hallazgos anatomopatológicos consisten en grandes áreas de necrosis de coagulación y edema adyacente. La lesión típica está limitada a la sustancia blanca y todos los elementos del área sufren necrosis, incluyendo los astrocitos, los axones, los oligodendrocitos y los vasos sanguíneos. Adyacentes al área de necrosis por coagulación pueden identificarse esferoides proteináceos, y los vasos sanguíneos muestran paredes engrosadas con material intramural similar a la fibrina. La radiación también puede inducir tumores, que generalmente se desarrollan años después de la radioterapia e incluyen sarcomas, gliomas y meningiomas.

Lesión combinada inducida por metotrexato y radiación

La toxicidad por metotrexato se desarrolla más frecuentemente cuando el fármaco se ha administrado en asociación a radioterapia, juntos o separados. El intervalo entre los fenómenos desencadenantes y el inicio de los síntomas varía considerablemente, pero puede llegar a ser de meses. Los síntomas a menudo comienzan con mareo, ataxia y confusión, y pueden progresar rápidamente. Aunque algunos individuos afectados recuperan la función, otros pueden llegar a estar comatosos; raramente, la neurotoxicidad por metotrexato puede ser responsable de la muerte del paciente. Los mecanismos de estos efectos tardíos del metotrexato no están claros.

La base anatomopatológica de los síntomas consiste en áreas focales de necrosis de coagulación en la sustancia blanca, a menudo adyacentes a los ventrículos laterales, pero a veces distribuidas por toda la sustancia blanca o en el tronco del encéfalo. Los axones circundantes con frecuencia están dilatados y forman esferoides axonales. Los axones y los cuerpos celulares en la vecindad de las lesiones sufren mineralización distrófica y existe gliosis adyacente.

Tumores

La incidencia anual de tumores del SNC varía desde 10 hasta 17 por 100.000 personas para los tumores intracraneales y de 1 a 2 por 100.000 personas para los tumores intrarraquídeos; aproximadamente de la mitad a tres cuartas partes son tumores primarios y el resto son metastásicos. Los tumores del SNC suponen un 20% de todos los cánceres de la infancia. El 70% de los tumores infantiles del SNC se originan en la fosa posterior; un número comparable de tumores en los adultos se origina en los hemisferios cerebrales por encima del tentorio. Existe un gran interés en identificar las células iniciadoras (madre) tumorales que mantienen el crecimiento tumoral y, por ello, pueden ser dianas clave de los nuevos tratamientos.^{84,85}

Aunque los anatomopatólogos han desarrollado esquemas de clasificación que distinguen entre lesiones benignas y malignas sobre bases histológicas, la evolución clínica de la enfermedad también está influenciada por las características relativamente únicas de los tumores encefálicos. Así, algunos tumores gliales con características histológicas benignas (baja frecuencia mitótica, uniformidad celular y crecimiento lento) pueden infiltrar extensas regiones del encéfalo y ocasionar déficits clínicos importantes y conllevar un mal pronóstico. Debido a su comportamiento infiltrante, a menudo no es factible extirpar completamente las neoplasias gliales sin comprometer la función neurológica. Cualquier neoplasia puede tener consecuencias letales si se localiza en una región crítica, como cuando un meningioma benigno causa parada cardiorespiratoria al comprimir el bulbo. Incluso los gliomas más malignos

raramente metastatizan fuera del SNC. El espacio subaracnoideo proporciona una vía para la diseminación, de modo que las neoplasias muy anaplásicas y las bien diferenciadas que se extienden al LCR pueden causar una siembra a lo largo del encéfalo y la médula espinal.

La clasificación de los tumores es una de las artes de la anatomía patológica, haciendo uso de los métodos moleculares emergentes y del reconocimiento tradicional de los patrones histológicos y biológicos.^{86,87} Los protocolos de tratamiento y los ensayos experimentales de los tumores gliales generalmente están basados en el esquema de graduación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que divide los tumores en cuatro grados de acuerdo con su comportamiento biológico, variando desde grado I hasta grado IV. Con el esquema de clasificación actual, a las lesiones de diferente grado siempre se les dan distintos nombres. Cuando los tumores recidivan, a menudo muestran progresión a un grado histológico superior y, por tanto, adquieren un nombre diferente; esto representa realmente una progresión a lo largo de un esquema de clasificación más que una nueva enfermedad.

Las principales clases de tumores encefálicos primarios que se deben considerar aquí incluyen los gliomas, los tumores neuronales y los tumores mal diferenciados, así como una pequeña serie de tumores de otros tipos. Además, trataremos los tumores de las meninges y los tumores de los nervios periféricos.

GLIOMAS

Los gliomas, el grupo más frecuente de tumores encefálicos primarios, incluyen los *astrocitomas*, los *oligodendrogliomas* y los *ependimomas*.

Astrocitoma

Las dos principales categorías de tumores astrocitarios son los astrocitomas infiltrantes y las neoplasias no infiltrantes, de las cuales las más frecuentes son los astrocitomas pilocíticos. Estos tipos de tumores tienen características histológicas, distribución en el encéfalo, grupos de edad afectados y evolución clínica típicos.

Astrocitomas infiltrantes

Representan aproximadamente un 80% de los tumores encefálicos primarios del adulto en pacientes adultos. Aunque generalmente se encuentran en los hemisferios cerebrales, también pueden aparecer en el cerebelo, el tronco del encéfalo o la médula espinal, más a menudo entre la cuarta y la sexta décadas. Los signos y síntomas de manifestación más frecuentes son crisis comiciales, cefaleas y déficits neurológicos focales relacionados con la localización anatómica de afectación. Los astrocitomas infiltrantes muestran un espectro de diferenciación histológica que se correlaciona bien con la evolución clínica y el pronóstico; en este espectro, los tumores varían desde *astrocitoma difuso* (grado II/IV) hasta *astrocitoma anaplásico* (grado III/IV) y *glioblastoma* (grado IV/IV). (El grupo de grado I/IV se limita al astrocitoma pilocítico).

Morfología. El aspecto macroscópico del **astrocitoma difuso** es de un tumor infiltrante gris mal definido que se expande y distorsiona el encéfalo invadido (fig. 28-45). Estos tumores varían en tamaño desde unos pocos centímetros hasta lesiones enormes que sustituyen todo un hemisferio. La superficie de corte del tumor es firme o blanda y gelatinosa; puede

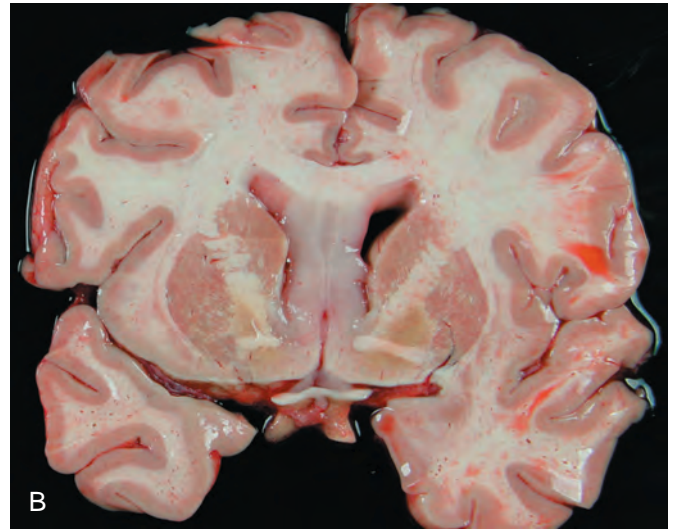
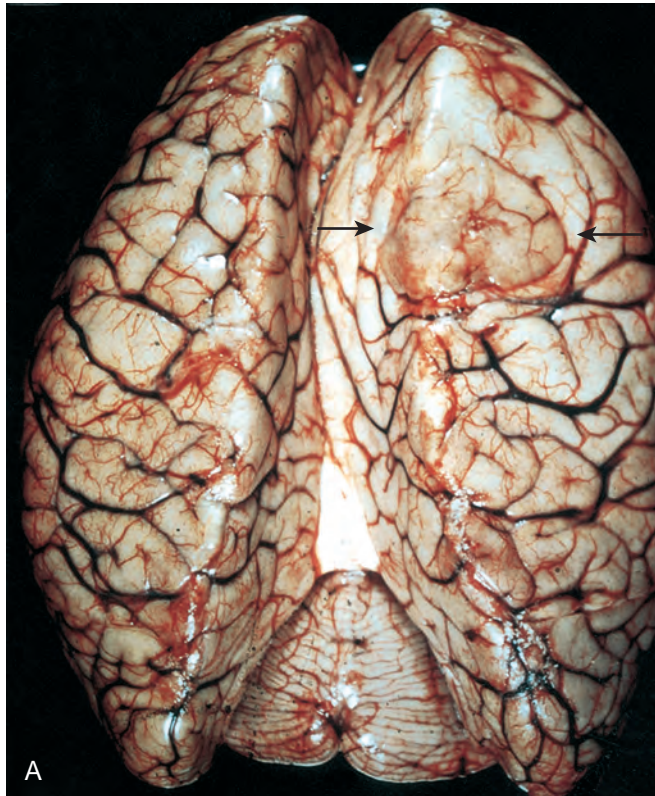


FIGURA 28-45 Astrocitoma difuso. **A.** El tumor frontal derecho ha expandido las circunvoluciones, lo que ha conducido a aplanamiento (flechas). **B.** Existe una expansión bilateral del *septum pellucidum* por un tumor gris vítreo.

observarse degeneración quística. El tumor puede parecer bien delimitado del tejido encefálico circundante, pero siempre se identifica infiltración más allá de los márgenes externos.

En el examen microscópico, los astrocitomas difusos se caracterizan por un incremento leve a moderado de la celularidad glial, pleomorfismo nuclear variable y una red interpuesta de finas prolongaciones astrocitarias GFAP-positivas que dan al fondo un aspecto fibrilar. La transición entre el tejido neoplásico y el normal está poco definida y pueden observarse células tumorales infiltrando el tejido normal a cierta distancia de la lesión principal.

Los **astrocitomas anaplásicos** muestran regiones que son más densamente celulares y tienen un mayor pleomorfismo nuclear; a menudo se observan figuras mitóticas. El término **astrocitoma gemistocítico** se utiliza para los tumores en los que el astrocito neoplásico predominante muestra un cuerpo celular eosinófilo brillante del que surgen abundantes prolongaciones robustas.

En el **glioblastoma** (previamente llamado *glioblastoma multiforme*) es característica la variación en el aspecto macroscópico del tumor de una región a otra (fig. 28-46). Algunas áreas son firmes y blancas, otras son blandas y amarillas debido a necrosis, y otras muestran regiones de degeneración quística y hemorragia. El aspecto histológico del glioblastoma es similar al astrocitoma anaplásico con las características adicionales de **necrosis** y **proliferación vascular o de las células endoteliales**. La necrosis del glioblastoma ocurre a menudo con un patrón serpiginoso en las áreas de hipercelularidad. Las células tumorales se acumulan a lo largo de los bordes de las regiones necróticas, produciendo un patrón histológico denominado **seudoempalizada** (fig. 28-47). La proliferación

celular vascular se caracteriza por copetes de células acumuladas que protruyen en la luz; el criterio mínimo para esta característica es una doble capa de células endoteliales. Con la proliferación celular vascular marcada, el copete forma una estructura en forma de balón, el cuerpo glomeruloide (v. fig. 28-47). El VEGF, producido por los astrocitos malignos en respuesta a la hipoxia, contribuye a este cambio vascular distintivo. Puesto que las características histológicas pueden ser extremadamente variables de una región de la neoplasia a otra, una única muestra de biopsia pequeña podría no ser representativa de los peores aspectos de un tumor.

En el trastorno llamado **gliomatosis cerebral**, múltiples regiones del encéfalo, en algunos casos todo el encéfalo, están infiltradas por astrocitos neoplásicos. Debido a la infiltración diseminada, este proceso sigue una evolución agresiva y se considera un grado de lesión III/IV –independientemente del aspecto de las células tumorales individuales–.

Genética molecular. Ciertas alteraciones genéticas se correlacionan con la progresión de los astrocitomas infiltrantes desde bajo hasta alto grado, lo que forma parte de la evolución natural de la enfermedad en muchos pacientes.^{86,88} Entre las alteraciones que son más frecuentes en los astrocitomas de bajo grado están las mutaciones que afectan a p53 y la sobreexpresión del factor de crecimiento α derivado de las plaquetas (PDGF-A) y su receptor. La transición a un astrocitoma de más alto grado se asocia a la alteración de dos genes supresores tumorales bien conocidos, *RB* y *p16/CDKN2A*, y un supresor tumoral putativo desconocido en el cromosoma 19q.

Antes de los avances en los análisis genéticos se sabía bien que el glioblastoma tiende a aparecer en uno de dos contextos clínicos: más frecuentemente como enfermedad de nuevo comienzo, típicamente

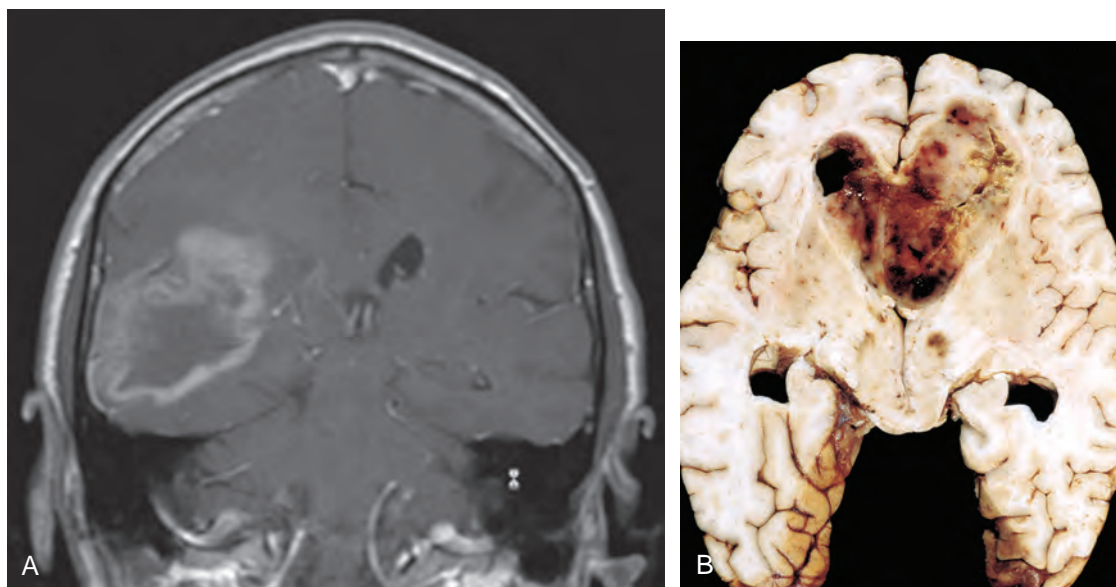


FIGURA 28-46 A. RM coronal potenciada en T₁ tras la administración de contraste que muestra una gran masa en el lóbulo parietal derecho con refuerzo «en anillo». B. Glioblastoma que aparece como una masa infiltrante necrótica y hemorrágica.

en individuos ancianos (*glioblastoma primario*), y en más jóvenes con antecedentes previos de astrocitoma de grado más bajo (*glioblastoma secundario*). Aunque los glioblastomas primarios y secundarios muestran algunas diferencias moleculares, las lesiones moleculares que se encuentran en los dos tipos de glioblastoma tienden a afectar a las mismas vías. Por ejemplo, mientras que los glioblastomas secundarios generalmente tienen mutaciones de *p53*, los astrocitomas primarios tienen más frecuentemente amplificaciones de *MDM2*, un gen que codifica un inhibidor de *p53*. De forma similar, aunque los glioblastomas secundarios tienen un aumento señal a través del receptor de PDGF-A, los glioblastomas primarios a menudo tienen genes del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) mutados, amplificados, que codifican formas aberrantes de *EGFR* conocidas como *EGFRvIII*. Ambos tipos de mutaciones conducen a un aumento de actividad del receptor de tirosina cinasa y a la activación de las

vías RAS y PI-3 cinasa, que estimulan el crecimiento y la supervivencia de las células tumorales (v. capítulo 7). Basándose en la secuenciación de todo el genoma, se estima que en el 80-90% de los glioblastomas primarios existen combinaciones de mutaciones que activan RAS y PI-3 cinasa y que inactivan *p53* y RB.⁹⁰

Características clínicas. Los síntomas de manifestación de los astrocitomas infiltrantes dependen, en parte, de la localización y la velocidad de crecimiento del tumor. Los astrocitomas difusos bien diferenciados pueden permanecer estáticos o progresar sólo lentamente en una serie de años; la supervivencia media supera 5 años. Finalmente, sin embargo, se produce un deterioro clínico que generalmente se relaciona con la aparición de tumor de crecimiento más rápido y de grado histológico más alto. Los estudios radiológicos muestran efecto de masa, así como cambios en el encéfalo adyacente al tumor, como edema. Los astrocitomas de alto grado tienen vasos anómalos que están «agujereados» y por ello muestran refuerzo con contraste en los estudios de imagen. El pronóstico para los individuos con glioblastoma es muy malo, aunque el uso de los fármacos quimioterápicos más nuevos ha aportado cierto beneficio.⁹² La metilación del promotor del gen que codifica la enzima de reparación del ADN, MGMT, pronostica la respuesta a los fármacos alquilantes del ADN, como cabía esperar, ya que MGMT es crítica para la reparación de la modificación del ADN inducida por quimioterapia.⁹¹ El tratamiento de los pacientes con glioblastoma primario con inhibidores de la tirosina cinasa que tienen como diana el *EGFR* ha producido algunos resultados alentadores.⁸⁹ Con el tratamiento óptimo actual, consistente en resección seguida de radioterapia y quimioterapia, la media de supervivencia tras el diagnóstico ha aumentado hasta 15 meses; el 25% de los pacientes siguen vivos después de 2 años. La supervivencia se acorta sustancialmente en pacientes ancianos, en aquellos que tienen un estado funcional inferior y en las grandes lesiones inextirpables.

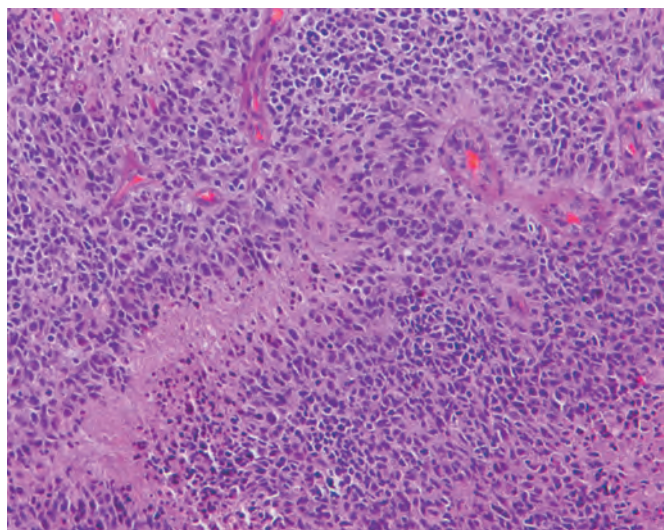


FIGURA 28-47 Glioblastoma. Focos de necrosis con núcleos malignos en pseudoempalizada y proliferación de células endoteliales.

Astrocitoma pilocítico

Los astrocitomas pilocíticos (grado I/IV) se diferencian de otros tipos por su aspecto anatomopatológico y su comportamiento

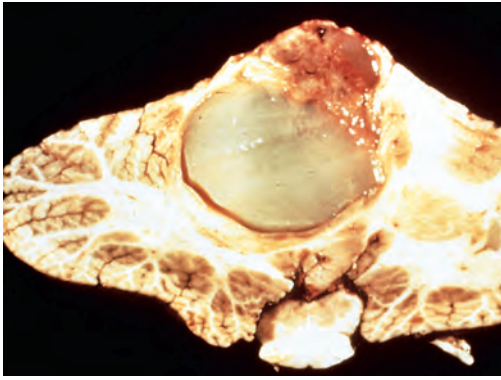


FIGURA 28-48 Astrocitoma pilocítico en el cerebelo con un nódulo del tumor en un quiste.

relativamente benigno. Aparecen típicamente en niños y adultos jóvenes, y generalmente se localizan en el cerebelo, pero también pueden aparecer en el suelo y las paredes del tercer ventrículo, los nervios ópticos y ocasionalmente en los hemisferios cerebrales.

Morfología. En el examen macroscópico, un astrocitoma pilocítico a menudo es quístico (fig. 28-48); si es sólido, puede estar bien circunscrito o, menos frecuentemente, ser infiltrante. En el examen microscópico, el tumor está compuesto por células bipolares con largas prolongaciones delgadas «similares a pelos» que son GFAP-positivas y forman densas redes fibrilares; a menudo se reconocen fibras de Rosenthal y cuerpos granulares eosinófilos. Los tumores con frecuencia son bifásicos, con un patrón microquístico laxo junto a las áreas fibrilares. Se observa un aumento del número de vasos sanguíneos, a menudo con paredes engrosadas o proliferación celular vascular, pero no implica un pronóstico desfavorable; la necrosis y las mitosis son infrecuentes. A diferencia de los astrocitomas fibrilares difusos de cualquier grado, los astrocitomas pilocíticos tienen un límite infiltrante estrecho respecto del encéfalo circundante.

Estos tumores crecen muy lentamente y, en el cerebelo particularmente, pueden tratarse mediante resección. La recidiva sintomática de las lesiones extirpadas de forma incompleta a menudo se asocia a un aumento de tamaño quístico más que al crecimiento del componente sólido. Los tumores que se extienden a la región hipotalámica desde el tracto óptico pueden tener una evolución clínica más ominosa dada su localización. La distinción histológica de estos tumores y otros astrocitomas se apoya en la rareza de las mutaciones de *p53* u otros cambios genéticos que se encuentran en los astrocitomas infiltrantes. Los astrocitomas pilocíticos que aparecen en el seno de NF1 muestran pérdida funcional de neurofibromina; esta alteración genética no se observa en las formas esporádicas.

Xantoastrocitoma pleomórfico

Este es un tumor que aparece más a menudo en el lóbulo temporal de niños y adultos jóvenes, generalmente con antecedentes de crisis comiciales. El tumor consta de astrocitos neoplásicos, ocasionalmente pleomórficos, que en ocasiones están lipidizados; estas células a menudo expresan marcadores neuronales y gliales. El grado de atipia

nuclear puede ser extremo y puede sugerir un astrocitoma de alto grado, pero la presencia de abundantes depósitos de reticulina, la delimitación relativa y los infiltrados de células inflamatorias crónicas, junto con la ausencia de necrosis y actividad mitótica, redirigen al anatomopatólogo hacia el diagnóstico. Este generalmente es un tumor de bajo grado (grado II/IV de la OMS), con una frecuencia de supervivencia a los 5 años estimada en un 80%. La necrosis y la actividad mitótica son indicativas de un tumor de más alto grado y predicen una evolución más agresiva.

Glioma del tronco del encéfalo

Un subgrupo clínico de astrocitomas, los gliomas del tronco del encéfalo, aparecen principalmente en las primeras dos décadas de la vida y constituyen aproximadamente un 20% de los tumores encefálicos primarios en este grupo de edad. En el grupo de edad pediátrica se han definido varios patrones anatómicos distintos, cada uno de los cuales difiere en la evolución clínica: gliomas pontinos intrínsecos (los más frecuentes, con una evolución agresiva y supervivencia corta); tumores, a menudo exofíticos, que se originan en la región de la unión bulbomedular (con una evolución menos agresiva); y gliomas tectales (con una evolución incluso más benigna). Entre los gliomas del tronco del encéfalo más raros que afectan a los adultos, la mayoría son gliomas pontinos intrínsecos. Estos pueden dividirse en astrocitomas fibrilares difusos de bajo grado y glioblastomas, con las diferencias esperadas en la evolución clínica y la supervivencia.

Oligodendroglioma

Estos tumores constituyen un 5-15% de los gliomas y son más frecuentes en la cuarta y quinta décadas. Los pacientes pueden haber tenido síntomas neurológicos durante varios años, que a menudo incluyen crisis comiciales. Las lesiones se encuentran sobre todo en los hemisferios cerebrales, con predilección por la sustancia blanca.

Morfología. En el examen macroscópico, los oligodendrogliomas son masas grises, gelatinosas, bien circunscritas, a menudo con quistes, hemorragia focal y calcificación. En el examen microscópico, los tumores están compuestos por láminas de células regulares con núcleos esféricos que contienen cromatina finamente granular (similar a los oligodendrocitos normales) rodeados por un halo claro de citoplasma (fig. 28-49). El tumor típicamente contiene una red delicada de capilares anastomóticos. La calcificación, presente hasta en un 90% de estos tumores, varía desde focos microscópicos hasta depósitos masivos. A medida que las células tumorales infiltran la corteza cerebral, con frecuencia existe formación de estructuras secundarias y las células tumorales a menudo se disponen alrededor de las neuronas (satelitosis perineuronal). La actividad mitótica generalmente es muy difícil de detectar, y los índices de proliferación son bajos. Los oligodendrogliomas se consideran lesiones de grado II/IV de la OMS.

Los **oligodendrogliomas anaplásicos** (grado III/IV de la OMS) se caracterizan por un aumento de la densidad celular, anaplasia nuclear, aumento de actividad mitótica y necrosis. Estos cambios a menudo pueden encontrarse en nódulos en el oligodendroglioma que de otro modo sería de grado II/IV. En estas lesiones de alto grado también se reconocen con frecuencia células redondas delimitadas con GFAP citoplasmática

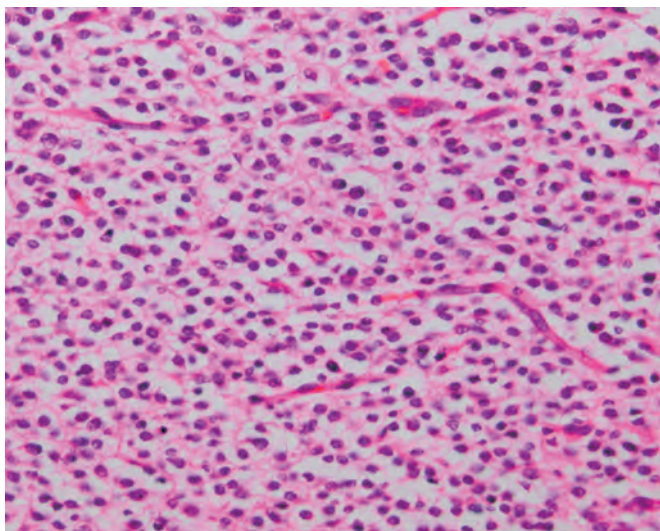


FIGURA 28-49 Oligodendroglioma. Los núcleos tumorales son redondos, con citoplasma claro que forma «halos» y vascularización compuesta de capilares de paredes finas.

y núcleos que recuerdan a otros elementos del tumor. Estos microgemistocitos difieren de los astrocitos gemistocíticos en que carecen de prolongaciones abundantes; los filamentos intermedios están limitados a un pequeño grumo en el citoplasma. Algunos de estos tumores oligodendrogliales de alto grado también muestran patrones que son indistinguibles del glioblastoma. Puesto que varios estudios han demostrado que este aspecto se correlaciona con un peor comportamiento, estos tumores se agrupan con el glioblastoma.

Genética molecular. Las anomalías moleculares subyacentes, junto con el aspecto histológico, distinguen los oligodendrogliomas de los tumores astrocitarios. Las alteraciones genéticas más frecuentes en los oligodendrogliomas son pérdida de heterocigosidad para los cromosomas 1p y 19q, observada hasta en el 80% de los casos (dependiendo del nivel de rigurosidad histológica del estudio). Los *loci* supresores tumorales específicos que están implicados en la generación de estos tumores siguen siendo desconocidos. Con la progresión a oligodendroglioma anaplásico tienden a acumularse alteraciones genéticas adicionales. Las más frecuentes de estas incluyen pérdida de 9p, pérdida de 10q y mutación de *CDKN2A*. En contraste con los tumores astrocitarios de alto grado, la amplificación del gen *EGFR* no se observa en estos tumores, pero una proporción significativa muestra aumento de las concentraciones de la proteína EGFR.

Además de tener implicaciones en la biología de los tumores, las alteraciones moleculares de los oligodendrogliomas anaplásicos condicionan el tratamiento. Los tumores con pérdida de 1p y 19q sin otras alteraciones tienen respuestas constantes de larga duración a la quimioterapia y la radiación.⁹¹ Los que tienen cambios genéticos adicionales tienen respuestas más efímeras, y los que no tienen pérdida de 1p y 19q parecen ser resistentes al tratamiento.

Características clínicas. En general, los individuos con oligodendrogliomas tienen un mejor pronóstico que los que tienen astrocitomas. El tratamiento actual con cirugía, quimioterapia y radioterapia ha producido una supervivencia media de 5 a 10 años. Los individuos con oligodendroglioma anaplásico tienen un peor

pronóstico global. Se produce una progresión desde lesiones de bajo grado a lesiones de mayor grado, típicamente en cerca de 6 años.

Los términos *oligoastrocitoma* y *oligoastrocitoma anaplásico* se refieren a neoplasias que constan de regiones diferentes de oligodendroglioma y astrocitoma. Los criterios diagnósticos para estos tumores siguen siendo controvertidos. A pesar de su naturaleza bifásica, estos tumores son monoclonales, y muestran delección de 1p/19q o bien mutaciones de *p53*.

Ependimoma y lesiones paraventriculares con efecto de masa relacionadas

Los ependimomas, como se puede esperar, se originan más a menudo próximos al sistema ventricular recubierto de epéndima, incluyendo el conducto central de la médula espinal, que a menudo está obliterado. En las primeras dos décadas de la vida aparecen típicamente cerca del cuarto ventrículo y constituyen un 5-10% de los tumores encefálicos primarios en este grupo de edad. En adultos, la médula espinal es la localización más frecuente; los tumores en esta localización son particularmente frecuentes en el seno de neurofibromatosis tipo 2 (NF2).

Morfología. En el cuarto ventrículo, los ependimomas son típicamente masas sólidas o papilares que se extienden desde el suelo del ventrículo (fig. 28-50A). Aunque los ependimomas están moderadamente bien delimitados del encéfalo adyacente, la proximidad de los núcleos pontinos y bulbares vitales generalmente hace imposible la extirpación completa. En los tumores intraespinales, esta delimitación clara en ocasiones hace factible la extirpación total. En el examen microscópico, los ependimomas están compuestos de células con núcleos regulares, redondos a ovalados, y abundante cromatina granular. Entre los núcleos existe un fondo fibrilar variablemente denso. Las células tumorales pueden formar estructuras pseudoglandulares redondas o alargadas (rosetas, conductos) que recuerdan el conducto ependimario embrionario, con prolongaciones largas y delicadas que se extienden dentro de una luz (fig. 28-50B); con más frecuencia se reconocen **seudoroseas perivasculares** (v. fig. 28-50B), en las que las células tumorales están dispuestas alrededor de los vasos con una zona intermedia que consta de prolongaciones ependimarias finas dirigidas hacia la pared del vaso. En la mayoría de los ependimomas se encuentra expresión de GFAP. Aunque la mayor parte de los ependimomas están bien diferenciados y se comportan como lesiones de grado II/IV de la OMS, los ependimomas anaplásicos (grado III/IV de la OMS) revelan un aumento de densidad celular, frecuencia mitótica elevada, áreas de necrosis y diferenciación ependimaria menos evidente.

Los **ependimomas mixopapilares** son lesiones diferentes, aunque relacionadas, que aparecen en el *filum* terminal de la médula espinal y contienen elementos papilares en un fondo mixoide, mezclados con células similares a las del ependimoma. Las células cuboides, en ocasiones con citoplasma claro, se disponen alrededor de centros papilares que contienen tejido conjuntivo y vasos sanguíneos. Las áreas mixoides contienen mucopolisacáridos neutros y ácidos. El pronóstico depende de lo completa que sea la resección quirúrgica; si el tumor se ha extendido al espacio subaracnoideo y ha rodeado las raíces de la cola de caballo, la recidiva es probable.

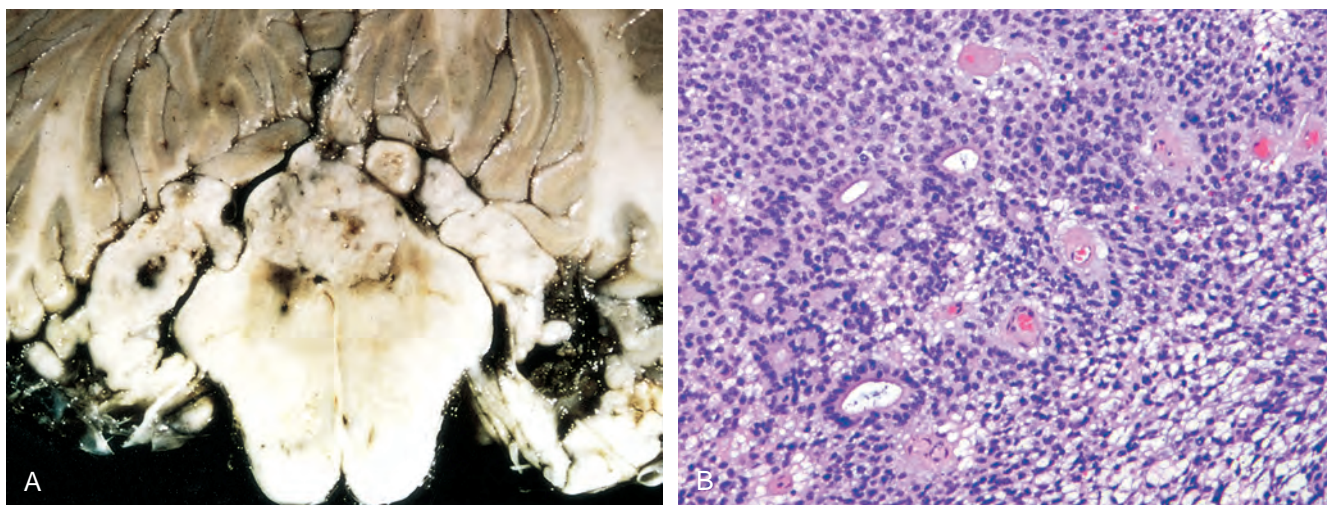


FIGURA 28-50 Ependimoma. **A.** Tumor que crece en el cuarto ventrículo, distorsionando, comprimiendo e infiltrando las estructuras circundantes. **B.** Aspecto microscópico del ependimoma.

Genética molecular. Dada la asociación de los ependimomas espinales con la NF2, no es sorprendente que el gen *NF2* del cromosoma 22 esté mutado frecuentemente en los ependimomas de la médula espinal, pero no en otras localizaciones. Es más probable que las lesiones supratentoriales muestren alteraciones del cromosoma 9. Los ependimomas no parecen compartir las alteraciones genéticas que se encuentran en otros gliomas, como mutaciones de *p53*.

Características clínicas. Los ependimomas de la fosa posterior a menudo se manifiestan con hidrocefalia secundaria a obstrucción progresiva del cuarto ventrículo más que con invasión de la protuberancia o el bulbo. Debido a la relación de los ependimomas con el sistema ventricular, la diseminación al LCR ocurre con frecuencia y augura un mal pronóstico. Las lesiones de la fosa posterior tienen el peor pronóstico global, particularmente en los niños más pequeños, con una supervivencia a los 5 años de aproximadamente un 50%. El pronóstico clínico para los ependimomas supratentoriales y espinales completamente extirpados es mejor.

Varios tumores más aparecen inmediatamente por debajo del recubrimiento ependimario del ventrículo o bien en asociación con el plexo coroideo, que asienta en continuidad con el epéndima. Con excepción del raro carcinoma de plexo coroideo, estas son lesiones entre benignas y de bajo grado; sin embargo, su localización puede causar problemas clínicos.

- Los *subependimomas* son nódulos sólidos, en ocasiones calcificados, de lento crecimiento, unidos al recubrimiento ventricular y que protruyen al ventrículo. Generalmente son asintomáticos y constituyen hallazgos incidentales en la autopsia o las pruebas de imagen; si son suficientemente grandes o están localizados estratégicamente, pueden causar hidrocefalia. Se encuentran más a menudo en los ventrículos laterales y el cuarto ventrículo, y tienen un aspecto microscópico característico, con grupos de núcleos de aspecto ependimario diseminados en un denso fondo fibrilar glial fino.
- Los *papilomas de plexo coroideo* pueden aparecer en cualquier lugar a lo largo del plexo coroideo y son más frecuentes en niños, en los que generalmente se encuentran en los ventrículos laterales. En adultos afectan más a menudo el cuarto ventrículo. Estos crecimientos marcadamente papilares recapitulan casi exactamente la estructura del plexo coroideo normal. Las papilas tienen tallos de tejido conjuntivo cubiertos por un epitelio cuboide o columnar. Clínicamente, los

papilomas del plexo coroideo generalmente se manifiestan con hidrocefalia debida a obstrucción del sistema ventricular por el tumor o a sobreproducción de LCR. Los *carcinomas de plexo coroideo* mucho más raros se asemejan al adenocarcinoma. Estos tumores generalmente se encuentran en niños; en adultos deben diferenciarse del carcinoma metastásico, mucho más frecuente.

- El *quiste coloide del tercer ventrículo* es una lesión no neoplásica que aparece más a menudo en adultos jóvenes. El quiste está unido al techo del tercer ventrículo, donde puede obstruir uno o ambos agujeros de Monro y, como consecuencia, causa una hidrocefalia no comunicante que puede ser rápidamente mortal. La cefalea, en ocasiones postural, es un síntoma clínico importante. El quiste tiene una cápsula fibrosa fina y está revestido por epitelio cuboideo bajo o plano; contiene material proteináceo gelatinoso.

TUMORES NEURONALES

El tumor del SNC que contiene neuronas de aspecto maduro (células ganglionares) más frecuente es el *ganglioglioma*, ya que generalmente es una neoplasia glial mixta. La mayoría de estos tumores son de lento crecimiento, pero el componente glial ocasionalmente se hace francamente anaplásico y entonces la enfermedad progresa rápidamente. Las lesiones que contienen mezclas de elementos neuronales y gliales a menudo se manifiestan como un trastorno comicial; la resección quirúrgica del tumor generalmente es eficaz para controlar las crisis comiciales.

Morfología. Los gangliogliomas se encuentran más frecuentemente en el lóbulo temporal y a menudo tienen un componente quístico. Las células ganglionares neoplásicas están agrupadas de forma irregular y tienen una orientación aparentemente aleatoria de las neuritas. Las formas binucleadas son frecuentes. El componente glial de estas lesiones generalmente recuerda un astrocitoma de bajo grado, careciendo de actividad mitótica y de necrosis.

El *tumor neuroepitelial disembrionoplásico* es un raro tumor de bajo grado de la infancia que a menudo se manifiesta como un trastorno

comicial y que tiene un pronóstico relativamente bueno después de la resección quirúrgica. Estas lesiones típicamente se localizan en el lóbulo temporal superficial, aunque se observan otras localizaciones corticales. A menudo existe atenuación del cráneo suprayacente, lo que sugiere que la lesión ha estado presente durante largo tiempo.

Morfología. Estas lesiones típicamente forman múltiples nódulos intracorticales delimitados de células redondas pequeñas dispuestas en columnas alrededor de núcleos centrales de prolongaciones, y se asocian con un fondo mixoide conocido como el «elemento glioneuronal específico». Existen «neuronas flotantes» bien diferenciadas que asientan en zonas de líquido rico en mucopolisacáridos del fondo mixoide. Las neuronas más grandes y las células redondas pequeñas del elemento específico expresan marcadores neuronales. Rodeando los nódulos puede existir displasia cortical focal y, en ocasiones, astrocitoma de bajo grado. Las lesiones que muestran tanto el elemento específico como un componente glial se denominan **complejas**.

El *neurocitoma central* típicamente es una neoplasia neuronal de bajo grado que se encuentra en el sistema ventricular (más frecuentemente en los ventrículos laterales o el tercer ventrículo), caracterizada por núcleos uniformes, redondeados, uniformemente espaciados y a menudo islotes de neurópilo. Aunque en su patrón y su forma las células se asemejan al oligodendroglioma, los estudios ultraestructurales e inmunohistoquímicos revelan el origen neuronal de las células tumorales.

NEOPLASIAS MAL DIFERENCIADAS

Algunos tumores, aunque de origen neuroectodérmico, expresan pocos o ningún marcador fenotípico de células maduras del sistema nervioso y se describen como mal diferenciados, o embrionarios, lo que significa que conservan características celulares de las células indiferenciadas primitivas. El más frecuente es el *meduloblastoma*, que representa un 20% de los tumores encefálicos en los niños.

Meduloblastoma

Este tumor aparece predominantemente en niños y exclusivamente en el cerebelo (por definición). Puede expresar marcadores neuronales y gliales, pero a menudo el tumor es en gran medida indiferenciado.

Morfología. En niños, los meduloblastomas se localizan en la línea media del cerebelo, pero en adultos se encuentran más a menudo localizaciones laterales. El rápido crecimiento puede ocluir el flujo del LCR y causar una hidrocefalia. El tumor con frecuencia está bien circunscrito, es gris y friable, y puede observarse extendiéndose a la superficie de las láminas (*folias*) cerebelosas y afectando las leptomeninges (fig. 28-51A). En el examen microscópico, el meduloblastoma es extremadamente celular, con láminas de células anaplásicas (fig. 28-51B). Las células tumorales individuales son pequeñas, con citoplasma escaso y núcleos hipercromáticos que frecuentemente están alargados o tienen forma de media luna. Las mitosis son abundantes y los marcadores de pro-

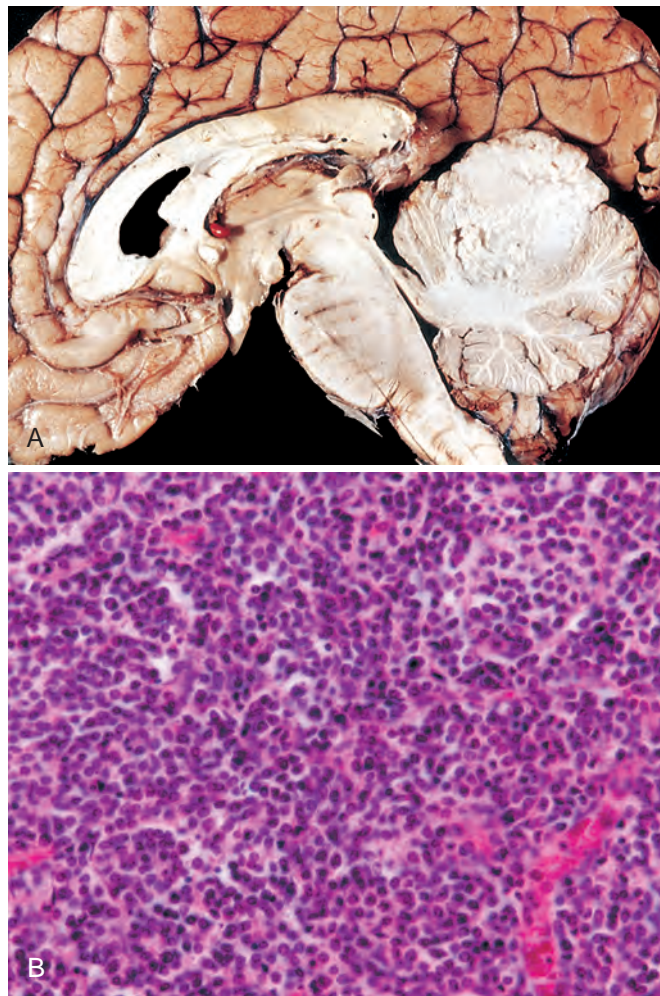


FIGURA 28-51 Meduloblastoma. **A.** Corte sagital del encéfalo que muestra un meduloblastoma que destruye la línea media superior del cerebelo. **B.** Aspecto microscópico del meduloblastoma.

liferación celular, como Ki-67, se detectan en un elevado porcentaje de las células. El tumor puede expresar fenotipos neuronales (gránulos neurosecretores o rosetas de Homer Wright, como ocurre en el neuroblastoma; v. capítulo 10) y gliales (GFAP+). La **variante desmoplásica** se caracteriza por áreas de respuesta estromal, caracterizadas por depósito de colágeno y reticulina, y nódulos de células que forman «islotes pálidos» que tienen más neurópilo y muestran una mayor expresión de marcadores neuronales.

En los bordes de la masa tumoral principal, las células del meduloblastoma tienen propensión a formar cadenas lineales de células que infiltran a través de la corteza cerebelosa para agregarse bajo la piamadre, penetrar en ella y sembrarse en el espacio subaracnoideo. La diseminación a través del LCR es una complicación frecuente, manifestándose como masas nodulares en cualquier localización del SNC, incluyendo metástasis en la cola de caballo, que en ocasiones se denominan **metástasis en gotas**.

Genética molecular. La alteración genética más frecuente es la pérdida de material de 17p, con un cromosoma anómalo derivado de la duplicación del brazo largo de este cromosoma (isocromosoma

17q o i[17q]). La pérdida de 17p señala un mal pronóstico. También puede encontrarse amplificación de *MYC* y también se asocia a una evolución clínica más agresiva. Varias vías más de transmisión de señales implicadas en el desarrollo cerebeloso normal están alteradas en subgrupos de meduloblastoma. Estas incluyen las vías del Sonic *hedgehog* (implicada en el control de la proliferación normal de las células granulosas cerebelosas), WNT (incluyendo APC y β -catenina) y Notch. Los tumores que tienen niveles aumentados del receptor para neurotrofina TRKC tienen un mejor pronóstico clínico, al igual que los que muestran acumulación nuclear de β -catenina.

Características clínicas. El tumor es muy maligno y el pronóstico en los pacientes no tratados es sombrío; sin embargo, es exquisitamente radiosensible. Tras la resección total y la radiación, la frecuencia de supervivencia a los 5 años puede alcanzar incluso un 75%.

En los hemisferios cerebrales pueden encontrarse tumores de histología similar y menor grado de diferenciación que se asemejan a los meduloblastomas. Estas lesiones se conocen como tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales del SNC (PNET SNC). Este término puede conducir a confusión con la lesión periférica (tumor neuroectodérmico periférico), que comparte una alteración genética con el sarcoma de Ewing. En el SNC, el PNET es genéticamente diferente del meduloblastoma y del tumor periférico.

Tumor teratoide/rabdoide atípico

Este tumor muy maligno de los niños pequeños aparece en la fosa posterior y los compartimentos supratentoriales en proporciones casi iguales. La presencia de células rabdoideas, que se asemejan a las del rhabdomyosarcoma, es la característica que define la lesión.

Morfología. Los tumores teratoides/rabdoideos atípicos tienden a ser grandes, de consistencia blanda y se diseminan a lo largo de la superficie del encéfalo. Las células rabdoideas tienen citoplasma eosinófilo, límites celulares definidos y núcleos localizados excéntricamente. Cuando estas células son más pequeñas, el citoplasma puede tener un aspecto alargado que imita una célula de rhabdomyosarcoma. El citoplasma de la célula rabdoide contiene filamentos intermedios y es inmunorreactiva para antígeno de membrana epitelial y vimentina. Algunos otros marcadores que pueden ser positivos incluyen actina del músculo liso y queratinas. Otros marcadores musculares, como desmina y mioglobina, no están presentes. Las células rabdoideas raramente son mayoría en el tumor; en su lugar, están mezclados islotes de tumor con este patrón de diferenciación con un componente de células pequeñas, así como otros patrones histológicos (incluyendo mesenquimatosos y epiteliales). La actividad mitótica es extremadamente prominente.

Genética molecular. Las alteraciones genéticas constantes en el cromosoma 22 (>90% de los casos) son un marcador del tumor rabdoide. El gen relevante es *hSNF5/INI1*, que codifica una proteína que es parte de un gran complejo implicado en la remodelación de la cromatina; las deleciones funcionales del *locus* y la pérdida de tinción nuclear para la proteína INI1 se observan en la mayoría de los tumores.

Características clínicas. Estos son tumores muy agresivos de pacientes muy jóvenes. Casi todos los tumores aparecen antes de los 5 años de edad y la mayoría de los pacientes viven menos de 1 año después del diagnóstico.

OTROS TUMORES PARENQUIMATOSOS

Linfoma primario del SNC

El linfoma primario del SNC supone un 2% de los linfomas extraganglionares y un 1% de los tumores intracraneales. Es la neoplasia del SNC más frecuente en individuos inmunodeprimidos, incluyendo los pacientes con sida y los que presentan inmunodepresión tras el trasplante. En poblaciones no inmunodeprimidas, el espectro de edad es relativamente amplio, y la frecuencia aumenta después de los 60 años de edad.

El término *primario* enfatiza la distinción entre estas lesiones y la afectación secundaria del SNC por el linfoma que se origina en otras partes del cuerpo (v. capítulo 13). El linfoma cerebral primario a menudo es multifocal en el parénquima encefálico, aunque la afectación ganglionar, de la médula ósea o extraganglionar fuera del SNC es una complicación rara y tardía. Por el contrario, el linfoma que se origina fuera del SNC raramente afecta al parénquima encefálico; la afectación del sistema nervioso, cuando ocurre en el linfoma, generalmente se manifiesta por la presencia de células malignas en el LCR y alrededor de las raíces nerviosas intradurales, y ocasionalmente por la infiltración de áreas superficiales del cerebro o la médula espinal por las células malignas.

La mayoría de los linfomas encefálicos primarios se originan en linfocitos B. En el seno de una inmunodepresión, las células de casi todos estos tumores están infectadas de forma latente por el virus de Epstein-Barr. Globalmente, los linfomas primarios del SNC son agresivos, con respuesta relativamente mala a la quimioterapia en comparación con los linfomas periféricos.

Morfología. Las lesiones frecuentemente son múltiples y a menudo afectan a la sustancia gris profunda, así como a la sustancia blanca y la corteza. La diseminación periventricular es frecuente. Los tumores están relativamente bien definidos en comparación con las neoplasias gliales, pero no están tan delimitados como las metástasis y a menudo muestran áreas extensas de necrosis central. Los linfomas difusos de células B grandes constituyen el grupo histológico más frecuente. En el tumor, las células malignas infiltran el parénquima del encéfalo y se acumulan alrededor de los vasos sanguíneos. Las tinciones de reticulina demuestran que las células infiltrantes están separadas una de otra por un material que se tiñe con plata; este patrón, denominado «en anillo», es característico del linfoma encefálico primario. Además de expresar marcadores de linfocitos B, la mayor parte de las células también expresan BCL-6; cuando los tumores se originan en el seno de inmunodepresión, pueden utilizarse varios marcadores de infección vírica por Epstein-Barr como ayuda para el diagnóstico.

El *linfoma intravascular*, una neoplasia linfoide maligna poco habitual en la que las células tumorales crecen a nivel intraluminal en los pequeños vasos, a menudo afecta al encéfalo junto con otras regiones del cuerpo.⁹³ En lugar de presentarse como una lesión con efecto de masa, la oclusión de los vasos por las células malignas puede dar lugar a infartos microscópicos diseminados. Los individuos afectados se manifiestan con evidencia de lesiones multifocales, y el diagnóstico diferencial generalmente incluye procesos como vasculitis y émbolos en ducha.

Tumores de células germinales

Los tumores *encefálicos primarios de células germinales* aparecen a lo largo de la línea media, más frecuentemente en la región pineal y supraselar. Suponen un 0,2-1% de los tumores encefálicos en personas de ascendencia europea, pero hasta un 10% en personas japonesas. Son tumores juveniles y un 90% aparecen durante las dos primeras décadas. Los tumores de células germinales, particularmente los teratomas, se encuentran entre los tumores congénitos más frecuentes. Los tumores de células germinales de la región pineal muestran un intenso predominio en varones, que no se observa en las lesiones supraselares.

El origen de las células germinales en el SNC no está claro; pueden ser «restos» que permanecen en el SNC o quizás que migran allí desde otras localizaciones tardíamente durante el desarrollo. Los tumores de células germinales comparten muchas características con sus equivalentes en las gónadas. En contraste con los linfomas, sin embargo, la metástasis de un tumor de células germinales gonadal en el SNC no es infrecuente; por tanto, debe excluirse la presencia de un tumor primario fuera del SNC antes de establecer el diagnóstico de tumor primario de células germinales. La clasificación histológica de los tumores encefálicos de células germinales es similar a la que se utiliza en el testículo (v. capítulo 21), pero el tumor que es histológicamente similar al seminoma del testículo se denomina *germinoma* en el SNC. La respuesta a la radioterapia y la quimioterapia es aproximadamente paralela a la de lesiones histológicamente similares en otras localizaciones. Como en la periferia, los niveles de marcadores tumorales en el LCR, incluyendo α -fetoproteína y β -gonadotropina coriónica humana, pueden utilizarse para ayudar al diagnóstico y seguir la respuesta al tratamiento.

Tumores parenquimatosos pineales

Estas lesiones se originan en células especializadas de la glándula pineal (pineocitos) que tienen características de diferenciación neuronal. Los tumores varían desde lesiones bien diferenciadas (*pineocitomas*, con áreas de neurópilo, células con núcleos redondos pequeños y sin evidencia de mitosis ni necrosis) hasta tumores de alto grado (*pineoblastomas*, con poca evidencia de diferenciación neuronal, células pequeñas densamente agrupadas con necrosis y frecuentes figuras mitóticas). Los tumores pineales de alto grado tienden a afectar a los niños, y en adultos se encuentran más a menudo lesiones de bajo grado. El pineoblastoma altamente agresivo se disemina frecuentemente por todos los espacios del LCR. Aparece con mayor frecuencia en individuos con mutaciones de *RB* en la línea germinal (el llamado retinoblastoma trilateral). En la región pineal también se encuentran gliomas que se originan en el estroma glial de la glándula. A menudo de bajo grado, estos gliomas pueden ser difíciles de distinguir de la reacción glial que puede acompañar a los quistes no neoplásicos de la región pineal.

MENINGIOMAS

Los meningiomas son tumores predominantemente benignos de los adultos, generalmente unidos a la duramadre, que se originan en las células meningoeliales de la aracnoides. Los meningiomas pueden encontrarse a lo largo de cualquiera de las superficies externas del encéfalo, así como en el sistema ventricular, donde se originan en las células aracnoideas estromales del plexo coroideo. La radioterapia previa, típicamente décadas antes, es un factor de riesgo para el desarrollo de los meningiomas. Otros tumores, como metástasis, tumores fibrosos solitarios y una serie de sarcomas mal diferenciados, también pueden crecer como masas de origen dural.

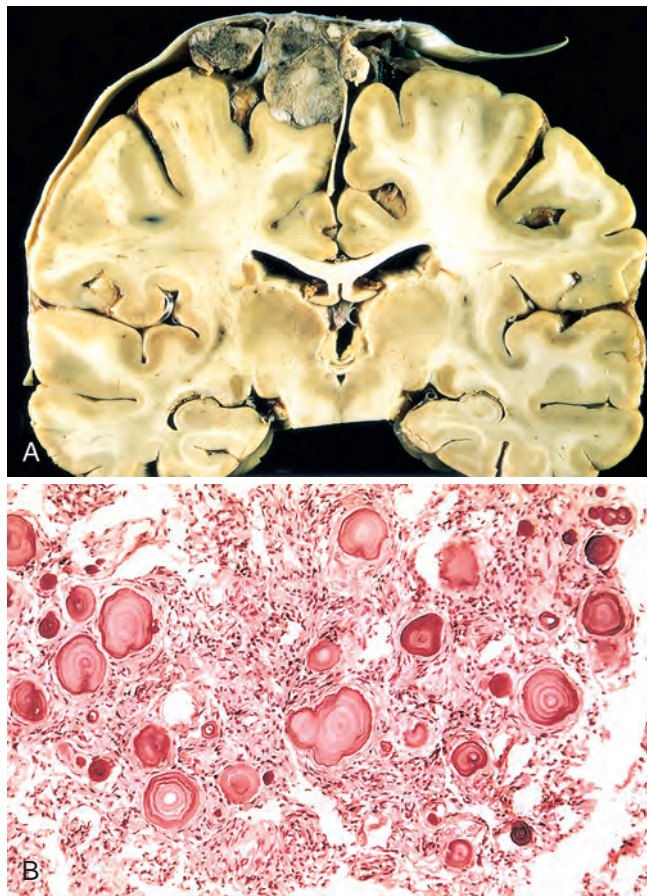


FIGURA 28-52 A. Meningioma multilobular parasagital unido a la duramadre con compresión del encéfalo subyacente. B. Meningioma con un patrón espiral de crecimiento celular y cuerpos de psamoma.

Morfología. Los meningiomas generalmente son masas redondeadas con una base dural bien definida que comprimen el encéfalo subyacente, pero se separan fácilmente de él (fig. 28-52A). Puede estar presente una extensión al hueso suprayacente. La superficie de la masa generalmente está encapsulada, con tejido fibroso fino, y puede tener un aspecto turgente o polipoide. También pueden crecer **en placa**, en la que el tumor se extiende en forma de sábana a lo largo de la superficie de la duramadre. Esta forma se asocia frecuentemente con cambios reactivos hiperostóticos del hueso suprayacente. Las lesiones varían desde firmes y fibrosas hasta finamente arenosas, o pueden contener numerosos cuerpos de psamoma calcificados. No está presente evidencia macroscópica de necrosis o hemorragia extensa.

La mayoría de los meningiomas tienen un riesgo relativamente bajo de recurrencia o crecimiento agresivo, y por ello se consideran grado I/IV de la OMS. Se observan varios patrones histológicos, sin significado pronóstico. Estos incluyen **sincitial** («meningoelial»), denominado apropiadamente por los racimos de células arremolinados que se disponen en grupos densos sin membranas celulares visibles; **fibroblástico**, con células alargadas y abundante depósito de colágeno entre ellas; **transicional**, que comparte características del tipo sincitial y fibroblástico; **psamomatoso**, con cuerpos de psamoma, aparentemente formados de calcificación de los nidos

sincitiales de células meningoteliales (fig. 28-52B); **secretor**, con gotitas intracitoplasmáticas PAS-positivas y luces intracelulares mediante microscopía electrónica; y **microquístico**, con un aspecto esponjoso laxo. La degeneración xantomatosa, la metaplasia (a menudo ósea) y el pleomorfismo nuclear moderado son frecuentes en los meningiomas. Entre estas lesiones, el índice de proliferación ha demostrado predecir el comportamiento biológico.

Los **meningiomas atípicos** (grado II/IV de la OMS) son lesiones con una mayor frecuencia de recidiva y crecimiento local más agresivo, y pueden requerir radioterapia además de cirugía. Se distinguen de los meningiomas de bajo grado por la presencia de un índice mitótico de cuatro o más mitosis por 10 campos de gran aumento o bien por al menos tres características atípicas (aumento de celularidad, células pequeñas con una elevada relación núcleo-citoplasma, nucléolos prominentes, ausencia de patrón de crecimiento o necrosis). Ciertos patrones histológicos (**de células claras** y **cordoide**) también se consideran de grado II/IV, dado su comportamiento más agresivo.

El **meningioma anaplásico (maligno)** (grado III/IV de la OMS) es un tumor muy agresivo con aspecto de un sarcoma de alto grado, pero conserva cierta evidencia histológica de origen meningotelial. La frecuencia mitótica a menudo es extremadamente elevada (>20 mitosis por 10 campos de gran aumento). El meningioma **papilar** (con células pleomórficas dispuestas alrededor de ejes fibrovasculares) y el meningioma **rabdoide** (con láminas de células tumorales con citoplasma eosinófilo hialino que contiene filamentos intermedios) tienen una tendencia a recidivar tan importante que también se consideran tumores grado III/IV de la OMS.

Aunque la mayoría de los meningiomas se separan con facilidad del encéfalo incluso cuando lo desplazan, algunos tumores infiltran el encéfalo. Esto puede ocurrir en un margen compresivo amplio o como células sueltas. La presencia de invasión encefálica se asocia a un riesgo aumentado de recidiva, pero no altera el grado histológico de la lesión. Los meningiomas frecuentemente son inmunorreactivos para el antígeno epitelial de membrana, en contraste con otros tumores que se originan en esta región que, aunque de mayor grado, pueden mostrar una menor reactividad. La queratina se limita a las lesiones con patrón secretor, y estos tumores también son positivos para el antígeno carcinoembrionario.

Genética molecular. La anomalía citogenética más frecuente es la pérdida del cromosoma 22, especialmente del brazo largo (22q). Las deleciones incluyen la región de 22q12 que alberga el gen *NF2*, que codifica la proteína merlina; como es de esperar, los meningiomas son una lesión frecuente en el contexto de la *NF2* (v. más adelante). De los meningiomas fibroblásticos, transicionales y psamatomatosos esporádicos, el 50-60% albergan mutaciones del gen *NF2*; se pronostica que la mayor parte de estas mutaciones dan lugar a una ausencia de proteína merlina funcional. Los meningiomas de mayor grado a menudo acumulan también otras alteraciones genéticas; varios estudios también han apoyado la existencia de un *locus* en el cromosoma 22 distinto de *NF2* que contribuiría a los meningiomas.

Características clínicas. Los meningiomas generalmente son lesiones de lento crecimiento que se manifiestan con síntomas vagos no localizadores o bien con hallazgos focales referidos a la compresión

del encéfalo subyacente. Las localizaciones frecuentes de afectación incluyen la cara parasagital de la convexidad cerebral, la duramadre sobre la convexidad lateral, el ala del esfenoides, el surco olfatorio, la silla turca y el agujero magno. Son infrecuentes en niños y generalmente muestran un moderado (3:2) predominio en mujeres, aunque el cociente para los meningiomas espinales es de 10:1, y éstos frecuentemente son también psamatomatosos. Las lesiones generalmente son solitarias, pero cuando se presentan en múltiples localizaciones, especialmente en asociación con neuromas acústicos o tumores gliales, debe considerarse el diagnóstico de *NF2*. Los estudios de clonalidad indican que las lesiones múltiples tienen mucha más probabilidad de representar una diseminación a partir de un único tumor que tumores distintos. Los meningiomas a menudo expresan receptores de progesterona y pueden crecer más rápidamente durante la gestación.

TUMORES METASTÁSICOS

Las lesiones metastásicas, principalmente carcinomas, suponen aproximadamente entre una cuarta parte y la mitad de los tumores intracraneales en pacientes hospitalizados. Las cinco localizaciones primarias de origen más frecuentes son el pulmón, la mama, la piel (melanoma), el riñón y el aparato digestivo, suponiendo aproximadamente un 80% de todas las metástasis. Algunos tumores raros (p. ej., coriocarcinoma) tienen una elevada probabilidad de metastatizar al encéfalo, mientras que algunos tumores más frecuentes (p. ej., carcinoma prostático) casi nunca crecen en el encéfalo, incluso aunque metastaticen al hueso y la duramadre adyacentes. Las meninges también son una localización frecuente de afectación por la enfermedad metastásica. Los tumores metastásicos se manifiestan clínicamente como lesiones con efecto de masa y ocasionalmente pueden ser la primera manifestación de cáncer. En general, existe un beneficio para la calidad de vida con el tratamiento localizado de las metástasis encefálicas solitarias. Las metástasis en el espacio epidural o subdural pueden causar compresión de la médula espinal, lo que requiere tratamiento de urgencia.

Morfología. Las metástasis intraparenquimatosas forman masas claramente delimitadas, a menudo en la unión de la sustancia gris y la sustancia blanca, generalmente rodeadas por una zona de edema. El límite entre el tumor y el parénquima encefálico también está bien definido microscópicamente, aunque el melanoma es un tumor que no siempre sigue esta regla. Los nódulos tumorales, a menudo con áreas centrales de necrosis, están rodeados por gliosis reactiva. La carcinomatosis meníngea, con nódulos tumorales tachonando la superficie del encéfalo, la médula espinal y las raíces nerviosas intradurales, se asocia particularmente al carcinoma de pulmón y mama.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS

Además de los efectos directos y localizados producidos por las metástasis, los *síndromes paraneoplásicos* pueden afectar al sistema nervioso periférico y central, en ocasiones incluso precediendo el reconocimiento clínico de la neoplasia maligna.^{94,95} Se han descrito diversos síndromes clínicos específicos.⁹⁶ El principal mecanismo subyacente de los síndromes paraneoplásicos parece ser el desarrollo

de una respuesta inmunitaria contra antígenos tumorales que tienen reacción cruzada con antígenos del sistema nervioso central o periférico. La relación entre el proceso maligno subyacente, las características clínicas y los antígenos diana no está clara. Algunos tipos de tumores se asocian con múltiples tipos de anticuerpos, y los mismos anticuerpos pueden estar presentes en diferentes síndromes clínicos. Entre los síndromes bien reconocidos están varios patrones de encefalomielitis:

- *Degeneración cerebelosa subaguda*, con destrucción de las células de Purkinje y gliosis, y posible presencia de infiltrado inflamatorio leve.
- *La encefalitis límbica*, caracterizada por una demencia subaguda y por manguitos inflamatorios perivasculares, nódulos microgliales, cierta pérdida neuronal y gliosis, más evidente en las porciones anteriores y mediales del lóbulo temporal, asemeja un proceso infeccioso. Un proceso comparable que afecta al tronco del encéfalo puede observarse aislado o junto con la afectación del sistema límbico.
- *Los trastornos del movimiento ocular*, más frecuentemente opsoclonía, pueden encontrarse a menudo en asociación con otras pruebas de disfunción cerebelosa y del tronco del encéfalo. En niños, esto se asocia más frecuentemente al neuroblastoma y se encuentra junto con mioclonías.

También puede afectarse el sistema nervioso periférico:

- *La neuropatía sensitiva subaguda* puede encontrarse en asociación con encefalitis límbica o aislada. Se caracteriza por pérdida de neuronas sensitivas en los ganglios de la raíz dorsal, en asociación con inflamación linfocitaria.
- *Síndrome miasténico de Lambert-Eaton*, causado por anticuerpos contra el canal de calcio dependiente de voltaje de los elementos presinápticos de la unión neuromuscular. Puede observarse también en ausencia de neoplasia maligna.

En algunos trastornos, como la encefalitis límbica asociada con anticuerpos contra los canales de potasio dependientes de voltaje, existe evidencia de que los tratamientos orientados a reducir el título de anticuerpos dan lugar a una mejoría clínica. En otros contextos persisten las cuestiones de cómo desencadena la enfermedad una respuesta inmunitaria a las proteínas intracelulares, si los anticuerpos son directamente patógenos o meramente un marcador de la enfermedad, e incluso qué componentes del sistema inmunitario están implicados de forma crítica.

TUMORES DE LA VAINA NERVIOSA PERIFÉRICA

Estos tumores se originan en células del nervio periférico, incluyendo las células de Schwann, las células perineurales y los fibroblastos. Muchos expresan características de las células de Schwann, incluyendo la presencia de antígeno S-100, así como una posible diferenciación melanocítica. Existe una transición entre la mielinización por los oligodendrocitos (mielina central) y la mielinización por las células de Schwann (mielina periférica) que ocurre en varios milímetros de la sustancia del encéfalo. Por tanto, los tumores del nervio periférico pueden originarse en la duramadre, así como a lo largo del trayecto periférico de los nervios. Las diferentes formas de tumores de la vaina nerviosa periférica también se asocian a las dos formas de neurofibromatosis (comentadas más adelante en los «Síndromes tumorales familiares»).

Schwannoma

Estos tumores benignos se originan en la célula de Schwann derivada de la cresta neural y causan síntomas por compresión local del nervio afectado o las estructuras adyacentes (como el tronco del encéfalo o la médula espinal). Los schwannomas son componentes de la NF2, e incluso los schwannomas esporádicos se asocian frecuentemente a mutaciones inactivadoras del gen *NF2* en el cromosoma 22. La pérdida de expresión del producto del gen *NF2*, la *merlina*, es un hallazgo constante en todos los schwannomas. La merlina normalmente limita la expresión de los receptores de factor de crecimiento en la superficie de la célula, como EGFR, a través de interacciones que afectan al citoesqueleto de actina; en su ausencia, las células proliferan en exceso en respuesta a los factores de crecimiento.

Morfología. Los schwannomas son masas encapsuladas bien circunscritas que están unidas al nervio, pero pueden separarse de él (fig. 28-53A). Los tumores forman masas grises firmes que pueden tener áreas de cambios quísticos y xantomatosos. En el examen microscópico, los tumores muestran una **mezcla de dos patrones de crecimiento** (fig. 28-53B). En el patrón de crecimiento **Antoni A**, las células alargadas con prolongaciones citoplasmáticas están dispuestas en fascículos en áreas de moderada a elevada celularidad y matriz estromal escasa; las «zonas libres de núcleos» de prolongaciones que se sitúan entre las regiones de empalizada nuclear se denominan **cuerpos de Verocay**. En el patrón de crecimiento

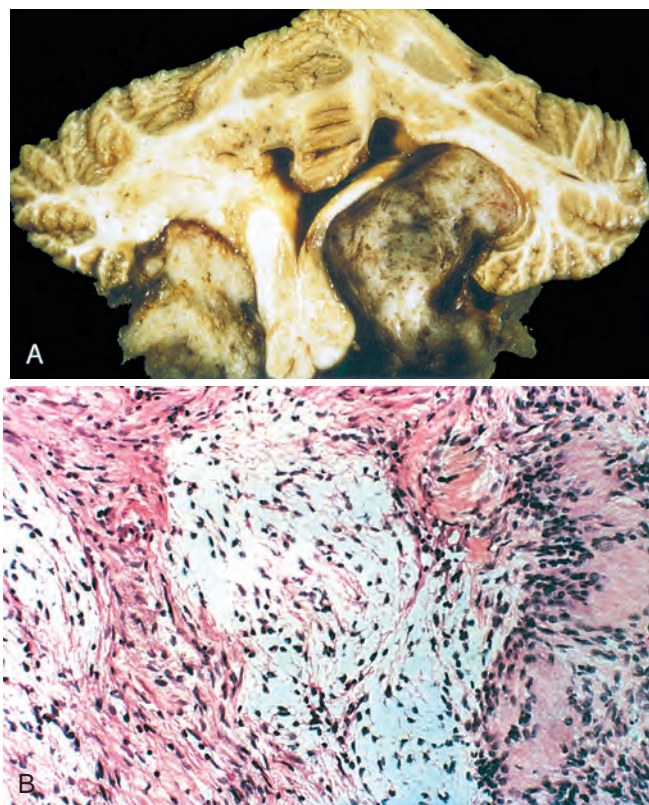


FIGURA 28-53 Schwannoma. **A.** Schwannomas bilaterales del octavo nervio craneal. **B.** Tumor que muestra áreas celulares (Antoni A), incluidos cuerpos de Verocay (*extremo derecho*), así como regiones mixoides más laxas (Antoni B, *centro*). (A, por cortesía del Dr. K.M. Earle.)

Antoni B, el tumor es menos densamente celular y consta de una red laxa de células, microquistes y estroma mixoide. En ambas áreas las células individuales tienen una forma alargada y núcleos ovalados regulares. La microscopia electrónica muestra depósitos en la membrana basal que engloban células aisladas y fibras de colágeno. Puesto que la lesión desplaza el nervio de origen a medida que crece, las tinciones argénticas o las inmunotinciones para proteínas de los neurofilamentos demuestran que los axones están en gran medida excluidos del tumor, aunque pueden terminar atrapados en la cápsula. El origen en la célula de Schwann de estos tumores se confirma por su inmunorreactividad a S-100. En los schwannomas pueden encontrarse diversos cambios degenerativos, incluyendo pleomorfismo nuclear, cambios xantomatosos e hialinización vascular. La transformación maligna es extremadamente rara, pero la recidiva local puede seguir a una resección incompleta.

Características clínicas. En la bóveda craneal, la mayoría de los schwannomas aparecen en el ángulo pontocerebeloso, donde están unidos a la rama vestibular del octavo nervio craneal. Los individuos afectados a menudo presentan acúfenos y pérdida auditiva; el tumor con frecuencia se denomina «neurinoma del acústico», aunque realmente es un schwannoma vestibular. Afectan preferentemente los nervios sensitivos en cualquier localización en la duramadre, incluyendo las ramas del nervio trigémino y las raíces dorsales. Cuando son extradurales, los schwannomas se encuentran más frecuentemente en asociación con los grandes troncos nerviosos, donde se entremezclan las modalidades motora y sensitiva.

Neurofibroma

Los neurofibromas pueden manifestarse como masas localizadas delimitadas, más frecuentemente como un *neurofibroma cutáneo*, o como un *neurofibroma solitario* en el nervio periférico, o como una lesión infiltrante que crece en el interior de un nervio periférico expandiéndolo (*neurofibroma plexiforme*). La presencia de neurofibromas múltiples o de neurofibromas plexiformes sugiere fuertemente el diagnóstico de neurofibromatosis tipo 1 (NF1). Las lesiones cutáneas crecen como nódulos, en ocasiones con hiperpigmentación suprayacente; pueden hacerse grandes y pedunculadas. El riesgo de transformación maligna de estos tumores es extremadamente bajo, y son fundamentalmente un problema estético. Por el contrario, los tumores plexiformes pueden dar lugar a déficits neurológicos significativos cuando afectan a troncos nerviosos principales, son difíciles de extirpar debido a su diseminación intraneural y tienen un potencial significativo de transformación maligna.

Morfología

Neurofibroma cutáneo. Presentes en la dermis y la grasa subcutánea, estas masas bien delimitadas, pero no encapsuladas, están compuestas por células fusiformes. Aunque no son invasivos, en ocasiones las estructuras anexas están rodeadas por los márgenes de la lesión. El estroma de estos tumores está muy colagenizado y contiene poco material mixoide. Las lesiones de los nervios periféricos tienen un aspecto histológico idéntico.

Neurofibroma plexiforme. Estos tumores pueden originarse en cualquier lugar a lo largo del nervio, aunque los troncos nerviosos grandes se afectan con mayor frecuencia. Suelen ser múltiples. Los nervios afectados están expandidos de forma irregular, ya que cada uno de los fascículos está infiltrado por la neoplasia. Al contrario de lo que sucede en los schwannomas, no es posible separar la lesión del nervio. Los extremos proximal y distal del tumor pueden tener márgenes mal definidos, de modo que las prolongaciones digitiformes del tumor y las células neoplásicas individuales se introducen entre las fibras nerviosas. En el examen microscópico, la lesión tiene un fondo mixoide laxo poco celular. Se observan varios tipos celulares, incluyendo células de Schwann con núcleos alargados típicos y extensiones de citoplasma rosa, células fibroblásticas multipolares más grandes y un salpicado de células inflamatorias, incluyendo mastocitos. Aunque domina el estroma mixoide, a menudo existen áreas de haces de colágeno que tienen un aspecto de «puré de zanahoria». A diferencia de lo que sucede en los schwannomas, pueden demostrarse axones en el tumor.

Se han observado de forma constante alteraciones en ambas copias del gen *NF1* en los componentes de células de Schwann de los neurofibromas plexiformes, lo que apoya el papel crítico de la pérdida de función de *NF1* en la génesis de este tumor. El producto del gen *NF1* (*neurofibromina*) estimula la actividad de una GTPasa, que inhibe la actividad RAS (recuérdese que RAS es activo sólo cuando está unido a GTP).

Tumor maligno de la vaina nerviosa periférica

Los tumores malignos de la vaina nerviosa periférica son tumores muy agresivos, que son localmente invasivos y que con frecuencia causan múltiples recidivas y final diseminación metastásica. Se asocian más frecuentemente con los nervios medianos a grandes, más que con los nervios craneales o los pequeños nervios distales. Aunque muchos aparecen de forma esporádica, cerca del 50% de los casos se originan en el seno de NF1, por transformación de un neurofibroma plexiforme o tras radioterapia. La función de *NF1* se pierde en un estadio precoz del desarrollo de los tumores malignos de la vaina nerviosa periférica; las alteraciones subsiguientes a menudo alteran las vías dependientes tanto de p53 como de RB para la regulación de la proliferación celular.

Morfología. Las lesiones son masas tumorales mal definidas que frecuentemente infiltran a lo largo del eje del nervio de origen e invaden las partes blandas adyacentes. En el examen microscópico puede encontrarse una gran variedad de hallazgos histológicos. Pueden encontrarse patrones que recuerdan al fibrosarcoma o al sarcoma pleomórfico. En otras áreas, las células tumorales se asemejan a células de Schwann, con núcleos alargados y prolongaciones bipolares prominentes. Puede reconocerse la formación de fascículos. Son frecuentes las mitosis, necrosis y anaplasia nuclear extrema. Algunos los tumores, pero no todos, son inmunorreactivos para la proteína S-100. Además, pueden mezclarse gran variedad de patrones histológicos «divergentes», incluyendo estructuras epiteliales,

diferenciación rabiomoblástica (los denominados **tumores tritón**), cartilago e incluso hueso. Los **schwannomas epitelioides** son variantes agresivas con células tumorales que tienen límites celulares visibles y crecen en nidos. Son inmunorreactivos para S-100, pero no para queratina, lo que los distingue de los verdaderos tumores epiteliales.

SÍNDROMES TUMORALES FAMILIARES

Diversas enfermedades hereditarias se asocian a la aparición de tumores. En la mayoría, el patrón de herencia es autosómico dominante, con afectación de genes supresores tumorales.⁹⁷ En varios de estos síndromes, los tumores del sistema nervioso constituyen un aspecto importante de la enfermedad y se tratan más adelante. Otros síndromes incluyen tumores del SNC como parte de su espectro, pero el volumen de carga de la enfermedad reside en otras localizaciones. Estos incluyen:

- **Síndrome de Cowden:** gangliocitoma displásico del cerebelo (enfermedad de Lhermitte-Duclos), causado por mutaciones de *PTEN* que dan lugar a un aumento de actividad de las vías AKT y mTOR
- **Síndrome de Li-Fraumeni:** meduloblastomas, causados por mutaciones de *p53* (v. capítulo 7)
- **Síndrome de Turcot:** meduloblastoma o glioblastoma, causado por mutaciones de *APC* o de genes de reparación de errores de emparejamiento (como en el cáncer de colon familiar; v. capítulo 17)
- **Síndrome de Gorlin:** meduloblastoma, causado por mutaciones del gen *PTCH*, que da lugar a una regulación al alza de las vías de señal del Sonic hedgehog (v. capítulo 25).

Neurofibromatosis de tipo 1

Este trastorno autosómico dominante, uno de los trastornos genéticos más frecuentes, con una frecuencia de 1 por 3.000, se caracteriza por neurofibromas (plexiformes y solitarios), gliomas del nervio óptico, nódulos pigmentados del iris (*nódulos de Lisch*) y máculas hiperpigmentadas cutáneas (*manchas café con leche*). En individuos con NF1, existe propensión a que los neurofibromas, particularmente los neurofibromas plexiformes, sufran degeneración maligna con una mayor frecuencia que la observada en tumores comparables en la población general. Como se describió anteriormente en «Neurofibroma», el gen *NF1* localizado en 17q11.2 codifica la neurofibromina –una gran proteína con un dominio activador de GTPasa que inhibe RAS–. Las células tumorales de los tumores relacionados con NF1 carecen de expresión de NF1, debido a inactivación bialélica del gen.

La evolución de la enfermedad es muy variable; algunos individuos que portan un gen mutado no tienen síntomas, mientras que otros desarrollan enfermedad progresiva con deformidades vertebrales, lesiones deformantes y compresión de estructuras vitales, incluyendo la médula espinal.

Neurofibromatosis de tipo 2

Este es un trastorno autosómico dominante que da lugar a una serie de tumores, más frecuentemente schwannomas bilaterales del octavo nervio craneal y meningiomas múltiples. En estos pacientes también aparecen gliomas, típicamente ependimomas de la médula espinal. Muchos individuos con NF2 también tienen lesiones no neoplásicas

que incluyen crecimientos nodulares de células de Schwann en el seno de la médula espinal (schwanosis), meningioangiomas (una proliferación de células menígeas y vasos sanguíneos que crece dentro del encéfalo) y hamartia glial (acumulaciones nodulares microscópicas de células gliales en localizaciones anómalas, a menudo en las capas superficiales y profundas de la corteza cerebral). Este trastorno es mucho menos frecuente que la NF1, y tiene una frecuencia de 1 por 40.000 a 50.000.

El gen *NF2* se localiza en el cromosoma 22q12, y el producto génico, merlina, muestra similitud estructural con una serie de proteínas citoesqueléticas; el gen *NF2* también está mutado frecuentemente en los meningiomas y schwannomas esporádicos. Se cree que la proteína regula la señal de receptores de membrana, incluyendo la inhibición del crecimiento por contacto.⁹⁸ Existe cierta correlación entre el tipo de mutación y los síntomas clínicos, y las mutaciones sin sentido y del marco de lectura causan un fenotipo más grave que las mutaciones con sentido erróneo.

Complejo de la esclerosis tuberosa

La esclerosis tuberosa es un síndrome autosómico dominante que aparece con una frecuencia de aproximadamente 1 por 6.000 nacimientos. Se caracteriza por el desarrollo de hamartomas y neoplasias benignas que afectan el encéfalo y otros tejidos. Los hamartomas del SNC toman la forma de tubérculos corticales y nódulos subependimarios; los astrocitomas de células gigantes subependimarios son neoplasias de bajo grado que parecen desarrollarse a partir de nódulos hamartomatosos en la misma localización. Los tubérculos corticales a menudo son epileptógenos y la resección quirúrgica puede ser beneficiosa cuando el tratamiento médico de las crisis comiciales es difícil. Las lesiones en otras localizaciones del cuerpo incluyen angiomiolipomas renales, hamartomas gliales retinianos, linfangioleiomiomatosis pulmonar y rabiomomas cardíacos. Pueden encontrarse quistes en varios lugares, incluyendo el hígado, los riñones y el páncreas. Las lesiones cutáneas incluyen angiofibromas, engrosamientos coriáceos localizados (parches de chagrin), áreas hipopigmentadas (parches en hoja de fresno) y fibromas subungueales.

En el cromosoma 9q34 se encuentra un *locus* de la esclerosis tuberosa (*TSC1*), que codifica una proteína conocida como hamartina; el *locus* de la esclerosis tuberosa más frecuentemente mutado (*TSC2*) está en 16p13.3 y codifica la tuberina. Estas dos proteínas se unen formando un complejo que inhibe la cinasa mTOR, que es un regulador clave de la síntesis proteica y otros aspectos del metabolismo anabólico. Hay que resaltar que es bien conocido que mTOR controla el tamaño celular, y que característicamente los tumores asociados con la esclerosis tuberosa tienen cantidades voluminosas de citoplasma, particularmente los astrocitomas de células gigantes del SNC y los rabiomomas cardíacos. Los tubérculos corticales y subependimarios se asocian con una copia intacta del alelo de tipo salvaje, mientras que en los astrocitomas de células gigantes subependimarios existe pérdida bialélica. El tratamiento es sintomático, incluyendo tratamiento anticonvulsivo para el control de las crisis comiciales.

Morfología. Los hamartomas corticales de la esclerosis tuberosa son áreas firmes de la corteza que, al contrario que la corteza adyacente más blanda, se han comparado con las patatas, de ahí el apelativo de «tubérculos». Estos hamartomas están compuestos por neuronas dispuestas de forma caprichosa que carecen de la organización laminar

normal de la neocorteza. Además, algunas células grandes tienen un aspecto intermedio entre la glía y las neuronas (grandes núcleos vesiculares con nucléolos, similares a las neuronas, y citoplasma eosinófilo como los astrocitos gemistocíticos) y a menudo expresan filamentos intermedios de tipo tanto neuronal (neurofilamentos) como glial (GFAP). De forma consistente con la preservación del alelo de tipo salvaje, estas células generalmente se tiñen tanto para tuberina como para hamartina. En los nódulos subependimarios, donde las grandes células similares a astrocitos se agrupan bajo la superficie ventricular, están presentes características hamartomatosas similares. Estas masas múltiples similares a gotas que protruyen en el sistema ventricular dan lugar al término *vela derretida*. En las áreas subependimarias aparece un tumor único de la esclerosis tuberosa, el astrocitoma de células gigantes subependimario, que se caracteriza por tener grandes cantidades de citoplasma eosinófilo.

Enfermedad de Von Hippel-Lindau

Esta es una enfermedad autosómica dominante en la que los individuos afectados desarrollan hemangioblastomas y quistes que afectan el páncreas, el hígado y los riñones, y tienen propensión a desarrollar carcinoma de células renales y feocromocitoma. Los hemangioblastomas son más frecuentes en el cerebelo y la retina. La frecuencia de la enfermedad es de 1 por 30.000 a 40.000.

El gen asociado con la enfermedad de Von Hippel-Lindau (*VHL*), un gen supresor tumoral, se localiza en el cromosoma 3p25-p26 y codifica una proteína (pVHL) que, entre otras funciones, es un componente de un complejo ubiquitina ligasa que regula negativamente el factor 1 inducido por hipoxia (HIF-1), un factor de transcripción implicado en la regulación de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, la eritropoyetina y otros factores de crecimiento.⁹⁹ La alteración de la regulación de eritropoyetina es la responsable de la policitemia observada en asociación con los hemangioblastomas aproximadamente en el 10% de los casos. Puede haber otras dianas de este complejo ubiquitina ligasa cuya degradación normal está alterada por la pérdida de pVHL, explicando los otros tumores asociados con este síndrome. Las mutaciones de sentido erróneo de *VHL*, pero no otros tipos de mutaciones, están muy probablemente asociadas a los feocromocitomas.

Morfología. Los hemangioblastomas son neoplasias muy vascularizadas que aparecen como un nódulo mural asociado con un gran quiste lleno de líquido. En el examen microscópico, la lesión consta de una mezcla de proporciones variables de vasos de tamaño capilar o algo más grandes de paredes finas, y células estromales intermedias de histogénesis incierta caracterizadas por citoplasma vacuolado ligeramente PAS-positivo, rico en lípidos y un fenotipo inmunohistoquímico indefinido; no obstante, los estudios han demostrado que estas células son el elemento neoplásico del hemangioblastoma basado en la presencia de un segundo «golpe» en el alelo *VHL* previamente normal.

El tratamiento está dirigido a las neoplasias sintomáticas, incluyendo resección de los hemangioblastomas cerebelosos y tratamiento con láser para los hemangioblastomas retinianos.

BIBLIOGRAFÍA

- Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM: Neurogenesis in adult subventricular zone. *J Neurosci* 22:629, 2002.
- Love S, et al. (eds): *Greenfield's Neuropathology*, 8th ed. London, Hodder Arnold, 2008.
- Roper A, Samuels MA: *Adams and Victor's Principles of Neurology*, 9th ed. McGraw-Hill, 2009, Philadelphia.
- Haass C, Selkoe DJ: Soluble protein oligomers in neurodegeneration: lessons from the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:101, 2007.
- Golden J, Harding B (eds): *Pathology and Genetics. Developmental Neuropathology*, Basel, ISN Neuropath Press, 2004.
- Copp A, Harding B: Neural tube defects. In Golden J, Harding B, (eds): *Pathology and Genetics. Developmental Neuropathology*, Basel, ISN Neuropath Press, 2004, p 2.
- Caviness VS et al: Cell output, cell cycle duration and neuronal specification: a model of integrated mechanisms of the neocortical proliferative process. *Cereb Cortex* 13:592, 2003.
- Ayala R et al: Trekking across the brain: the journey of neuronal migration. *Cell* 128:29, 2007.
- Bystron I et al: Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci* 9:110, 2008.
- Guerrini R, Marini C: Genetic malformations of cortical development. *Exp Brain Res* 173:322, 2006.
- Jansen A, Andermann E: Genetics of the polymicrogyria syndromes. *J Med Genet* 42:369, 2005.
- Lian G, Sheen V: Cerebral developmental disorders. *Curr Opin Pediatr* 18:614, 2006.
- Ming J, Golden J: Midline patterning defect. In Golden J, Harding B, (eds): *Pathology and Genetics. Developmental Neuropathology*, Basel, 2004, ISN Neuropath Press, p 14.
- Lo EH et al: Exciting, radical, suicidal: how brain cells die after stroke. *Stroke* 36:189, 2005.
- Mehta SL et al: Molecular targets in cerebral ischemia for developing novel therapeutics. *Brain Res Rev* 54:34, 2007.
- Lo EH et al: Mechanisms, challenges and opportunities in stroke. *Nat Rev Neurosci* 4:399, 2003.
- Monet M et al: The archetypal R90C CADASIL-notch3 mutation retains Notch3 function in vivo. *Hum Mol Genet* 16:982, 2007.
- Revenu N, Viskula M: Cerebral cavernous malformation: new molecular and clinical insights. *J Med Genet* 43:716, 2006.
- Debiasi RL, Tyler KL: Molecular methods for diagnosis of viral encephalitis. *Clin Microbiol Rev* 17:903, 2004.
- Bell JE: An update on the neuropathology of HIV in the HAART era. *Histopathology* 45:549, 2004.
- Vago L et al: Pathological findings in the central nervous system of AIDS patients on assumed antiretroviral therapeutic regimens: retrospective study of 1597 autopsies. *AIDS* 16:1925, 2002.
- Kramer-Hammerle S et al: Cells of the central nervous system as targets and reservoirs of the human immunodeficiency virus. *Virus Res* 111:194, 2005.
- Collinge J: Molecular neurology of prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76:906, 2005.
- Wadsworth JD, Collinge J: Update on human prion disease. *Biochim Biophys Acta* 1772:598, 2007.
- Gambetti P et al: Hereditary Creutzfeldt-Jakob disease and fatal familial insomnia. *Clin Lab Med* 23:43, 2003.
- Mead S et al: Creutzfeldt-Jakob disease, prion protein gene codon 129VV, and a novel PrP^{Sc} type in a young British woman. *Arch Neurol* 64:1780, 2007.
- Frohman EM et al: Multiple sclerosis—the plague and its pathogenesis. *N Engl J Med* 354:942, 2006.
- Lassmann H et al: The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. *Brain Pathol* 17:210, 2007.
- Hafler DA et al: Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 357:851, 2007.
- Baxter AG: The origin and application of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat Rev Immunol* 7:904, 2007.
- Owens GP et al: The B cell response in multiple sclerosis. *Neurol Res* 28:236, 2006.

32. Hauser SL et al: B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 358:676, 2008.
33. Miller RH, Mi S: Dissecting demyelination. *Nat Neurosci* 10:1351, 2007.
34. Lucchinetti CF et al: A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 125:1450, 2002.
35. Misu T et al: Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 130:1224, 2007.
36. Roemer SF et al: Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 130:1194, 2007.
37. Love S: Demyelinating diseases. *J Clin Pathol* 59:1151, 2006.
38. Mirra SS et al: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 41:479, 1991.
39. Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82:239, 1991.
40. Newell KL et al: Application of the National Institute on Aging (NIA)-Reagan Institute criteria for the neuropathological diagnosis of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 58:1147, 1999.
41. Hyman BT, Trojanowski JQ: Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 56:1095, 1997.
42. Selkoe DJ, Wolfe MS: Presenilin: running with scissors in the membrane. *Cell* 131:215, 2007.
43. Heneka MT, O'Banion MK: Inflammatory processes in Alzheimer's disease. *J Neuroimmunol* 184:69, 2007.
44. Rovet-Lecrux A et al: APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet* 38:24, 2006.
45. Bertram L et al: Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nat Genet* 39:17, 2007.
46. Reiman EM et al: GAB2 alleles modify Alzheimer's risk in APOE epsilon4 carriers. *Neuron* 54:713, 2007.
47. Klunk WE et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55:306, 2004.
48. Pike KE et al: Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 130:2837, 2007.
49. Cairns NJ et al: Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 114:5, 2007.
50. Eriksen JL, Mackenzie IR: Progranulin: normal function and role in neurodegeneration. *J Neurochem* 104:287, 2008.
51. Neumann M et al: Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 314:130, 2006.
52. Hachinski V et al: National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 37:2220, 2006.
53. Thomas B, Beal MF: Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 16 (Spec No. 2):R183, 2007.
54. Tan EK, Skipper LM: Pathogenic mutations in Parkinson disease. *Hum Mutat* 28:641, 2007.
55. Freed CR et al: Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N Engl J Med* 344:710, 2001.
56. Perlmuter JS, Mink JW: Deep brain stimulation. *Annu Rev Neurosci* 29:229, 2006.
57. Bonanni L et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 66:1455, author reply 1455, 2006.
58. McKeith IG: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop. *J Alzheimers Dis* 9:417, 2006.
59. Del Tredici K et al: Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 61:413, 2002.
60. Yoshida M: Multiple system atrophy: alpha-synuclein and neuronal degeneration. *Neuropathology* 27:484, 2007.
61. Wakabayashi K, Takahashi H: Cellular pathology in multiple system atrophy. *Neuropathology* 26:338, 2006.
62. Greenamyre JT: Huntington's disease—making connections. *N Engl J Med* 356:518, 2007.
63. Orr HT, Zoghbi HY: Trinucleotide repeat disorders. *Annu Rev Neurosci* 30:575, 2007.
64. Soong BW, Paulson HL: Spinocerebellar ataxias: an update. *Curr Opin Neurol* 20:438, 2007.
65. Babady NE et al: Advancements in the pathophysiology of Friedreich's ataxia and new prospects for treatments. *Mol Genet Metab* 92:23, 2007.
66. Rass U et al: Defective DNA repair and neurodegenerative disease. *Cell* 130:991, 2007.
67. Pasinelli P, Brown RH: Molecular biology of amyotrophic lateral sclerosis: insights from genetics. *Nat Rev Neurosci* 7:710, 2006.
68. Kabashi E et al: Oxidized/misfolded superoxide dismutase-1: the cause of all amyotrophic lateral sclerosis? *Ann Neurol* 62:553, 2007.
69. Lobsiger CS, Cleveland DW: Glial cells as intrinsic components of non-cell-autonomous neurodegenerative disease. *Nat Neurosci* 10:1355, 2007.
70. Kwong LK et al: TDP-43 Proteinopathies: neurodegenerative protein misfolding diseases without amyloidosis. *Neurosignals* 16:41, 2008.
71. Adachi H et al: Pathogenesis and molecular targeted therapy of spinal and bulbar muscular atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 33:135, 2007.
72. Haltia M: The neuronal ceroid-lipofuscinoses: from past to present. *Biochim Biophys Acta* 1762:850, 2006.
73. Escolar ML et al: Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med* 352:2069, 2005.
74. Koc ON et al: Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of megalochromic leukodystrophy (MLD) and Hurler syndrome (MPS-IH). *Bone Marrow Transplant* 30:215, 2002.
75. Inoue K: PLP1-related inherited dysmyelinating disorders: Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2. *Neurogenetics* 6:1, 2005.
76. Moffett JR et al: N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol* 81:89, 2007.
77. Quinlan RA et al: GFAP and its role in Alexander disease. *Exp Cell Res* 313:2077, 2007.
78. Pronk JC et al: Vanishing white matter disease: a review with focus on its genetics. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 12:123, 2006.
79. van der Knaap MS et al: Vanishing white matter disease. *Lancet Neurol* 5:413, 2006.
80. Finsterer J: Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand* 114:217, 2006.
81. Wong LJ: Pathogenic mitochondrial DNA mutations in protein-coding genes. *Muscle Nerve* 36:279, 2007.
82. Gordon N: Alpers syndrome: progressive neuronal degeneration of children with liver disease. *Dev Med Child Neurol* 48:1001, 2006.
83. Hudson G, Chinnery PF: Mitochondrial DNA polymerase-gamma and human disease. *Hum Mol Genet* 15 (Spec No 2):R244, 2006.
84. Bao S et al: Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature* 444:756, 2006.
85. Singh SK et al: Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 63:5821, 2003.
86. Louis DN, editor: WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Lyon, 2007, International Agency for Research on Cancer.
87. Louis DN et al: The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114:97, 2007.
88. Louis DN: Molecular pathology of malignant gliomas. *Annu Rev Pathol* 1:97, 2006.
89. Mellinghoff IK et al: Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med* 353:2012, 2005.
90. Cancer Genome Atlas Research Network: Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 455: 1061, 2008.
91. Yip S et al: Molecular diagnostic testing in malignant gliomas: a practical update on predictive markers. *J Neuropathol Exp Neurol* 67:1, 2008.
92. Stupp R et al: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352:987, 2005.
93. Ponzoni M, Ferreri AJ: Intravascular lymphoma: a neoplasm of "homeless" lymphocytes? *Hematol Oncol* 24:105, 2006.
94. Bataller L, Dalmau J: Paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Clin* 21:221, 2003.
95. Graus F, Dalmau J: Paraneoplastic neurological syndromes: diagnosis and treatment. *Curr Opin Neurol* 20:732, 2007.
96. Graus F et al: Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1135, 2004.
97. Farrell CJ, Plotkin SR: Genetic causes of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes. *Neurol Clin* 25:925, 2007.
98. Curto M, McClatchey AI: Nf2/Merlin: a coordinator of receptor signalling and intercellular contact. *Br J Cancer* 98:256, 2008.
99. Kaelin WG: Von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol* 2:145, 2007.

El ojo

ROBERT FOLBERG

Órbita

Anatomía funcional y proptosis
Oftalmopatía tiroidea (enfermedad de Graves)
Otros trastornos inflamatorios orbitarios
Neoplasias

Párpados

Anatomía funcional
Neoplasias

Conjuntiva

Anatomía funcional
Cicatrización conjuntival
Pinguécula y terigión
Neoplasias

Esclerótica

Córnea

Anatomía funcional
Queratitis y úlceras
Degeneraciones y distrofias corneales
Queratopatías en banda
Queratocono
Distrofia endotelial de Fuchs
Distrofias estromales

Segmento anterior

Anatomía funcional
Catarata
Segmento anterior y glaucoma
Endoftalmitis y panoftalmía

Úvea

Uveítis
Neoplasias
Nevos y melanomas uveales

Retina y vítreo

Anatomía funcional
Desprendimiento de retina
Vasculopatías retinianas
Hipertensión
Diabetes
Retinopatía del prematuro (fibroplasia retrolental)
Retinopatía falciforme, vasculitis retiniana y retinopatía por radiación
Oclusiones arteriales y venosas retinianas
Degeneración macular asociada a la edad
Otras degeneraciones retinianas
Retinitis pigmentosa
Retinitis
Neoplasias retinianas
Retinoblastoma
Linfoma retiniano

Nervio óptico

Neuropatía óptica isquémica anterior
Papiledema
Neuropatía óptica glaucomatosa
Otras neuropatías ópticas
Neuritis óptica

Ojo en fase terminal: atrofia del globo ocular
(ptisis bulbi)

Aunque este capítulo esté al final del libro, no es el menos importante. La visión es esencial para tener una buena calidad de vida. Antes de que el público se concienciara del sida y la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad más temida por los estadounidenses era el cáncer, y en segundo lugar la ceguera. Es tan grande el miedo a la ceguera que incluso hoy en día la gente a menudo le dice a su médico que prefiere morir antes que quedarse ciego.

En general, no prestamos tanta atención a los trastornos que producen pérdida de visión como a muchas de las enfermedades con riesgo de muerte descritas en este libro. Por ejemplo, la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la causa más frecuente de pérdida visual irreversible en EE. UU. La mayoría de las personas con DMAE no sufren una pérdida total de visión, es decir, no quedan sumidas en la más completa oscuridad. La histopatología no es espectacular: se forman pequeñas cicatrices en la mácula. Pero parémonos a pensar en el posible efecto de estas diminutas cicatrices en un maestro jubilado con DMAE. Dichas lesiones le harán imposible ver con claridad en la parte central de su campo visual. Dejará de distinguir los rasgos de su esposa o sus nietos. No podrá leer un libro o el periódico. De ser totalmente autónomo, pasará a tener que dejar de conducir y necesitará un chófer para desplazarse. Ciertamente es que su vida no está en peligro por las pequeñas cicatrices maculares, pero esta persona ha perdido calidad de vida al verse privada de algunas alegrías cotidianas que la mayoría de nosotros no apreciamos hasta que las perdemos.

Para estudiar el ojo, hay que conocer todo lo que lo ha precedido. Por ejemplo, la anatomía patológica de los párpados se basa en el conocimiento de la dermatopatología (v. capítulo 25), y la de la retina y el nervio óptico es una prolongación de lo aprendido en

el capítulo 28 sobre el cerebro y el sistema nervioso central. Sin embargo, el estudio de la anatomía patológica ocular no consiste sólo en repetir lo que hemos expuesto hasta ahora. El ojo representa el único sitio en el que el médico puede visualizar fácilmente diversos trastornos fisiopatológicos de la microcirculación, desde la arterioesclerosis hasta la angiogenia, en un contexto clínico. Aunque existen enfermedades específicas del ojo (como la catarata y el glaucoma), muchos trastornos oculares muestran similitudes con procesos patológicos de otras zonas del cuerpo, aunque modificadas por las peculiaridades anatómicas y funcionales del ojo (fig. 29-1). Además, el ojo tiene mucho que enseñarnos sobre mecanismos patológicos importantes de enfermedades que van más allá del sistema visual. Por ejemplo, aunque el gen supresor de tumores *RB* fue descrito en el retinoblastoma,¹ un tumor ocular bastante infrecuente de bebés y niños pequeños, el descubrimiento de dicho gen abrió una importante vía para investigar cómo se regula la replicación celular.

Este capítulo se organiza en función de la anatomía ocular. El estudio de cada zona del ojo comienza con un repaso anatómico y funcional que permite conocer mejor las enfermedades oculares.

Órbita

ANATOMÍA FUNCIONAL Y PROPTOSIS

La órbita es un compartimento cerrado medial, lateral y posteriormente, por lo que las enfermedades que aumentan el contenido

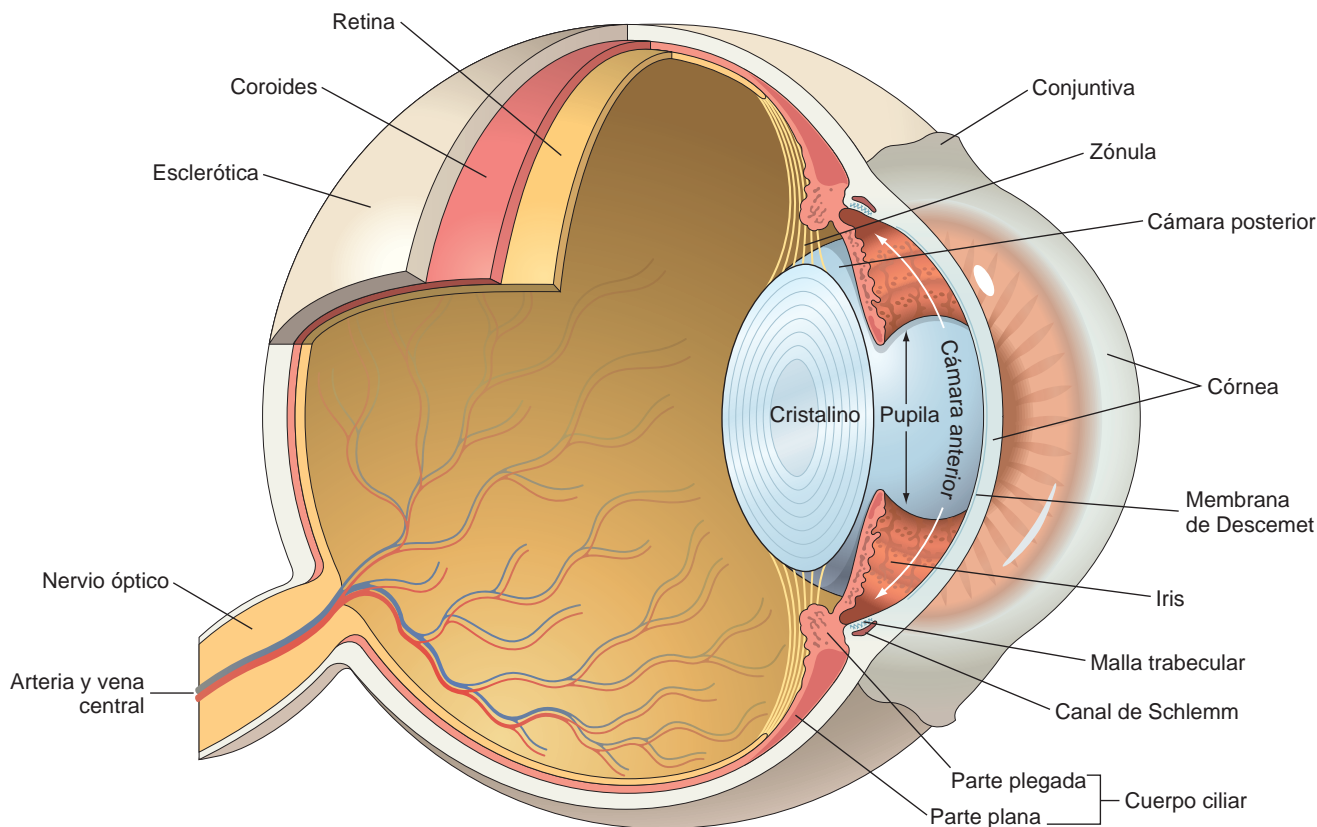


FIGURA 29-1 Anatomía del ojo.

orbitario desplazan el ojo hacia delante, alteración que se conoce como *proptosis*. Aparte de los evidentes problemas estéticos, puede que el ojo proptótico no sea cubierto completamente por los párpados y que la película lagrimal no se distribuya uniformemente sobre la córnea. La exposición corneal es dolorosa y puede predisponer a la ulceración e infección de la córnea. La proptosis puede ser axial (directamente hacia delante) o posicional. Por ejemplo, el agrandamiento de la glándula lagrimal por inflamación (como en la *sarcoidosis*) o neoplasias (p. ej., *linfoma*, *adenoma pleomórfico* o *carcinoma adenoide quístico*) da lugar a proptosis, que desplaza el ojo hacia abajo y medialmente, ya que la glándula lagrimal se sitúa en la parte temporal superior de la órbita.

Los tumores situados dentro del cono formado por los músculos rectos horizontales causan proptosis axial: el ojo protruye recto hacia delante. Los dos tumores primarios más comunes del nervio óptico (que es un fascículo del sistema nervioso central y no un nervio periférico), el *glioma* y el *meningioma*, producen proptosis axial, porque el nervio óptico se sitúa dentro del cono muscular. El contenido de la órbita puede sufrir los mismos procesos patológicos que otros tejidos. A continuación se comentan brevemente las enfermedades inflamatorias y neoplasias más importantes de la órbita.

OFTALMOPATÍA TIROIDEA (ENFERMEDAD DE GRAVES)

En el capítulo de endocrinopatías (v. capítulo 24) se señaló que la proptosis axial es una manifestación clínica importante de la enfermedad de Graves. Dicha proptosis se debe a la acumulación de proteínas de la matriz extracelular y a un grado variable de fibrosis en los músculos rectos (fig. 29-2). La aparición de oftalmopatía tiroidea puede ser independiente del estado funcional del tiroides.²

OTROS TRASTORNOS INFLAMATORIOS ORBITARIOS

El suelo de la órbita es el techo del seno maxilar, y la pared orbitaria medial (la lámina papirácea) separa la órbita de los senos etmoidales.

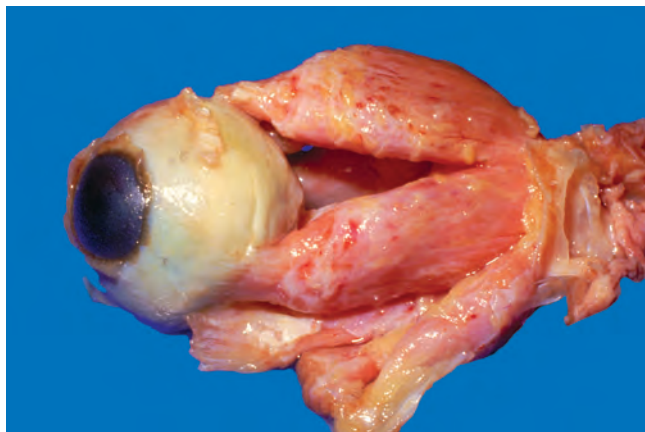


FIGURA 29-2 Los músculos extraoculares están muy distendidos en esta disección cadavérica de los tejidos de un paciente con oftalmopatía tiroidea (de Graves). Obsérvese que los tendones musculares están relativamente respetados. (Por cortesía del Dr. Ralph C. Eagle Jr., Wills Eye Hospital, Philadelphia, PA.)

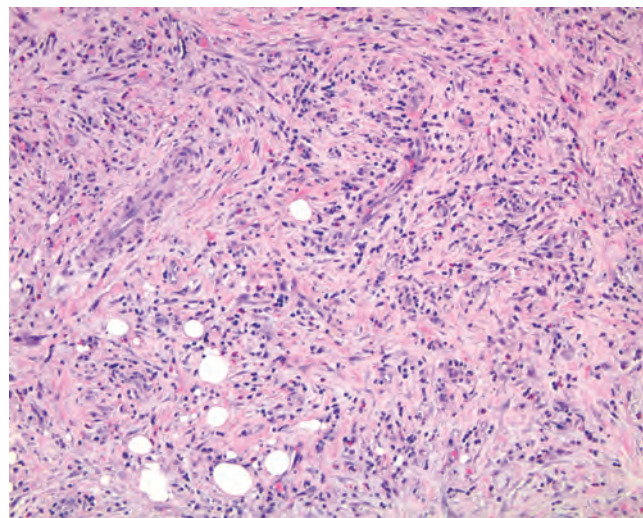


FIGURA 29-3 En la inflamación orbitaria idiopática (seudotumor inflamatorio de la órbita), la grasa orbitaria es sustituida por fibrosis. Obsérvese la inflamación crónica, acompañada en este caso de eosinófilos.

les. Por eso, una infección sinusal incontrolada puede extenderse a la órbita en forma de infección aguda (*celulitis orbitaria*) o como parte de una infección fúngica (*mucormicosis*) en pacientes inmunodeprimidos, con cetoacidosis diabética o, raramente, en personas sin causas predisponentes. Ciertas enfermedades sistémicas, como la *granulomatosis de Wegener* (v. capítulo 11), pueden comenzar en la órbita y permanecer limitadas a ella durante períodos largos³ o bien afectar secundariamente a la órbita por extensión desde los senos.

La *inflamación idiopática de la órbita*, también llamada pseudotumor inflamatorio orbitario (fig. 29-3), es otra enfermedad inflamatoria típica de la órbita. Puede ser unilateral o bilateral, y afecta a todos los tejidos orbitarios o bien se limita a la glándula lagrimal (*dacrioadenitis esclerosante*), los músculos extraoculares (*miositis orbitaria*) o la cápsula de Tenon, fascia que envuelve el ojo (*escleritis posterior*). En el seguimiento a largo plazo, un subgrupo de individuos con inflamación idiopática de la órbita pueden mostrar indicios de vasculitis sistémicas u otras formas de conectivopatía.

Morfología. La inflamación idiopática de la órbita se caracteriza histológicamente por inflamación crónica y grados variables de fibrosis. El infiltrado inflamatorio típicamente está formado por linfocitos y células plasmáticas con algún eosinófilo. Si existen centros germinales, debe pensarse en una hiperplasia linfóide reactiva. Puede haber vasculitis, que apunta a una enfermedad sistémica subyacente. La presencia de colágeno necrótico junto con vasculitis debe hacer sospechar una granulomatosis de Wegener. La inflamación idiopática de la órbita está confinada típicamente a la órbita, aunque puede aparecer de forma concomitante una inflamación esclerosante del retroperitoneo, el mediastino y el tiroides.

NEOPLASIAS

Las neoplasias primarias más frecuentes de la órbita son de origen vascular: el hemangioma capilar de la lactancia y primera infancia y el linfangioma (ambos tumores no encapsulados), junto con el hemangioma cavernoso encapsulado típico de adultos. Estos tumores se describen en otros capítulos. Sólo algunos de los tumores orbitarios son encapsulados (p. ej., adenoma pleomórfico de la glándula lagrimal, quiste dermoide, neurilemoma), por lo que si se identifica encapsulación en los estudios radiológicos, el cirujano puede predecir los hallazgos anatomopatológicos.

El *linfoma no hodgkiniano*, al igual que la inflamación idiopática de la órbita, puede afectar a toda la órbita o limitarse a una parte de ella, como la glándula lagrimal. Los linfomas orbitarios se clasifican según el sistema de clasificación de la OMS (v. capítulo 13).

Las neoplasias malignas primarias de la órbita pueden originarse en cualquiera de sus tejidos y se clasifican según el esquema usado en el tejido original. Por ejemplo, la glándula lagrimal puede considerarse similar a una glándula salival menor, por lo que sus tumores se clasifican igual que los de las glándulas salivales.

Las metástasis a la órbita pueden presentarse con signos y síntomas distintivos que apunten al tumor primario. Por ejemplo, las metástasis del cáncer de próstata pueden cursar clínicamente como una inflamación idiopática de la órbita, mientras que el neuroblastoma y el tumor de Wilms metastásicos (neoplasias muy vascularizadas) pueden producir una típica equimosis periocular. Las neoplasias de los senos también pueden invadir la órbita.

Párpados

ANATOMÍA FUNCIONAL

El párpado está compuesto externamente por piel y presenta una mucosa (la conjuntiva) en la superficie que cubre el ojo (fig. 29-4). Además de recubrir y proteger el ojo, las estructuras del párpado elaboran componentes fundamentales para la película lagrimal. Si

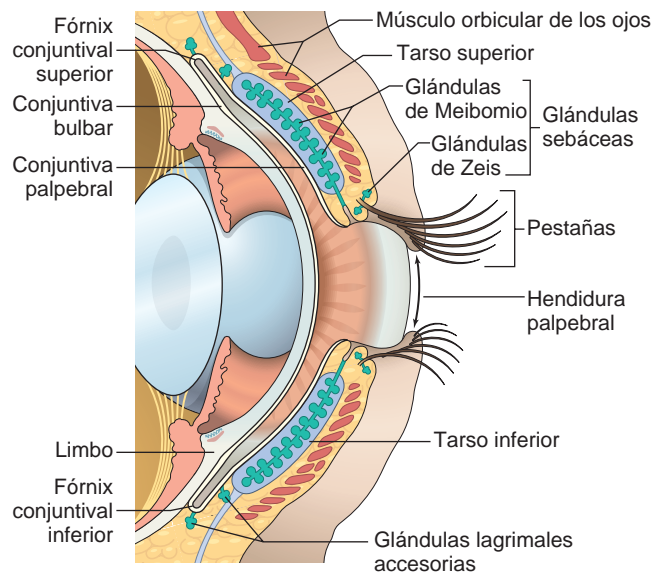


FIGURA 29-4 Anatomía de la conjuntiva y los párpados.

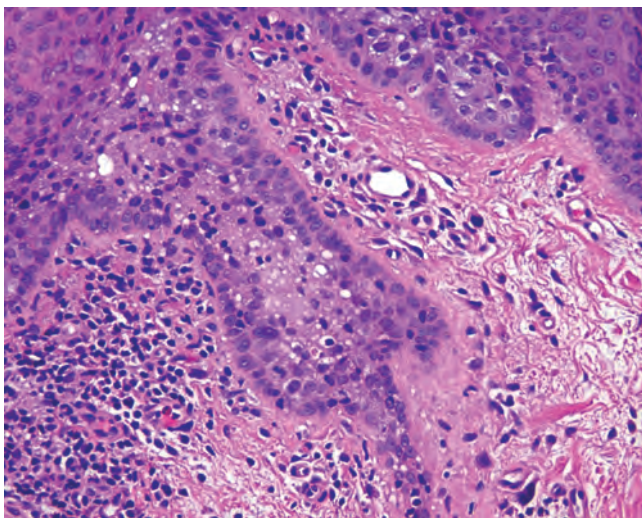


FIGURA 29-5 Extensión pagetoide de un carcinoma sebáceo. Se detectan células neoplásicas con citoplasma espumoso dentro de la epidermis. Se identificó un carcinoma sebáceo invasivo en otras zonas de la muestra biopsiada.

el sistema de drenaje de las glándulas sebáceas se obstruye por una inflamación crónica del borde palpebral (*blefaritis*) o, más raramente, por una neoplasia, los lípidos pueden extravasarse hacia el tejido circundante y provocar una reacción granulomatosa que se manifiesta como un lipogranuloma o *calacio*.

NEOPLASIAS

La neoplasia maligna más común de los párpados es el carcinoma de células basales. El segundo cáncer en frecuencia es el carcinoma sebáceo, seguido por el carcinoma epidermoide. Sorprendentemente, los melanomas primarios de la piel del párpado son extremadamente raros. Con independencia de su histogenia, las neoplasias palpebrales pueden distorsionar los tejidos e impedir que los párpados se cierren del todo. La exposición de la córnea no sólo es dolorosa, sino que predispone a la ulceración corneal. Por tanto, para preservar la visión es obligatorio tratar cuanto antes los carcinomas de células basales, que, aunque no supongan una amenaza para la vida del paciente, pueden invadir localmente. *El carcinoma de células basales tiene una especial predilección por el párpado inferior y el canto interno.*

El carcinoma sebáceo puede formar una tumoración localizada que recuerde a un *calacio* o producir un engrosamiento difuso del párpado. Esta neoplasia también puede parecerse a procesos inflamatorios, como la blefaritis o el *penfigoide ocular cicatrizal*, si se propaga intraepitelialmente, como la enfermedad de Paget del pezón (v. capítulo 23) o la vulva. El carcinoma sebáceo tiende a extenderse inicialmente a los ganglios parotídeos y submandibulares. Su tasa de mortalidad global puede alcanzar el 22%.⁴

Morfología. En el carcinoma sebáceo moderadamente o bien diferenciado, existe una vacuolización del citoplasma que ayuda al diagnóstico. No obstante, este cáncer puede parecerse histológicamente a otras neoplasias malignas, como el carcinoma de células basales, por lo que puede ser difícil establecer un diagnóstico correcto. La extensión pagetoide

(fig. 29-5) puede confundirse con la queratosis actínica bowenoides del párpado y el carcinoma *in situ* de la conjuntiva. El carcinoma sebáceo puede diseminarse a través del epitelio conjuntival y la epidermis hasta el sistema de drenaje lagrimal y la nasofaringe. También puede extenderse hacia los conductillos de la glándula lagrimal y alcanzar la glándula lagrimal principal.

En los pacientes con sida, el *sarcoma de Kaposi* puede originarse en la conjuntiva o en el párpado. A nivel palpebral, esta lesión puede adquirir un tono púrpura, porque la lesión vascular se localiza en el seno de la dermis, pero en la delgada mucosa conjuntival aparece como una lesión rojo brillante, que clínicamente se puede confundir con una hemorragia subconjuntival.

Conjuntiva

ANATOMÍA FUNCIONAL

La conjuntiva se divide en varias zonas (v. fig. 29-4) con características histológicas y reacciones patológicas específicas. La conjuntiva que recubre el interior del párpado (*conjuntiva palpebral*) está firmemente adherida al tarso y puede responder a la inflamación formando diminutos pliegues papilares como los que se ven en la conjuntivitis alérgica o bacteriana. La conjuntiva del *fórnix* es un epitelio cilíndrico pseudoestratificado rico en células caliciformes. El fórnix también contiene tejido lagrimal accesorio y los conductillos de la glándula lagrimal principal atraviesan la conjuntiva en el fórnix superior y lateralmente. La población linfocítica de la conjuntiva es más abundante en el fórnix; en la conjuntivitis vírica, los folículos linfocíticos pueden crecer tanto que se hagan visibles clínicamente con la lámpara de hendidura. Pueden detectarse granulomas asociados a sarcoidosis sistémica en el fórnix conjuntival y el rendimiento de una biopsia conjuntival a ciegas en busca de granulomas en pacientes con sospecha de sarcoidosis pueden alcanzar incluso el 50%.⁵ El linfoma primario de la conjuntiva (habitualmente un linfoma de células B de zona marginal poco activo) casi siempre crece en el fórnix. La *conjuntiva bulbar* (la conjuntiva que cubre la superficie del ojo) es un epitelio escamoso estratificado no queratinizado.

La conjuntiva, al igual que los párpados, posee abundantes canales linfáticos. Las neoplasias malignas de los párpados y la conjuntiva tienden a propagarse a los ganglios linfáticos regionales (grupos parotídeo y submandibular).

CICATRIZACIÓN CONJUNTIVAL

Muchos casos de conjuntivitis bacteriana o vírica causan enrojecimiento y picor, pero la mayoría sanan sin secuelas. Sin embargo, las infecciones por *Chlamydia trachomatis* (tracoma) pueden producir una cicatrización conjuntival significativa. También se observa cicatrización conjuntival tras la exposición de la superficie ocular a álcalis cáusticos o como secuela del *penfigoide* ocular cicatrizal (v. capítulo 25). La reducción del número de células caliciformes debido a cicatrización conjuntival da lugar a una disminución de la mucina superficial, que es

esencial para la adherencia del componente acuoso de la lágrima al epitelio corneal. Así, incluso aunque el componente acuoso de la película lagrimal sea adecuado, el paciente afectado sufrirá sequedad ocular, una enfermedad que, si es grave, puede resultar dolorosa y predisponer a la opacificación y ulceración corneal. No obstante, lo más frecuente es que el ojo seco se deba a deficiencia del componente acuoso de la película lagrimal generado por las glándulas lagrimales accesorias situadas en el párpado y el fórnix.

La conjuntiva puede cicatrizar yatrógenamente en respuesta a ciertos fármacos o como consecuencia de la cirugía. En otras partes del cuerpo, la cirugía oncológica requiere la resección de la lesión con un margen de tejido normal para garantizar su erradicación. Sin embargo, la extirpación de una porción extensa de conjuntiva, aunque sea patológica, puede eliminar una gran cantidad de células caliciformes o dañar los conductillos de la glándula lagrimal que la atraviesan. Por eso, la resección de una neoplasia conjuntival o una lesión precancerosa puede dejar al paciente con un ojo seco y doloroso que puede afectar a la visión. Debido a esto, a menudo el cirujano extirpa sólo la parte invasiva de las neoplasias conjuntivales y trata los componentes intraepiteliales con técnicas de conservación de tejidos, como la crioterapia o la quimioterapia tópica en forma de colirios.

PINGÜECULA Y TERIGIÓN

Tanto la pingüecula como el terigión se presentan como elevaciones submucosas de la conjuntiva. Son lesiones de origen actínico que se localizan, por tanto, en las zonas de la conjuntiva expuestas al sol (es decir, en el espacio entre los párpados superior e inferior o hendidura interpalpebral). El terigión se origina habitualmente en la conjuntiva adyacente al limbo. Está formado por el crecimiento submucoso de un *tejido conjuntivo fibrovascular que migra sobre la córnea*, disecando el plano ocupado normalmente por la capa de Bowman. El terigión no cruza el eje pupilar y, además de la posible inducción de un astigmatismo leve, no representa una amenaza para la visión. Aunque la mayoría de los terigiones son totalmente benignos, merece la pena enviar el tejido resecado para examen anatomopatológico, porque, en ocasiones, pueden detectarse precursores de neoplasias de origen actínico, como carcinoma epidermoide y melanoma, en estas lesiones.

La pingüecula, que, como el terigión, surge junto al limbo, es una pequeña elevación submucosa amarillenta. Aunque la *pingüecula no invade la córnea como el terigión*, la presencia de una elevación focal de la conjuntiva junto al limbo puede dar lugar a una distribución irregular de la película lagrimal sobre la córnea adyacente; como consecuencia de la deshidratación focal, puede aparecer en el tejido corneal una depresión en forma de cuenco o *torca*.

NEOPLASIAS

Tanto las neoplasias epidermoides como las melanocíticas y sus precursores tienden a aparecer en el limbo. El carcinoma epidermoide conjuntival puede ir precedido de cambios neoplásicos intraepiteliales análogos a los que se ven en la evolución del carcinoma epidermoide del cuello de útero. En la conjuntiva, el espectro de cambios desde la displasia leve hasta el carcinoma *in situ* se denomina *neoplasia intraepitelial conjuntival*. Los papilomas escamosos

y la neoplasia intraepitelial conjuntival pueden asociarse a la presencia de papilomavirus humano de los tipos 16 y 18.⁶ Aunque el carcinoma epidermoide conjuntival tiende a progresar con lentitud, el *carcinoma mucoepidermoide* de la conjuntiva (que refleja la capacidad de las células madre conjuntivales para diferenciarse a epitelio escamoso y células caliciformes) sigue un curso mucho más agresivo.

Los *nevus conjuntivales* se observan con frecuencia en la práctica clínica, aunque rara vez invaden la córnea o aparecen en el fórnix o sobre la conjuntiva palpebral.⁷ Las lesiones pigmentadas de estas zonas de la conjuntiva muy probablemente representen melanomas o sus precursores. Los nevus compuestos de la conjuntiva contienen de forma típica quistes subepiteliales tapizados por epitelio de superficie (fig. 29-6A-B). En niños mayores o adolescentes, los nevus conjuntivales pueden adquirir un componente inflamatorio rico en linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. El *nevo juvenil inflamado* resultante es totalmente benigno y no se asocia a vitíligo o halo nevo.

Los melanomas *conjuntivales* son neoplasias unilaterales que afectan típicamente a personas poco pigmentadas de mediana edad⁸ (fig. 29-6C-D). La mayoría de los casos de melanoma conjuntival se desarrollan a partir de una fase de crecimiento intraepitelial denominada *melanosis adquirida primaria con atipia*, que es bastante parecida al melanoma *in situ*, aunque no idéntica a la fase de crecimiento radial del melanoma cutáneo. Entre el 50 y el 90% de los individuos con melanosis adquirida primaria con atipia tratados de forma incompleta sufrirán un melanoma conjuntival;

el mejor tratamiento del melanoma conjuntival es su prevención mediante la extirpación de las lesiones precursoras. Estas lesiones tienden a diseminarse primero a los ganglios parotídeos o submandibulares. La mortalidad del melanoma conjuntival es del 25%.

Esclerótica

La esclerótica está compuesta principalmente por colágeno y contiene pocos vasos sanguíneos y fibroblastos; por eso, las heridas e incisiones quirúrgicas tienden a cicatrizar mal. Los depósitos de inmunocomplejos en la esclerótica, como ocurre en la *artritis reumatoide*, pueden producir una *escleritis necrosante*.

La esclerótica puede aparecer «azulada» en diversas enfermedades. Puede adelgazarse tras episodios de escleritis y el color marrón de la coroides normal se verá clínicamente azul debido al efecto Tyndall óptico. La esclerótica también puede perder grosor en ojos con una presión intraocular excepcionalmente elevada; como esta zona de ectasia escleral está recubierta por tejido uveal, la lesión resultante o *estafloma* también tendrá una coloración azulada. Otra causa de esclerótica azulada es la osteogenia imperfecta. Finalmente, también se verá un color azulado de la esclerótica por la presencia de un nevo congénito muy pigmentado en la úvea subyacente, situación conocida como *melanosis ocular congénita*. Cuando se asocia a pigmentación cutánea periocular, este trastorno se denomina *nevo de Ota*.

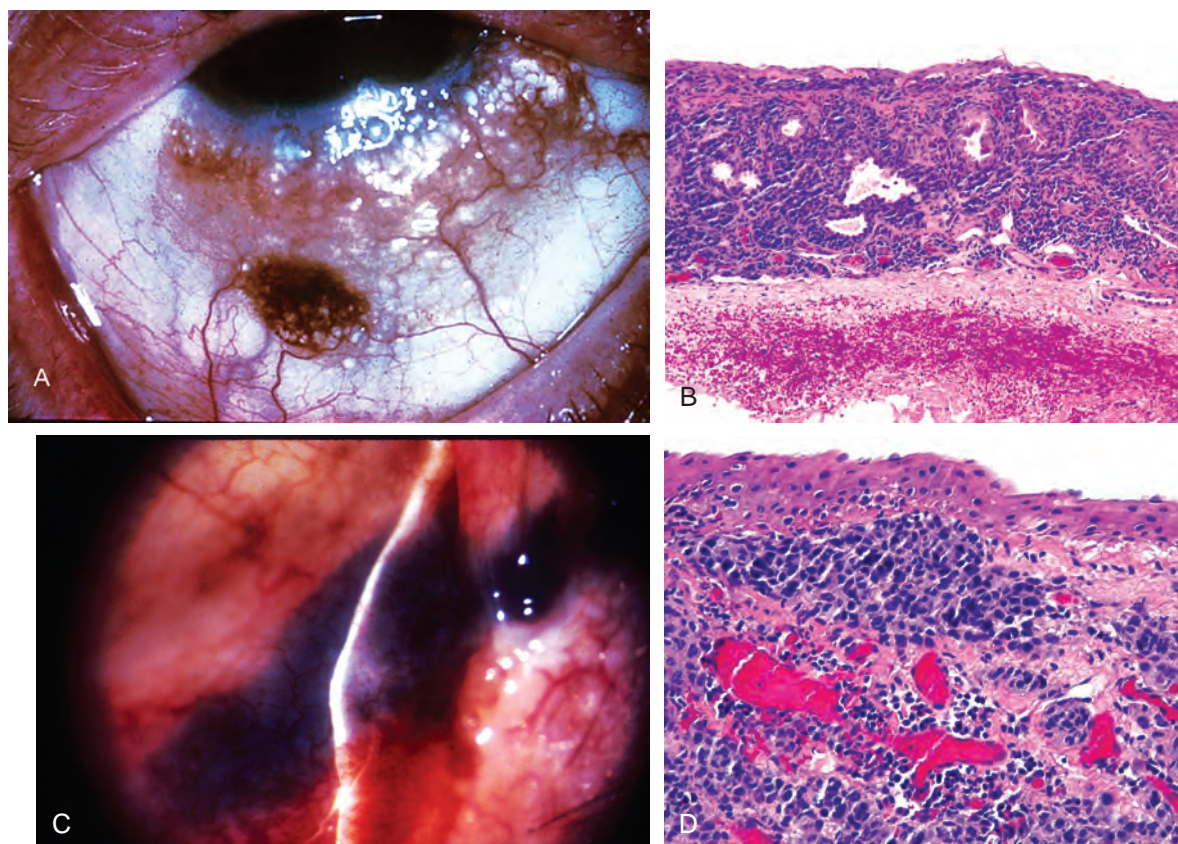


FIGURA 29-6 A, B. Nevo compuesto quístico de la conjuntiva. C, D. Melanoma maligno conjuntival. En C, obsérvese la deflexión del haz de la lámpara de hendidura sobre la superficie de la lesión, que indica su carácter invasivo. (A y B, tomados de Folberg R et al.: Benign conjunctival melanocytic lesions: clinicopathologic features. Ophthalmology 96:436, 1989.)

Córnea

ANATOMÍA FUNCIONAL

La córnea y la película lagrimal que la cubre (no el cristalino) constituyen la principal superficie óptica del ojo (fig. 29-7). De paso, señalaremos que la miopía aparece habitualmente porque el ojo es demasiado largo para su potencia refractiva, mientras que la hipermetropía se debe a que el ojo es demasiado corto. La popularidad de procedimientos como la queratomileusis *in situ* con láser (LASIK) para esculpir la córnea y cambiar sus propiedades refractivas dan fe de la importancia de la forma corneal en la potencia refractiva total del ojo.

Por delante, la córnea está cubierta por un *epitelio* que se apoya en una membrana basal. La *capa de Bowman*, situada justo por debajo de la membrana basal epitelial, es acelular y forma una barrera eficaz frente a la penetración de células malignas desde el epitelio hacia el estroma subyacente.

El *estroma corneal* carece de vasos sanguíneos y linfáticos, característica que no sólo contribuye a la transparencia de la córnea, sino que también explica la alta tasa de éxitos del trasplante corneal. De hecho, es más frecuente el fracaso no inmunológico del injerto (asociado a pérdida de células endoteliales con el consiguiente edema corneal) que el rechazo inmunitario del trasplante. El riesgo de rechazo del injerto aumenta con la vascularización y la inflamación estromal. El alineamiento preciso del colágeno en el estroma corneal también contribuye a su transparencia. Tanto la cicatrización como el edema alteran el ordenamiento espacial del colágeno estromal y dan lugar a la opacificación de la córnea. Puede haber cicatrices de origen traumático o inflamatorio. Normalmente, el estroma corneal se encuentra en un estado de deshidratación relativa, mantenido en gran medida por el bombeo activo de líquido desde el estroma hacia la cámara anterior por parte del endotelio corneal.

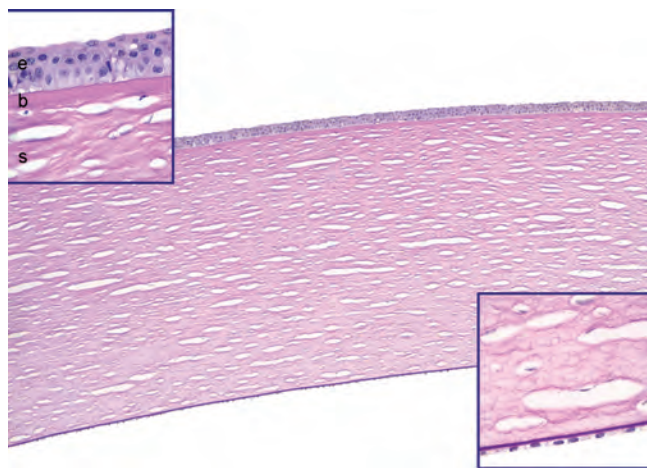


FIGURA 29-7 Microarquitectura normal de la córnea. El tejido corneal se tiñe con ácido peryódico de Schiff (PAS) para resaltar las membranas basales. El recuadro superior izquierdo muestra a mayor aumento las capas anteriores de la córnea: el epitelio (*e*), la capa de Bowman (*b*) y el estroma (*s*). Una muy delgada membrana basal PAS-positiva separa el epitelio de la capa de Bowman. Obsérvese que la capa de Bowman es acelular. El recuadro de abajo a la derecha muestra a mayor aumento la membrana de Descemet PAS-positiva y el endotelio corneal. Los «agujeros» del estroma son espacios entre las laminillas paralelas de colágeno del estroma formados por artefacto.

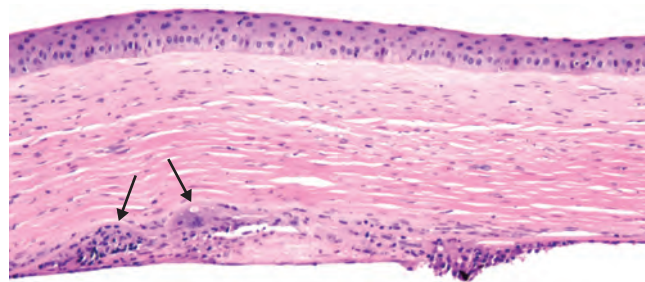


FIGURA 29-8 Queratitis crónica por herpes simple. La córnea está adelgazada y cicatrizada (obsérvese el aumento de núcleos de fibroblastos). La reacción granulomatosa en la membrana de Descemet que se muestra en esta microfotografía (*flechas*) es el rasgo histopatológico típico de la queratitis crónica por herpes simple.

El *endotelio* corneal deriva de la cresta neural y no se relaciona con el endotelio vascular. Reposa sobre su membrana basal, la membrana de Descemet. La disminución de células endoteliales o la disfunción del endotelio pueden provocar edema estromal, que puede complicarse con una separación ampollosa del epitelio (*queratopatía ampollosa*). La *membrana de Descemet* aumenta su grosor con la edad. Es el sitio donde se deposita el cobre del anillo de Kayser-Fleischer en la enfermedad de Wilson (v. capítulo 18).

QUERATITIS Y ÚLCERAS

Diversos patógenos, como bacterias, hongos, virus (sobre todo herpes simple y herpes zóster) y protozoos (*Acanthamoeba*), pueden causar ulceración corneal. En todas las formas de queratitis, la disolución del estroma corneal puede verse acelerada por la activación de colagenasas en el epitelio corneal y los fibroblastos estromales (también llamados queratocitos). Con la lámpara de hendidura se observa exudación y paso de células desde los vasos del iris y el cuerpo ciliar hacia la cámara anterior, pudiendo acumularse en tal cantidad que sean visibles incluso con una linterna (*hipopión*). Aunque la úlcera corneal puede ser infecciosa, el hipopión rara vez contiene microorganismos y es un ejemplo paradigmático de la respuesta vascular a la inflamación aguda. Las formas concretas de queratitis pueden presentar algunos rasgos característicos. Por ejemplo, la queratitis crónica por herpes simple puede asociarse a una reacción granulomatosa que afecta a la membrana de Descemet (fig. 29-8).

DEGENERACIONES Y DISTROFIAS CORNEALES

Los oftalmólogos han dividido tradicionalmente muchos trastornos corneales en degeneraciones y distrofias. Las degeneraciones corneales pueden ser unilaterales y bilaterales, y se caracterizan por no ser familiares. Por el contrario, las distrofias corneales son típicamente bilaterales y hereditarias. Las distrofias corneales pueden afectar a capas concretas de la córnea (p. ej., la *distrofia de Reis-Bückler* afecta a la capa de Bowman y la *distrofia polimorfa posterior* afecta al endotelio), o bien los cambios pueden extenderse por múltiples capas.

Queratopatías en banda

Dos tipos de queratopatía en banda sirven como ejemplos de las degeneraciones corneales. La *queratopatía en banda calcificada* se caracteriza por depósito de calcio en la capa de Bowman. Esta

enfermedad puede ser una complicación de la uveítis crónica, sobre todo en personas con artritis reumatoide juvenil crónica. La *queratopatía en banda actínica* aparece en individuos expuestos de forma crónica a altos niveles de luz ultravioleta. En esta enfermedad se produce una intensa elastosis solar en las capas superficiales del colágeno corneal de la hendidura interpalpebral expuesta al sol, y esto justifica la distribución horizontal de la banda patológica. De forma similar a lo que sucede en la pinguécula, el colágeno corneal dañado por el sol adquiere un color amarillento, hasta el punto de que a este trastorno a veces se le denomina erróneamente «queratopatía en gotas de aceite».

Queratocono

Con una incidencia de 1 caso cada 2.000 personas, el *queratocono* es un trastorno bastante común caracterizado por adelgazamiento progresivo y ectasia de la córnea sin indicios de inflamación ni vascularización. Este adelgazamiento hace que la córnea adopte una forma cónica más que esférica. Este cambio morfológico provoca un astigmatismo irregular difícil de corregir con gafas. Las lentes de contacto rígidas proporcionan una superficie esférica a la córnea y pueden mejorar la refracción de los pacientes con queratocono. Aquellos pacientes en los que no pueda corregirse la visión con gafas ni lentes de contacto son candidatos para un trasplante corneal, que consigue una gran tasa de éxitos en esta enfermedad. Se desconoce la causa del queratocono. A diferencia de muchas degeneraciones, es típicamente bilateral. Existe una asociación entre queratocono, síndrome de Down y síndrome de Marfan, así como con enfermedades atópicas. Se ha postulado que la activación de colagenasas, gelatinasas y metaloproteasas de matriz interviene en la patogenia de esta enfermedad.

Morfología. El adelgazamiento de la córnea con roturas en la capa de Bowman es la alteración histopatológica típica del queratocono (fig. 29-9). En algunos pacientes, la membrana

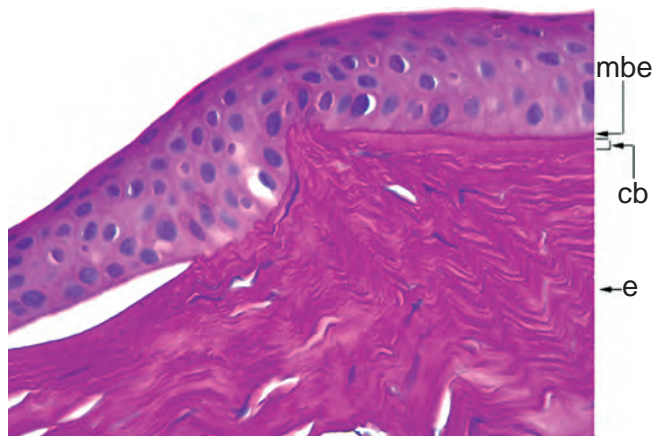


FIGURA 29-9 Queratocono. El corte tisular está teñido con PAS para resaltar la membrana basal epitelial (mbe), que está intacta, y la capa de Bowman (cb), situada entre la membrana basal epitelial y el estroma (e). Siguiendo la capa de Bowman desde el *lado derecho* de la microfotografía hacia el *centro*, existe una discontinuidad, típica del queratocono. La separación epitelial justo a la *izquierda* de la interrupción de la capa de Bowman se debió a un episodio de hidropesía corneal causada por una rotura de la membrana de Descemet (no se muestra).



FIGURA 29-10 Distrofia de Fuchs. Este corte histológico está teñido con PAS para resaltar la membrana de Descemet, que está engrosada. Hay numerosas excrecencias en forma de gotas (*gutata*) que protruyen hacia abajo desde la membrana de Descemet. No se ven los núcleos de las células endoteliales. Había bullas epiteliales, aunque no se ven en la microfotografía, que indicaban edema corneal.

de Descemet puede romperse intempestivamente, haciendo que penetre el humor acuoso de la cámara anterior en el estroma corneal. La entrada repentina de humor acuoso a través de la rotura de la membrana de Descemet, que se llama **hidropesía corneal**, también puede condicionar un empeoramiento súbito de la visión. Un episodio de hidropesía puede originar una cicatrización corneal que afecte a la visión. La hidropesía corneal aguda puede complicar las roturas de la membrana de Descemet que se forman secundariamente a la gran elevación de la presión intraocular del **glaucoma infantil (estrias de Haab)** o en los actualmente raros casos de lesión ocular obstétrica por los fórceps.

Distrofia endotelial de Fuchs

Esta enfermedad, una de las distrofias que afectan al endotelio, es una de las principales indicaciones de trasplante corneal en EE. UU. Las dos principales manifestaciones clínicas de la distrofia endotelial de Fuchs, el *edema estromal* y la *queratopatía ampollosa*, se deben a una pérdida primaria de células endoteliales. En fases iniciales de la enfermedad, las células endoteliales producen depósitos en forma de gota de material de membrana basal anormal (*gotas*), que ultraestructuralmente se parecen al componente fetal de la membrana de Descemet. Las gotas pueden verse clínicamente mediante el examen con lámpara de hendidura. Al progresar la enfermedad, disminuye el número total de células endoteliales y las células residuales son incapaces de mantener la deshidratación del estroma. Como consecuencia, el estroma se edematiza y aumenta de grosor, adoptando un aspecto clínico de vidrio esmerilado que enturbia la visión (fig. 29-10). El edema crónico puede hacer que el estroma termine vascularizándose. El número de células endoteliales pueden disminuir a veces tras una operación de cataratas incluso en pacientes que no presentaban formas incipientes de distrofia de Fuchs, conociéndose este trastorno como *queratopatía ampollosa pseudofáquica*.

Al empeorar el edema estromal, el epitelio sufre un cambio hidrópico, pudiendo desprenderse de la capa de Bowman y aparecer bullas epiteliales que pueden terminar por romperse. Puede haber depósito de tejido conjuntivo fibroso entre el epitelio y la capa de Bowman (*pannus degenerativo*), bien por crecimiento desde el limbo o quizá por metaplasia fibrosa del epitelio corneal.

Distrofias estromales

En estas enfermedades, los *depósitos estromales forman opacidades separadas en la córnea* que pueden terminar afectando a la visión. Los depósitos próximos al epitelio, su membrana basal y la capa de Bowman pueden dar lugar a erosiones epiteliales dolorosas. La cicatrización cerca de la capa de Bowman puede causar irregularidad de la superficie corneal, lo que reduce aún más la visión. La *distrofia corneal macular* se llama así porque en sus fases precoces se forman pequeños depósitos numulares (maculares) de sulfato de queratano en el estroma corneal. Al avanzar esta enfermedad autosómica recesiva, el sulfato de queratano se distribuye de forma difusa por todo el estroma y puede afectar al endotelio.

La identificación de las mutaciones concretas responsables de las diversas distrofias estromales ha permitido una nueva clasificación molecular de estos trastornos.⁹ Un ejemplo sería la forma autosómica dominante de distrofia estromal asociada a mutaciones del gen *TGFBI*, que codifica una proteína de la matriz extracelular llamada *queratoepitelina*. Diversas mutaciones del *TGFBI* afectan al plegamiento de la queratoepitelina y, según la mutación exacta, se produce el depósito de varios tipos de sustancias proteináceas en la córnea. Entre estas se encuentran los depósitos en forma de aguja de amiloide (*distrofia reticular*), los depósitos hialinos con aspecto de migas (*distrofia granular*) y combinaciones de estas opacidades en la misma persona (*distrofia de Avelino*, cuyo nombre corresponde a la localidad de donde procedían las primeras familias con esta enfermedad).

Segmento anterior

ANATOMÍA FUNCIONAL

La cámara anterior está limitada anteriormente por la córnea, lateralmente por la malla trabecular y posteriormente por el iris (fig. 29-11). El humor acuoso, formado por la *parte plegada* del cuerpo ciliar, entra en la cámara posterior, baña el cristalino y circula a través de la pupila para acceder a la cámara anterior.

El cristalino es un sistema epitelial cerrado; la membrana basal del epitelio del cristalino (o cápsula) envuelve totalmente al cristalino. Por eso, el epitelio del cristalino no se exfolia como la epidermis o el epitelio de una mucosa, sino que con las fibras que se derivan de él se acumula dentro de la cápsula del cristalino, «*intrafoliándose*». En consecuencia, con el envejecimiento, aumenta el tamaño del cristalino. No se han descrito neoplasias del cristalino.

CATARATA

Con el término *catarata* se designa cualquier opacidad del cristalino, sea congénita o adquirida. Las cataratas pueden asociarse a enfer-

medades sistémicas (como galactosemia, diabetes, enfermedad de Wilson o dermatitis atópica), fármacos (sobre todo corticoesteroides), radiación, traumatismos y muchos trastornos intraoculares. La catarata senil se produce habitualmente por la opacificación del núcleo del cristalino (*esclerosis nuclear*). La acumulación de pigmento urocromo puede hacer que el núcleo se vuelva marrón, distorsionando la percepción del color azul por el paciente (el predominio de tonos amarillos en las últimas obras de Rembrandt podría haberse debido a unas cataratas por esclerosis nuclear). Otros cambios físicos del cristalino pueden producir opacidades. Por ejemplo, la corteza puede licuarse. La migración del epitelio posterior al ecuador del cristalino puede dar lugar a una *catarata subcapsular posterior* secundaria a agrandamiento de un epitelio cristalino en posición anormal. La técnica más empleada para la extracción de la catarata consiste en eliminar el contenido del cristalino, dejando intacta la cápsula (extracción extracapsular de catarata). Puede implantarse en el ojo una lente intraocular protésica. Las células epiteliales residuales del cristalino pueden migrar sobre la cápsula, causando opacificación de esta y reducción de la visión tras la cirugía.

Pueden aparecer reacciones inflamatorias frente a las sustancias del cristalino por exposición de la corteza intacta tras la rotura de la cápsula secundaria a un traumatismo o una intervención de catarata. Se ha propuesto que se forman complejos antígeno-anticuerpo con material cortical del cristalino, sobre todo en presencia de *Propionibacterium acnes* (que actúa como coadyuvante), originando una *uveítis facogénica*.

A veces puede licuarse totalmente la corteza del cristalino, dando lugar a una *catarata morgagniana* o hipermadura. Las proteínas de alto peso molecular de la corteza licuada pueden escapar a través de la cápsula del cristalino (*facólisis*). Estas proteínas facolíticas, bien de forma libre o en el interior de los macrófagos, pueden taponar la malla trabecular y favorecer la elevación de la presión intraocular y la lesión del nervio óptico; el glaucoma facolítico es un ejemplo de glaucoma de ángulo abierto secundario.

SEGMENTO ANTERIOR Y GLAUCOMA

El término *glaucoma* designa un conjunto de enfermedades caracterizadas por cambios característicos del campo visual con excavación de la papila óptica. La mayoría de los glaucomas se asocian a hipertensión ocular, aunque algunos individuos con presión intraocular normal pueden sufrir los cambios típicos en el campo visual y el nervio óptico (*glaucoma normotensional* o *de baja tensión*). La relación entre presión intraocular y lesión del nervio óptico se comenta más adelante, en el epígrafe «Nervio óptico».

Para comprender la *fisiopatología del glaucoma* conviene repasar la formación y el drenaje del humor acuoso. Como se muestra en la figura 29-11, el humor acuoso se produce en el cuerpo ciliar y pasa desde la cámara posterior a través de la pupila hacia la cámara anterior. Aunque existen múltiples vías de salida de líquido de la cámara anterior, la mayoría del humor acuoso se drena a través de la malla trabecular, situada en el ángulo formado por la intersección entre la periferia corneal y la superficie anterior del iris. Según esto, el glaucoma puede clasificarse en dos categorías principales. En el *glaucoma de ángulo abierto*, el humor acuoso puede acceder totalmente a la malla trabecular y la elevación de la presión intraocular se debe al incremento de la resistencia al drenaje del humor acuoso en el ángulo abierto. En el *glaucoma por cierre angular*, la zona periférica del

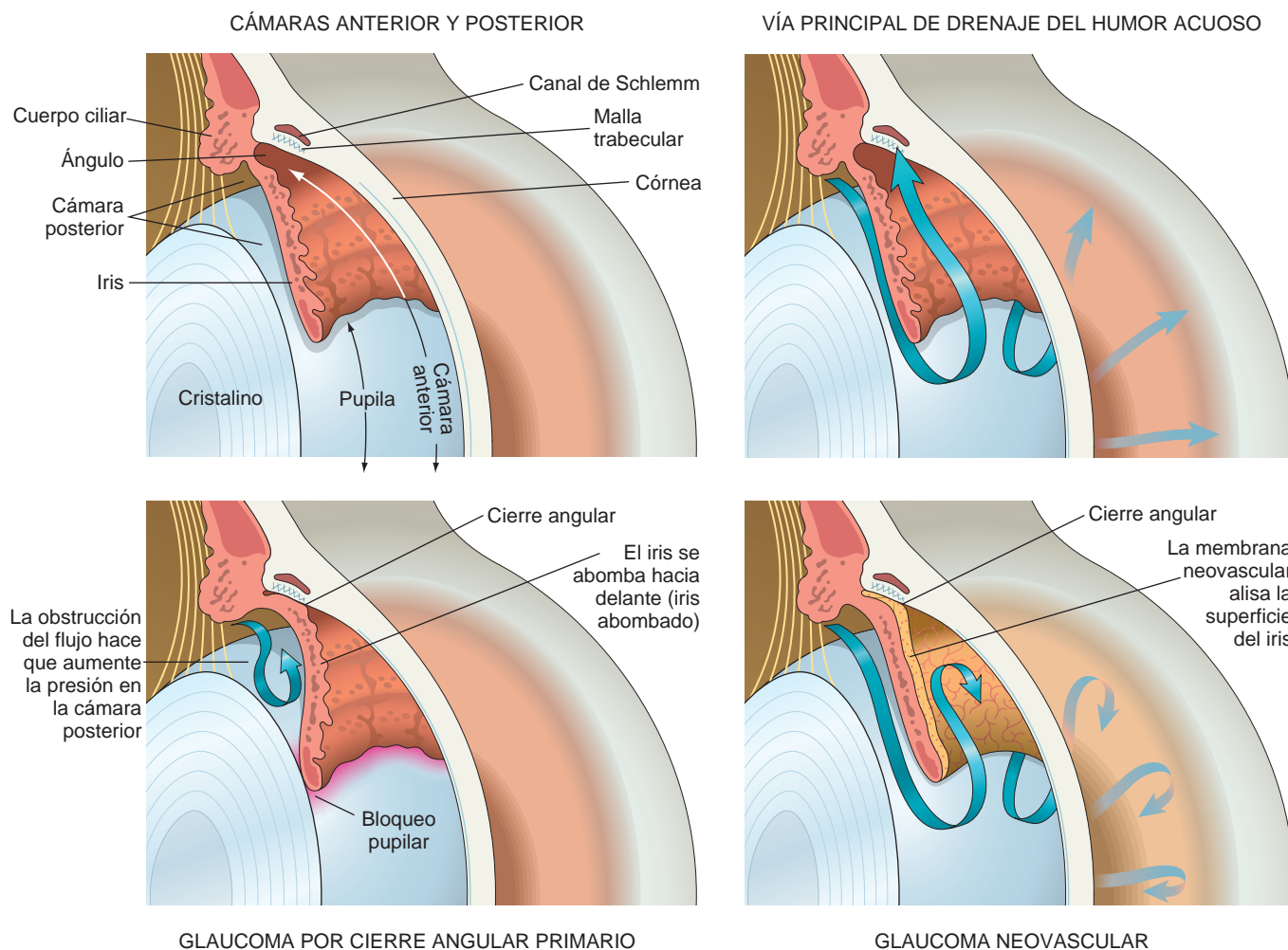


FIGURA 29-11 Arriba a la izquierda. Ojo normal. Obsérvese que la superficie del iris presenta una textura normal con criptas y pliegues. Arriba a la derecha. Flujo normal del humor acuoso. El humor acuoso, producido en la cámara posterior, fluye a través de la pupila hacia la cámara anterior. La principal vía de salida del humor acuoso es a través de la malla trabecular, hacia el canal de Schlemm. Otras vías de drenaje secundarias (uveoescleral e iridiana, no representadas) contribuyen en menor medida al drenaje del humor acuoso. Abajo a la izquierda. Glaucoma por cierre angular primario. En ojos anatómicamente predispuestos, la aposición transitoria del iris sobre el cristalino en el borde pupilar bloquea el paso de humor acuoso desde la cámara posterior a la anterior. La presión aumenta en la cámara posterior, abombando el iris hacia delante (iris abombado) y ocluyendo la malla trabecular. Abajo a la derecha. Glaucoma neovascular. La membrana neovascular alisa la superficie del iris, suavizando los pliegues y criptas. Los miofibroblastos de la membrana neovascular hacen que esta se contraiga y cubra la malla trabecular (sinequias anteriores periféricas). Se bloquea el drenaje del humor acuoso, por lo que se eleva la presión intraocular.

iris se adhiere a la malla trabecular e impide físicamente la salida del humor acuoso del ojo. Tanto el glaucoma de ángulo abierto como el de ángulo cerrado pueden dividirse, a su vez, en *primarios* y *secundarios*.

En el *glaucoma primario de ángulo abierto*, la forma más común de glaucoma, el ángulo está abierto y se observan pocos cambios ultraestructuralmente. Se han identificado mutaciones del gen *MYOC* en un subgrupo de individuos con glaucoma primario de ángulo abierto juvenil y adulto. No se conoce bien función de la proteína codificada por este gen, la miocilina. El *MYOC* está presente en la malla trabecular, otros tejidos del segmento anterior y el nervio óptico. La patogenia del glaucoma primario de ángulo abierto podría estar relacionada con varios genes, aunque hasta ahora sólo se han identificado en un pequeño porcentaje de individuos con esta enfermedad.¹⁰ No se conoce bien el papel de estos genes en la patogenia del glaucoma.

El *glaucoma secundario de ángulo abierto* puede deberse a múltiples causas. Las partículas procedentes de proteínas facolíticas de alto peso molecular, los eritrocitos degenerados en casos traumáticos (*glaucoma por células fantasma*), los gránulos de pigmento epitelial del iris (*glaucoma pigmentario*), fragmentos de fibras de oxitalano (*glaucoma pseudoexfoliativo*) y los tumores necróticos (*glaucoma melanomático*) pueden taponar la malla trabecular en presencia de un ángulo abierto. El aumento de la presión en la superficie del ojo (presión venosa episcleral) en presencia de un ángulo abierto también puede dar lugar a un glaucoma secundario de ángulo abierto. Este tipo de glaucoma se asocia a malformaciones vasculares del ojo, como las del *síndrome de Sturge-Weber* o las debidas a arterIALIZACIÓN de las venas episclerales por una fístula carotidocavernosa espontánea o traumática.

El *glaucoma por cierre angular primario* aparece típicamente en ojos con cámara anterior poco profunda, como ocurre a menudo en

pacientes hipermetrópes. La aposición transitoria del borde pupilar del iris sobre la superficie anterior del cristalino puede provocar una obstrucción del flujo de humor acuoso a través de la abertura pupilar (*bloqueo pupilar*). La producción continuada de humor acuoso por el cuerpo ciliar eleva entonces la presión en la cámara posterior y puede abombar hacia delante el iris periférico (*iris bombé*), pegándolo a la malla trabecular. Estos cambios anatómicos inducen una acusada elevación de la presión intraocular (v. fig. 29-11). Como el cristalino es avascular y su epitelio recibe su nutrición del humor acuoso, la elevación mantenida de la presión intraocular en el glaucoma por cierre angular primario puede dañar al epitelio del cristalino, dando lugar a diminutas opacidades subcapsulares anteriores visibles con la lámpara de hendidura (*copos del glaucoma*). Aunque los individuos afectados pueden tener una dotación totalmente normal de células endoteliales corneales, el aumento persistente de la presión intraocular puede producir edema corneal y queratopatía ampollosa.

Existen muchas causas de *glaucoma por cierre angular secundario*. La contracción de diversos tipos de membranas patológicas que se forman sobre la superficie del iris puede arrastrar el iris sobre la malla trabecular y ocluir el drenaje de humor acuoso. Por ejemplo, la isquemia retiniana crónica se asocia con un aumento del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) y otros factores angiogénicos. Se cree que la aparición de VEGF en el humor acuoso induce la formación de finas membranas fibrovasculares clínicamente transparentes sobre la superficie del iris. La contracción de los elementos miofibroblásticos de estas membranas hace que el iris ocluya la malla trabecular, dando lugar a un *glaucoma neovascular* (v. fig. 29-11). Los tumores necróticos, sobre todo retinoblastomas, pueden inducir también una neovascularización del iris y glaucoma. El glaucoma por cierre angular secundario puede deberse, además, a otros mecanismos; por ejemplo, los tumores del cuerpo ciliar pueden comprimir mecánicamente el iris sobre la malla trabecular, cerrando la principal vía de drenaje del humor acuoso.

ENDOFTALMITIS Y PANOFTALMÍA

En la inflamación intraocular, la exudación desde los vasos del cuerpo ciliar y el iris permite el paso de células y proteínas a la cámara anterior. Estos cambios pueden verse con la lámpara de hendidura; a veces, las células inflamatorias se adhieren al endotelio corneal, formando *precipitados queráticos* visibles clínicamente. La

forma y tamaño de estos precipitados pueden servir de pista sobre la causa de la inflamación. Por ejemplo, los agregados de macrófagos sobre el endotelio en la sarcoidosis producen los típicos precipitados queráticos en «grasa de carnero».

Al igual que los exudados pleurales de la bronconeumonía pueden causar adherencias entre las pleuras parietal y visceral, la presencia de exudación en la cámara anterior favorece la formación de adherencias entre el iris y la malla trabecular o córnea (*sinequias anteriores*) o entre el iris y la superficie anterior del cristalino (*sinequias posteriores*). Las sinequias anteriores pueden originar aumento de la presión intraocular y la consiguiente lesión del nervio óptico. El contacto prolongado entre el iris y la superficie anterior del cristalino puede privar al epitelio del cristalino del contacto con el humor acuoso e inducir su metaplasia fibrosa, apareciendo una *catarata subcapsular anterior* (fig. 29-12). La inducción farmacológica de dilatación pupilar y cicloplejía en pacientes con inflamación intraocular intenta evitar la formación de sinequias y sus secuelas.

Aunque la inflamación limitada al segmento anterior es técnicamente una inflamación intraocular, no se emplea el término *endoftalmitis* si no hay inflamación en el vítreo. La retina tapiza la cavidad vítrea y soporta mal la inflamación supurativa del vítreo (endoftalmitis), pudiendo sufrir una lesión irreparable tras sólo unas horas de exposición a una inflamación aguda. La endoftalmitis puede clasificarse como *exógena* (procedente del exterior, que penetra en el ojo a través de una herida) o *endógena* (que accede al ojo por vía hematogena). El término *panoftalmía* se aplica a una inflamación interna del ojo que afecta a la retina, coroides y esclerótica, y se extiende a la órbita (fig. 29-13).

Úvea

La úvea está formada por el iris, la coroides y el cuerpo ciliar. La coroides es uno de los tejidos más vascularizados del organismo. Al igual que la retina, la úvea carece de vasos linfáticos.

UVEÍTIS

El término *uveítis* puede aplicarse a cualquier tipo de inflamación de uno o más de los tejidos que componen la úvea. Así, la iritis, que se produce tras una contusión ocular o que se asocia a una

FIGURA 29-12 Secuelas de la inflamación del segmento anterior. Este ojo fue extraído por las complicaciones de una inflamación corneal crónica (no se aprecia con este aumento). El exudado (e) presente en la cámara anterior se visualizaba con la lámpara de hendidura como una «turbidez» óptica. El iris se adhiere focalmente a la córnea, obstruyendo la malla trabecular (sinequias anteriores, *flecha*) y al cristalino (sinequias posteriores, *puntas de flecha*). Se ha formado una catarata subcapsular anterior (csa). Los pliegues radiales del cristalino son artefactos.



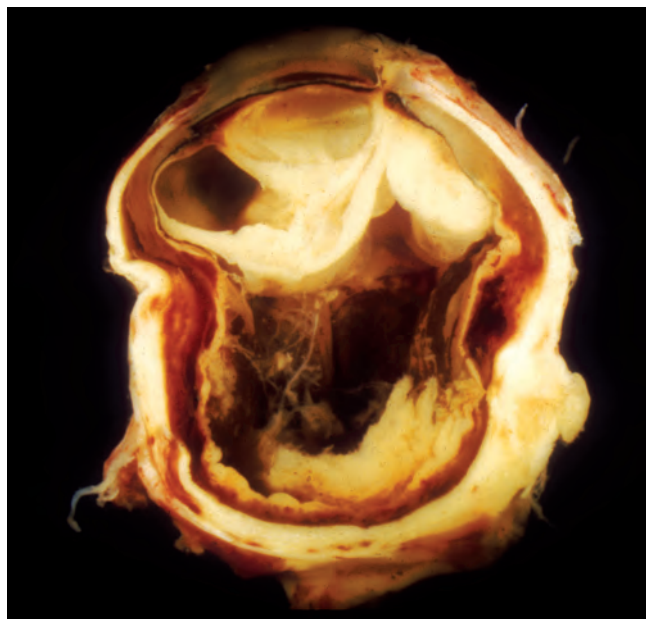


FIGURA 29-13 Panoftalmía exógena. Este ojo fue enucleado después de un traumatismo perforante con cuerpo extraño. Obsérvese la inflamación supurativa detrás del cristalino que se extiende por la parte derecha del cristalino hasta la córnea, en el sitio de la herida. La parte central del vítreo se eliminó quirúrgicamente (mediante vitrectomía). Obsérvense las adherencias a la superficie del ojo en la posición de las 8 h que indican que la inflamación intraocular se propagó a través de la esclerótica hacia la órbita: panoftalmía. (Tomado de Folberg R: *The eye*. In Spencer WH (ed): *Ophthalmic Pathology—An Atlas and Textbook*, 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1985.)

úlceras corneales, es técnicamente una forma de uveítis. Sin embargo, en la práctica clínica, el término *uveítis* se reserva a diversos grupos de enfermedades crónicas que pueden formar parte de un proceso sistémico o localizarse en el ojo. La inflamación uveal puede manifestarse principalmente en el segmento anterior (p. ej., en la *artritis reumatoide juvenil*) o bien afectar a los segmentos anterior o posterior. Las complicaciones de la inflamación crónica del segmento anterior se comentaron anteriormente; a continuación nos centraremos en los efectos de la inflamación uveal sobre el segmento posterior del ojo. Como describiremos brevemente, la uveítis se acompaña a menudo de patología retiniana. La uveítis puede deberse a agentes infecciosos (como *Pneumocystis carinii*), ser idiopática (p. ej., sarcoidosis) o tener un origen autoinmunitario (oftalmía simpática). A continuación se describen algunos ejemplos.

La uveítis granulomatosa es una complicación frecuente de la sarcoidosis (v. capítulo 15). En el segmento anterior da lugar a exudación que cursa con los precipitados queráticos en «grasa de carnero» descritos anteriormente. En el segmento posterior, la sarcoidosis puede afectar a la coroides y retina. Así, pueden verse granulomas coroides. La patología retiniana se caracteriza por inflamación perivascular, responsable del conocido signo oftalmoscópico de «gotas de cera». Puede hacerse una biopsia conjuntival para diagnosticar la inflamación granulomatosa y confirmar el diagnóstico de sarcoidosis ocular.

Muchos procesos infecciosos pueden afectar a la coroides o a la retina. La inflamación de una de estas estructuras suele asociarse a inflamación de la otra. La *toxoplasmosis* retiniana normalmente va acompañada de uveítis e incluso escleritis. Los

individuos con sida pueden sufrir retinitis por citomegalovirus e infecciones uveales, como coroiditis por *Pneumocystis* o micobacterias.¹¹⁻¹³

La *oftalmía simpática* es un ejemplo de uveítis no infecciosa limitada al ojo. Esta enfermedad se caracteriza por inflamación granulomatosa bilateral que afecta típicamente a todas las partes de la úvea, es decir, una panuveítis. La oftalmía simpática, que dejó ciego al joven Louis Braille, es una complicación de heridas oculares penetrantes. En el ojo traumatizado, los antígenos retinianos aislados del sistema inmunológico pueden acceder a los vasos linfáticos de la conjuntiva y desencadenar una reacción de hipersensibilidad retardada que afecta no sólo al ojo lesionado, sino también al ojo contralateral sano.¹⁴ Esta enfermedad puede aparecer entre 2 semanas y muchos años después del traumatismo. La enucleación de un ojo ciego (que puede ser el ojo simpatizado en vez del que sufrió la lesión original) permite identificar alteraciones típicas. La oftalmía simpática se trata con inmunosupresores sistémicos. Se caracteriza por inflamación difusa de la úvea (coroides, cuerpo ciliar e iris). Es típica la ausencia de células plasmáticas, aunque sí pueden identificarse eosinófilos en el infiltrado (fig. 29-14).

NEOPLASIAS

Los tumores malignos intraoculares más frecuentes en adultos son las metástasis uveales, normalmente localizadas en la coroides. La aparición de metástasis en el ojo se asocia a una supervivencia muy breve, por lo que el tratamiento, normalmente mediante radioterapia, sólo es paliativo.

Nevos y melanomas uveales

El melanoma uveal es el cáncer intraocular primario más común en adultos. Aunque antiguamente se creía que era infrecuente (7 casos por millón al año), la incidencia de este tumor aumenta con la edad, y hacia la séptima década supera los 20 casos por millón al año. A diferencia del melanoma cutáneo, la frecuencia

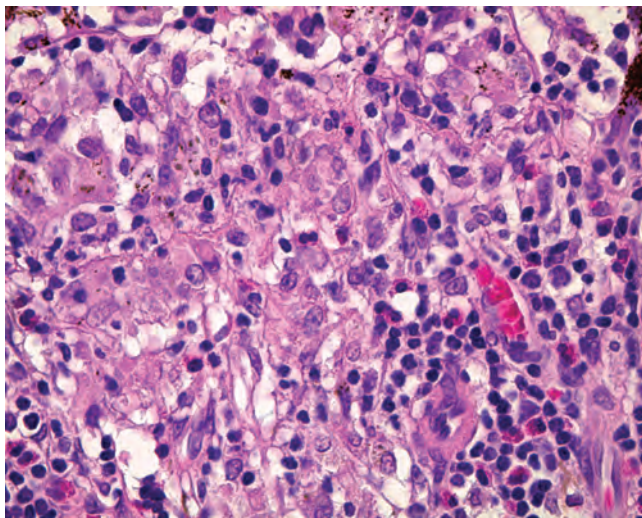


FIGURA 29-14 Oftalmía simpática. La inflamación granulomatosa que se muestra estaba presente por toda la úvea. Los granulomas uveales pueden contener melanina e ir acompañados de eosinófilos.

del melanoma uveal se ha mantenido estable durante muchos años.¹⁵ Aunque se ha relacionado con una exposición excesiva a radiación ultravioleta en la infancia, la asociación entre luz ultravioleta y melanoma uveal no está tan clara como para el melanoma cutáneo. Por tanto, la etiología del melanoma uveal sigue siendo una cuestión desconocida. Los nevos uveales, sobre todo coroideos, son bastante frecuentes, y afectan aproximadamente al 10% de la población blanca, aunque su progresión a melanoma es excepcional.

No existen linfáticos dentro del ojo, por lo que los melanomas uveales, casi sin excepción, se diseminan exclusivamente por vía hematológica (la única excepción serían los casos raros de melanomas que atraviesan la esclerótica e invaden la conjuntiva, accediendo así a los linfáticos conjuntivales). La mayoría de los melanomas uveales se diseminan inicialmente al hígado, por lo que representan un magnífico ejemplo de metástasis específica de órgano. Aunque la tasa de supervivencia a los 5 años es de aproximadamente el 80%, la tasa acumulada de mortalidad alcanza el 40% a los 10 años, aumentando posteriormente un 1% cada año.¹⁷ Se han descrito casos de metástasis que aparecen muchos años después del tratamiento, por lo que el melanoma uveal constituye un candidato idóneo para la investigación de la latencia tumoral.

Morfología. Histológicamente, los melanomas uveales pueden contener dos tipos de células, fusiformes y epitelioideas, en diversas proporciones (fig. 29-15). Las primeras tienen forma de huso y poca atipia, mientras que las epitelioideas son esféricas y presentan mayor atipia citológica. Los melanomas situados exclusivamente en el iris tienden a seguir un curso relativamente lento, mientras que los melanomas del cuerpo ciliar y la coroides son más agresivos. El pronóstico de los melanomas coroideos y del cuerpo ciliar depende de: 1) el tamaño (a diferencia del melanoma cutáneo, la extensión lateral del tumor es peor factor pronóstico que su profundidad); 2) el tipo celular (los tumores que contienen células epitelioideas tienen peor pronóstico que los que sólo presentan células fusiformes), y 3) el índice de proliferación. A diferencia de los melanomas cutáneos, la presencia de gran cantidad de linfocitos infiltrando el tumor se asocia a un mal comportamiento.¹⁸ La extensión extraocular es un factor de mal pronóstico. Otros factores pronósticos adversos son la monosomía 3 y la trisomía 8, así como la presencia de patrones circulares ricos en lamina rodeando paquetes de células tumorales.¹⁹ Estos «espacios» (que no son vasos sanguíneos) se conectan a los vasos sanguíneos y actúan como conductos extravasculares que transportan plasma y posiblemente sangre.²⁰ Los estudios *in vitro* y el examen de tejidos humanos sugieren que estos patrones son formados por células tumorales agresivas en un proceso denominado mimetismo vasculogénico.^{21,22}

Los melanomas uveales pueden afectar a la visión, produciendo alteraciones que van desde el desprendimiento de retina hasta el glaucoma. Parece que no hay diferencia en la supervivencia de los tumores tratados mediante enucleación o con radioterapia. Debe señalarse que en los pacientes tratados con radiación u otras

modalidades terapéuticas para preservar la visión, el diagnóstico es sólo clínico, sin obtención de tejido para examen anatomopatológico. Actualmente no existe ningún tratamiento eficaz para el melanoma uveal metastásico.

Retina y vítreo

ANATOMÍA FUNCIONAL

La retina neurosensorial, al igual que el nervio óptico, deriva embriológicamente del diencefalo. La retina responde, por tanto, a las lesiones mediante gliosis. Como pasa en el encéfalo, no hay linfáticos. La arquitectura de la retina explica el aspecto oftalmoscópico de diversas lesiones oculares. Las hemorragias en la capa de fibras nerviosas de la retina se orientan horizontalmente y se ven como rayas o «llamas»; las capas retinianas externas se orientan perpendicularmente a la superficie retiniana, por lo que las hemorragias en dichas capas externas adoptan el aspecto de puntos (corte trasversal de un cilindro). Los exudados tienden a acumularse en la capa plexiforme externa de la retina, sobre todo en la mácula (fig. 29-16).

El epitelio pigmentario retiniano (EPR), al igual que la retina, deriva embriológicamente de la vesícula óptica primaria, una evaginación del encéfalo. La separación entre la retina neurosensorial y el EPR da lugar a un *desprendimiento de retina*. El EPR tiene un importante papel fisiológico en el mantenimiento de los segmentos externos de los fotorreceptores. Los trastornos en la interfase EPR-fotorreceptores son un factor importante en ciertas degeneraciones retinianas hereditarias, como la *retinitis pigmentosa*.

El humor vítreo adulto es avascular. La regresión incompleta de la vasculatura fetal que discurre a través del vítreo puede dar lugar a una masa retrolental patológica (*vítreo primario hiperplásico persistente*). El vítreo puede opacificarse por hemorragias traumáticas o secundarias a neovascularización retiniana. Con la edad, el vítreo se puede licuar y colapsar, creando la sensación visual de «moscas volantes». Además, con el envejecimiento, la superficie posterior del vítreo o hialoides posterior puede separarse de la retina neurosensorial (*desprendimiento vítreo posterior*). La relación entre la hialoides posterior y la retina neurosensorial desempeña un papel importante en la patogenia de la neovascularización retiniana y algunas formas de desprendimiento de retina.

DESPRENDIMIENTO DE RETINA

El desprendimiento de retina (separación entre la retina neurosensorial y el EPR) se clasifica a grandes rasgos según si se debe o no a la presencia de una rotura en la retina. *El desprendimiento de retina regmatógeno se asocia a un defecto de todo el espesor de la retina*. Pueden formarse desgarramientos retinianos después del colapso vítreo, cuando la hialoides posterior ejerce tracción sobre puntos de adherencia anormalmente fuerte a la membrana limitante interna de la retina. El gel vítreo licuado puede filtrarse a través del desgarramiento y acceder al espacio potencial entre la retina neurosensorial y el EPR (fig. 29-17). La reaplicación de la retina sobre el EPR suele requerir la eliminación de la tracción vítreo mediante una intervención quirúrgica para indentar la esclerótica. Esto puede lograrse colocando bandas de silicona sobre la superficie del ojo (explantos esclerales) y posiblemente mediante la eliminación del vítreo (vitrectomía). El desprendimiento de retina regmatógeno puede complicarse con una

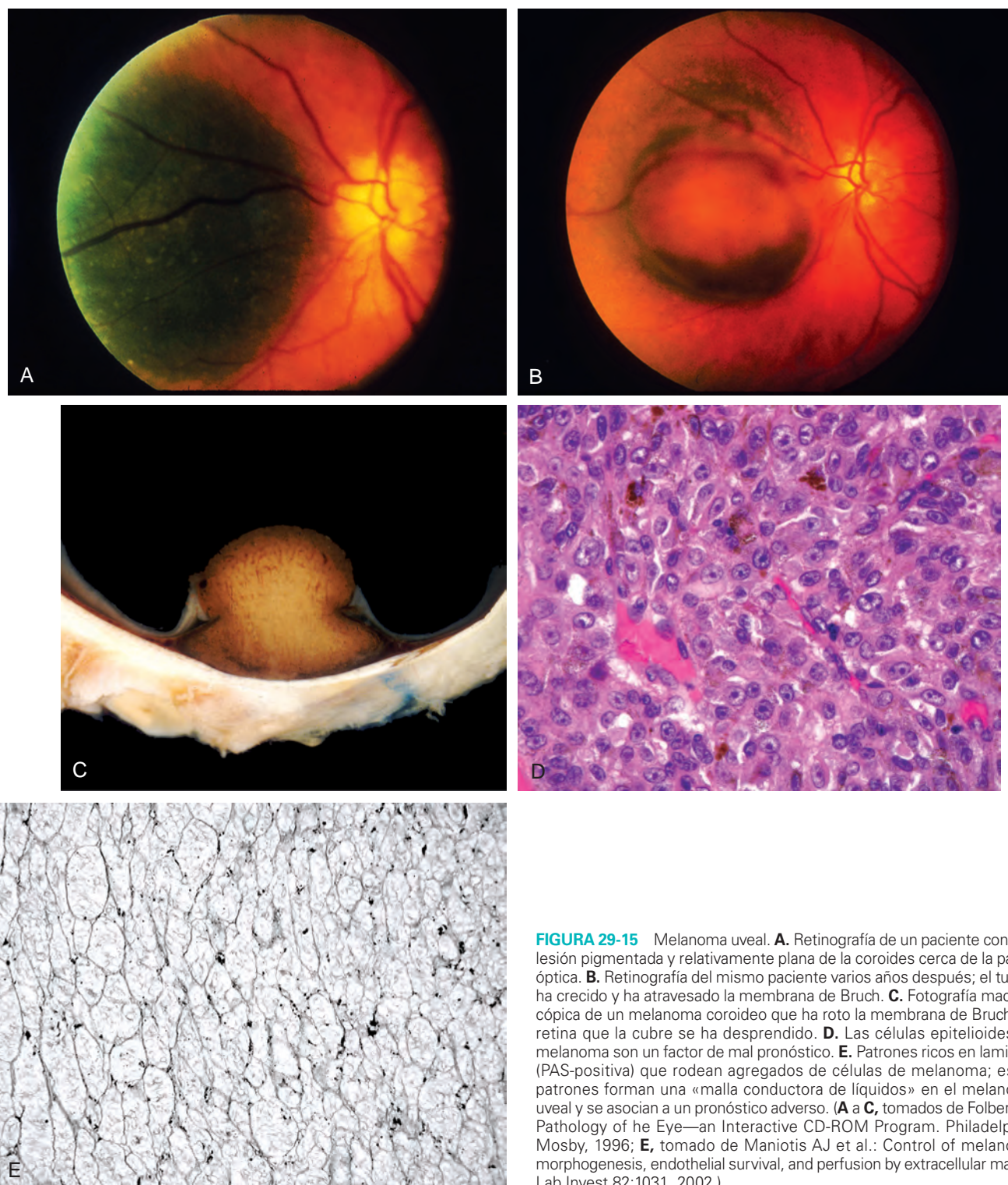


FIGURA 29-15 Melanoma uveal. **A.** Retinografía de un paciente con una lesión pigmentada y relativamente plana de la coroides cerca de la papila óptica. **B.** Retinografía del mismo paciente varios años después; el tumor ha crecido y ha atravesado la membrana de Bruch. **C.** Fotografía macroscópica de un melanoma corioideo que ha roto la membrana de Bruch. La retina que la cubre se ha desprendido. **D.** Las células epitelioides de melanoma son un factor de mal pronóstico. **E.** Patrones ricos en laminina (PAS-positiva) que rodean agregados de células de melanoma; estos patrones forman una «malla conductora de líquidos» en el melanoma uveal y se asocian a un pronóstico adverso. (**A a C**, tomados de Folberg R: Pathology of the Eye—an Interactive CD-ROM Program. Philadelphia, Mosby, 1996; **E**, tomado de Maniotis AJ et al.: Control of melanoma morphogenesis, endothelial survival, and perfusion by extracellular matrix. Lab Invest 82:1031, 2002.)

vitreorretinopatía proliferativa, o formación de membranas epirretinianas o subretinianas a partir de las células gliales retinianas (células de Müller) o células del EPR.

El *desprendimiento de retina no regmatógeno* (*desprendimiento de retina sin rotura retiniana*) puede complicar diversas vasculopatías

retinianas asociadas a exudación significativa y en cualquier enfermedad en que se altere el EPR y pueda acumularse bajo la retina líquido procedente de la circulación corioidea. Los desprendimientos de retina asociados a tumores corioideos e hipertensión maligna serían ejemplos de desprendimiento de retina no regmatógeno.

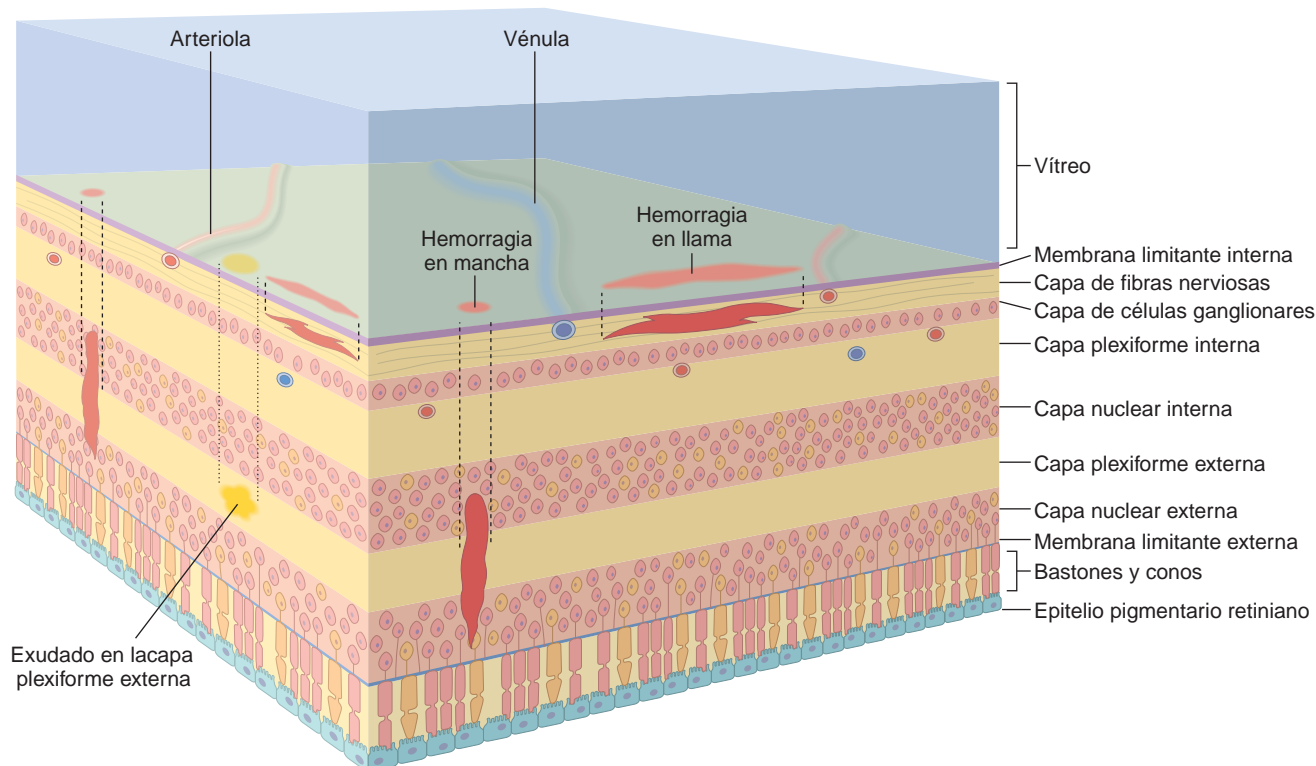


FIGURA 29-16 Correlaciones clínico-patológicas de las hemorragias y exudados retinianos. La localización de la hemorragia dentro de la retina determina su aspecto oftalmoscópico. La capa de fibras nerviosas retinianas se orienta paralela a la membrana limitante interna, por lo que las hemorragias de esta capa tienen forma de llama oftalmoscópicamente. Las capas más profundas de la retina se orientan perpendiculares a la membrana limitante interna, por lo que las hemorragias de esta localización se ven como cortes transversales de un cilindro o hemorragias «en mancha». Los exudados procedentes de vasos retinianos hiperpermeables se acumulan en la capa plexiforme externa.

VASCULOPATÍAS RETINIANAS

Hipertensión

Normalmente, las finas paredes de las arteriolas retinianas permiten una visualización directa de la circulación sanguínea con el oftalmoscopio. En la arterioloesclerosis retiniana, el engrosamiento de la pared arteriolar cambia la percepción oftalmoscópica de la sangre circulante: los vasos pueden parecer estrechados y el color de la columna sanguínea puede cambiar desde un tono rojo brillante a otro cobrizo o plateado según el grado de engrosamiento de la pared vascular (fig. 29-18A). Las arteriolas y vénulas retinianas comparten la misma vaina adventicia. Por eso, en la arterioloesclerosis retiniana avanzada, la arteriola puede comprimir la vénula en el punto de cruce de ambos vasos (fig. 29-18B). La estasis venosa distal al cruce arteriovenoso puede precipitar oclusiones de las ramas venosas retinianas.

En la hipertensión maligna pueden dañarse los vasos de la retina y la coroides. La lesión de los vasos coroides puede producir infartos coroides focales, que se ven clínicamente como *manchas de Elschnig*. La lesión de la coriocapilar o capa interna de los vasos coroides puede, a su vez, dañar el EPR que la cubre y permitir que se acumule exudado en el espacio potencial entre la retina neurosensorial y el EPR, produciendo así un desprendimiento de retina. La exudación de las arteriolas retinianas lesionadas se acumula habitualmente en la capa plexiforme externa de la retina (v. fig. 29-18A). El hallazgo oftalmos-

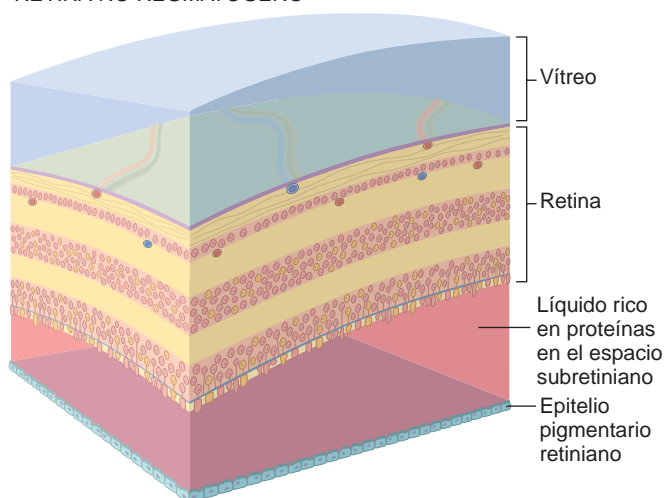
cópico de una estrella macular (disposición radial de exudados en la mácula en la hipertensión maligna) se debe a la acumulación de exudados en la capa plexiforme externa de la mácula, que se orienta oblicuamente en vez de perpendicular a la superficie retiniana.

La oclusión de arteriolas retinianas puede producir infartos de la capa de fibras nerviosas de la retina (formada por los axones de la capa de células ganglionares retinianas). El transporte axoplásmico en la capa de fibras nerviosas se interrumpe en el punto de lesión axonal, y la acumulación de mitocondrias en los extremos edematosos de los axones dañados crea la ilusión histológica de células (*cuerpos citoides*). Existen colecciones de cuerpos citoides en los infartos de la capa de fibras nerviosas, que se ven oftalmoscópicamente como «focos blancos algodinosos» (fig. 29-19). Aunque los infartos de la capa de fibras nerviosas se describen aquí en el contexto de la hipertensión, pueden encontrarse en diversas vasculopatías retinianas oclusivas, como la que se observa en individuos con sida y que es similar a la vasculopatía encefálica típica de esta enfermedad.

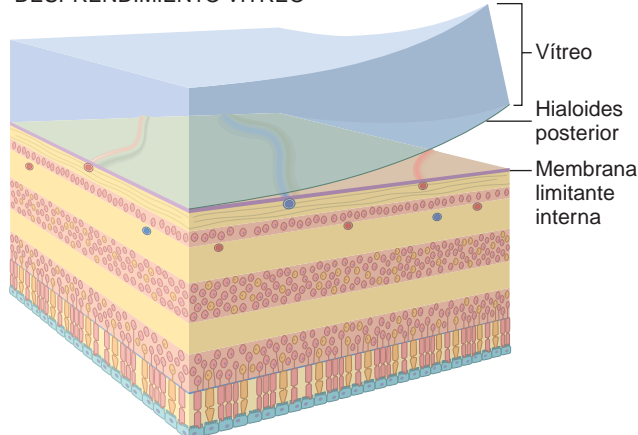
Diabetes

El ojo puede afectarse profundamente por la diabetes. Ya se han mencionado los efectos de la hiperglucemia sobre el cristalino y el iris. El engrosamiento de la membrana basal de la parte plegada del cuerpo ciliar es un marcador histológico fiable de diabetes ocular (fig. 29-20) y recuerda a los cambios similares en el mesangio

DESPRENDIMIENTO DE RETINA NO REGMATÓGENO



DESPRENDIMIENTO VÍTREO



DESPRENDIMIENTO DE RETINA REGMATÓGENO

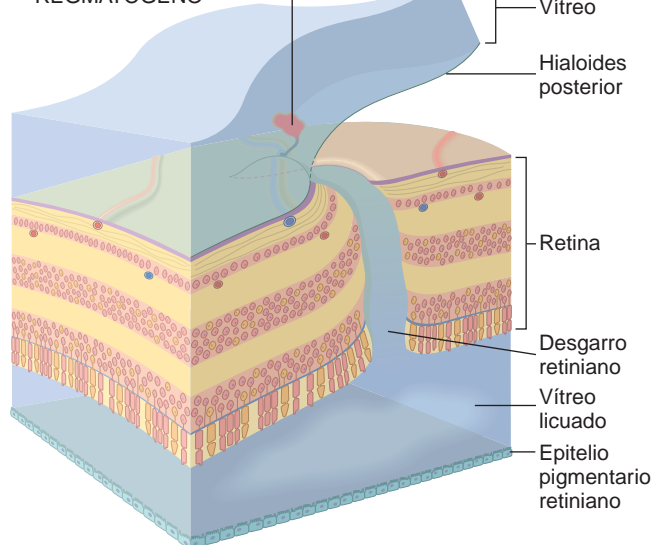


FIGURA 29-17 El desprendimiento de retina se define como la separación entre la retina neurosensorial y el EPR. Los desprendimientos de retina se clasifican en no regmatógenos (sin rotura retiniana) y regmatógenos (con una rotura retiniana). *Arriba*. En el desprendimiento de retina no regmatógeno, el espacio subretiniano está ocupado por un exudado rico en proteínas. Obsérvese la ausencia de segmentos externos de los fotorreceptores (v. fig. 29-16 para la orientación de las capas). Esto indica un desprendimiento de retina crónico, que puede ser de origen regmatógeno o no regmatógeno. *Centro*. El desprendimiento vítreo posterior consiste en la separación entre la hialoides posterior y la membrana limitante interna de la retina, y es un signo frecuente de envejecimiento. *Abajo*. Si durante un desprendimiento vítreo posterior la hialoides posterior no se separa limpiamente de la membrana limitante interna de la retina, el humor vítreo traccionará de la retina, que se romperá en este punto. El vitreo licuado puede atravesar el defecto retiniano y separar la retina del EPR. Los segmentos externos de los fotorreceptores están intactos, lo que indica que se trata de un desprendimiento reciente.

glomerular. Ahora nos centraremos en la microangiopatía retiniana típica de la diabetes, que sirve de prototipo para estudiar otras microangiopatías retinianas.

La vasculopatía retiniana de la diabetes puede clasificarse como retinopatía diabética de base (preproliferativa) y retinopatía diabética proliferativa.²³

La *retinopatía diabética de base (preproliferativa)* comprende un espectro de cambios que incluyen anomalías estructurales y funcionales de la angiogenia localizadas en la retina (es decir, situadas por debajo de la membrana limitante interna retiniana). Como ocurre con la microangiopatía diabética en general, *hay engrosamiento de la membrana basal de los vasos sanguíneos de la retina*. Además, disminuye la proporción de pericitos respecto al número de células endoteliales. Los *microaneurismas* son una importante manifestación de la microangiopatía diabética. Típicamente son menores que la resolución de los oftalmoscopios directos, y lo que habitualmente se describe como microaneurismas en la oftalmoscopia pueden en realidad ser microhemorragias retinianas. Los cambios estructurales de la circulación retiniana se han vinculado a una alteración fisiológica de la barrera hematorretiniana. Por eso, la microcirculación retiniana en los diabéticos puede mostrar una extravasación excesiva, dando lugar a un *edema macular*, causa frecuente de pérdida visual en estos pacientes. Los cambios vasculares también pueden producir *exudados* que se acumulan en la capa plexiforme externa. Aunque la microcirculación retiniana a menudo es hiperpermeable, también está sujeta a los efectos de las microoclusiones. Tanto la incompetencia vascular como las microoclusiones pueden visualizarse clínicamente mediante la inyección intravenosa de fluoresceína.

La ausencia de perfusión de la retina por alteraciones microcirculatorias descrita anteriormente estimula la producción de VEGF y la angiogenia retiniana.²⁴ La aparición de angiogenia intrarretiniana, con neovasos confinados debajo de la membrana limitante interna, puede incluirse en las lesiones catalogadas como *microangiopatía intrarretiniana*.

Clínicamente, la *retinopatía diabética proliferativa* se define por la aparición de neovasos que brotan de los vasos existentes (vasos angiogénicos), bien sobre la superficie de la papila óptica, en cuyo caso se habla de *neovascularización papilar*, o de la superficie retiniana, que se describiría como *neovascularización extrapapilar*. Conviene recalcar que el término *neovascularización*

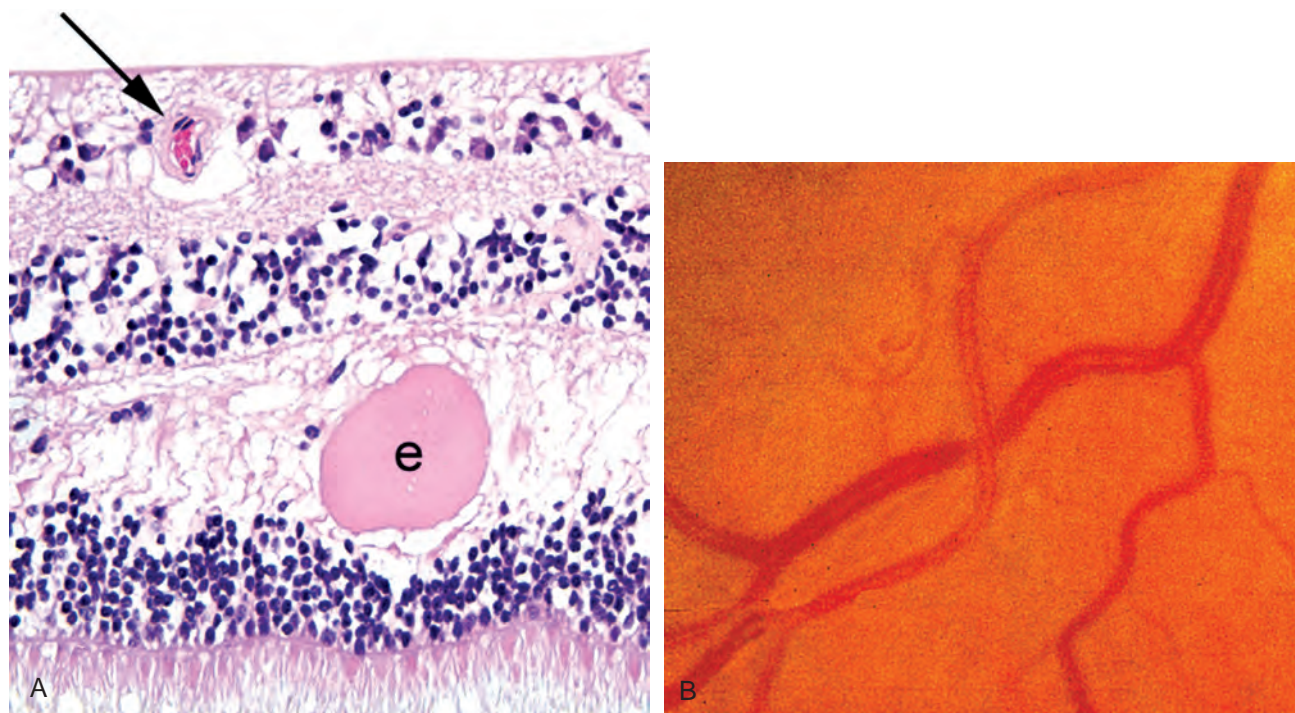


FIGURA 29-18 La retina en la hipertensión. **A.** La pared de la arteriola retiniana (*flecha*) está engrosada. Obsérvese el exudado (e) en la capa plexiforme externa de la retina. **B.** Fondo de ojo en la hipertensión. El diámetro de las arteriolas está reducido, y el color de la columna sanguínea parece menos saturado (en hilo de cobre). Si la pared del vaso fuera aún más gruesa, disminuiría el color rojo de los vasos, que se verían clínicamente con el aspecto de «hilos de plata». En esta retinografía, las venas están comprimidas donde se cruzan con una arteriola esclerótica. (**B.** por cortesía del Dr. Thomas A. Weingeist. Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Iowa, Iowa City, IA.)

retiniana no se aplica clínica ni anatomopatológicamente a menos que los neovasos formados rompan la membrana limitante interna de la retina. La cantidad y localización de la neovascularización retiniana determinan el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa por parte del oftalmólogo. La redícula de neovasos se denomina membrana *neovascular*, tanto clínica como histopatológicamente. Está compuesta de vasos angiogénicos acompañados o no de un importante componente de sostén fibroso o glial (fig. 29-21).

Si el vítreo no se ha desprendido y la hialoides posterior está intacta, las membranas neovasculares se extienden a lo largo del plano potencial entre la membrana limitante interna de la retina y la hialoides posterior. Por eso, la separación del vítreo y la membrana limitante interna (*desprendimiento vítreo posterior*) en casos de neovascularización retiniana puede precipitar una hemorragia masiva por rotura de la membrana neovascular. La organización de la membrana neovascular retiniana puede arrugar la retina, alterando la orientación de los fotorreceptores retinianos y causando distorsión visual, y puede ejercer tracción sobre la retina, separándola del EPR (*desprendimiento de retina*). El *desprendimiento de retina por tracción* puede empezar como un desprendimiento no regmatógeno, aunque la tracción grave puede desgarrar la retina y dar lugar a un desprendimiento traccional regmatógeno.

La neovascularización retiniana puede acompañarse de formación de membranas neovasculares sobre la superficie del iris, al parecer por aumento del nivel de VEGF en el humor acuoso.²⁵ La contracción de estas membranas iridianas puede originar adherencias entre el iris y la malla trabecular (sinequias anteriores) que ocluyan la prin-

cipal vía de drenaje del humor acuoso y den lugar a la elevación de la presión intraocular (*glaucoma neovascular*). La ablación de la retina no perfundida mediante fotocoagulación con láser o criopexia consigue la regresión de la neovascularización, tanto retiniana como del iris.

Retinopatía del prematuro (fibroplasia retrolental)

En recién nacidos a término, la parte nasal (medial) de la retina está vascularizada, pero la zona temporal (lateral) de la periferia retiniana no lo está completamente. En prematuros o recién nacidos de bajo peso tratados con oxígeno, los vasos retinianos inmaduros de la periferia retiniana temporal pueden constreñirse, haciendo que el tejido retiniano distal a esta zona sufra isquemia. Dicha isquemia retiniana puede estimular la producción de factores angiogénicos, como el VEGF, y dar lugar a angiogenia retiniana.²⁶ La contracción de una membrana neovascular retiniana periférica puede causar «arrastre» de la parte temporal de la retina hacia la zona periférica temporal, de modo que la mácula (situada temporal al nervio óptico) se desplace lateralmente. Si hay una contracción significativa, la retina puede desprenderse.

Retinopatía falciforme, vasculitis retiniana y retinopatía por radiación

La retinopatía que afecta a los individuos con hemoglobinopatía falciforme (v. capítulo 14) se ha dividido en dos tipos semejantes a los de la retinopatía diabética: no proliferativa (cambios

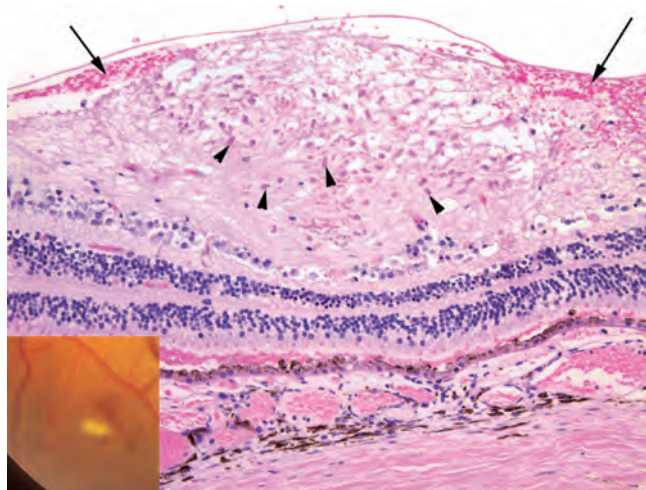


FIGURA 29-19 Infarto de la capa de fibras nerviosas. En el recuadro se muestra un «exudado blanco algodonoso», adyacente a una hemorragia en astilla (de la capa de fibras nerviosas). En la microfotografía se muestra la histología de un exudado blanco algodonoso (infarto en la capa de fibras nerviosas de la retina). Un edema focal de la capa de fibras nerviosas está ocupado por numerosos cuerpos citoides rojos o rosados (*puntas de flecha*), que representan los extremos bulbosos de los axones dañados. La hemorragia (*flechas*) que rodea el infarto de la capa de fibras nerviosas como se ve en la imagen es un hallazgo variable no uniforme. (Retinografía, por cortesía del Dr. Thomas A. Weingeist. Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Iowa, Iowa City, IA.)

angiopáticos intrarretinianos) y proliferativa (neovascularización retiniana). La vía común final de ambos tipos es la oclusión vascular.²⁷ La baja tensión de oxígeno en los vasos sanguíneos de la retina periférica produce deformación en hoz de los eritrocitos, que causan oclusiones microvasculares. En la forma no proliferativa (que ocurre en pacientes con hemoglobina SS y SC), se cree

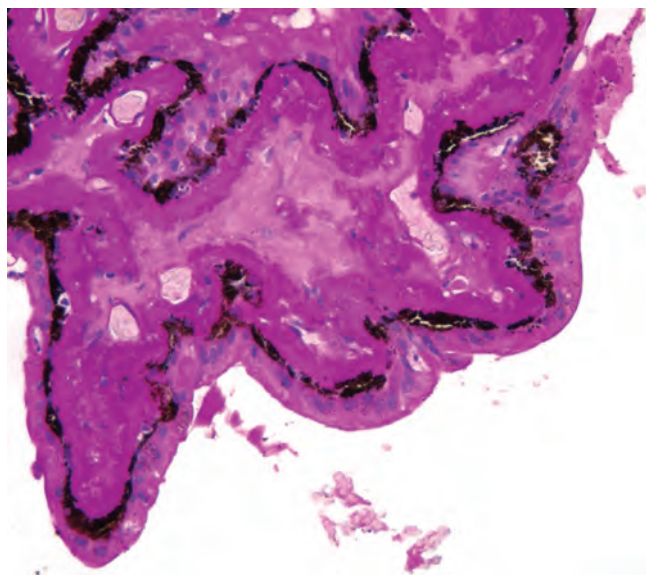


FIGURA 29-20 Cuerpo ciliar en una diabetes crónica, con tinción PAS. Obsérvese el intenso engrosamiento de la membrana basal de los epitelios del cuerpo ciliar, que recuerda a los cambios mesangiales en el glomerulo renal.

que las *oclusiones vasculares* ocasionan hemorragias prerretinianas, intrarretinianas y subretinianas. La resolución de dichas hemorragias puede dar lugar a la aparición de diversas alteraciones oftalmoscópicas, como *parches salmón*, *manchas iridiscentes* y «*soles*» *negros*. La organización de una hemorragia prerretiniana puede producir tracción retiniana y *desprendimiento de retina*. Las oclusiones vasculares también pueden contribuir a la angiogenia por el aumento de VEGF y factor de crecimiento fibroblástico básico.²⁸ Esto puede dar lugar a zonas de neovascularización retiniana florida en la periferia, descritas clínicamente como «*corales*».

También puede haber neovascularización en otros cuadros clínicos, como la vasculitis retiniana periférica y tras radioterapia por tumores intraoculares. La característica común de estas enfermedades es la lesión de los vasos retinianos, que produce zonas de isquemia retiniana que promueven la angiogenia y sus complicaciones: hemorragias y tracción.

Oclusiones arteriales y venosas retinianas

La arteria central de la retina o sus ramas pueden ocluirse por trastornos generales que afecten a los vasos sanguíneos. Por ejemplo, la luz de la arteria central de la retina puede estrecharse significativamente por aterosclerosis, lo que predispone a la aparición de trombosis. Los émbolos de la arteria central de la retina pueden proceder de trombos cardíacos o placas ateromatosas ulceradas en las arterias carótidas. Los fragmentos de las placas ateroscleróticas pueden alcanzar la circulación retiniana (*placas de Hollenhorst*). La oclusión total de una rama arterial retiniana puede producir un infarto segmentario de la retina. La interrupción súbita del aporte sanguíneo hace que la retina (que deriva embriológicamente del tejido encefálico) sufra un edema agudo y se opacifique. Oftalmoscópicamente, el fondo del ojo de la zona afectada se ve blanco en vez de rojo o anaranjado, debido a que la opacidad retiniana bloquea la visión de la coroides muy vascularizada.

La oclusión total de la arteria central de la retina puede producir un *infarto difuso* de la retina. Tras una oclusión aguda, la retina se ve relativamente opaca mediante oftalmoscopia. La fovea y foveola son fisiológicamente finas, por lo que no sólo permiten que siga siendo visible el tono rojo anaranjado normal de la coroides, sino que este destaca por la opacificación de la retina circundante, dando lugar a la *mancha rojo cereza* típica de la oclusión de la arteria central de la retina. Este signo también puede verse en raras enfermedades de depósito, como las enfermedades de *Tay-Sachs* y *Niemann-Pick*, lo que se explica por las peculiaridades anatómicas de la mácula. El material almacenado se acumula en las células ganglionares de la retina, que forman una capa gruesa en la mácula que rodea la fovea, mientras que esta carece de células ganglionares. Por eso, la fovea es relativamente transparente y deja ver los vasos coroides subyacentes bordeados por retina relativamente opaca, debido a la acumulación de material de depósito en las células ganglionares de la mácula perifoveal (fig. 29-22).

Las oclusiones arteriales retinianas se presentan típicamente de forma aguda; por eso, no suelen complicarse con una isquemia prolongada que estimule la síntesis de factores proangiogénicos. Así, las oclusiones arteriales de la retina rara vez se complican con neovascularización retiniana o del iris.

La *oclusión venosa retiniana* puede ocurrir con o sin isquemia.²⁹ En la oclusión venosa isquémica, aumenta la expresión de VEGF y otros factores proangiogénicos en la retina, causando neovascularización de la retina y la superficie de la papila, así como en el iris, con

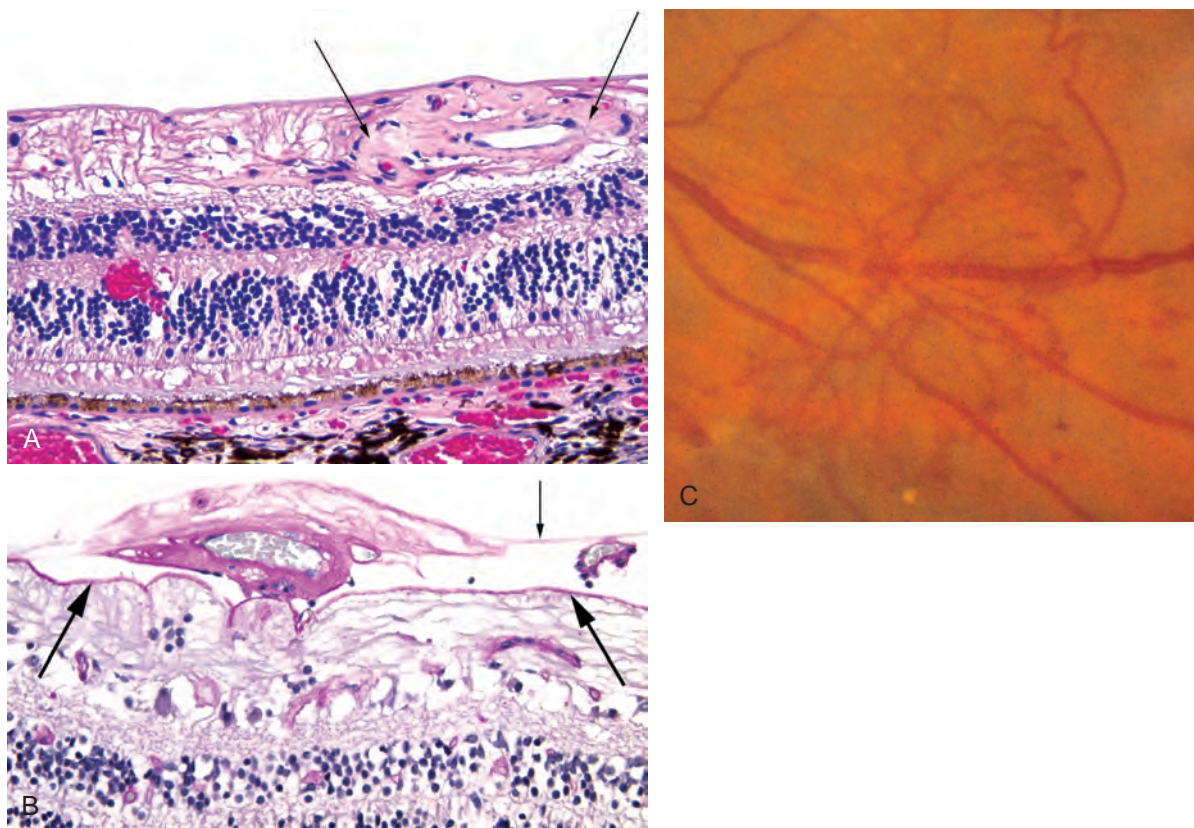


FIGURA 29-21 La retina en la diabetes (v. fig. 29-16 para un esquema de la estructura retiniana). **A.** Un ovillo de vasos anormales justo por debajo de la membrana limitante interna de la retina en la mitad derecha de la microfotografía (entre flechas). Este es un ejemplo de angiogenia intrarretiniana llamado anomalía microvascular intrarretiniana (AMIR). Obsérvese la hemorragia retiniana en la capa plexiforme externa en la *mitad izquierda*. Faltan las capas de células ganglionares y de fibras nerviosas (axones de las células ganglionares). El espacio claro entre la membrana limitante interna a la *izquierda* del foco de AMIR está formado principalmente por células gliales retinianas (de Müller). La ausencia de las capas de células ganglionares y fibras nerviosas es típica del glaucoma. La diabetes crónica de este paciente se complicó con neovascularización del iris y glaucoma por cierre angular secundario (glaucoma neovascular). **B.** En este corte teñido con PAS, la membrana limitante interna está señalada con *flechas gruesas* y la hialoides posterior del vítreo con una *flecha fina*. En el espacio potencial entre estas dos estructuras, los vasos a la izquierda de la *flecha fina* están recubiertos de un estroma fibroso-glial, y se verían oftalmoscópicamente como una membrana neovascular blanquecina. El vaso de pared fina a la derecha de la *flecha fina* no está rodeado de tejido conectivo. Un desprendimiento vítreo posterior en un ojo como este podría traccionar en estos neovasos y precipitar una hemorragia vítrea masiva. **C.** Vista oftalmoscópica de una neovascularización retiniana (conocida clínicamente como neovascularización extrapapilar) que forma una membrana neovascular.

el consiguiente glaucoma por cierre angular.³⁰ La oclusión venosa retiniana no isquémica puede complicarse con hemorragias, exudados y edema macular, pero rara vez va seguida de neovascularización retiniana o del iris.

DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

Como indica su nombre, está claro que la edad es un factor de riesgo para este trastorno. La incidencia acumulada de degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en individuos de 75 años o más es del 8%, y debido al aumento de la longevidad, la DMAE se está convirtiendo en un problema de salud pública muy importante.³¹

Se calcula que casi el 71% de los casos son hereditarios, pero la identificación de varios factores de riesgo genéticos no ha culminado en el desarrollo de estrategias terapéuticas para modificar la evolución clínica.³² Actualmente se está prestando más atención al papel de diversos genes, sobre todo el *CFH* (factor H del complemento), en la patogenia de esta enfermedad.³³ Los individuos con el genotipo *CFH* CC que fuman al menos 10 cajetillas-año (es decir, un mínimo

de 20 cigarrillos diarios durante 10 años) tienen un riesgo 144 veces mayor de sufrir la forma neovascular de la DMAE que individuos con el mismo genotipo que hayan fumado menos de 10 cajetillas-año.³⁴

Para entender la patogenia de la DMAE es importante reconocer la existencia de una unidad estructural y funcional compuesta por el epitelio pigmentario retiniano (EPR), la membrana de Bruch (que contiene la membrana basal del EPR) y la capa más interna de los vasos corioideos o coriocapilar. Las alteraciones de cualquiera de los elementos de esta «unidad» afectan a la salud de los fotorreceptores situados por encima, produciendo pérdida de visión.

Es habitual describir la DMAE como no exudativa (atrófica o seca) y exudativa (neovascular o húmeda). La DMAE no exudativa se identifica oftalmoscópicamente por depósitos difusos o aislados en la membrana de Bruch (drusas) y atrofia geográfica del EPR. Aproximadamente el 10-20% de los individuos con DMAE *no exudativa* presentarán membranas neovasculares corioideas. La pérdida de visión es bastante más grave en estos últimos.

La *neovascularización corioidea* se define por la presencia de vasos angiogénicos que parecen originarse de la coriocapilar y penetran a

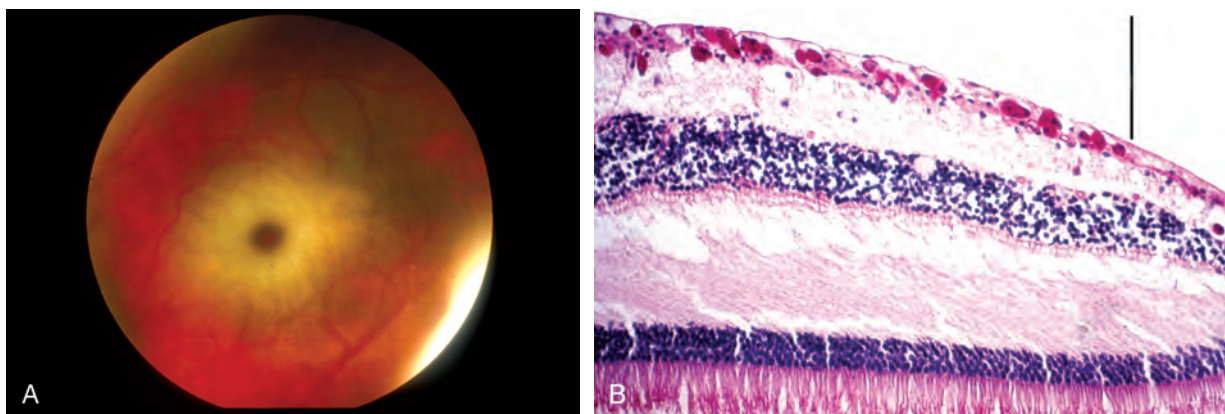


FIGURA 29-22 Mancha rojo cereza en la enfermedad de Tay-Sachs. **A.** Retinografía de la mancha rojo cereza en la enfermedad de Tay-Sachs. **B.** Microfotografía de la mácula de un individuo con enfermedad de Tay-Sachs, teñida con PAS para resaltar la acumulación de gangliósidos en las células ganglionares retinianas. La presencia de células ganglionares llenas de gangliósidos por fuera de la fovea bloquea la transmisión del color rojo anaranjado normal de la coroides, pero la ausencia de células ganglionares en la fovea (a la derecha de la *barra vertical*) permite visualizar este color rojo anaranjado normal, dando lugar a la llamada mancha rojo cereza. (**A**, por cortesía del Dr. Thomas A. Weingeist. Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Iowa, Iowa City, IA; **B**, tomado de la colección docente del Armed Forces Institute of Pathology.)

través de la membrana de Bruch bajo el EPR (fig. 29-23). Esta membrana neovascular también puede atravesar el EPR y situarse justo por debajo de la retina neurosensorial. Los vasos de esta membrana pueden ser demasiado permeables, y la sangre exudada puede organizarse por acción de las células del EPR y formar cicatrices maculares. En ocasiones, la hemorragia de estas membranas neovasculares puede ser muy intensa, causando una sufusión hemática localizada que puede confundirse clínicamente con una neoplasia intraocular o bien dar lugar a una hemorragia vítrea difusa. Actualmente, el tratamiento de la DMAE neovascular se basa en la inyección de antagonistas del VEGF en el vítreo del ojo afectado.³⁵

Pueden aparecer membranas neovasculares coroides en otras enfermedades no relacionadas con el envejecimiento, como miopía patológica (mancha de Fuchs), rotura traumática de la membrana de Bruch, estrías angioides o como una respuesta inmunológica frente a la histoplasmosis sistémica (síndrome de presunta histoplasmosis ocular).

OTRAS DEGENERACIONES RETINIANAS

Retinitis pigmentosa

El término «*retinitis pigmentosa*» es una desafortunada reliquia que se usa para describir un grupo de retinopatías hereditarias que antes se pensaba erróneamente que tenían un origen inflamatorio. Los trastornos incluidos en la denominación de retinitis pigmentosa son bastante frecuentes, con una incidencia de 1 cada 3.600 individuos. Pueden heredarse de forma recesiva ligada al cromosoma X, autosómica recesiva o autosómica dominante (la edad de comienzo se correlaciona con el patrón de herencia, siendo la retinitis pigmentosa autosómica dominante la que empieza a edades más tardías). La retinitis pigmentosa puede formar parte de un síndrome como la *enfermedad de Refsum* o puede presentarse aislada (retinitis pigmentosa no sistémica).

La retinitis pigmentosa se debe a mutaciones de genes que regulan el funcionamiento de las células fotorreceptoras o el EPR: genes que regulan la cascada visual y el ciclo visual, genes estructurales (transpaninas), factores de transcripción, vías catabólicas retinianas y

metabolismo mitocondrial.³⁶ Típicamente se pierden por apoptosis tanto conos como bastones, aunque en proporciones variables. La pérdida de bastones puede originar una *ceguera nocturna* precoz y contracción de los campos visuales. Al perderse los conos, puede afectarse la *agudeza visual central*. Clínicamente, la atrofia retiniana se acompaña de constricción de los vasos retinianos y atrofia de la cabeza del nervio óptico («palidez cérea» de la papila), con acumulación de pigmento retiniano alrededor de los vasos sanguíneos, motivo por el que se habla de «pigmentosa». El electrorretinograma revela anomalías características de esta enfermedad.

RETINITIS

Diversos patógenos pueden contribuir a la aparición de retinitis infecciosa. Por ejemplo, *Candida* puede diseminarse hematógicamente a la retina, sobre todo en drogadictos por vía parenteral o en

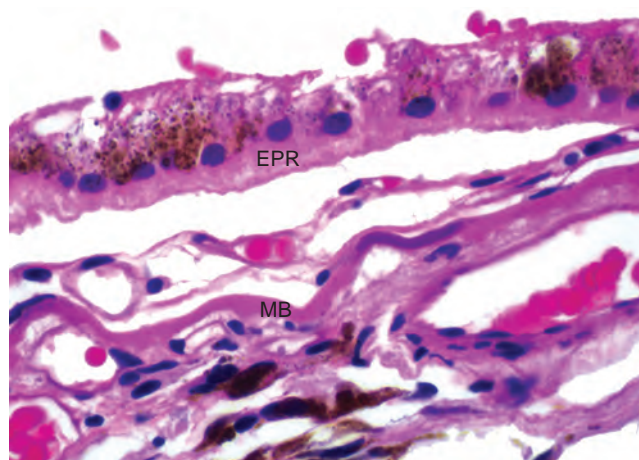


FIGURA 29-23 Degeneración macular asociada a la edad. Se observa una membrana neovascular entre el EPR y la membrana de Bruch (MB). Obsérvese la coloración azulada de la membrana de Bruch a la derecha de la leyenda, que indica calcificación focal.

la candidemia sistémica de otras causas. La diseminación hematológica de patógenos a la retina típicamente da lugar a múltiples abscesos retinianos. Como se ha mencionado previamente, la retinitis por citomegalovirus es una importante causa de morbilidad visual en individuos inmunodeprimidos, sobre todo con sida.

NEOPLASIAS RETINIANAS

Retinoblastoma

El retinoblastoma es el cáncer intraocular primario más común en la infancia. Ya se ha comentado en detalle la genética molecular del retinoblastoma (v. capítulo 7). Aunque el término *retinoblastoma* puede sugerir que se origina a partir de una célula retiniana primitiva capaz de diferenciarse tanto a células gliales como neuronales, ahora se sabe que la célula de origen del retinoblastoma es neuronal. Debe recordarse que aproximadamente el 40% de los casos se dan en individuos que heredan una mutación germinal de un alelo *RB*. Los retinoblastomas asociados a mutaciones de células germinales no sólo pueden ser bilaterales, sino que a veces se asocian a pinealoblastoma (retinoblastoma «trilateral»), con un pronóstico infausto.³⁷

Morfología. La anatomía patológica del retinoblastoma, tanto de tipo hereditario como esporádico, es idéntica. Los tumores pueden contener elementos indiferenciados y diferenciados. Los primeros se ven como colecciones de pequeñas células redondeadas con núcleos hiper cromáticos. En los tumores bien diferenciados hay rosetas de Flexner-Wintersteiner y *fleurettes* (floreccillas) que reflejan diferenciación a fotorreceptores. No obstante, debe señalarse que el grado de diferenciación del tumor no parece asociarse al pronóstico. Como se observa en la figura 29-24, se encuentran células tumorales viables rodeando los vasos sanguíneos

tumorales, con zonas de necrosis típicamente situadas en las zonas avasculares, lo que ilustra cómo depende el tumor de su aporte vascular. Las zonas focales de calcificación distrófica son típicas del retinoblastoma.

Para tratar de conservar la visión al eliminar el tumor, muchos oncólogos oculares intentan disminuir el volumen tumoral con quimioterapia; tras la quimiorreducción, los tumores pueden ser destruidos mediante láser o criopexia. El retinoblastoma tiende a diseminarse al encéfalo, la médula ósea y, rara vez, a los pulmones. El pronóstico se ensombrece si hay extensión extraocular o invasión del nervio óptico o la coroides. Se ha descrito una variante de retinoblastoma llamada retinocitoma o retinoma que parece comportarse como una lesión premaligna.³⁸ La aparición de un retinoblastoma en un ojo y un retinocitoma en el otro es típica del retinoblastoma hereditario.

Linfoma retiniano

El linfoma retiniano primario es análogo al linfoma primario de células grandes del encéfalo; por tanto, afecta a las dos capas retinianas procedentes del SNC: la retina neurosensorial y el EPR. La coroides subyacente se infiltra típicamente por un infiltrado linfocítico citológicamente benigno. El linfoma intraocular primario tiende a aparecer en individuos ancianos y puede confundirse clínicamente con una uveítis. El diagnóstico depende de la demostración de células linfomatosas en un aspirado vítreo.³⁹

Nervio óptico

Al ser un fascículo sensorial del sistema nervioso central, el nervio óptico está cubierto por meninges y bañado en líquido cefalorraquídeo. La anatomía patológica del nervio óptico es similar a la del encéfalo. Por ejemplo, las neoplasias primarias más frecuentes

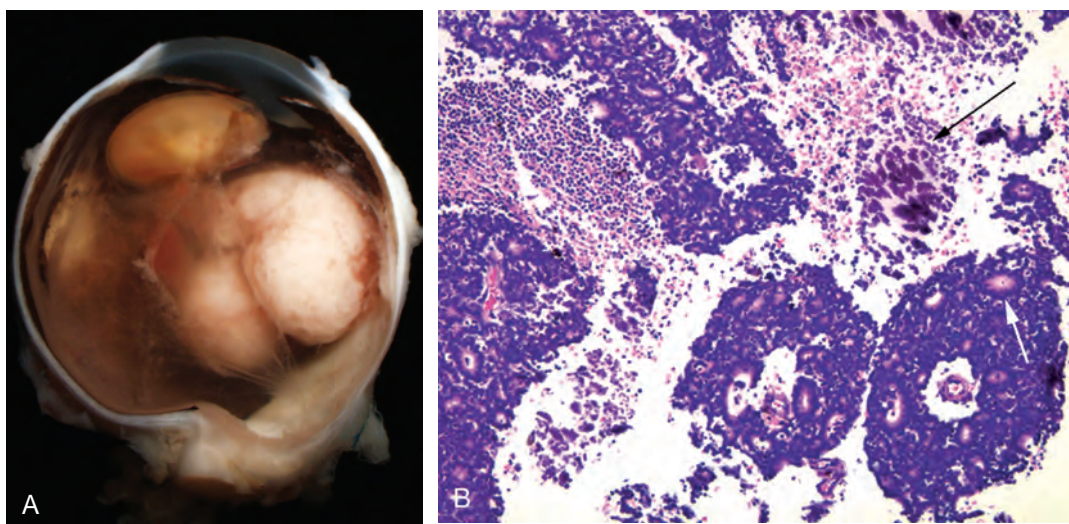


FIGURA 29-24 Retinoblastoma. **A.** Fotografía macroscópica de un retinoblastoma. **B.** Las células tumorales parecen viables en las cercanías de los vasos sanguíneos, pero se observa necrosis al aumentar la distancia al vaso. Hay una calcificación distrófica (*flecha negra*) en las zonas de necrosis tumoral. Se ven rosetas de Flexner-Wintersteiner (agregados en una capa de células tumorales alrededor de una aparente «luz») por todo el tumor; la *flecha blanca* señala una de dichas rosetas.

del nervio óptico son el glioma (típicamente un *astrocitoma pilocítico*) y el meningioma.

NEUROPATÍA ÓPTICA ISQUÉMICA ANTERIOR

Existen sorprendentes semejanzas entre el accidente cerebrovascular y una enfermedad oftalmológica denominada *neuropatía óptica isquémica anterior* (NOIA).⁴⁰ Desde el punto de vista clínico, la NOIA engloba un grupo de lesiones del nervio óptico que van desde la isquemia al infarto. Por eso, la interrupción parcial transitoria del flujo sanguíneo del nervio óptico puede producir episodios de pérdida visual pasajera, mientras que la interrupción total del flujo puede dar lugar a un infarto del nervio óptico, sea segmentario o total. Las zonas de isquemia relativa pueden rodear infartos segmentarios del nervio óptico. Es posible recuperar la función del nervio óptico en estas zonas mal perfundidas, pero no infartadas. El nervio óptico no se regenera y la pérdida visual secundaria a un infarto es permanente.

La interrupción de la irrigación del nervio óptico puede deberse a inflamación de los vasos que lo nutren, como ocurre en la *NOIA arterítica*, o a émbolos o trombosis, en cuyo caso se habla de *NOIA no arterítica*. Puede producirse ceguera total por infartos bilaterales del nervio óptico en la arteritis temporal (NOIA arterítica), por lo que esta enfermedad debe tratarse de modo urgente con megadosis de corticosteroides.

PAPILEDEMA

El edema de la cabeza del nervio óptico puede deberse a compresión del nervio (como en un tumor primario del nervio óptico) o a elevaciones de la presión del líquido cefalorraquídeo que rodea al nervio. El aumento concéntrico de la presión en torno al nervio favorece la estasis venosa en la papila óptica y la interrupción del transporte axoplásmico, causando edema de la cabeza del nervio óptico. El edema de la papila óptica en los casos de hipertensión intracraneal es típicamente bilateral (a menos que el individuo haya sufrido previamente una atrofia óptica unilateral), y se denomina habitualmente *papiledema*. Es típico que el papiledema agudo por hipertensión craneal no se asocie a pérdida de visión. Oftalmoscópicamente, la papila óptica está edematosa e hiperémica, a diferencia de lo que ocurre en la fase aguda de la neuropatía óptica isquémica anterior, que cursa con papila pálida y edematosa por la hipoperfusión del nervio (fig. 29-25). En el papiledema secundario a hipertensión craneal, el nervio óptico puede permanecer congestivo durante un período prolongado de tiempo.

NEUROPATÍA ÓPTICA GLAUCOMATOSA

Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de los individuos con glaucoma tienen hipertensión ocular. Sin embargo, existe un pequeño grupo que sufre defectos campimétricos y alteraciones del nervio óptico típicos del glaucoma sin que aumente la presión intraocular; en estos casos se habla de *glaucoma normotensional*. Curiosamente, se han encontrado mutaciones del gen de la optineurina en individuos con glaucoma normotensional, pero no en sujetos con glaucoma primario de ángulo abierto, en los que hay un aumento crónico de la presión intraocular.⁴¹ A la inversa, algunos pacientes con hipertensión ocular que son vigilados durante períodos largos de tiempo nunca sufren cambios del campo visual ni excavación del nervio óptico. Por lo tanto, está

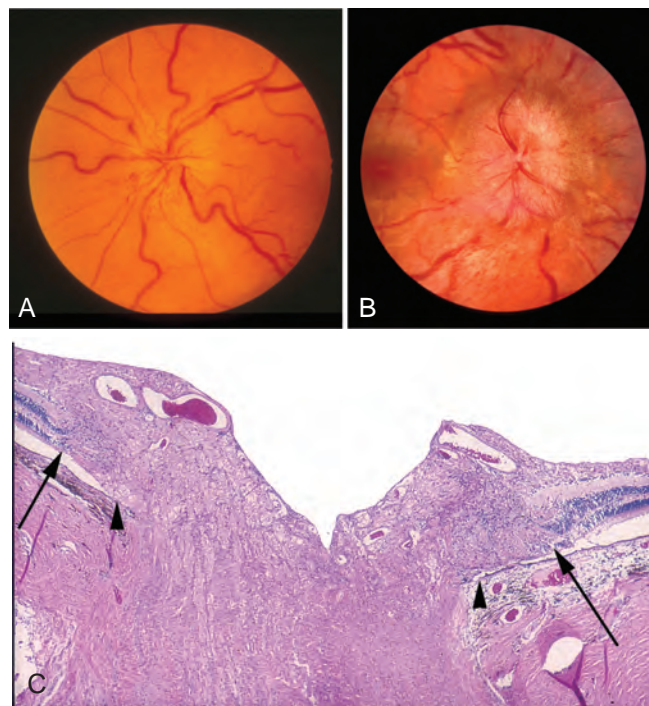


FIGURA 29-25 Nervio óptico en la neuropatía óptica isquémica anterior (NOIA) y el papiledema. **A.** En la fase aguda de la NOIA, el nervio óptico puede estar edematoso, pero se mantiene relativamente pálido debido a su hipoperfusión. **B.** En el papiledema secundario a hipertensión craneal, el nervio óptico está típicamente edematoso e hiperémico. **C.** Normalmente, la terminación de la membrana de Bruch (*punta de flecha*) se alinea con el comienzo de la retina neurosensorial, como muestra la presencia de núcleos estratificados (*flecha*), pero en el papiledema el nervio óptico está edematoso y la retina se desplaza lateralmente. Esta es la explicación histológica del borramiento de los bordes de la papila óptica típico de esta afección. (**A** y **B**, por cortesía del Dr. Sohan S. Hayreh, Department of Ophthalmology and Visual Science, University of Iowa, Iowa City, IA; **C**, tomado de la colección docente del Armed Forces Institute of Pathology.)

claro que sea cual sea el mecanismo de lesión de la célula ganglionar retiniana (cuyos axones componen el nervio óptico), la susceptibilidad neuronal a los efectos de la hipertensión ocular es muy variable. En consecuencia, actualmente se están investigando intensamente los mecanismos que puedan proteger de la lesión a los axones del nervio óptico.⁴²

Morfología. Típicamente se encuentra una pérdida difusa de células ganglionares y adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas retinianas (fig. 29-26), que puede medirse mediante tomografía de coherencia óptica. En casos avanzados, el nervio óptico está excavado y atrófico, una combinación exclusiva del glaucoma. El aumento de presión intraocular en bebés y niños puede originar agrandamiento difuso del ojo (**buftalmos**) o de la córnea (**megalocórnea**). Diversas mutaciones se han asociado a la aparición de glaucoma infantil, pero no están claros los mecanismos por los que estos genes producen glaucoma. Una vez que el ojo alcanza su tamaño adulto, la elevación prolongada de la presión intraocular puede causar adelgazamiento focal de

la esclerótica, con el tejido uveal tapizando la ectasia escleral (**estafiloma**).

OTRAS NEUROPATÍAS ÓPTICAS

Las neuropatías ópticas pueden ser hereditarias (como la neuropatía óptica hereditaria de Leber) o secundarias a deficiencias nutricionales (como en la llamada ambliopía por alcohol y tabaco) o toxinas como el metanol. Los individuos pueden sufrir una incapacidad visual grave si degeneran las fibras del nervio óptico, sobre todo si hay pérdida de agudeza visual central por degeneración de las fibras nerviosas procedentes de la mácula.

La predilección de la neuropatía óptica hereditaria de Leber por afectar a varones jóvenes se explica por la transmisión hereditaria de mutaciones de genes mitocondriales (v. capítulo 5). Es posible que estas

mutaciones ocasionen cierta susceptibilidad genética frente a diversos agentes ambientales que terminan por desencadenar la degeneración del nervio óptico.⁴³ Como la salud de las neuronas depende del transporte axoplásmico de mitocondrias, las disfunciones de estos orgánulos pueden causar trastornos neurológicos, como neuropatía óptica.⁴⁴

NEURITIS ÓPTICA

Muchas enfermedades independientes entre sí se han agrupado históricamente en el concepto de neuritis óptica. Por desgracia, el término sugiere inflamación del nervio óptico, lo que puede no describir exactamente los cambios anatomopatológicos. En clínica se emplea el término *neuritis óptica* para describir una pérdida de la vista secundaria a una desmielinización del nervio óptico. Una de las causas más importantes de neuritis óptica es la esclerosis múltiple (v. capítulo 28). De hecho, la neuritis óptica puede ser la primera manifestación de esta enfermedad. El riesgo de sufrir esclerosis múltiple en los 10 años siguientes al primer ataque de neuritis óptica

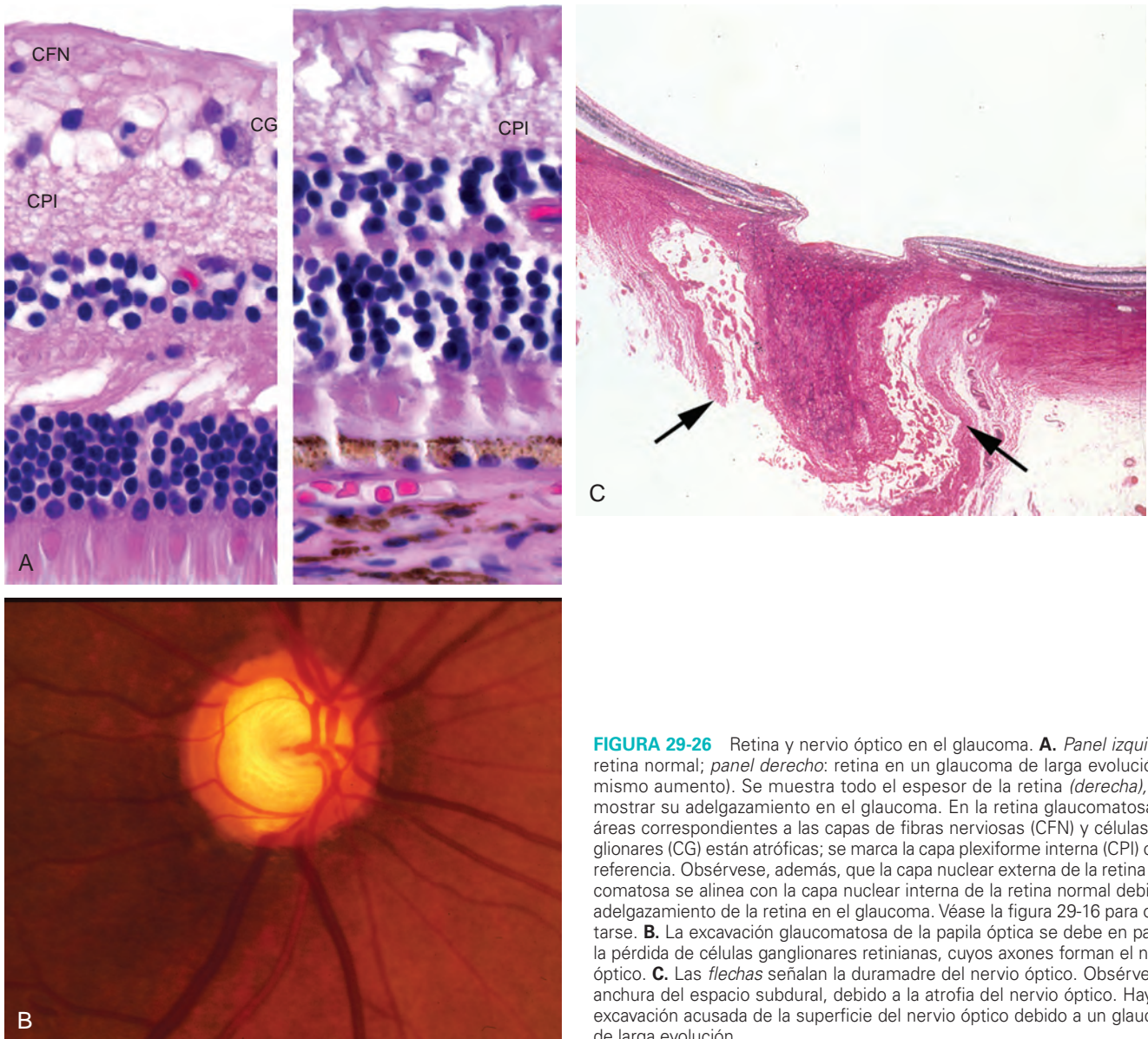


FIGURA 29-26 Retina y nervio óptico en el glaucoma. **A.** *Panel izquierdo:* retina normal; *panel derecho:* retina en un glaucoma de larga evolución (al mismo aumento). Se muestra todo el espesor de la retina (*derecha*), para mostrar su adelgazamiento en el glaucoma. En la retina glaucomatosa, las áreas correspondientes a las capas de fibras nerviosas (CFN) y células ganglionares (CG) están atroficas; se marca la capa plexiforme interna (CPI) como referencia. Obsérvese, además, que la capa nuclear externa de la retina glaucomatosa se alinea con la capa nuclear interna de la retina normal debido al adelgazamiento de la retina en el glaucoma. Véase la figura 29-16 para orientarse. **B.** La excavación glaucomatosa de la papila óptica se debe en parte a la pérdida de células ganglionares retinianas, cuyos axones forman el nervio óptico. **C.** Las flechas señalan la duramadre del nervio óptico. Obsérvese la anchura del espacio subdural, debido a la atrofia del nervio óptico. Hay una excavación acusada de la superficie del nervio óptico debido a un glaucoma de larga evolución.

aumenta en las personas afectadas que muestran simultáneamente indicios de lesión encefálica en la resonancia magnética. No obstante, incluso cuando se detectan lesiones cerebrales, el riesgo de progresión a esclerosis múltiple es sólo del 40%.⁴⁵ Las personas con un único episodio de desmielinización del nervio óptico pueden recuperar la visión y seguir sanas.

Ojo en fase terminal: atrofia del globo ocular (*ptisis bulbi*)

Los traumatismos, la inflamación intraocular, el desprendimiento de retina crónico y otras enfermedades pueden dar lugar a que el ojo se encoja (atrofie) y sufra una desestructuración interna: *atrofia o ptisis del globo ocular*. Los ojos congénitamente pequeños (hipoplásicos o *microftálmicos*) no suelen presentar una desorganización interna. Los ojos en ptisis muestran los siguientes cambios típicos: presencia de exudación o sangre entre el cuerpo ciliar y la esclerótica y entre la coroides y la esclerótica (*desprendimiento ciliocoroideo*); presencia de una membrana que se extiende a través del ojo desde un lado del cuerpo ciliar al otro (*membrana ciclítica*); desprendimiento de retina crónico, atrofia del nervio óptico, presencia de tejido óseo intraocular, que parece deberse a *metaplasia ósea* del EPR, y engrosamiento escleral, sobre todo posterior. El desprendimiento ciliocoroideo se asocia típicamente a un estado fisiológico de baja presión intraocular (*hipotonía*). La tracción normal de los músculos extraoculares sobre un ojo hipotónico puede hacer que el ojo parezca más cuadrado que redondo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Friend SH, et al: A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 323:643, 1986.
2. Hatton MP, Rubin PA: The pathophysiology of thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmol Clin North Am* 15:113, 2002.
3. Ahmed M, et al: Diagnosis of limited ophthalmic Wegener granulomatosis: distinctive pathologic features with ANCA test confirmation. *Int Ophthalmol* 28:35, 2008.
4. Song A, et al: Sebaceous cell carcinoma of the ocular adnexa: clinical presentations, histopathology, and outcomes. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 24:194, 2008.
5. Rose AS, et al: Hepatic, ocular and cutaneous sarcoidosis. *Clin Chest Med* 29:509, 2008.
6. Scott IU, et al: Human papillomavirus 16 and 18 expression in conjunctival intraepithelial neoplasia. *Ophthalmology* 109:542, 2002.
7. Folberg R, et al: Benign conjunctival melanocytic lesions: clinicopathologic features. *Ophthalmology* 96:436, 1989.
8. Jakobiec FA, et al: Clinicopathologic characteristics of premalignant and malignant melanocytic lesions of the conjunctiva. *Ophthalmology* 96:147, 1989.
9. Vincent AL, et al: Inherited corneal disease: the evolving molecular, genetic and imaging revolution. *Clin Experiment Ophthalmol* 33:303, 2005.
10. Wiggs JL: Genetic etiologies of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 125:30, 2007.
11. Holland GN: AIDS and ophthalmology: the first quarter century. *Am J Ophthalmol* 145:397, 2008.
12. Zamir E, et al: Massive mycobacterial choroiditis during highly active antiretroviral therapy: another immune-recovery uveitis? *Ophthalmology* 109:2144, 2002.
13. Vrabec TR: Posterior segment manifestations of HIV/AIDS. *Surv Ophthalmol* 49:131, 2004.
14. Chu DS, Foster CS: Sympathetic ophthalmia. *Int Ophthalmol Clin* 42:179, 2002.
15. Singh AD, Topham A: Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 110:956, 2003.
16. Singh AD, Topham A: Survival rates with uveal melanoma in the United States: 1973-1997. *Ophthalmology* 110:962, 2003.
17. Seddon JM, et al: A prognostic factor study of disease-free interval and survival following enucleation for uveal melanoma. *Arch Ophthalmol* 101:1894, 1983.
18. Folberg R, et al: Recommendations for the reporting of tissues removed as part of the surgical treatment of common malignancies of the eye and its adnexa. The Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. *Hum Pathol* 34:114, 2003.
19. Kilic E, et al: Clinical and cytogenetic analyses in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:3703, 2006.
20. Clarijs R, et al: Presence of a fluid-conducting meshwork in xenografted cutaneous and primary human uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:912, 2002.
21. Maniotis AJ, et al: Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. *Am J Pathol* 155:739, 1999.
22. Folberg R, Maniotis AJ: Vasculogenic mimicry. *APMIS* 112:508, 2004.
23. Frank RN: Diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 350:48, 2004.
24. Peér J, et al: Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. *Lab Invest* 72:638, 1995.
25. Tolentino MJ, et al: Pathologic features of vascular endothelial growth factor-induced retinopathy in the nonhuman primate. *Am J Ophthalmol* 133:373, 2002.
26. Chen J, Smith LE: Retinopathy of prematurity. *Angiogenesis* 10:133, 2007.
27. Emerson GG, Luty GA: Effects of sickle cell disease on the eye: clinical features and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 19:957, 2005.
28. Mohan JS, et al: The angiopoietin/Tie-2 system in proliferative sickle retinopathy: relation to vascular endothelial growth factor, its soluble receptor Flt-1 and von Willebrand factor, and to the effects of laser treatment. *Br J Ophthalmol* 89:815, 2005.
29. Berker N, Batman C: Surgical treatment of central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 86:245, 2008.
30. Funk M, et al: Intraocular Concentrations of Growth Factors and Cytokines in Retinal Vein Occlusion and the Effect of Therapy with Bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, Epub., 2008.
31. Klein R, et al: Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 114:253, 2007.
32. Scholl HP, et al: An update on the genetics of age-related macular degeneration. *Mol Vis* 13:196, 2007.
33. Maller J, et al: Common variation in three genes, including a noncoding variant in *CFH*, strongly influences risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet* 38:1055, 2006.
34. DeAngelis MM, et al: Cigarette smoking, *CFH*, *APOE*, *ELOVL4*, and risk of neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 125:49, 2007.
35. Jager RD, Mieler WF, Miller JW: Age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 358:2606, 2008.
36. Daiger SP, et al: Perspective on genes and mutations causing retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 125:151, 2007.
37. Balmer A, et al: Diagnosis and current management of retinoblastoma. *Oncogene* 25:5341, 2006.
38. Sampieri K, et al: Genomic differences between retinoma and retinoblastoma. *Acta Oncol* 47:1483, 2008.
39. Choi JY, et al: Primary intraocular lymphoma: a review. *Semin Ophthalmol* 21:125, 2006.
40. Hayreh SS: Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res*, Epub, 2008.
41. Wiggs JL, et al: Lack of association of mutations in optineurin with disease in patients with adult-onset primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* 121:1181, 2003.
42. Levin LA: Neuroprotection and regeneration in glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am* 18:585, 2005.
43. Yen MY, et al: Leber's hereditary optic neuropathy: a multifactorial disease. *Prog Retin Eye Res* 25:381, 2006.
44. Mayorov VI, et al: Mitochondrial oxidative phosphorylation in autosomal dominant optic atrophy. *BMC Biochem* 9:22, 2008.
45. Beck RW, et al: High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 121:944, 2003.

Índice alfabético

Nota: Los números de página seguidos de f indican figuras; los seguidos de t, tablas.

A

AA (ácido araquidónico)
hipersensibilidad inmediata, 200
metabolitos, inflamación, 50, 57t, 58-60, 58f, 59t
AAC (angiopatía amiloidea cerebral), 1296, 1296f, 1316
ABCB4, gen, 843
ABCB11, gen, 843
ABCC8, gen, 1138
Abdomen
abscesos, 378
estrías, síndrome de Cushing, 1150, 1151f
Abetalipoproteinemia, 797
ABL, gen, 281t, 283-284, 283f
ABO, incompatibilidad, hidropesía fetal, 460-461
Abrasión, 420
Absceso(s), 68, 69f
anaerobios, 378
en anillo, endocarditis infecciosa, 567
biliar, 854
cerebral, 1300, 1300f
criptas
colitis ulcerosa, 812, 813f
enfermedad de Crohn, 810
enterocolitis por *Campylobacter*, 799, 800f
extradural, 1301
foveolar, 778
hepático, 854-855, 855f
amebiano, 806
microabsceso
de Munro, 1191
de Pautrier, 1185
perinéfrico, 941
pulmonar, 711t, 713, 716-717, 717f
estafilocócico, 359, 359f
subareolar, recurrente, 1069, 1069f
subperiósticos, 1222
tuboováricos, 1010, 1010f
Absidia, 386
Acalasia, 768
Acantólisis, 1168
pénfigo, 1193-1194, 1194f
Acantosis, 1168
negra, 1175-1176
cáncer, 322t, 321-323
carcinoma pulmonar, 729
diabetes, 1138
Accesorios, bazo, 634-635

Accidente(s)
de automóvil, traumatismos, 420-421
cerebrovascular. Véase Enfermedad(es)
cerebrovasculares
ACD (arteria coronaria derecha), infarto de
miocardio, 549, 549f, 551, 551f
Acetaldehído
deshidrogenasa (ALDH), 413, 413f
metabolismo del etanol, 413, 413f
ACI, arteria circunfleja izquierda, 532
infarto de miocardio, 549, 549f, 551, 551f
Ácido(s)
acetilsalicílico
asma, 689
efectos adversos, 417
mecanismo de acción, 58f, 59-60
problemas hemorrágicos, 671
all-trans retinoico, 431, 432
anomalías congénitas, 453
leucemia mieloide aguda, 624
araquidónico (AA)
hipersensibilidad inmediata, 200
metabolitos, inflamación, 50, 57t, 58-60, 58f, 59t
ascórbico, 437-438
deficiencia, 437-438, 437f, 438t
función, 437, 438t
toxicidad, 438
bilíares, 840
malabsorción primaria, 794t
cólico, 840
desoxirribonucleico. Véase ADN.
fólico
antagonistas, 659
deficiencia, anemia, 655t, 658-659
fuentes alimentarias, 658-659
grasos
de cadena muy larga (AGCML),
adrenoleucodistrofia, 1327
no esterificados (AGNE), resistencia a la insulina,
1136-1137
homogentísico
acumulación, intracelular, 36
deficiencia, 36, 156
láctico, shock, 132
metabólico, shock, 132
metilmalónico, deficiencia de vitamina B₁₂, 657
N-acetilaspártico, enfermedad de Canavan, 1327
nucleicos, amplificación, evaluación, agentes

Ácido(s) (cont.)

infecciosos, 336
pantoténico, función, 438t
quenodeoxicólico, 840
retinoico, 430
embriopatía, 453
receptor (RAR), 431
receptor α (RAR α), leucemia mieloide
aguda, 624
ribonucleico. Véase ARN.
tetrahidrofólico (FH₄), 657, 657f, 658
úrico, cálculos, 962, 962t
valproico, embriopatía, 453
Ácino, 678
Acné vulgar, 1197-1198, 1199f
Acondrogenesia II, 1211t
Acondroplasia, 451, 1210, 1211t
Acontecimiento(s)
antitrombóticos, 115, 116f
potencialmente mortal aparente (APMA), 471-472
Acrocordón, 1176
Acromegalia, 1104
Acropagias, cáncer, 322t, 321-323
ACTH (corticotropina), secreción ectópica, 1149
Actina, miocardio, 531
Actinomycetaceae, 358t
Activación de las células endoteliales, 61, 490-491, 491f
shock séptico, 130-131
Acumulaciones intracelulares, 5-6, 32-38, 33f
cambio hialino, 36
glucógeno, 36
lípidos, 33-35, 34f, 35f
pigmentos, 36-38, 37f
proteínas, 35-36, 35f
ADA (adenosina desaminasa), deficiencia, 143t, 234
ADAM, curación de las heridas, 105
ADAM-33, asma, 691
ADAMTS13, microangiopatías
trombóticas, 671, 952, 953
Adaptación(es) celular(es), 6-11
atrofia, 9-10, 9f
características generales, 5, 5f, 5t, 6f
definición, 5, 6
hiperplasia, 8-9
hipertrofia, 6-8, 6f-8f
metaplasia, 10-11, 10f
Addison, enfermedad, 1155-1157, 1156f
Addison, Thomas, 1155

- Adenocarcinoma, 261
 cervical uterino, 1021, 1022f
 colorrectal, 822-825
 características clínicas, 825
 clasificación, 825, 826t, 827t
 dieta, 822-823
 epidemiología, 822-823
 metastásico, 825, 826f
 morfología, 264f, 824-825, 825f
 patogenia, 823-824, 823f, 824f
 quimioprevención, 823
 endometriode, 1033, 1033f, 1045-1046
 esofágico, 772, 773f
 esófago de Barrett, 770
 gástrico, 784-786, 785f, 786f
 gastritis crónica, 781
 Helicobacter pylori, 315-316
 intestino delgado, enfermedad celíaca, 796
 mamario (Véase Mama[s], carcinoma)
 ovárico, células claras, 1046
 prostático, 996-1002
 aspectos genéticos, 305t, 306
 curso clínico, 1000-1002
 ductal, 1002
 etiología y patogenia, 996-998
 grado y estadio, 999-1000, 1000f, 1001t
 incidencia, 996
 metastásico, 998, 998f
 morfología, 998-999, 998f, 999f
 pulmonar, 723-725, 726f, 734, 734f
 lesiones precursoras, 725, 727f
 renal, 964-967, 964f-966f
 trompas de Falopio, 1039
 vesical, 979
 vesícula biliar, 888-889, 888f
 Adenofibroma endometriode, 1045
 Adenohipofisis, 1098-1099, 1099f
 Adenoma(s), 260, 261f
 células de Hürthle (oxífilas), 1119, 1119f
 colorrectales, 309f, 308, 819-820, 820f, 821f
 corticoadrenal, 1157-1158, 1157f, 1158f
 hiperaldosteronismo, 1151, 1152
 síndrome de Cushing, 1149, 1150
 folicular tiroideo, 1118-1119, 1119f, 1123, 1124f
 gástrico, 782t, 784, 784f
 glándula paratiroides, 1127, 1127f, 1128f
 hepático, 877, 877f
 anticonceptivos orales, 415
 hepatocitos, 877, 877f
 hipofisario, 1100-1105
 alteraciones genéticas, 1101-1102, 1101t, 1102f
 atípico, 1102
 célula(s)
 gonadótropas (productoras de LH y FSH),
 1100t, 1104-1105
 mamosomatótropas, 1100t, 1104
 productoras
 de ACTH (corticotropas), 1100t, 1104, 1148
 de hormona de crecimiento (somatotropas),
 1100t, 1104
 tirótropas (productoras de TSH), 1100t, 1105
 clasificación, 1100, 1100t
 curso clínico, 1103
 epidemiología, 1100
 funcionante, 1100
 infiltrativo, 1102
 microadenoma, comparación con
 macroadenoma, 1100
 morfología, 1102, 1102f, 1103f
 Adenoma(s) (cont.)
 no funcionante (variante de células silentes),
 1100, 1102f, 1105
 prolactinomas (células lactótropas), 1100t, 1103-
 1104, 1103f
 lactancia, 1071
 nefrogénico, 976
 oxífilo, 1119, 1119f, 1127
 paratiroideo, 1127, 1127f, 1128f
 pedunculados colorrectales, 819, 820f
 pleomórfico, 261
 glándulas salivales, 757-759, 758f
 productores de aldosterona, 1151, 1152
 renal, 976
 papilar, 963
 sebáceo, 1177, 1178f
 serrados sésiles colorrectales, 820, 821f, 824f
 sésiles, colorrectal, 819
 tiroideo, 264f, 1118-1119, 1119f
 folicular, 1118-1119, 1119f, 1123, 1124f
 tubulares colorrectales, 819-820, 820f, 821f
 tubulovillosos colorrectales, 819-820
 villósos colorrectales, 819-820, 821f
 Adenoma-carcinoma, secuencia, 309f, 308,
 823-824, 823f
 Adenomiosis, 1029, 1029f
 vesícula biliar, 888
 Adenosarcomas, endometrio, 1035
 Adenosina
 desaminasa (ADA), deficiencia, 143t, 234
 fosforribosiltransferasa (APRT), gota, 1244f
 trifosfato (ATP), agotamiento, lesión celular,
 17-18, 18f
 3',5'-adenosina monofosfato miclico (AMPC), vía,
 90-91, 91f
 Adenosis
 esclerosante, mamas, 1072, 1072f
 mamaria, 1071
 esclerosante, 1072, 1072f
 Adenovirus
 estructura, 333f
 gastroenteritis, 805
 ADH (hormona antidiurética), 1099
 síndrome de secreción inapropiada, 1106
 Adherencias intestinales, 790-791, 791f
 Adhesinas, 343
 Adipocinas, resistencia a la insulina, 1137
 Adipocitos, equilibrio energético, 440f, 441
 Adiponectina, equilibrio energético, 439, 441
 ADN
 fragmentos diminutos dobles, carcinogénica, 306
 lolimorfismos, 175-177, 177f
 microarrays, 325, 326f
 mitocondrial (ADNmi), 171
 ploidia, neuroblastoma, 478
 reparación de errores, 302
 roturas de cadena doble (DSB), lesión por
 radiación, 426
 virus, oncógenos, 313-315, 313f, 314f
 ADNmi (ADN mitocondrial), 171
 Adrenalitis
 autoinmunitaria, 1155-1156, 1156f
 tuberculosa, 1156
 Adrenoleucodistrofia, 1156, 1264t, 1327
 Adulto
 diabetes juvenil, 1137
 síndrome de dificultad respiratoria, 131
 Adventicia, vasos sanguíneos, 488, 488f
 AEC (ataxias espinocerebelosas), 168t, 1323-1324
 Aerosoles ácidos, contaminantes del aire, 404t
 Afinidad, maduración, inmunidad
 humoral, 196, 196f
 Aflatoxina, carcinoma hepatocelular, 311, 385,
 443, 878
 Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
 (Bruton), 231-234
 AGCML (ácidos grasos de cadena muy larga),
 adrenoleucodistrofia, 1327
 AGE (productos terminales de la glucación
 avanzada), 1138
 Agenesia, 450
 renal, 955
 Agente(s)
 acilantes, carcinógenos, 310t
 alquilantes carcinógenos, 310t
 físicos
 lesión, 420-427
 celular, 11
 eléctrica, 422-423
 inflamación, 45
 mecánica, 420-421, 420f
 radiación, 422-426, 422f, 423f, 424t, 425f
 térmica, 421-422
 toxicidad, 402-403, 402f, 403f
 infeccioso(s)
 bacterias, 333t, 334-335, 334f
 mecanismos de producción de
 enfermedad, 343-345
 bioterrorismo, 337-338, 337t
 categorías, 332-336, 333t
 ectoparásitos, 336
 evasión inmunitaria, 345-346, 345f, 346t
 helmintos, 333t, 336
 hongos, 333t, 335
 lesión celular, 11
 mecanismos de producción de
 enfermedad, 342-355
 priones, 332, 333t
 propagación y diseminación, 339-340, 339f
 protozoos, 333t, 335-336
 técnicas diagnósticas especiales, 335t, 336
 transmisión, 340-341
 sexual, 341-342, 341t
 vías de entrada, 338-339
 virus, 332-333, 333f, 333t
 mecanismos de producción de enfermedad,
 342-343, 343f
 químicos
 anomalías congénitas, 452
 lesión celular, 11
 toxicidad, 402-403, 402f, 403f
 tóxicos, inflamación crónica, 70
 Agiria, 1284-1285, 1285f
 AGNE (ácidos grasos no esterificados), resistencia a
 la insulina, 1136-1137
 Agouti
 péptido relacionado (AgRP), equilibrio
 energético, 439, 440, 441f, 442
 proteína de señal, gen (*ASIP*), melanoma, 1174
 Agranulocitosis, 592-593
 hipersensibilidad mediada por
 anticuerpos, 203
 manifestaciones orales, 744t
 Agregados linfoides, hepatitis vírica, 851f, 852
 Agrupamiento jerárquico, 325
 Agua, retención, edema, 112
 Agujero oval permeable, 541
 AIJ (artritis idiopática juvenil), 1240-1241

- AINE (antiinflamatorios no esteroideos)
 mecanismo de acción, 58f, 59-60
 nefropatía asociada, 946
 trastornos hemorrágicos, 671
- AIP (proteína de interacción con el receptor aril del hidrocarburo), gen, adenomas hipofisarios, 1101-1102
- Aire
 contaminación, 403-405, 404t
 carcinoma pulmonar, 722
 enfermedades pulmonares, 697t
 embolia, 127
 exterior, contaminación, 404-405, 404t
- AIRE (regulador autoinmunitario)
 gen, 1130, 1156
 proteína, tolerancia inmunológica, 209
- AKT, 90, 294
- Alagille, síndrome, 870
- Albers-Schönberg, enfermedad, 1212-1214, 1214f, 1215f
- Albinismo, 144
- Alcaptonuria, 36, 156
- Alcohol
 abuso
 cáncer, 273
 epidemiología, 412
 miocardiopatía dilatada, 573
 toxicidad en el SNC, 1329, 1329f
 cirrosis, 857f, 858, 859f, 860
 hemocromatosis, 863
 concentración sanguínea, 412
 consumo durante el embarazo, 414
 deshidrogenasa (ADH), 413, 413f
 efectos, 412-414, 413f
 esteatohepatitis, 857f, 858, 858f
 esteatosis, 857-858, 857f, 859-860
 hepatitis, 857f, 858, 858f, 860
 hepatopatía, 414, 857-860
 características clínico-patológicas, 860
 epidemiología, 857
 morfología, 857-858, 858f, 859f
 patogenia, 413, 858-859
 miocardiopatía, 414, 573
 pancreatitis, 414, 895-896, 897f
 teratógeno, 452
- Alcoholismo
 agudo, 413-414
 crónico, 414
 malnutrición, 427
- ALD, gen, 1327
- ALDH (acetaldehído deshidrogenasa), 413, 413f
- ALDH2*2, 413
- Aldosterona
 productores de adenomas, 1151, 1152
 prueba de supresión, 1152
- Aldrin (diclorodifeniltricloroetano), exposición laboral, 409
- Alelo negativo dominante, 141
- Alérgeno(s), 198, 198f, 199f
 asma, 688-689, 690f
- Alergia, 197t, 198-201, 198f-200f, 201t
 angéitís, 516-517
 granulomatosis, 516-517
 no atópica, 201
- Alexander, enfermedad, 1282, 1327
- Alginato, fibrosis quística, 468
- Algodón, polvo, enfermedades pulmonares, 697t
- ALK (cinasa del linfoma anaplásico), gen, 475, 615
- Almacenamiento, trastornos, 671
- Aloinjerto, rechazo, 226-230
 agudo, 229, 228f
 células progenitoras hematopoyéticas, 230
 crónico, 229, 229f
 hiperagudo, 227-228, 228f
 mecanismos, 226-228, 227f
 órganos sólidos distintos del riñón, 230
 prevención, 229-230
 riñón, 228-230, 228f, 229f
- Alojamiento, células tumorales, metástasis, 300-301
- Alpers, enfermedad, 1328
- Alport, síndrome, 931-932, 932f
- Alteración(es)
 ADN
 apoptosis, 25, 30
 envejecimiento celular, 41
 lesión celular, 18f, 23
 radiación ionizante, 423-424, 423f, 425-426
 articulares, cáncer, 322t, 321-323
 cromatina, carcinogénica, 307
 factores de coagulación, 671-675, 671f
 genoma, análisis molecular, 178-180, 179f, 180f
 glándulas suprarrenales, shock, 132
 pancreáticas, fibrosis quística, 468-469, 469f, 470, 470t
 sistema cardiovascular
 hidropesía fetal, 461, 461t
 prevalencia, 451t
 urinarias aisladas, 908t, 929-932
- Alucinógenos, abuso, 418t
- Aluminio, depósito, insuficiencia renal, 1219
- Alveolitis
 alérgica, 703-704, 703f
 fibrosante criptógena, 694-695, 694f, 695f
- Alvéolo pulmonar, 678
 epitelio, 678
 paredes, 678-679, 678f
 tabiques, 678-679, 678f
- Alzheimer, enfermedad (EA), 1313-1317
 características clínicas, 1317
 epidemiología, 1313
 familiar, 1317
 genética molecular y patogenia, 1316-1317
 morfología, 1314-1316, 1314f-1316f
- AMACR (α -metilcil coenzima A racemasa), cáncer prostático, 997, 999
- Amastigote, *Leishmania*, 389
- Ambiente(s)
 definición, 400
 de interior, contaminación del aire, 405
- AME (atrofia muscular espinal), 1267-1268, 1267f, 1325
- Amebiasis, 805f, 806
 cerebral, 1308, 1308f
- Ameloblastoma, cavidad oral, 749
- Amidas, carcinógenos, 310t
- Amígdala cerebelosa, herniación, 1283f, 1284
- Amigdalitis, 750-751
 folicular, 750
- Amilina, equilibrio energético, 442
- Amiloide
 características
 físicas, 249-250, 250f
 químicas, 250-251
 definición, 249
 endocrino, 252t, 253
 lengua, 255
 placas, enfermedad de Alzheimer, 1314
 senil, 252t, 253
- Amiloide (*cont.*)
 sérico (SA), proteína, 250, 251-252, 251f
 sérico A (SAA), proteína, 74-75
 tinción, 249, 250f, 253-254
- Amiloidosis, 36, 250-255, 250f
 asociada a hemodiálisis, 252t, 253
 bazo, 254
 características clínicas, 255
 clasificación, 252-253, 252f
 corazón, 254, 255
 diagnóstico, 255
 discrasias de células plasmáticas, 252, 609
 esplénica, 254
 gastrointestinal, 255
 hepática, 254
 heredofamiliar, 252t, 253
 lingual, 255
 localizada, 252t, 253
 morfología, 253-255, 253f
 nefropatía con cilindros de cadenas ligeras, 948
 pancreática, 1139, 1141f
 patogenia, 251-253, 251f
 perivascular, 666-667
 primaria, 252, 252t, 609
 pronóstico, 255
 propiedades de las proteínas amiloideas, 250-251, 250f
 riñón, 254, 254f, 255, 935
 secundaria, 75, 250, 252-253, 252t
 senil
 cardíaca, 253
 sistémica, 252t, 253
 sistémica (generalizada), 252-253, 252t
 reactiva, 252-253, 252t
 senil, 252t, 253
 transtiretina, 251, 251f, 252
- Aminas
 aromáticas, carcinógenos, 310t, 311
 vasoactivas
 hipersensibilidad inmediata, 199
 inflamación, 57-58, 57t
- Amnios nudoso, 450
- Amoníaco, enfermedades pulmonares, 697t
- AMPc (adenosina monofosfato de 3',5' cíclico), vía, 90-91, 91f
- Ampolla, 1168
 formación, 1193f
 subcorneal, 1193f
 subepidérmica, 1193f
 suprabasal, 1193f
 acantolítica, 1194, 1194f
- ANA (anticuerpos antinucleares)
 esclerosis sistémica, 223
 lupus eritematoso sistémico, 213, 214-215, 214t, 217, 220
- Anafase, retraso, 159
- Anafilatoxinas, 57, 64, 199
- Anafilaxia, 64
 sistémica, 201
- Analgesicos
 cáncer vesical, 980
 nefropatía, 417, 945-946, 946f, 947t
- Análisis genético
 posnatal, 173-174
 prenatal, 173
- Anaplasia, 263-264, 265f, 271t, 324
 tumor de Wilms, 481
- Anasarca, insuficiencia cardíaca derecha, 536
- Anatomía, dientes, 740, 740f

- ANCA (anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos)
glomerulonefritis rápidamente progresiva, 920-921, 920t
vasculitis, 203t
- Ancylostoma duodenale*, enterocolitis, 806
- Androblastoma ovárico, 1051-1052, 1051f
- Andrógenos
cáncer prostático, 997
síndrome de insensibilidad completa, 167
- Anemia(s), 639-666
aplasia pura de la serie roja, 665-666
aplásica, 663-665, 663f, 663t, 664f
manifestaciones orales, 744t
características clínicas, 641
clasificación, 640, 640t
deficiencia de folato, 655t, 658-659
definición, 639-640
diagnóstico, 640
drepanocítica, 645-648
aspectos genéticos, 140
características clínicas, 647-648
diagnóstico, 648
epidemiología, 645
morfolología, 646-647, 647f
necrosis papilar, 947t
patogenia, 645-646, 646f
pronóstico, 648
trombosis, 122
- enfermedad crónica, 663
eritropoyesis disminuida, 640t, 654-666
ferropénica, 659-662, 659t, 660f-662f
cáncer colorrectal, 825
enfermedad de Crohn, 811
- hemolítica(s), 641-654
anemia drepanocítica, 645-648, 646f, 647f
autoinmunitaria, 203, 203t
clasificación, 640t, 642
deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 644-645, 644f, 645f
esferocitosis hereditaria, 642-644, 643f, 644f
hallazgos frecuentes, 641
hemoglobinuria paroxística nocturna, 652-653, 653f
inmunitaria, 653-654, 653t
manifestaciones clínicas, 642
microangiopática, 654, 654f
morfolología, 642, 642f
patogenia, 641-642
síndromes talasémicos, 648-652, 649f-651f, 652t
traumatismo de los eritrocitos, 654, 654f
- hemorragia, 640t, 641
- hepatopatías hepatocelulares, 666-667
- hidropesía fetal, 461, 461t
- hipocrómica microcítica, 640
deficiencia de hierro, 661-662, 662f
- índices eritrocitarios, 640-641, 641t
- inmunoheolítica, 653-654, 653t
aglutininas en frío, 653t, 654
hemolisinas en frío, 653t, 654
- insuficiencia renal crónica, 666-667
macrocítica, 640
- megaloblástica, 654-659, 655f, 655t, 656f
deficiencia de folato, 655t, 658-659
morfolología, 655, 655f, 656f
perniciosa (deficiencia de vitamina B₁₂), 655-658, 655t, 656f, 657f
- microcítica hipocrómica, 640
deficiencia de hierro, 661-662, 662f
- Anemia(s) (*cont.*)
mielotísica, 666-667
normocrómica normocítica, 640
perniciosa (deficiencia de vitamina B₁₂), 655-658, 655t, 656f, 657f
gastritis autoinmunitaria, 778, 779
hipersensibilidad mediada por anticuerpos, 203t
trastornos endocrinos, 666-667
- Anencefalia, 1284
- Anergia, 209-210
- Aneuploidía, 159
- Aneurisma(s), 506-508
aórticos
abdominal (AAA), 508, 508f
patogenia, 507, 507f
torácico, 509
aterosclerosis, 504
congénitos, 489, 506, 506f, 507
rotos, 1297-1298, 1297f, 1298f
definición, 506
falso (seudoaneurisma), 506, 506f
fusiforme, 506, 506f
inflamatorio, 508
micótico, 507-508
patogenia, 506-507, 507f
sacciforme (congénito), 489, 506, 506f, 507
roto, 1297-1298, 1297f, 1298f
trombosis, 121
ventricular, infarto de miocardio, 556f, 557
verdadero, 506, 506f
- Anexina V, apoptosis, 27
- Anfetaminas, abuso, 418t, 419
- Anfiboles, 699-700
- Anfitrión
células, adherencia bacteriana, 343-344
defensas
contra las infecciones, 342
efectos perjudiciales, 345
contra los tumores, 316-319
antígenos tumorales, 316-318, 317f
mecanismos efectores antitumorales, 318-319
vigilancia y evasión inmunitarias, 316, 319, 320f
resistencia frente a las infecciones
vitamina A, 432
vitamina D, 436, 437f
- Ang1 (angiopoietina 1), angiogenia, 101
- Ang2 (angiopoietina 2), angiogenia, 101
- Angéitis
alérgica, 516-517
SNC, primaria, 1293
- Angelman, síndrome, 172-173, 172f
- Angina de pecho, 545-547, 546f
estable (típica), 546-547, 546f
inestable (creciente), 546, 546f, 547
preinfarto, 547
- Angioblastos, 99
- Angiodisplasia intestinal, 793
- Angioedema, 1187
hereditario, 235-236
- Angiofibroma nasofaríngeo, 751
- Angiogenia, 99-102, 489
activación, 101f
carcinogenia, 278, 297-298
células precursoras endoteliales, 99f, 100
curación de las heridas, 102, 103f, 105f
factores de crecimiento y receptores, 100-101, 100t, 101f
inflamación crónica, 70
- Angiogenia (*cont.*)
proteínas reguladoras de la matriz extracelular, 101-102
vasos preexistentes, 99-100, 99f
- Angiomas
arañas vasculares, insuficiencia hepática, 836
venosos, cerebrales, 1298
- Angiomatosis, 520
bacilar, 520, 523, 523f
encefalotrigeminal, 522
- Angiomolipoma renal, 963
- Angiopatia amiloidea cerebral (AAC), 1296, 1296f, 1316
- Angioplastia
de balón, patología, 526, 527f
coronaria transluminal percutánea, patología, 526, 527f
patología, 526, 527f
- Angiopoietina 1 (Ang1), angiogenia, 101
- Angiopoietina 2 (Ang2), angiogenia, 101
- Angiosarcoma, 525-526, 525f
cardíaco, 584
hepático, 524-525, 877
mamario, 1092-1093
- Angiotensina, regulación de la presión arterial, 493, 494f
- Ángulo cerrado, glaucoma, 1353-1354
primario, 1354-1355, 1354f
secundario, 1355
- Anhidrasa carbónica II (CA2), gen, osteopetrosis, 1213
- Anillo, absceso, endocarditis infecciosa, 567
- Anillos A, 767
- Anillos B, 767-768
- Anitschkow, células, fiebre reumática, 566
- ANKH, gen, enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico, 1246
- Ano imperforado, 765
- Anoikis, apoptosis, 295, 300
- Anomalías congénitas, 140, 448-453
causas, 450-452, 450t, 451t
ambientales, 451-452
definición, 448
epidemiología, 448
gastrointestinales, 668-671
atresia, fistulas y duplicaciones, 764-765, 765f
divertículo de Meckel, 765-766, 765f
ectopia, 765
enfermedad de Hirschsprung, 766-767, 766f
estenosis pilórica, 766
hernia diafragmática, onfalocele y gastrosquisis, 765
- mamarias, 1067
- pancreáticas, 892-893
- patogenia, 452-453, 453f
- penianas, 982
- pulmonares, 679
- renales, 955-956
agenesia, 955
displasia renal multiquistica, 955-956, 956f
hipoplasia, 955
riñones
ectópicos, 955
en herradura, 955
- sistema nervioso central, 1284-1286
defectos del tubo neural, 1284
fosa posterior, 1285-1286, 1286f
prosencefalo, 1284-1285, 1285f
siringomielia e hidromielia, 1286
- testiculares, 984-985, 985f
- tipos, 448-450, 449f, 450f

- Anomalías congénitas (*cont.*)
- tiroideas, 1126
 - tracto biliar, 882, 882f
 - ureterales, 972
 - vaginales, 1016
 - vasculares, 489-490
 - vejiga, 974, 974f
 - vesicales, 974, 974f
 - vesícula biliar, 882, 882f
- Anorexia nerviosa, 430
- Anquirina, 143t
- esferocitosis hereditaria, 642, 643f
- Antibióticos
- colitis, 803, 803f
 - diarrea, 803, 803f
- Anticipación, síndrome del cromosoma X frágil, 170
- Anticoagulante lúpico, 215
- Anticonceptivos orales (AO)
- cambios del endometrio, 1027
 - efectos adversos, 415
- Anticuerpos, 185, 187, 187f
- antifosfolípidos, lupus eritematoso sistémico, 215
 - antimicrosómicos, 1110
 - antinucleares (ANA)
 - esclerosis sistémica, 223
 - lupus eritematoso sistémico, 213-215, 214t, 217, 220
 - vasculitis, 203t, 511-512
 - antiplaquetarios, 667-669
 - antitiroglobulina, 1110, 1112, 1114
 - en caliente, anemia inmuno hemolítica, 653-654, 653t
 - células endoteliales, vasculitis, 512
 - citoplasma de los neutrófilos (ANCA)
 - glomerulonefritis rápidamente progresiva, 920-921, 920t
 - vasculitis, 203t
 - efecto antitumoral, 318-319
 - frente a la MBG, glomerulonefritis, 912, 913f, 920, 920t
 - monoclonales, antígenos de células inmunitarias detectados, 599-600, 600t
 - no treponémicos, determinación, 375
- Antígeno(s)
- asociados a tumor, 316
 - cáncer testicular, 317
 - captura, 193, 194f
 - cationicos, glomerulonefritis postestreptocócica, 918
 - de diferenciación con especificidad celular, 318
 - enmascaramiento, evasión inmunitaria, 319
 - leucocitarios humanos (HLA)
 - alelos
 - artritis reumatoide, 1238
 - rechazo de trasplante, 227
 - síndrome de Sjögren, 221-222
 - coincidencia, trasplante, 229
 - complejo
 - enfermedades asociadas, 192-193, 193t
 - respuesta inmunitaria, 190-192, 191f, 192f
 - genes, autoinmunidad, 212
 - haplotipo, 192
 - moléculas
 - diabetes mellitus tipo 1, 1134
 - respuesta inmunitaria, 190-192, 191f, 192f
 - oncofetales, 318, 327t
 - penfigoide ampollosa (BPAG), 1195, 1196f
 - presentación, 191, 192f, 193-195, 194f
 - procesamiento, 191, 192f
- Antígeno(s) (*cont.*)
- prostático específico (PSA), 327, 1001-1002
 - protector, carbunco, 362
 - reconocimiento, 186, 186f, 193-195, 194f
 - secuestrado, 211
 - tumorales, 316-318, 317f
 - glucolípidos de la superficie celular, 318
 - proteínas celulares con expresión aberrante, 317
- Antiglobulinas, prueba de Coombs
- directa, 653
 - indirecta, 653
- Antimieloperoxidasa (MPO-ANCA), 511
- Antioxidantes, 60
- eliminación de radicales libres, 21, 21f
 - vitaminas, 437, 444
- Antiproteasas, inflamación, 63
- Antiproteína-3 (PR3-ANCA), 511
- α_1 -antitripsina (α_1 -AT), 864-865
- deficiencia, 143t, 864-866
 - acumulación proteica, 35
 - aspectos genéticos, 144, 864-865
 - características clínicas, 866
 - enfisema, 685, 685f, 686
 - hepatopatía, 864-866, 865f
 - morfología, 865, 865f
 - patogenia, 865
 - inflamación, 63
- Antitrombina III, 116, 117f, 120
- Antracosis, 36, 697-698
- Ántrax, 362
- Años de vida con ajuste de la discapacidad (AVAD), 400
- AO (anticonceptivos orales)
- cambios del endometrio, 1027
 - efectos adversos, 415
- Aorta
- aneurismas
 - abdominal, 508, 508f
 - patogenia, 507f, 508
 - torácico, 508
 - coartación, 544, 544f
 - estructura y función, 488f
- AP (activadores del plasminógeno), fibrinólisis, 120, 121f
- APC (poliposis adenomatosa colónica), gen supresor
- tumoral, 274, 287t, 292-294, 293f
 - carcinoma colorrectal, 309f, 308, 823-824, 823f
 - hereditario no asociado a poliposis, 821
 - poliposis adenomatosa familiar, 321
- APC/ β -catenina, vía, carcinoma colorrectal, 823-824, 823f
- Apéndice(s)
- cistadenocarcinoma mucinoso, 828
 - epidérmicos, enfermedades, 1197-1199
 - acné vulgar, 1197-1198, 1199f
 - rosácea, 1198-1199
 - epiploicos, 815
 - oxiuriasis, 827
 - tumores, 828
- Apendicitis aguda, 826-827
- gangrenosa, 827
 - supurativa, 827
- Aplasia, 450
- APMA (acontecimiento potencialmente mortal aparente), 471-472
- APOBEC3G, sida, 240
- Apolipoproteína E (ApoE), enfermedad de Alzheimer, 1317
- Apoptosis, 25-32
- alteración del ADN, 25, 30
 - cambios morfológicos, 13f, 13t, 26-27, 26f
 - características
 - bioquímicas, 27, 27f
 - generales, 5, 5f, 11
 - causas, 25-26
 - control de la proliferación celular normal, 80, 81f
 - correlaciones clínico-patológicas, 30-32, 31f
 - definición, 25
 - desregulación, trastornos asociados, 32
 - eliminación de las células muertas, 30
 - evasión
 - carcinogenia, 278, 295-296, 296f
 - inmunitaria, 319
 - fase de ejecución, 30
 - genes reguladores, carcinogenia, 277
 - hepatitis vírica, 851, 851f
 - inducida
 - por la familia del receptor TNE, 31
 - por p53, 292
 - mecanismos, 27-30, 28f, 29f
 - mediada por linfocitos T citotóxicos, 31
 - plegamiento anómalo de las proteínas, 25, 30-31, 31f
 - privación de factores de crecimiento, 30
 - procesos patológicos, 25-26
 - situaciones fisiológicas, 25
 - tolerancia inmunológica, 210f, 211
 - vía
 - extrínseca (iniciada por el receptor de muerte), 28f, 29-30, 29f
 - intrínseca (mitocondrial), 28-29, 28f, 29f
- Apoptosoma, 29
- Aposición, crecimiento, 1210
- APP (proteína precursora del amiloide), 251
- enfermedad de Alzheimer, 1314, 1316-1317, 1316f
- APRT (adenosina fosforribosiltransferasa), gota, 1244f
- APS1 (síndrome poliendocrino autoinmunitario tipo 1), 1130, 1155-1156
- APS2 (síndrome poliendocrino autoinmunitario tipo 2), 1156
- Aracnodactilia contractural congénita, 145
- Aracnoiditis adherente crónica, 1300
- «Arañas vasculares», insuficiencia hepática, 836
- Árbol biliar, anomalías, 869-870, 870f
- Área cerebrovascular, anencefalia, 1284
- ARF, gen supresor tumoral, 294
- Arlaminas, cáncer vesical, 979
- Arilsulfatasa, deficiencia, 1326
- ARN
- análisis, 181
 - complejo de silenciación inducido (RISC), 137, 137f
 - de interferencia pequeño (ARNip), 137
 - virus, oncógenos, 312-313
- ARNip (ARN de interferencia pequeño), 137
- Arnold-Chiari, malformación, 1285-1286, 1286f
- Arrays, hibridación genómica comparativa (CGH), 179-180, 180f, 325-326, 326f
- Arritmias, 532
- cardíacas, 532
 - infarto de miocardio, 557
- Arsénico
- carcinógeno, 274t
 - intoxicación, 408

- Arteria(s)
de calibre grande, transposición, 542f, 543, 543f
circunfleja izquierda (ACI), 532
infarto de miocardio, 549, 549f, 551, 551f
coronaria(s)
arteriosclerosis, injerto, 585, 585f
derecha (ACD), infarto de miocardio, 549, 549f, 551, 551f
epicárdicas, 532
oclusión, infarto de miocardio, 547-549, 548f, 548t
descendente anterior izquierda (ADAI), 532
infarto de miocardio, 549, 549f, 551, 551f
digitales, artritis reumatoide, 1237
elásticas, 488-489
estructura y función, 488-489, 488f
hepática, compromiso, alteración del flujo sanguíneo hacia el hígado, 870-871, 871f
intramurales, 532
musculares, 488f, 489
renal
displasia fibromuscular, 951, 951f
estenosis, 951-952, 951f
retiniana, oclusión, 1362, 1364f
temporal, arteritis, 512-513, 513f
Arteriogenia, 489
Arteriolas
estructura y función, 488f, 489
necrosis fibrinoide, hipertensión maligna, 950-951, 950f
Arteriolitias
hiperplásica, hipertensión maligna, 950f, 951
necrosante, 496
Arteriosclerosis, 496
hialina, 495, 495f
diabetes mellitus, 1140, 1141f
nefroclerosis benigna, 949, 950f
hiperplásica, 495f, 496
renal, diabetes mellitus, 1142
vasos sanguíneos, 496
Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), 1296-1297, 1296f
Arteriosclerosis, 496
injerto, 585, 585f
Arteritis
células gigantes (arteria temporal), 513, 513f
Arthus, reacción, 204t, 205
Articulación(es), 1235-1247
anatomía, 1235
artritis, 1235-1246
asociada a enteritis, 1241
bacteriana, 1242
enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico, 1246, 1246f
espondiloartritis anquilosante, 1241
espondiloartropatías seronegativas
tuberculosas, 1242
gotosa, 1243-1246, 1243t, 1244f, 1245f
idiopática juvenil, 1240-1241
inducida por cristales, 1242-1246
infecciosa, 1241-1242
Lyme, enfermedad, 1242
osteoartritis, 1235-1236, 1236f, 1237f
psoriásica, 1241
reumatoide, 1237-1240, 1238f-1240f
síndrome de Reiter, 1241
vímica, 1242
cavitada (sinovial), 1235
Articulación(es) (*cont.*)
clasificación, 1235
enfermedad degenerativa, 1235-1236, 1236f, 1237f
sinoviales, 1235
sólida (no sinovial), 1235
tumores y lesiones pseudotumorales, 1246-1247
ganglión y quiste sinovial, 1247
tumor de células gigantes de las vainas tendinosas, 1247, 1247f
Artritis, 1235-1246
asociada a enteritis, 1241
bacteriana, 1242
enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato cálcico, 1246, 1246f
espondiloartritis anquilosante, 1241
espondiloartropatías seronegativas, 1241
fiebre reumática, 566
gotosa, 1243-1246, 1243t, 1244f, 1245f
idiopática juvenil (AIJ), 1240-1241
inducida por cristales, 1242-1246
infecciosa, 1241-1242
inmunocomplejos, 205
lupus eritematoso sistémico, 214t, 219
osteoartritis, 1235-1236, 1236f, 1237f
psoriásica, 1241
reactiva, 204t, 1241
reumatoide, 1237-1240, 1238f-1240f
afectación pulmonar, 696
asociada a cardiopatía, 583
autoinmunidad, 1238-1239
cardiopatía asociada, 583
curso clínico, 1239-1240, 1240f
epidemiología, 1237
factores artríticos ambientales, 1238
hipersensibilidad mediada por linfocitos T, 206t
juvenil, 1240-1241
morfología, 1237, 1238f
patogenia, 1237-1239, 1239f
susceptibilidad genética, 1238
síndrome de Reiter, 1241
toféa, 1243, 1244, 1245f, 1246
tuberculosa, 1242
vímica, 1242
Artrocalasia, síndrome de Ehlers-Danlos, 146, 146t
Artrogrupos, 1271
Artropatía
degenerativa, 1235-1236, 1236f, 1237f
lupus eritematoso sistémico, 214t, 219
Artrosis, 1235-1236
curso clínico, 1236, 1237f
enfermedad de Paget, 1217
idiopática o primaria, 1235
morfología, 1236, 1236f
obesidad, 442
patogenia, 1236
secundaria, 1235
Asa de alambre, lesión, lupus eritematoso sistémico, 218-219, 219f
Asbesto
carcinógeno, 274t
carcinoma pulmonar, 722
cuerpos, 700, 700f, 733
enfermedades, 697t, 699-701, 700f
pulmonares, 697t
mesotelioma maligno, 733, 929
neumoconiosis, 410, 699-701
placas pleurales, 700-701, 700f, 733
Asbestosis, 699, 700
Ascaris lumbricoides, 336
enterocolitis, 805, 805f
Aschoff, cuerpos, 565-566, 565f
Ascitis
hipertensión portal, 838-839, 838f
insuficiencia cardíaca derecha, 536
quillosa, 520
Asfixia, 127
ASIP, gen (proteína de señal Agouti), melanoma, 1174
ASM (atrofia de sistemas múltiples), 1321-1322
Asma, 683t, 688-692
alteraciones anatomopatológicas principales, 683t
atópica, 688, 689, 690f
curso clínico, 683t, 692
definición, 688
etiología, 683t
genética, 691
inducida por medicamentos, 689
localización anatómica, 683t
morfología, 691-692, 692f
no atópica, 688-689
ocupacional, 689
patogenia, 689-691, 690f
polvos orgánicos causantes, 697t
Aspartilglucosaminuria, 151t
Aspectos genéticos, linfoma folicular, 305, 305t, 606
Aspergillus, género, 385, 385f
Aspergillus fumigatus, 385
Aspergiloma, 385
Aspergilosis, 385, 385f
broncopulmonar alérgica, 385, 693
invasora, 385, 385f
SNC, 1306
Aspiración, neumonía, 711t, 716
Asplenia, 633, 634
Astrocitos, 1281, 1282f
Alzheimer tipo II, 1281-1282
gemistocíticos, 1281
reacciones a la lesión, 1281-1282, 1282f
Astrocitoma, 1330-1333
anaplásico, 1330, 1331
difuso, 1330-1331, 1331f
gemistocítico, 1331
infiltrativo, 1330-1332, 1331f, 1332f
pilocítico, 1332-1333, 1333f
xantastrocitoma pleomórfico, 1333
Astrocitos
Alzheimer tipo II, 1281-1282
gemistocíticos, 1281
Astrogliosis, 1281
síndrome de la muerte súbita del lactante, 472
AT (atresia tricuspídea), 543
Ataque al corazón Infarto(s) de miocardio (IM)
Ataxia(s)
espinocerebelosas (AEC), 168t, 1323-1324
Ataxia-telangiectasia, 41, 275, 302-303, 1323-1324
gen mutado (ATM), 286t, 292, 302, 1324
y Rad3 relacionado (ATR), 292
Atelectasia, 679-680, 679f
por compresión, 679, 679f
por contracción, 679, 679f
por resorción, 679, 679f
Ateroma, 496, 496f, 501
embolia, 504
hipertensión pulmonar, 708, 709f
placas. Véase Aterosclerosis, placas.
Aterosclerosis, 34-35, 496-506
cardiopatía isquémica, 545-546, 546f

Aterosclerosis (cont.)

- consecuencias, 504-506, 505f
- diabetes mellitus, 1139
- dieta, 444
- epidemiología, 496-499, 497f, 497t, 498f
- estenosis, 504
- infarto cerebral, 1293
- inflamación crónica, 70
- morfología, 501-504, 502f-504f
 - embolia de material de ateroma, 504
 - estrias lipídicas, 501, 501, 502f
 - formación de aneurismas, 504
 - placa aterosclerótica, 501-504
 - anatomía, 496, 496f
 - calcificación, 503, 503f
 - características
 - anatomopatológicas, 501-503, 503f
 - macroscópicas, 501, 503f
 - fibrosa, 503
 - hemorragia, 505
 - localización, 501
 - rotura, ulceración o erosión, 503-505, 504f
 - trombosis, 501-503, 506
 - vulnerable, comparación con estable, 505, 505f
- patogenia, 500-501
 - características generales, 501-501, 502f
 - hipótesis de respuesta a lesión, 499, 499f
 - infección, 500-501
 - inflamación, 500
 - lesión endotelial, 500-501
 - lípidos, 500
 - proliferación del músculo liso, 501
 - trastornos hemodinámicos, 500
- placas, 501-504
 - anatomía, 496, 496f
 - calcificación, 503, 503f
 - características
 - anatomopatológicas, 501-503, 503f
 - macroscópicas, 501, 503f
 - cardiopatía isquémica, 546, 546f
 - fibrosas, 503
 - hemorragia, 505
 - localización, 501
 - rotura, ulceración o erosión, 503-505, 504f
 - trombosis, 501-503, 506
 - vulnerables, comparación con estables, 505, 505f
- renal, diabetes mellitus, 1142
- tabaquismo, 411
- tratamiento hormonal sustitutivo, 415
- trombosis arteriales, 125
- ATG16L1, enfermedad de Crohn, 809
- Atigramiento, efecto, 34
- Atipia coilocitósica
 - cervical uterina, 1019, 1020, 1020f, 1021f
 - condiloma acuminado, 1012, 1012f
- ATM (ataxia-telangiectasia mutado), gen, 286t, 292, 302, 1324
- Atopia, 200-201
- ATP (adenosina trifosfato), agotamiento, lesión celular, 17-18, 18f
- ATP7B, gen, 863, 864
- ATR (ataxia-telangiectasia y Rad3 relacionado), 292
- Atresia
 - aórtica congénita, 544-545
 - biliar, 887
 - esófago, 765, 765f
 - pulmonar congénita, 544
- Atrofia, 9-10, 9f
 - bulboespinal, 1325

Atrofia (cont.)

- cardíaca, 540
- causas, 9-10, 9f
- corteza, glándulas suprarrenales, 1149
- cortical, enfermedad de Alzheimer, 1314, 1314f
- definición, 9
- dentatorrubropalidoluisiana, 168t
- denervación, 9
- desuso, 9
- grupos, 1260
- lobular, 1318, 1318f
- mecanismos, 10
- muscular
 - espinal (AME), 1267-1268, 1267f, 1325
 - espinobulbar, 168t
 - peroneal, 1263
 - progresiva, esclerosis lateral amiotrófica, 1325
- olivopontocerebelosa, 1321
- panfascicular, 1267, 1267f
- parda, 10
 - corazón, 532
- patológica, 9
- de sistemas múltiples (ASM), 1321-1322
- ATTR (amiloido transtiretina), 251, 251f, 252
- Aturdimiento, miocardio, 553, 554f
- Auer, bastones, leucemia mieloide aguda, 623, 623f
- Aumento de volumen del espacio respiratorio con fibrosis, 684
- Aurícula
 - gránulos específicos, 531
 - mixoma, 583, 583f
- Auspitz, signo, 1191
- Autoanticuerpos, lupus eritematoso sistémico, 204t, 213-215, 215t
- Autoesplenectomía, anemia drepanocítica, 647, 647f
- Autofagia, 5, 10, 11, 32, 32f
 - células tumorales, 304
- Autofagolisosoma, 32, 32f
- Autoinducción, 343
- Autoinmunidad
 - artritis reumatoide, 1238-1239
 - definición, 184, 208
 - genes de susceptibilidad, 211f, 212
 - infecciones, 211f, 212, 213f
 - mecanismos, 211-212, 211f, 213f
 - tolerancia inmunológica, 209-211, 210f
- Autoregulación, presión arterial, 492
- Autorrenovación, células progenitoras hematopoyéticas, 590
- Autosomas, trastorno citogenético, 161-164, 161f, 163f, 164f
- AV (auriculoventricular), canal, defecto completo, 540f, 542
- AVAD (años de vida con ajuste de la discapacidad), 400
- Avellino, distrofia, córnea, 1353
- Aves, excrementos, enfermedades pulmonares, 697t
- Avulsiones, neuropatías, 1266
- Axón(es), 1258
 - amielínicos, 1258
 - degeneración, 1258, 1258f, 1259-1260, 1259f
 - mielínicos, 1258
- Axonopatía, 1259
- Azoospermia, fibrosis quística, 469, 470
- Azufre, dióxido
 - contaminante del aire, 404t, 405
 - enfermedades pulmonares, 697t
- Azzopardi, afecto, carcinoma microcítico pulmonar, 726

B

- Babesia divergens*, 388
- Babesia microti*, 388
- Babesiosis, 388, 388f
- Bacillus anthracis*, 361-362, 362f
- Back to Sleep, campaña, 473
- Bacterias, 333t, 334-335, 334f
 - adherencia, células del anfitrión, 343-344
 - anaerobias, 378-380, 380f
 - clasificación, 334-335
 - colonización, 335
 - enteropatógenas, 338
 - estructura, 334-335, 334f
 - exotoxinas, 344
 - gastroenteritis, 794t
 - gramnegativas, 334, 334f
 - infecciones, 358t, 363-366, 364f, 365f
 - grampositivas, 334, 334f
 - infecciones, 357-363, 359f-363f
 - infecciones, 357-382, 358t
 - abscesos, 378
 - Actinomycetaceae*, 358t
 - anaerobias, 378-380, 380f
 - carbunco, 337, 361-362, 362f
 - chancroide (chancro blando), 366
 - clamidias, 380
 - clostridios, 358t, 378-380, 380f
 - cocos piógenos, 357-360, 358t
 - complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, 372, 373f
 - contagio en la niñez, 358t
 - difteria, 360-361, 361f
 - enfermedad de Lyme, 378, 378f
 - entéricas, 358t
 - estafilocócicas, 357-360, 359f
 - estreptocócicas y enterocócicas, 360, 360f
 - fiebre
 - de las Montañas Rocosas, 381, 382f
 - recidivante, 377
 - Global Burden of Disease, 400
 - gramnegativas, 358t, 363-366, 364f, 365f
 - grampositivas, 357-363, 359f-363f
 - granuloma inguinal, 366
 - hepáticas, 854
 - intracelulares obligadas, 380-382, 381f, 382f
 - lepra, 373-374, 373f, 374f
 - listeriosis, 361
 - micobacterias, 358t, 366-374, 368f, 369f-374f
 - neiserias, 363-364
 - Nocardia*, 363, 363f
 - peste, 365
 - Pseudomonas*, 364-365, 365f
 - ricketsias, 380-382, 381f, 382f
 - sida, 245t, 246
 - sífilis, 374-377, 374f-376f
 - tifus
 - exantemático, 380, 381, 381f
 - de las malezas, 380, 381
 - tos ferina, 364, 364f
 - treponémicas (espiroquetas), 358t, 374-378, 374f-376f, 378f
 - tuberculosis, 366-372, 368f, 369f-372f
 - zoonóticas, 358t
 - intracelulares
 - facultativas, 335
 - obligadas, 335, 380-382, 381f, 382f
 - virulencia, 344
 - mecanismo
 - de lesión, 343-344

Bacterias (*cont.*)

de producción de enfermedad, 343-344
necrosantes, 360
piógenas, 68
toxinas, 344
transmisión sexual, 341t
virulencia, 343
Bacteriodes fragilis, 378
Bacteriófagos, 343
BAFF, lupus eritematoso sistémico, 216
Bagazo (caña de azúcar), enfermedades pulmonares, 697t
BAK, apoptosis, 295, 296
Balanitis, 383
Balanopostitis, 982
Balonización, 1168
Bandas
amnióticas, 448, 449f
de contracción tras infarto de miocardio, 553
Bandas G, 158-159, 159f
Bannayan-Ruvalcaba-Riley, síndrome, 816t, 818
Barorreceptores, 1099
Barr, cromatina, 164
Barra de tiza, fracturas, 1217
Barrett, esófago, 770-771, 770f, 771f
Bartholin, quiste, 1011
Bartonella henselae, 522-523
Bartonella quintana, 522-523
Basofilia, 594t
Basófilos
diferenciación, 591f
hipersensibilidad inmediata, 199
rango de referencia, adultos, 592t
Batten, enfermedad, 1326
BAV (válvula aórtica bicúspide), estenosis calcificada, 562-563, 562f
BAX, apoptosis, 295, 296, 296f
Bazo, 632-635
accesorio, 634-636
amiloidosis, 254-255
anatomía normal, 632, 633f
anemia drepanocítica, 647, 647f
anomalías congénitas, 635
cordones, 632, 633f
funciones, 632-633
infartos, 634, 634f
anemia drepanocítica, 647, 647f
insuficiencia, 633
lardáceo, 254
leucemia mieloide crónica, 626, 628f
lupus eritematoso sistémico, 220
mononucleosis infecciosa, 356
neoplasias, 635
producción de anticuerpos, 632
rotura, 635
sarcoidosis, 702
BCG (bacilo de Calmette-Guérin), cáncer vesical, 980
BCL-2, gen
apoptosis, 28, 28f, 29f, 295-296, 296f
carcinogénica, 307
leucemia/linfoma linfoblástico agudo, 603
linfoma
difuso de linfocitos B grandes, 607
folicular, 305, 606, 606f
BCL-6, gen, 597, 607
BCL-10, gen, 597
BCL-XL, apoptosis, 296, 296f
BCR, gen, 283-284, 283f

BCR-ABL

gen de fusión
leucemia
aguda, 597f
mieloide crónica, 626, 627f, 628
proteína de fusión, 283-284, 283f, 305
BCRAT (Breast Cancer Risk Assessment Tool), 1076
BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), equilibrio energético, 440
Becker, distrofia muscular (DMB), 1268-1269, 1268f
Beckwith-Wiedemann, síndrome (SBW), tumor de Wilms, 480
Bellini, conductos, carcinoma, 965, 966
Bence Jones
proteínas
amiloidosis, 252
neoplasias de células plasmáticas, 609, 610
proteinuria
mielomatosis, 610-611
nefropatía con cilindros de cadenas ligeras, 948
Benceno
carcinógeno, 274t
enfermedades pulmonares, 697t
exposición laboral, 409
Berger, enfermedad, 918t, 929-931, 931f
Bergmann, gliosis, 1329
Beriberi, 1328
neuropático, 1266
Berilio
carcinógeno, 274t
enfermedades pulmonares, 697t
neumoconiosis, 410
Bernard-Soulier, síndrome, 118f, 671
BESB (bomba de eliminación de sales biliares), 843
bFGF (factor de crecimiento básico de fibroblastos), angiogénica, 298
BH₃, proteínas, apoptosis, 28, 29f, 295, 296
BH₄ (tetrahidropterina), 463, 463f
Bicarbonato, fibrosis quística, 466
BLD, apoptosis, 295, 296f
Bifenilos policlorados (BPC), exposición laboral, 409-410
Bilirrubina
acumulación intracelular, 38
concentraciones séricas, 840
definición, 839
fracción delta, 840
metabolismo y eliminación, 839-840, 840f
no conjugada, comparación con conjugada, 840
Bilis
formación, 839-840, 840f
funciones, 839
Biliverdina, 839, 840f
reductasa, 839, 840f
Billroth, cordones, 632, 633f
Binswanger, enfermedad, 1295
Bioaerosoles, contaminantes del aire de interior, 405
Bioinformática, 136
Biopsia, cáncer, 323
Bioterrorismo, agentes, 337-338, 337t
Biotina, función, 438f
Birbeck, gránulos, histiocitosis de células de Langerhans, 631, 631f
Birt-Hogg-Dubé, síndrome, 1176
Bitot, manchas, 432, 432f
Blastema, regeneración, 92
Blastomycosis, 718-719, 719f
Blastomyces dermatitidis, neumonía crónica, 718-719, 719f

Blastos mieloides, síndrome mielodisplásico, 625
Blefaritis, 1348
Bloom, síndrome, 275, 302-303
BMP (proteína morfogenética ósea), 85
BMPR2 (receptor de la proteína morfogenética ósea tipo 2), gen, hipertensión pulmonar, 707-708, 708f
Boca, trastornosCavidad oral, trastornos
Bocio, 1107, 1116-1118
coloide, 1116, 1117f
dismorfogenético, 1110
endémico, 1116
esporádico, 1116
intratorácico o caído, 1117
multinodular, 1116-1118, 1117f
no tóxico difuso (simple), 1116, 1117f
Bociógenos, 1107, 1116
Boerhaave, síndrome, 768
Borde festoneado, 1207
Bordetella pertussis, 364, 364f
Borrelia burgdorferi, 334f, 377-378, 378f
Borrelia recurrentis, 377
Borreliosis, 377-378, 378f
Botulismo, 379
Bowen, enfermedad
pene, 983, 984f
vulvar, 1012-1014, 1013f
Bowman, capa, córnea, 1351, 1351f
BPAG (antígeno del penfigoide ampolloso), 1195, 1196f
BPC (bifenilos policlorados), exposición laboral, 409-410
Bradicina, inflamación, 65, 65f
BRAF, gen, 281t
carcinoma
colorrectal, 824, 824f
ovárico, 1042
papilar tiroideo, 1120, 1122
melanoma, 1174, 1174f, 1175
nevus melanocíticos, 1170
Braille, Louis, 1356
Braquidactilia tipo C, 1211t
BRCA1, 275, 276, 287t, 303, 306
cáncer mamario, 1077-1078, 1078t, 1085
carcinoma ovárico, 1042
BRCA2, 275, 276, 287t, 303
cáncer
mamario, 1077-1078, 1078t
prostático, 997
carcinoma ovárico, 1042
Breast Cancer Risk Assessment Tool (BCRAT), 1076
Brenner, tumor, 1046, 1046f
Brodie, absceso, 1222
Bronconeumonía, 712, 713, 713f
herpes, 353
Bronquiectasias, 683t, 692-693, 693f
fibrosis quística, 470
Bronquio, carcinoides, 729-730, 729f
Bronquiolitis, 683t, 715-716
neumonitis intersticial, 704-705
obliterante, 688
neumonía organizada, 696, 696f
tras trasplante pulmonar, 720, 721f
Bronquiolos, 678
terminales, 678
Bronquitis crónica, 683t, 687-688, 687t
Brugia, género, 395
Brunn, nidos, 975

- Bruton
 agammaglobulinemia, 231-234
 tirosina cinasa (Btk), 231
 Budd-Chiari, síndrome, 872-873, 873f
 Buerger, enfermedad, 518f
 Buftalmia, 1366
 «Bulbos de cebolla», 1259, 1259f
 Bulimia, 430
Burkholderia cepacia, complejo, fibrosis quística, 469
 Burkitt, linfoma, 601t, 608, 608f
 aspectos genéticos, 283, 305, 305t, 608
 virus de Epstein-Barr, 314-315, 314f, 608
 Burnet, MacFarlane, 316
 1,3-butadieno, exposición laboral, 409
 Buzos, enfermedad por descompresión, 127
- C**
 C3a, 64, 65, 65f, 66
 C3b, 64
 C4a, 64
 C5a, 64, 65, 65f, 66
 CA2 (anhidrasa carbónica II), gen, osteopetrosis, 1213
 CA-125
 carcinoma ovárico, 1047
 marcador tumoral, 327
 Cabeza y cuello, trastornos, 739-761
 cavidad oral, 740-749
 carcinoma epidermoide, 745-748, 747f
 caries, 740
 enfermedades sistémicas, 743, 744t
 gingivitis, 740-741
 glositis, 742
 infecciones, 742-743
 lesiones
 inflamatorias/reactivas pseudotumorales, 741-742
 proliferativas fibrosas, 741-742, 741f
 leucoplasia
 y eritroplasia, 744-745, 745f-747f
 pilosa, 743
 periodontitis, 741
 quistes y tumores odontogénicos, 748-749, 748t
 úlceras aftosas, 742, 742f
 cuello, 754-756, 755f
 glándulas salivales, 756-761
 neoplasias, 757-761, 757t, 758f-760f
 sialadenitis, 756-757, 757f
 xerostomía, 756
 oídos, 754
 vías respiratorias superiores, 749-753, 750f-753f
 CADASIL (arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía), 1296-1297, 1296f
 Cadena(s)
 ligera(s)
 amiloide (AL), proteína, 250, 251f, 252
 cilindros, nefropatía, 610, 948, 948f
 depósito, enfermedad, 948
 Ig, depósito, enfermedad, lesiones glomerulares, 935
 pesada(s)
 enfermedad, 609
 β -miosina (β -MHC), miocardiopatía hipertrófica, 577
 Cadherinas, matriz extracelular, 96
 Cadmio
 carcinógeno, 274t
 toxicidad, 408
 Calacio, 1348
 Calcificación(es)
 degeneración valvular, 561-563, 562f
 distrófica, 38, 38f
 mamarias, 1068
 metastásica, 38-39
 patológica, 6, 24, 38-39, 38f
 prótesis valvulares cardíacas, 571, 571f
 Calcifilaxia, 1129
 Calcio
 hidroxiapatita ósea, 1206
 homeostasis
 pérdida, lesión celular, 18f, 19-20, 19f
 vitamina D, 434-435, 435f, 436f
 osteoporosis, 1215
 Calcitonina, 1108
 Cálculo(s), 741
 «en asta de ciervo», 962
 biliares, 882-884
 características clínicas, 884
 morfología, 884, 884f
 obesidad, 442
 pancreatitis, 893
 patogenia, 883-884, 883f
 prevalencia y factores de riesgo, 882-883, 883t
 de calcio, nefrolitiasis hiperuricosúrica, 962
 renales, 907, 962-963, 962t, 963f
 triples, 962, 962t
 Calentamiento global, efectos sobre la salud, 401-402, 401f
 Caliceínas
 inflamación, 65, 65f
 secuencia de la coagulación, 119f
 Call-Exner, cuerpos, tumor de células de la granulosa, 1050, 1050f
 Callo
 óseo, 1220, 1220f
 tejidos blandos, 1219
 Calmette-Guérin, bacilo (BCG), tratamiento del cáncer vesical, 980
 Calor, 44, 69
 agotamiento, 422
 calambres, 422
 Calostro, 1067
Calymmatobacterium donovani, 366
 CAM (moléculas de adhesión celular), matriz extracelular, 95f, 96-97, 97f
 Cámara
 anterior, 1354f
 posterior, ojo, 1346f, 1354f
 Cambio(s)
 antigénico, virus de la gripe, 715
 climático, efectos sobre la salud, 401-402, 401f
 de clase, inmunidad humoral, 196, 196f
 del endometrio, anticonceptivos orales, 1027
 epigenéticos, carcinogénica, 306-307
 espongiiformes, enfermedades causadas por
 priones, 1308, 1309, 1310f
 fibroquísticos, 1071, 1071f
 hialino, 36
 hidrópico, lesión celular, 13
 moleculares, 4
 morfológicos, 4
 no proliferativos mamarios, 1071, 1071f, 1074t
 posmenopáusicos, 1027
 pulmonares, fibrosis quística, 469, 470t
 Campos cardíacos, desarrollo del corazón, 537-538, 538f
Campylobacter, enterocolitis, 798t, 799-800, 800f
Campylobacter jejuni, 799-800, 800f
 Canabinoides, abuso, 418t, 419-420
 Canal(es)
 auriculoventricular (AV), defecto completo, 540f, 542
 de cloruro
 estructura y función normales, 465-466, 466f
 fibrosis quística, 466-467, 467f
 epitelial del sodio (ENaC), fibrosis quística, 465-466, 467f
 Canaliculos, 1208
 biliares, 835
 Canalpatías, 1270
 muerte súbita por causas cardíacas, 559
 Canavan, enfermedad, 1327
 Cáncer(es)
 agentes carcinógenos, 308-316
 microbianos, 312-316
Helicobacter pylori, 315-316
 virus
 ADN oncógenos, 313-315, 313f, 314f
 ARN oncógenos, 312-313
 productos químicos, 308-311, 310t, 310f
 radiación, 311-312, 425-427
 análisis genético, 174
 anticonceptivos orales, 415
 aspectos clínicos, 319-327
 bases moleculares, 276-307
 alteraciones esenciales para la transformación maligna, 278-279, 280f
 amplificación genética, 306
 angiogénica, 297-298
 cambios
 cromosómicos, 304-306, 305t
 epigenéticos, 306-307
 clonalidad, 260, 276-277, 278f
 disregulación de los genes asociados al cáncer, 304-307
 efectos Warburg, 303-304
 evasión de la apoptosis, 295-296, 296f
 genes
 reguladores, 277
 supresores tumorales, 286-294, 287t
 APC/ β -catenina, vía, 292-294, 293f
 enfermedad de VHL, 295
 genes *patched* (PTCH), 295
INK4a/ARF, vía, 294
NF1, 294-295
NF2, 295
p53, 290-292, 291f
PTEN, 287t, 294
RB, 287-290, 288f, 289f
TGF- β , vía, 294
WT1, 295
 inestabilidad genómica, 302-303
 infiltración y metástasis, 298-302, 298f
 desarrollo de las metástasis, 301-302, 301f
 diseminación vascular y alojamiento de las células tumorales, 300-301
 matriz extracelular, 298-300, 299f
 miARN, 277, 307-307, 307f
 microambiente estromal, 303
 mutaciones, 276
 oncogenes, 279-286, 281t
 factores de crecimiento, 279-280, 281t
 proteínas
 de regulación nuclear, 281t
 de transducción de la señal, 281-283, 281t, 282f
 receptores de factores de crecimiento, 279-281, 281t
 reguladores del ciclo celular, 281t

Cáncer(es) (*cont.*)

tirosina cinasas no receptores, 283-286, 283f, 284f, 285f, 286t
 proceso en pasos múltiples, 277-278, 279f, 307-308, 309f
 telomerasa, 296-297, 297f
 caquexia, 320-321
 característica(s), 262-270, 271f, 271t
 células progenitoras cancerosas y líneas celulares cancerosas, 267-268
 diferenciación y anaplasia, 262, 264f, 271t
 infiltración local, 268-269, 268f, 271t
 metástasis, 269-270, 269f-271f, 271t
 tasa de crecimiento, 265-267, 266f, 271t
 clasificación como indiferenciado, 324, 324f
 colorrectal
 adenocarcinoma, 822-825
 características clínicas, 825
 clasificación, 825, 826t, 827t
 dieta, 822-823
 epidemiología, 822-823
 metastásico, 825, 826f
 morfología, 264f, 824-825, 825f
 patogenia, 823-824, 823f, 824f
 quimioprevención, 823
 carcinoma intramucoso, 820, 821f
 dieta, 443, 822-823
 hereditario no asociado a poliposis (CCHNP), 274, 275, 302, 821-822, 822t
 metastásico, 269f
 patrón molecular de la evolución, 309f, 308
 poliposis adenomatosa familiar, 820-821
 consumo de alcohol, 414
 defensa del anfitrión, 316-319
 antígenos tumorales, 316-318, 317f
 mecanismos efectores antitumorales, 318-319
 vigilancia y evasión inmunitarias, 316, 319, 320f
 definición, 260
 detección de las moléculas de importancia
 pronóstica o terapéutica, 324
 diagnóstico de laboratorio, 323-325, 324f, 324f
 dieta, 443-444
 efectos locales y hormonales, 319-320
 epidemiología, 270-276
 edad, 273
 enfermedades predisponentes no hereditarias, 276, 277t
 factores geográficos y ambientales, 272-273, 273f, 274f
 incidencia, 271-272, 272f
 predisposición genética, 273-276, 274t
 familiares, 275, 275t
 grado y estadio, 322-323
 lactantes y niños, 474-481
 incidencia y tipos, 475, 475t
 neuroblásticos, 475-479, 476f, 477f, 477t, 479f
 tumor de Wilms, 479-481, 481f
 mamario, ambiente, toxinas, 1077
 marcadores tumorales, 326-327, 327t
 nomenclatura, 260, 261-262, 261f, 262f, 263t
 obesidad, 273, 442f, 443
 ocupacional, 274t
 osteoartropatía hipertrófica, 322t, 321-323
 perfiles moleculares, 325-326, 326f
 predisposición hereditaria, 325
 síndromes
 hereditarios, 273-276, 275t
 paraneoplásicos, 321, 322t
 tumores benignos, comparación, 270, 271f, 271t

Candida

endocarditis, 384
 esofagitis, 383, 383f
 género, 382-384, 383f
 vaginitis, 383
Candida albicans, 382, 383
 Candidiasis, 382-384
 cutánea, 383
 invasiva, 383-384
 morfología, 383-384, 383f
 oral, 743
 patogenia, 382-384
 sida, 246
 sistema genital femenino, 1009
 SNC, 1306
 Cáñamo, polvo, enfermedades pulmonares, 697t
 CAP (conducto arterioso permeable), 540f, 541-542
 coartación aórtica, 544, 544f
 Capa
 axonal, retina, 1359f
 íntima
 engrosamiento, respuesta a la lesión vascular, 491-492, 491f
 vasos sanguíneos, 488, 488f
 media
 degeneración quística, 507, 507f, 509
 hipertrofia, hipertensión pulmonar, 708, 709f
 vasos sanguíneos, 488, 488f
 nuclear
 externa, retina, 1359f
 interna, retina, 1359f
 plexiforme
 externa, retina, 1359f
 interna, retina, 1359f
 Capilares, estructura y función, 488f, 489
 Capilarización, sinudoides, 837
 Cápside, 332
 Cápsula fibrosa tumoral, 268, 268f
 Caquexia, 9, 62, 429
 cáncer, 320-321
 epidemiología, 429
 mecanismos, 429, 430f
 «Cara de luna llena», síndrome de Cushing, 1150, 1151f
 Características de tumores benignos, comparación con los tumores malignos, 262-270, 271f, 271t
 células progenitoras cancerosas y líneas celulares cancerosas, 267-268
 diferenciación y anaplasia, 262-265, 264f-266f, 271t
 infiltración local, 268-269, 268f, 271t
 metástasis, 269-270, 269f-271f, 271t
 tasa de crecimiento, 265-267, 266f, 271t
 Carbón
 máculas, 698
 nódulos, 698
 polvo
 acumulación intracelular, 36
 enfermedades pulmonares, 697t
 neumoconiosis, 410
 Carbono, polvo, acumulación intracelular, 36
 Carboxihemoglobina, 405
 Carhunco, 337, 361-362, 362f
 cutáneo, 361
 gastrointestinal, 362
 inhalación, 361-362, 362f
 Carcinogenia, 276-307
 alteraciones esenciales para la transformación maligna, 278-279, 280f
 amplificación genética, 306

Carcinogenia (*cont.*)

angiogenia, 278, 297-298
 autosuficiencia en las señales de crecimiento, 278, 279-286
 cambios
 cromosómicos, 304-306, 305f
 epigenéticos, 306-307
 clonalidad, 260, 276-277, 278f
 defectos en la reparación del ADN, 277, 278, 302-303
 desregulación de los genes asociados al cáncer, 304-307
 efectos Warburg, 303-304
 evasión de la apoptosis, 278, 295-296, 296f
 genes reguladores, 277
 supresores tumorales, 286-294, 287t
 APC/ β -catenina, vía, 292-294, 293f
 enfermedad de VHL, 295
 genes *patched* (PTCH), 295
INK4a/ARF, vía, 294
NF1, 294-295
NF2, 295
p53, 290-292, 291f
PTEN, 287t, 294
RB, 287-290, 288f, 289f
 TGF- β , vía, 294
WT1, 295
 oncogenes, 279-286, 281t
 factores de crecimiento, 279-280, 281t
 proteínas
 de regulación nuclear, 281t
 de transducción de la señal, 281-283, 281t, 282f
 receptores de factores de crecimiento, 279-281, 281t
 reguladores del ciclo celular, 281t
 tirosina cinasas no receptores, 283-286, 283f, 284f, 285f, 286t
 glucólisis aerobia, 303-304
 inestabilidad genómica, 302-303
 infiltración y metástasis, 278, 298-302, 298f
 desarrollo de las metástasis, 301-302, 301f
 diseminación vascular y alojamiento de las células tumorales, 300-301
 matriz extracelular, 298-300, 299f
 insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento, 278, 286-295
 miARN, 277, 307-307, 307f
 microambiente estromal, 303
 mutaciones, 276, 278, 307-308
 oncogenes, 279-286, 281t
 factores de crecimiento, 279-280, 281t
 proteínas
 de regulación nuclear, 281t
 de transducción de la señal, 281-283, 281t, 282f
 receptores de factores de crecimiento, 279-281, 281t
 reguladores del ciclo celular, 281t
 tirosina cinasas no receptores, 283-286, 283f, 284f, 285f, 286t
 potencial replicativo ilimitado, 278, 296-297, 297f
 proceso en pasos múltiples, 277-278, 279f, 307-309, 309f
 telomerasa, 296-297, 297f
 Carcinógeno(s), 308-316
 ambiental, 273, 274t
 hidrocarburos aromáticos heterocíclico, 310t
 humo de los cigarrillos, 411, 411t
 microbianos, 310t, 312-316

Carcinógeno(s) (*cont.*)

- Helicobacter pylori*, 315-316
- virus
 - ADN oncógenos, 313-315, 313f, 314f
 - ARN oncógenos, 312-313
- ocupacionales, 274t
- productos químicos, 308-311, 310t, 310f
- químicos, 308-311, 310t, 310f
- radiación, 311-312, 425-427

Carcinoma(s), 261. Véase *taubién* Mama(s),

- carcinoma; enfermedades específicas, por ejemplo, carcinoma(s) basocelular
- adenocarcinoma cervical uterino, 1021
- adenoma quístico, glándulas salivales, 760-761, 760f
- sobre adenoma pleomórfico, glándulas salivales, 759
- anaplásico tiroideo, 1121, 1124
- apocrino, 1177, 1178, 1178f
- basocelular, 1180
 - párpado, 1348
 - piel, 1180-1181, 1181f, 1183f
 - vulvar, 1014
- bronquioloalveolar, 725, 727f
- células
 - en anillo de sello, gástrico, 785, 786f
 - grande pulmonar, 726f, 727
 - transicionales
 - ovárico, 1046
 - papilar, uréteres, 973f
- cloacogénico, 825
- coloide
 - mamario, 1087, 1088f
 - prostático, 1002
- ductal
 - in situ* (CDIS), 1080-1082, 1081f, 1082f
 - infiltrativo, 1083-1085, 1085f
 - mamario, 268f
- ecrino, 1178
- embrionario
 - ovárico, 1050
 - testicular, 989, 990f
- endometrio, 1031-1034
 - carcinoma mamario, 1077
 - curso clínico, 1034
 - epidemiología, 1031
 - morfología, 1032-1033, 1033f, 1034, 1035f
 - patogenia molecular, 1031, 1032t
 - tipo I, 1031-1033, 1032f, 1032t, 1033f
 - tipo II, 1032t, 1033-1034, 1034f, 1035f
- epidermoide (CE), 261, 264f
 - de cabeza y cuello (CECC), 745-748
 - cavidad oral, 745-748, 747f
 - cervical uterino, 1021, 1022f
 - conjuntival, 1349-1350
 - cutáneo, 1178-1180, 1179f
 - esofágico, 773-774, 773f
 - laríngeo, 753, 753f
 - peniano, 984, 984f
 - pulmonar, 725-726, 725f, 726f
 - lesiones precursoras, 723, 724f
 - queratinizante vulvar, 1014, 1014f
 - vaginal, 1016-1017
 - vesical, 979
 - vulvar, 1012, 1014, 1014f
- fibrolamelar hepático, 879, 880f
- folicular tiroideo, 1120-1121, 1123-1124, 1123f, 1124f
- gástrico, nitrosaminas, 443

Carcinoma(s) (*cont.*)

- hepatocelular (CHC), 877, 878-880
 - aflatoxina, 311, 385, 443, 878
 - características clínicas, 879-880
 - epidemiología, 878
 - metastático, 270
 - morfología, 879, 879f, 880f
 - patogenia, 878-879
 - virus
 - de la hepatitis B, 315
 - de la hepatitis C, 315
- in situ* (CIS), 265, 266f
 - mama
 - ductal, 1080-1082, 1081f, 1082f
 - lobulillar, 1082-1083, 1083f
 - pene, 983, 984f
 - piel, epidermoide, 1179-1180
 - pulmonar, 723, 724f
 - vesical, 976, 977f, 978-979, 978f
 - vulvar, 1012-1014, 1013f
- indiferenciado, tiroideo, 1121, 1124
- inflamatorio mamario, 1083, 1089
- intraductal, 1080-1082, 1081f, 1082f
- intraepitelial del endometrio (EIC), 1034, 1034f, 1035f
- intramucoso colorrectal, 820, 821f
- lobulillar
 - in situ* (CLIS), 1082-1083, 1083f
 - infiltrativo, 1085-1087
- medular
 - mamario, 1087, 1088f
 - tiroideo, 1121, 1124-1126, 1125f
 - NEM-2, 1162-1163
- metaplásico mamario, 1088-1089
- microcítico
 - pulmonar, 722, 723, 726-727, 726f
 - vesical, 979
- micropapilar ovárico, 1043f, 1044
- mucinoso mamario, 1087, 1088f
- mucopidermoide, 759-760, 760f
 - conjuntiva, 1350
- neuroendocrino, cervical uterino, 1021-1022
- no microcítico, pulmonar, 722, 723
- pancreático, 900-903
 - características clínicas, 903
 - carcinogenia molecular, 900-901, 901t
 - células acinares, 903
 - epidemiología, etiología y patogenia, 901-902, 902t
 - morfología, 902-903, 902f
 - precursores, 900, 901f
 - predisposición hereditaria, 901, 902, 902t
- papilar
 - mamario
 - in situ*, 1080, 1082f
 - infiltrativo, 1088
 - renal, 964, 964f, 965, 966, 966f
 - tiroideo, 1120, 1121-1122, 1121f
- periampular hepático, 880
- pulmonar, 721-729
 - adenocarcinoma, 723-725, 726f, 962, 962f
 - lesiones precursoras, 725, 727f
 - bronquioloalveolar, 725, 727f
 - células
 - grandes, 726f, 727
 - pequeñas, 722, 723, 726-727, 726f
 - clasificación, 727, 728t
 - anatomopatológica, 723, 723t
 - combinado, 727

Carcinoma(s) (*cont.*)

- contaminación del aire, 722
- curso clínico, 727-728, 728t
- epidemiología, 721
- epidermoide, 725-726, 725f, 726f
 - lesiones precursoras, 723, 724f
- etiología y patogenia, 721-723
- exposición al asbesto, 701
- genética molecular, 722
- in situ*, 723, 724f
- lesiones precursoras, 722-723, 724f, 725, 727f
- morfología, 723-727, 724f-727f
- no microcítico, 722, 723
- patología secundaria, 727
- riesgos industriales, 722
- síndromes paraneoplásicos, 728-729
- tabaquismo, 410, 411, 412f, 412t, 721-722
- renal cromóforo, 965, 966
- seroso ovárico, 1042-1044, 1043f
- suprarrenal, 1158, 1158f
 - hiperaldosteronismo, 1151
 - síndrome de Cushing, 1149, 1150
- tubular mamario, 1087-1088, 1088f
- verrugoso
 - peniano, 984
 - vulvar, 1014, 1014f
- Carcinosarcoma, endometrio, 1034-1035, 1036f
- Cardiomegalia, 530
- Cardiopatía(s)
 - alcoholismo, 414
 - anticonceptivos orales, 415
 - calentamiento global, 402
 - características fisiopatológicas generales, 532
 - carcinoide, 569-570, 570f
 - congénita, 537-545
 - características clínicas, 539-540
 - cianógena, 540
 - derecha-izquierda, derivaciones, 540, 542-544, 542f
 - atresia tricuspídea, 543
 - conexión venosa pulmonar anómala completa, 543-544
 - tetralogía de Fallot, 542-543, 542f
 - transposición de las arterias de calibre grande, 542f, 543, 543f
 - tronco arterioso persistente, 543
 - desarrollo del corazón, 537-538, 538f
 - etiología y patogenia, 538-539, 539t
 - incidencia, 537, 537t
 - izquierda-derecha, derivaciones, 540-542, 540f
 - agujero oval permeable, 541
 - comunicación
 - auriculoventricular, 540f, 542
 - interauricular, 540f, 541
 - interventricular, 540f, 541, 541f
 - conducto arterioso permeable, 540f, 541-542
 - obstruccion, 544-545
 - coartación aórtica, 544, 544f
 - estenosis y atresia
 - aórticas, 544-545
 - pulmonares, 544
- coronaria. Véase Cardiopatía(s) isquémica (CI); coronariopatía (CP).
- epidemiología, 530
- esclerosis sistémica, 225
- exposición laboral, 409t
- hipertensiva, 559-560
- izquierda, 559, 560f
- pulmonar (derecha), 559-560, 560f, 560t

Cardiopatía(s) (*cont.*)

sistémica (izquierda), 559, 560f
 isquémica (CI), 496-499, 545-559
 angina de pecho, 545, 546-547, 546f
 crónica, 546f, 558
 epidemiología, 545
 Global Burden of Disease, 400
 infarto de miocardio, 547-558
 ampliación, 556f, 557
 características
 clínicas, 553-556, 555f
 microscópicas, 552, 552f
 completado, 549, 549f, 554f
 consecuencias y complicaciones, 556-558, 556f, 558f
 curación, 553
 evolución temporal, 550, 550t
 extensión, 553, 557
 incidencia y factores de riesgo, 547
 morfología, 550-553, 550t, 551f, 552f
 patogenia, 547-550, 548f, 548t, 549f
 regiones, 549-550, 549f, 550-551, 551f
 reperfusión, 553, 554f, 555f
 reversible, comparación con irreversible, 547-548, 548f, 550t, 554f
 silente, 555
 subendocárdico, 550, 551f
 tinción con cloruro de trifeniltetrazolio, 551, 552f
 transmural, 547, 550, 551f
 tratamiento, 556
 ventricular derecho, 557
 muerte súbita por causas cardíacas, 546, 558-559
 patogenia, 545-546, 546f
 miocardiopatía(s), 571-581
 alcohólica, 573
 amiloidosis, 580, 580f
 arritmógena ventricular derecha, 575, 576f
 catecolaminas, 579-580
 dilatada, 572-575
 características clínicas, 574-575
 ligada al cromosoma X, 573
 morfología, 572-573, 574f
 patogenia, 573-574, 574f, 575f
 patrones funcionales y causas, 572t
 representación gráfica, 572f
 enfermedades asociadas, 573t
 hipertiroidismo e hipotiroidismo, 581
 hipertrófica, 575-577
 características clínicas, 577
 morfología, 575-576, 576f
 patogenia, 574f, 575f, 577
 patrones funcionales y causas, 572t
 representación gráfica, 572f
 medicamentos cardiotóxicos, 579
 miocarditis, 578, 578t, 579f
 periparto, 573-574
 restrictiva, 572f, 572t, 577
 sobrecarga de hierro, 580
 pericárdica, 581-583
 derrame pericárdico, 581
 enfermedades reumatológicas, 583
 hemopericardio, 581
 pericarditis, 581-583, 581t, 582f
 reacciones medicamentosas adversas, 416t
 reumática (CR), 565-566, 565f, 567f
 tumores, 583-585
 efectos cardíacos de los tumores extracardíacos, 584-585, 584t

Cardiopatía(s) (*cont.*)

primarios, 583-584, 583f
 valvular, 560-571
 adquirida, causas, 561, 561t
 calcificación, 561-563, 562f
 carcinoide, 569-570, 570f
 complicaciones de las prótesis valvulares, 570-571, 571f, 571t
 endocarditis
 infecciosa, 566-568, 567f, 568f, 569t
 de Libman-Sacks, 567f, 569
 trombótica no bacteriana, 567f, 568-569, 570f
 prolapso de la válvula mitral, 563-565, 564f
 reumática, 565-566, 565f, 567f
 Carditis, reumática aguda, 565, 565f, 566
 Caries, 740
 Cariólisis, necrosis, 14
 Cariorrexis
 necrosis, 14
 neuroblastoma, 476
 Cariotipo, evaluación espectral, 325
 Carney
 síndrome, mixoma cardíaco, 584
 tríada, tumores del estroma gastrointestinal, 789
 Caroli, enfermedad, 870
 β -caroteno, 431
 Carotenoides, 431
 CART (transcripciones reguladas por cocaína y anfetamina), equilibrio energético, 439, 440, 441f
 Cartilago
 hialino, 1235
 tumores formadores, 1223t, 1227-1230
 condroblastoma, 1228-1229, 1228f
 condromas, 1227-1228, 1228f
 condrosarcoma, 1229-1230, 1229f, 1230f
 fibroma condromixóide, 1229, 1229f
 osteocondroma, 1227, 1227f
 Carúncula uretral, 981
 «Cascanueces», esófago, 767
 Caspasas
 apoptosis, 27, 28f, 29, 29f, 30, 295, 296, 296f
 ejecutoras, 30
 apoptosis, 295
 CASR (gen del receptor sensible al calcio), hiperparatiroidismo, 1127
 Catalasa, 60
 eliminación de radicales libres, 21, 21f
 metabolismo del alcohol, 413, 413f
 Cataratas, 1353
 diabetes, 1145
 galactosemia, 464, 465
 subcapsulares anteriores, 1355, 1355f
 Catarro común, 749
 Catecolaminas, 1148
 miocardiopatía, 579-580
 neuroblastoma, 478
 Catelidinas, 436
 fagocitosis, 54
 Cateninas, matriz extracelular, 96
 CAV (comunicación auriculoventricular), 540f, 542
 Caveolina-1, fibrosis pulmonar idiopática, 694-695, 694f
 Cavidad oral
 candidiasis, 743
 granuloma de células gigantes periférico, 742
 trastornos, 740-749
 dientes y estructuras de sostén, 740-741
 caries, 740
 gingivitis, 740-741

Cavidad oral (*cont.*)

periodontitis, 741
 enfermedades sistémicas, 743, 744t
 leucoplasia pilosa, 743
 infección(es), 742-743
 candidiasis oral, 743
 fúngicas profundas, 743
 virus herpes simple, 742-743
 lesiones inflamatorias/reactivas pseudotumorales, 741-742
 glositis, 742
 proliferativas fibrosas, 741-742, 741f
 úlceras aftosas, 742, 742f
 quistes y tumores odontogénicos, 748-749, 748t
 tumores y lesiones precancerosas, 746-749
 carcinoma epidermoide, 745-748, 747f
 leucoplasia y eritroplasia, 744-745, 745f-747f
 úlceras, lupus eritematoso sistémico, 214t
 CBF1 α , gen, leucemia mieloide aguda, 624
 CBF1 β , gen, leucemia mieloide aguda, 624
 CBP (cirrosis biliar primaria), 867-869, 867t, 868f
 CCA (colangiocarcinoma), 877, 880-881, 881f
 CCDA (citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos), 188, 202
 CCHNP (cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis), 274, 275, 302, 821-822, 822t
 CCMH (concentración corpuscular media de hemoglobina), 640, 641t
 anemia drepanocítica, 645-646
 CCND1, gen, 305
 CCR5
 sida, 239-240, 245
 virus de Nilo Occidental, 351
 CCR7, metástasis, 300
 CD. Célula(s) dendríticas (CD).
 CD2, 186
 CD4, 186
 sida, 239
 CD4+, linfocitos T cooperadores
 hipersensibilidad retardada, 205, 206f
 infección por VIH, 240-243, 241f, 243, 243f, 245, 244t
 proliferación y diferenciación, 206-207
 respuesta inmunitaria, 185f, 186, 195, 195f
 CD8, 186
 CD14, gen, asma, 691
 CD16, 188
 CD25
 diabetes mellitus tipo 1, 1135
 tolerancia inmunológica, 211
 CD28, 186
 anergia, 209
 CD44, molécula de adhesión, metástasis, 300
 CD56, 188
 CD95, apoptosis, 295, 296, 296f
 CDH1, gen, carcinoma gástrico, 785
 CDIA (citosina desaminasa inducida por activación), 597
 CDIS (carcinoma ductal *in situ*), 1080-1082, 1081f, 1082f
 CDK (quinasas dependientes de ciclina)
 ciclo celular, 86-87, 285, 285f
 funciones, 286t
 protooncogenes, 281t, 284-286
 CDK4, gen, 281t, 289f
 nevos displásicos, 1171
 CDKI (inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina)
 ciclo celular, 87, 285, 285f
 funciones, 286t

CDKN1B, gen, adenomas hipofisarios, 1101
 CDKN2A, gen, 289f, 306
 carcinoma pancreático, 900
 melanoma, 1174
 nevus displásicos, 1171
 CE (cuerpo elemental), *Chlamydia trachomatis*, 380
 CE. Véase Carcinoma(s) epidermoide (CE).
 CECC (carcinoma epidermoide de cabeza y cuello), 745-748
 Cedro rojo, polvo, enfermedades pulmonares, 697t
 Ceguera nocturna, 432
 CEH (células estrelladas hepáticas), 835
 Celsus, 44
 Célula(s)
 adaptación(es), 6-11
 atrofia, 9-10, 9f
 características generales, 5, 5f, 5t, 6f
 definición, 5, 6
 hiperplasia, 8-9
 hipertrofia, 6-8, 6f-8f
 metaplasia, 10-11, 10f
 acinares, 891-892, 892f
 carcinoma, 903
 lesión, 895, 895f
 tumor, 761
 «en araña», rabdomioma cardíaco, 584
 caliciformes, esófago de Barrett, 770-771, 770f
 claras
 adenocarcinoma ovárico, 1046
 carcinoma
 riñón, 964-966, 964f, 966f
 vaginal, 1016, 1016f
 sarcoma, aspectos genéticos, 1249t
 corticótropas, 1098
 adenomas, 1100t, 1104, 1148
 hiperplasia, 1148
 cromafines, 1159
 dendríticas (CD), 1166, 1166f
 dérmicas, 1166, 1166f, 1167f
 foliculares, 188
 infección por VIH, 242, 249
 inmunidad
 innata, 184
 mediada por células, 193, 194f
 interdigitantes, 187
 respuesta inmunitaria, 187-188, 187f
 diferenciadas
 reprogramación, 84, 84f
 terminales, 80
 distintivas, linfoma anaplásico de células grandes, 615, 615f
 ECL (similares a las enterocromafines), 779
 efectoras, 194f, 195
 endotelial(es)
 en brotes, angiogenia, 100, 101f
 precursoras (EPC), angiogenia, 99f, 100
 retracción, inflamación, 47, 47f
 vascular, respuesta a la lesión, 490-491, 490t, 491f
 enterocromafines, páncreas, 1130
 ependimarias, respuesta a la lesión, 1282
 epiteliales
 planas, 1166
 visceral, 909f, 910
 epitelioides, 207, 207f
 espumosas, 34, 35f
 aterosclerosis, 500, 502f, 501, 502f
 estrelladas, cirrosis, 837-838, 837f
 foveolares, 774
 hiperplasia, 782, 783f

Célula(s) (cont.)
 ganglionares, capa, retina, 1359f
 germinales, tumor(es)
 cerebrales, 1338
 ováricos, 1040t, 1041f, 1047-1050, 1047t
 carcinoma embrionario, 1050
 coriocarcinoma, 1049
 disgerminoma, 1048-1049, 1049f
 mixtos, 1050
 seno endodérmico (saco vitelino), 1049, 1049f
 teratoma, 1047-1048, 1048f
 testiculares, 987-992
 características clínicas, 991-992
 carcinoma embrionario, 989, 990f
 clasificación y patogenia, 987t, 988
 coriocarcinoma, 990, 990f
 factores ambientales y predisposición genética, 987-988
 mixtos, 991
 no seminomatosos, 992
 seminoma, 988-989, 988f, 989f
 espermatoocítico, 989
 seno endodérmico, 989-990
 teratoma, 990-991, 991f
 gigantes, 74
 arteritis, 513, 513f
 miocarditis, 578, 579f
 multinucleadas, encefalitis por VIH, 1305
 tumores
 óseos, 1233-1234, 1233f
 tenosinoviales (vainas tendinosas), 1247, 1247f
 gliales
 inclusiones citoplásmicas, 1282
 reacciones a la lesión, 1282
 globoides, enfermedad de Krabbe, 1326, 1326f
 glomerulares, anticuerpos, 914
 gonadótropas, 1099
 adenomas, 1100t, 1104-1105
 de la granulosa-teca ováricas, tumores, 1050, 1050f
 guía, angiogenia, 100, 101f
 inciadoras del tumor (T-IC), 267-268
 inmunitarias, antígenos, detectados mediante anticuerpos monoclonales, 599-600, 600t
 lactótropas, 1098
 adenoma, 1100t, 1103-1104, 1103f
 hiperplasia, 1104
 «en llama», mielomatosis, 610
 mamosomatótropas, 1098
 adenoma, 1100t, 1104
 mediadores derivados, inflamación, 57-63, 57t
 aminas vasoactivas (histamina y serotonina), 57-58, 57t
 citocinas y quimiocinas, 57t, 61-63, 61t, 62f
 constituyentes lisosómicos leucocitarios, 57t, 63
 factor activador de plaquetas, 57t, 60
 metabolitos del ácido araquidónico
 (prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas), 57t, 58-60, 58f, 59t
 neuropéptidos, 57t, 64
 óxido nítrico, 57t, 60-61, 61f
 productos reactivos del oxígeno, 57t, 60
 de memoria, 185, 194f, 196, 196f, 197
 mieloides progenitoras, 590, 591f
 nutricias, 592
 de origen, colitis, 813-814, 814f
 óseas, 1206-1208, 1206f
 alteraciones congénitas y adquiridas, 1210-1219
 osteoprogenitoras, 1206, 1207f
 ovales, 85

Célula(s) (cont.)
 oxífilas, glándulas paratiroides, 1126
 parafoliculares, 1107-1108
 plasmáticas(s)
 discrasias
 amiloidosis, 252, 609
 lesiones glomerulares, 935
 inflamación crónica, 71-72
 leucemia, 610
 mieloma, 601t, 609-611, 610f, 611f
 lesiones glomerulares, 935
 neoplasias, 609-612, 610f-612f
 respuesta inmunitaria, 185f, 187, 196, 196f
 precursoras neurales, 85
 presentadoras de antígeno (CPA), 186f, 187
 rechazo de trasplante, 226, 227f
 principales, 1126
 productoras de ACTH (corticotropina), adenomas, 1100t, 1104, 1148
 progenitora(s), 82-86
 actividad proliferativa tisular, 81
 adultas (somáticas), 84-85
 cáncer, 267-268
 control de la proliferación celular normal, 81f
 embrionarias (PE), 82, 82f, 83
 clonación terapéutica, 84, 84f
 factor (*steel*), receptor, protooncogén, 281t
 generación y diferenciación, 82, 82f
 hematopoyéticas (CPH), 84-85, 590
 pluripotenciales, 590
 trasplante, 230
 homeostasis tisular, 85-86
 interfoliculares, 85
 leucemia, 627t
 limbales, 86
 líneas celulares comprometidas, 82f
 multipotentes, 82f
 neurales (CPN), 85
 nichos, 82, 83f
 pluripotentes, 82, 82f
 inducidas (iPS), 82, 84, 84f
 totipotentes, 82f
 tratamiento, 84, 84f
 de revestimiento, 1207
 sanguíneas, 590
 secuestro, bazo, 633
 satélite, 82
 similares a las células enterocromafines (ECL), 779
 somatótropas, 1098
 adenomas, 1100t, 1104
 sustentaculares, tumor del cuerpo carotídeo, 755-756, 755f
 tirótropas, 1098
 adenomas, 1100t, 1105
 tumores, alojamiento, metástasis, 300-301
 Célula C, 1107-1108
 hiperplasia, carcinoma medular tiroideo, 1125-1126
 Célula D1, 1130
 Célula I, enfermedad, 151t
 Célula-matriz, interacciones, 94-98, 95f, 95t, 97f, 98f
 Células α
 páncreas, 1130, 1131f
 tumores, 1147
 Células β , 1130, 1131f
 Células δ , 1130, 1131f
 tumores, 1147
 Celulitis
 clostridiosis, 380, 380f
 orbitaria, 1347

- Cemento, 740, 740f
CEMO (células estromales de la médula ósea), 85
Centigray (cGy), 423
Centroblastos, 595, 605, 605f
Centrocitos, 595, 605, 605f
Centros
 germinales, órganos linfoides periféricos, 189
 de proliferación, leucemia linfocítica crónica/
 linfoma linfocítico de linfocitos pequeños,
 603, 604
CEP (colangitis esclerosante primaria), 867t, 869,
 869f
Cepacia, síndrome, fibrosis quística, 469
Cerebelo
 degeneración
 alcohólica, 1329, 1329f
 subaguda, síndrome
 paraneoplásico, 1340
 gangliocitoma displásico, 1342
Cerebro
 absceso, 1300, 1300f
 amebiasis, 1308, 1308f
 angiopatía amiloidea, 1296, 1296f, 1316
 células progenitoras, 85
 edema, 113, 1282-1283
 enfermedad de Wilson, 864
 gomas, 1301
 herniación, 1283-1284, 1283f, 1284f
 isquemia
 focal, 1291, 1292-1294, 1293f, 1294f
 global, 1291-1292, 1292f
 parálisis, 1286
 respirador, 1291
 toxoplasmosis, 1306-1308, 1307f
Ceruloplasmina, 60, 863-864
Cervicitis, 1009, 1017
Intestino, cestodos, 806
Cestodos, 392-393, 392f
 intestinales, 806
Cetoacidosis diabética, 1143
Cetonemia, 1143
Cetonuria, 1143
CFH, gen (factor H del complemento), degeneración
 macular, 1363
CFTR (regulador de la conductancia transmembrana
 de la fibrosis quística)
 alteraciones, 143t, 466-468, 467f, 468f
 estructura y función normales, 465-466, 466f
CFTR (regulador de la conductancia transmembrana
 de la fibrosis quística), gen, mutaciones, 466-467
 pancreatitis, 896
CGH (hibridación genómica comparativa), mediante
 arrays, 179-180, 180f, 325-326, 326f
cGy (centigray), 423
CH (cardiopatía hipertensiva), 559-560
 pulmonar (derecha), 559-560, 560f, 560t
 sistémica (izquierda), 559, 560f
Chagas, enfermedad, 391
 miocarditis, 578, 579f
Chagoma, 391
Chancro
 blando, 366
 sífilis, 374, 375-376, 376f
Chancroide, 366
Chaperones
 moleculares, tratamiento, enfermedades por
 almacenamiento lisosómico, 150
 plegamiento de las proteínas, 31f
Charcot, articulaciones, 1302
Charcot-Marie-Tooth (CMT), enfermedad,
 1263-1264, 1265f
CHC. Véase Carcinoma(s) hepatocelular (CHC).
Chédiak-Higashi, síndrome, 55, 56t
CHEK2, gen, cáncer mamario, 1078, 1078t
Chiari
 tipo I, malformación, 1286
 tipo II, malformación, 1285-1286, 1286f
ChIP (inmunoprecipitación de la cromatina),
 181, 326
Chlamydia, 335
 genital, 380
 transmisión sexual, 341t
Chlamydia pneumoniae, neumonía, 714
Chlamydia trachomatis, 335, 341t, 380, 1009
 retracción cicatrizal conjuntival, 1349
Christmas, enfermedad, 673-675
Churg-Strauss, síndrome, 516-517
Chvostek, signo, hipocalcemia, 1130
Ci (curio), 423
CI. Véase Cardiopatía(s) isquémica (CI).
CIA (comunicación interauricular), 540f, 541
Cianosis, 114
Cianuro, intoxicación, 24
Cicatriz(es)
 formación, 79-80, 81f
 curación, 98, 103f, 104
 hipertrofica, 106-107, 106f
 quemaduras, 421
 inadecuada, 106
 inflamación, 44, 348, 349f
 hipertroficas, quemaduras, 421
 radial, mamaria, 1072, 1073f
Ciclina
 ciclo celular, 86, 87, 285, 285f
 protooncogenes, 281t, 284-286
Ciclina D, gen, 281t, 285, 289, 289f
Ciclina D1
 inversiones génicas, adenomas paratiroides, 1127
 linfoma de linfocitos del manto, 613
Ciclina E, gen, 281t, 285-286, 288-289
Ciclo
 anovulatorio, 1026-1027
 celular, 86-87, 86f
 menstrual
 anovulatorio, 1026-1027
 cambios mamarios, 1066
 fase luteínica inadecuada, 1027
 histología endometrial, 1024-1026, 1025f
 unión-fusión-rotura, 296, 297, 297f
Ciclofosfamida, cáncer vesical, 980
Ciclooxigenasa (COX), inflamación, 58f, 59
Ciclooxigenasa 1 (COX-1)
 inflamación, 59
 inhibidores, mecanismo de acción, 58f, 59-60
Ciclooxigenasa 2 (COX-2)
 cáncer, 276
 inflamación, 59
 inhibidores, mecanismo de acción, 58f, 59-60
Ciclosporina, trasplante, 229
CID (coagulación intravascular diseminada), 125,
 675-675, 674f
 alteración del flujo sanguíneo a través del
 hígado, 872
 shock séptico, 130-131
Cifoescoliosis, síndrome de
 Ehlers-Danlos, 146, 146t
Cigarrillos, humo, teratógeno, 452
Cigomicosis, 386, 386f
CIHFP (colestasis intrahepática familiar
 progresiva), 843
Cilindroma, 1177, 1177f
CIN (neoplasia intraepitelial cervical), 1019-1021,
 1020f, 1020t, 1021f, 1021t, 1023f
Cinasa(s)
 dependientes de la ciclina (CDK)
 ciclo celular, 86-87, 285, 285f
 funciones, 286t
 inhibidores (CDKI)
 ciclo celular, 87, 285, 285f
 funciones, 286t
 protooncogenes, 281t, 284-286
 del linfoma anaplásico (ALK), gen, 475, 615
 del MAP (proteína cinasa activada por mitógeno),
 vía, 90, 91f
 receptores de reclutamiento, 90, 91f
Cinc
 deficiencia, 439t
 función, 439t
Cinina, inflamación, 57t, 65f, 66
Cinínógenos, inflamación, 65
Circulación enterohepática, 840
Circunvolución del cuerpo calloso, herniación,
 1283, 1283f
Cirrosis, 837-838
 alcohólica, 857f, 858, 859f, 860
 hemocromatosis, 863
 biliar
 fibrosis quística, 469, 470
 primaria (CBP), 867-869, 867t, 868f
 secundaria, 867, 867f, 867t
 características
 clínicas, 838
 morfológicas, 837
 cardíaca
 insuficiencia cardíaca derecha, 536
 necrosis hemorrágica centrolobulillar, 872
 criptógena, 853
 esplenomegalia congestiva, 634
 esteatohepatitis no alcohólica, 861
 hemocromatosis, 862
 hepatitis vírica, 853, 853f
 inducida por medicamentos y tóxicos, 856t
 Laennec, 858
 patogenia, 837-838, 837f
CIS. Véase Carcinoma(s) *in situ* (CIS).
Cistadenocarcinoma
 mucinoso
 apendicular, 828
 ovárico, 1044
 ovárico, 1041
 mucinoso, 1044
 seroso, 1043, 1043f
 papilar seroso, ovárico, 1043f
Cistadenofibroma, ovárico, 1046
Cistadenoma(s), 260
 mucinoso
 apendicular, 828
 mulleriano, 1044
 ovárico, 1045
 pancreático, 899, 899f
 papilar, 260-261
 linfomatoso, 759, 759f
 serosos
 ováricos, 1043, 1043f
 pancreáticos, 899, 899f
Cisticercosis, 392, 392f
Cistina, cálculos, 962, 962t, 963

- Cistitis
aguda y crónica, 974-975
eosinófila, 975
glandular, 975-976
hemorrágica, 975
intersticial, 975
malacoplaquia, 975, 975f, 976f
morfología, 975
patogenia, 974
polipoide, 975
quistica, 975-976
radiación, 974
tuberculosa, 974
- Cistocelo, 972
- Cistosarcoma filodes, 1092
- Citocina
hipersensibilidad inmediata, 200
inflamación, 49, 49f, 50, 57t, 61-63, 61t, 62f
lesión glomerular, 916
regeneración tisular y curación de las heridas, 89, 102, 103, 104t
respuesta inmunitaria, 193, 195, 195f
- Citocromo c, apoptosis, 28f, 29, 29f
- Citocromo P-450, sistema enzimático (CYP), 403
- Citoesqueleto
alteraciones, lesión celular, 22
proteínas, acumulación, 35
- Citomegalovirus (CMV), 354-355
encefalitis, 1304
esofagitis, 769, 769f
infección
congénita, 354
intrauterina, 452
perinatal, 354
mononucleosis, 354
morfología, 354, 354f
pacientes con inmunodepresión, 354-355
sida, 246
transmisión, 354
- Citometría de flujo, 324
- Citoplasma
ampollas, apoptosis, 26, 26f
cambios, radiación ionizante, 424-425
inclusiones, 332
- Citosina desaminasa inducida por activación (CDIA), 597
- Citotoxicidad mediada por células (celular), 207-208
y dependiente de anticuerpos (CCDA), 188, 202
- Citrofoblasto, 1053f
- CIV (comunicación interventricular), 540f, 541, 541f
tetralogía de Fallot, 542, 542f
transposición de las arterias de calibre grande, 542f, 543
- Civatte, cuerpos, 1192
- CK (creatina cinasa), infarto de miocardio, 555-556, 555f
- c-KIT
seminoma, 988
tumores del estroma gastrointestinal, 790
- CK-MB (fracción MB de la creatina cinasa), infarto de miocardio, 555-556, 555f
- Clamias, infecciones, 380
- Claudicación, dorso del pie, 517
- CLCN7, gen, osteopetrosis, 1213
- CLIS (carcinoma lobulillar *in situ*), 1082-1083, 1083f
- Clonación
reproductiva, 84
terapéutica, 84, 84f
- Clonalidad, tumores, 260, 276-277, 278f
- Cloracné, 409-410
- Cloroformo, exposición laboral, 409
- Cloroquina, miopatía, 1275
- Clostridios
celulitis, 380, 380f
infecciones, 358t, 378-380, 380f
Clostridium, género, 358t, 378-380, 380f
Clostridium botulinum, 379
Clostridium difficile, 379, 803, 803f
Clostridium perfringens, 348, 380, 380f
Clostridium septicum, 379
Clostridium sordellii, 334f
Clostridium tetani, 379
- CMAI (complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*), 372, 373f
sida, 246, 372, 373f
- c-MET, carcinoma pulmonar, 725
- CMT (Charcot-Marie-Tooth), enfermedad, 1263-1264, 1265f
- CMV. Véase Citomegalovirus (CMV).
- c-MYC, oncogén, 281t, 315
linfoma de Burkitt, 608
neoplasias leucocitarias, 597
- CNV (variaciones en el número de copias), 136, 180
- CO (monóxido de carbono)
contaminante del aire, 405
toxicidad del SNC, 1329
- Coagulación
intravascular diseminada (CID), 125, 675-675, 674f
alteración del flujo sanguíneo a través del hígado, 872
shock séptico, 130-131
necrosis, 15, 16f
isquémica, 128
- Coagulopatía
consumo, 125
insuficiencia hepática, 836
- Coágulos sanguíneos
formación, 102, 103f
post mortem, 124
trombosis, 115
- Coartación, aorta, 544, 544f
- Cobalamina. Véase Vitamina B₁₂.
- Cobre
deficiencia, 439t
funciones, 439t
- Cocaína
abuso, 417-418
crack, 417
- Coccidioides immitis*, neumonía crónica, 719, 719f
- Coccidioidomycosis*, 719, 719f
- Cocos, piógenos, infecciones, 357-360, 358t
- Codman, triángulo, 1226
- Codominancia, 140
- Coestimulación, ausencia, evasión inmunitaria, 319
- Coestimuladores
autoinmunidad, 212, 213f
respuesta inmunitaria, 195
- COL1A1, gen, 146
dermatofibrosarcoma protuberante, 1183
- COL1A2, gen, 146
- COL4A3, síndrome de Alport, 932
- COL4A4, síndrome de Alport, 932
- COL4A5, síndrome de Alport, 932
- COL5A1, gen, 146
- COL5A2, gen, 146
- COL7A1, gen, epidermolisis ampollosa, 1196
- Colágeno
curación de las heridas, 102-104, 105-106
defectos genéticos, 143t, 145-147, 146t
enfermedades, 1211-1212
fibrilar, matriz extracelular, 95, 95f, 95t
formación
de la cicatriz, 79
de tejido óseo, 1208
matriz extracelular, 94-96, 95f, 95t, 97f
vasculopatías, 213
- Colágeno 1A1 (COL1A1), gen, 146
- dermatofibrosarcoma protuberante, 1183
- Colangiocarcinoma (CCA), 877, 880-881, 881f
- Colangitis
ascendente, 854, 887
cirrosis biliar secundaria, 867
cálculos biliares, 884
esclerosante primaria (CEP), 867t, 869, 869f
- Colecalciferol, 433
- Colecistitis, 885-887
aguda, 885
calculosa, comparación con acalculosa, 885
crónica, 885-887, 886f
gangrenosa, 885
xantogranulomatosa, 886
- Colédoco, dilataciones congénitas, 887-888
- Coleocolitis, 887
- Colelitiasis, 882-884
características clínicas, 884
morfología, 884, 884f
obesidad, 442
patogenia, 883-884, 883f
prevalencia y factores de riesgo, 882-883, 883t
- Cólera, 797-799, 798t, 799f
- Colestasis, 839, 842-843
cirrosis biliar secundaria, 867
hepatitis vírica, 851, 851f
inducida por medicamentos y tóxicos, 856t
intrahepática, 843
embarazo, 875
familiar progresiva (CIFP), 843
recurrente benigna, 843
morfología, 842-843, 842f, 843f
neonatal, 866, 866f, 866t
obstructiva, 884
- Colesteatoma, 754
- Colesterol
acumulación intracelular, 34-35
aterosclerosis, 497, 500, 502f
cálculos, 882-883, 883f, 883t, 884f
émbolos, 125
ésteres, acumulación intracelular, 34-35
funciones, 148
metabolismo, 147-148, 147f, 148f
- Colesterosis, 35, 35f
- Colitis. Véase también Enterocolitis.
asociada a antibióticos, 803, 803f
células de origen, 813-814, 814f
colágena, 814, 814f
displasia asociada, 813, 814f
indeterminada, 812-813
linfocitaria, 814, 814f
enfermedad celiaca, 796
microscópica, 814, 814f
seudomembranosa, 379, 798t, 803, 803f
ulcerosa (CU), 811-813
características clínicas, 812
comparación con enfermedad de Crohn, 807, 808f, 808t

- Colitis (*cont.*)
 epidemiología, 807-808
 morfología, 811-812, 812f, 813f
 patogenia, 808-810, 809f
- Colon. Véase también Intestino.
 angiodisplasia, 793
 divertículos, 814-815, 815f
 enfermedad intestinal isquémica, 791-793, 792f
 pólip(s), 261f, 815-820, 816t
 esclerosis tuberosa, 816t
 hamartomatoso, 816-818, 816t, 817f, 818f
 hiperplásico, 818-819, 819f
 inflamatorio, 815-816, 816f
 juvenil, 816-817, 816t, 817f
 neoplásico, 819-820, 820f, 821f
 pedunculado, 815
 poliposis adenomatosa familiar, 816t, 820-821, 822f, 822t
 retención, 817
 sésiles, 815
 síndrome
 de Cowden y síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley, 816t, 818
 de Cronkhite-Canada, 816t, 818
 de Peutz-Jeghers, 816t, 817-818, 818f
- Colorantes azoicos, carcinógenos, 310t, 311
- Coma
 hiperosmolar no cetósico, 1143
- Comedocarcinoma mamario, 1080, 1081f
- Comedones, 1197, 1198, 1199f
- Comida, atracones, 430
- Complejo(s)
 de adhesión focal, matriz extracelular, 97f
 de ataque de membranas (MAC), 63, 64, 64f
 principal de histocompatibilidad (MHC)
 asma, 691
 autoinmunidad, 212
 clasificación, 190-192
 enfermedades asociadas, 192-193, 193t
 evasión inmunitaria, 319
 moléculas
 rechazo de trasplante, 226, 227f
 respuesta inmunitaria, 186, 186f, 190-192, 191f, 192f
 restricción, 186
- Complemento
 factor H, gen (*CFH*), degeneración macular, 1363
 hipersensibilidad mediada por anticuerpos, 202f, 203
 lesión glomerular, 915-916
 secuencia, shock séptico, 130
 sistema
 activación y funciones, 63-64, 64f
 deficiencias genéticas, 235
 fagocitosis, 64, 64f
 inflamación, 50, 51-52, 57t, 64, 64f, 65, 65f, 66
 inmunidad innata, 184-185
 lesión por isquemia-reperusión, 24
 lisis celular, 64, 64f
 urticaria, 1187
 vía, alterna, glomerulonefritis
 membranoproliferativa, 915, 928-929, 928f
- Complicaciones
 hepáticas, trasplante de órganos o de médula ósea, 874, 874f
 oculares diabéticas, 1143, 1145
 del sistema cardiorrespiratorio, fibrosis quística, 470
 tromboembólicas, prótesis valvulares cardíacas, 570, 571f
- Componente M, neoplasias de células plasmáticas, 609
- Compresión, neuropatía, 1266-1267
- Comprimidos, esofagitis, 768
- Comunicación
 auriculoventricular (CAV), 540f, 542
 interauricular (CIA), 540f, 541
 tipo *ostium primum*, 541
secundum, 541
 interventricular (CIV), 540f, 541, 541f
 residual (tabique en «queso suizo»), 541
 tetralogía de Fallot, 542, 542f
 transposición de las arterias de calibre grande, 542f, 543
- Concentración
 corpuscular media de hemoglobina (CCMH), 640, 641t
 anemia drepanocítica, 645-646
 sanguínea, alcohol, 412
- Condensación de la cromatina, apoptosis, 26, 26f
- Condiloma
 acuminado, 826, 827f, 1200
 peniano, 982-983, 983f
 vulvar, 1012, 1012f
 plano, sífilis, 374, 376
- Condroblastoma, 1228-1229, 1228f
- Condrocalcinosis, 1246, 1246f
- Condrocitos, 1235
- Condrodisplasia metafisaria de Schmid, 1211t
- Condroitín sulfato, matriz extracelular, 97, 98f
- Condromas, 1227-1228, 1228f
 subperióísticos, 1227
 yuxtacorticales, 1227
- Condroplasia, metafisaria de Jansen, 1211t
- Condrosarcoma(s), 1229-1230, 1229f, 1230f
 células claras, 1230
 desdiferenciado, 1230
 mesenquimatosos, 1230
 mixoide extraesquelético, 1249t
- Conductillos biliares, 835
- Conducto(s)
 alveolares, 678
 anal, tumores, 825-826, 827f
 arterioso permeable (CAP), 540f, 541-542
 coartación aórtica, 544, 544f
 biliares
 cambios reactivos, hepatitis vírica, 852
 escasez sindrómica, 870
 hamartomas, 869, 870f
 terminales, 835
 colectores, carcinoma, 965, 966
 deferentes, ausencia bilateral congénita, fibrosis quística, 469
 lactíferos, metaplasia escamosa, 1069, 1069f
 mesonéfrico, 1007, 1007f
 mullerianos, 1006, 1007f
 pancreáticos, obstrucción, 893, 894-895, 895f, 896
 tirogloso, 1126
 quiste, 755, 1126
- Conexión(es)
 bronquioloalveolares, insuflación excesiva obstrucciona, 687
 venosa pulmonar anómala total (CVPAT), 543-544
- Congestión, 113-114, 114f
 hepática, 114, 114f
 pasiva, hepática, 872
 pulmonar, 114
 vascular
- Congestión (*cont.*)
 inflamación, 47, 67f
 pulmonar, síndrome de la muerte súbita del lactante, 472
- Conidios, 335, 382
- Conjuntiva, 1349-1350
 anatomía funcional, 1346f, 1348f, 1349
 bulbar, 1348f, 1349
 carcinoma epidermoide, 1349-1350
 fondo de saco superior, 1348f, 1349
 melanoma, 1350, 1350f
 neoplasia(s), 1349-1350, 1350f
 intraepitelial, 1349-1350
 nevus, 1350, 1350f
 pingücula y pterigión, 1349
 retracción cicatrizal, 1349
- Conjuntivitis, 1349
- Conmoción cerebral, 1287
- Conn, síndrome, 1151
- Cono(s)
 retina, 1359f
 células, 1282
- Consumo
 coagulopatía, 125
 de fibra, cáncer colónico, 443
 de grasas
 ateroesclerosis, 444
 cáncer
 colónico, 443
 mamario, 444
- Contacto, dermatitis, 206t, 207, 208f
 alérgica, 1187-1189, 1189f
- Contaminación, 403-408
 aire, 403-405, 404t
 metales, 406-408, 406f, 407f
- Contaminantes, toxicidad, 402-403, 402f, 403f
- Contractura, 107, 107f
- Contragolpe, lesión, 1287
- Contusión, 420, 420f
 cerebral, 1287, 1288f
 craneal, fractura, 1287
- Convertasa C3, 63
- Convertasa C5, 63
- Convulsiones, lupus eritematoso sistémico, 214t
- Coombs, prueba, antiglobulina
 directa, 653
 indirecta, 653
- Coproporfirina variegata, 1264t
- Cor pulmonale*, 536-537, 559-560
 agudo, comparación con crónico, 560
 embolia pulmonar, 126, 706
 fibrosis quística, 470
 morfología, 536-537, 560, 560f
 trastornos predisponentes, 536, 560t
- Corazón, 529-585
 amiloidosis, 254, 255
 senil, 253, 580
 cardiopatías congénitas, 537-545
 características clínicas, 539-540
 cianógenas, 540
 derecha-izquierda, derivaciones, 540, 542-544, 542f
 atresia tricuspídea, 543
 conexión venosa pulmonar anómala completa, 543-544
 tetralogía de Fallot, 542-543, 542f
 transposición de las arterias de calibre grande, 542f, 543, 543f
 tronco arterioso persistente, 543

Corazón (cont.)

desarrollo del corazón, 537-538, 538f
etiología y patogenia, 538-539, 539t
incidencia, 537, 537t
izquierda-derecha, derivaciones, 540-542, 540f
agujero oval permeable, 541
comunicación
auriculoventricular, 540f, 542
interauricular, 540f, 541
interventricular, 540f, 541, 541f
conducto arterioso permeable, 540f, 541-542
obstructivas, 544-545
coartación aórtica, 544, 544f
estenosis y atresia
aórticas, 544-545
pulmonares, 544
cardiopatía isquémica, 496-499, 545-559
angina de pecho, 545, 546-547, 546f
crónica, 546f, 558
epidemiología, 545
infarto de miocardio, 547-558
ampliación, 556f, 557
características
clínicas, 553-556, 555f
microscópicas, 552, 552f
completado, 549, 549f, 554f
consecuencias y complicaciones, 556-558, 556f, 558f
curación, 553
evolución temporal, 550, 550t
extensión, 553, 557
incidencia y factores de riesgo, 547
morfología, 550-553, 550t, 551f, 552f
patogenia, 547-550, 548f, 548t, 549f
regiones, 549-550, 549f, 550-551, 551f
reperusión, 553, 554f, 555f
reversible, comparación con irreversible, 547-548, 548f, 550t, 554f
subendocárdico, 550, 551f
tinción con cloruro de trifeniltetrazolio, 551, 552f
transmural, 547, 550, 551f
tratamiento, 556
ventricular derecho, 557
muerte súbita por causas cardíacas, 546, 558-559
patogenia, 545-546, 546f
silente, 555
cirrosis
causas, 837
necrosis hemorrágica centrolobulillar, insuficiencia cardíaca derecha, 536
degeneración basófila, 532
derecho
cardiopatía hipertensiva, 559-560, 560f, 560t
insuficiencia, 536-537
derivaciones derecha-izquierda, 540, 542-544, 542f
atresia tricuspídea, 543
conexión venosa pulmonar anómala completa, 543-544
tetralogía de Fallot, 542-543, 542f
transposición de las arterias de calibre grande, 542f, 543, 543f
tronco arterioso persistente, 543
efectos del envejecimiento, 531-532, 532t
estructura y especializaciones, 530-531
hemocromatosis hereditaria, 862
mixedema, 581
sistema de conducción, 531
transformación adiposa, 34
trasplante, 585, 585f

Corazón (cont.)

trombosis, 125
tumores, 583-585
efectos cardíacos de los tumores extracardíacos, 584-585, 584t
primarios, 583-584, 583f
vascularización, 531
Cordón espermático, tumores, 987
Corioamnionitis, 454
aguda, 1055f
Coriocarcinoma
gestacional (uterino), 1059-1061, 1060f
ovárico, 1049
testicular, 990, 990f
Coristoma, 262, 473
Córnea, 1351-1353
anatomía funcional, 1346f, 1351, 1351f, 1354f
células progenitoras, 86
degeneraciones y distrofias, 1351-1353, 1352f
distrofia macular, 1353
edema, 1352, 1352f
estroma, 1351, 1351f
distrofias, 1353
queratitis y úlceras, 1351, 1351f
quistes, 1175, 1175f
úlceras, 432f, 1351
Coroides, 1346f
infarto, 1359
neovascularización, 1363-1364, 1364f
Coronariopatía (CP), 496, 497f. Véase también
Cardiopatía(s) isquémica (CI).
lupus eritematoso sistémico, 220
obesidad, 442
tratamiento hormonal sustitutivo, 415
Corte anatopatológico en congelación rápido, cáncer, 323
Corteza
adenoma, glándulas suprarrenales, 1157-1158, 1157f, 1158f
hiperaldosteronismo, 1151, 1152
síndrome de Cushing, 1149, 1150
cerebral, enfermedades degenerativas, 1313-1319
degeneración corticobasal, 1318-1319
demencia(s)
frontotemporales, 1317-1319, 1318f
vascular, 1319
enfermedad
de Alzheimer, 1313-1317, 1314f-1316f
de Pick, 1318, 1318f
parálisis supranuclear progresiva, 1318
glándulas suprarrenales, 1148-1159
anatomía, 1148
trastornos. Véase (Glándula[s] suprarrenales, trastornos)
Corticoesteroides, inflamación, 58f, 60
Corticotropina (ACTH)
células productoras, adenomas, 1100t, 1104, 1148
secreción ectópica, 1149
Cortocircuitos, corazón, 539-540
de derecha a izquierda, 540, 542-544, 542f
atresia tricuspídea, 543
conexión venosa pulmonar anómala completa, 543-544
tetralogía de Fallot, 542-543, 542f
transposición de las arterias de calibre grande, 542f, 543, 543f
tronco arterioso persistente, 543
de izquierda a derecha, 540-542, 540f
agujero oval permeable, 541

Cortocircuitos, corazón (cont.)

comunicación
auriculoventricular, 540f, 542
interauricular, 540f, 541
interventricular, 540f, 541, 541f
conducto arterioso permeable, 540f, 541-542
Corynebacterium diphtheriae, 360
Costra, formación, 102, 103f
Cotinina, 412
Cowden, síndrome, 1182t
pólipos colónicos, 816t, 818
PTEN, 294
tumores en el SNC, 1342
COXCiclooxigenasa (COX)
Coxiella burnetii, neumonía, 714
CP. Véase Coronariopatía (CP).
CPA (células presentadoras de antígeno), 186f, 187
rechazo de trasplante, 226, 227f
CPE (células progenitoras embrionarias), 82, 82f, 83
clonación terapéutica, 84, 84f
CpG, islas, 181
metilación de carcinoma colorrectal, 824
CPH (células progenitoras hematopoyéticas), 84-85, 590
trasplante, 230
CPL (células progenitoras del limbo), 86
CPN (células progenitoras neurales), 85
Cráneo, fractura, 1287
Craneofaringioma, 1106-1107, 1107f
adamantinomatoso, 1106-1107, 1107f
papilar, 1106, 1107
Craneotabes, 436
Creatina cinasa (CK), infarto de miocardio, 555-556, 555f
Crecimiento
celular
defectos en las proteínas reguladoras, 143t, 156
mecanismos de señal, 89-92, 90f-92f
vitamina A, 431
compensatorio, 93
inhibición, insensibilidad, carcinogénica, 278, 286-295
intrauterino, retraso, 454-456, 455f
lepidico, carcinoma bronquioloalveolar, 725
placa, 1209, 1209f
señales, autosuficiencia, carcinogénica, 278, 279-286
tasas, tumores, 265-267, 266f, 271t
CREST, síndrome, 215t, 223, 224, 225
Cretinismo, 1110-1111
Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (ECJ), 1308, 1309, 1310f
variante (ECJv), 1309
Criador de palomas
enfermedad, 703
pulmones, 703
Crigler-Najjar, síndrome
tipo I, 841, 841t
tipo II, 841, 841t
Criglobulinemia mixta esencial, lesiones glomerulares, 935
Criptas, abscesos
colitis ulcerosa, 812, 813f
enfermedad de Crohn, 810
enterocolitis por *Campylobacter*, 799, 800f
Criptitis, enterocolitis por *Campylobacter*, 799, 800f
Criptococosis, 384, 384f
sida, 246
Criptorquidia, 984-985, 985f
Criptosporidiosis, 805f, 807

- Crisis
 aplásica
 anemia drepanocítica, 648
 esferocitosis hereditaria, 644
 drepanocítica hepática, 872, 872f
 vasooclusiva, anemia drepanocítica, 647-648
- Crisotilos, 699, 700
- Cristales, artritis, 1242-1246, 1243t, 1244f-1246f
- Cristalino, 1353, 1354f
 cataratas, 1353
 ectopia, síndrome de Marfan, 145
 uveítis, 1353
- Crohn, enfermedad, 810-811
 características clínicas, 811
 comparación con colitis ulcerosa, 807, 808f, 808t
 contexto histórico, 810
 epidemiología, 807-808
 granuloma no caseificante, 811, 811f
 hipersensibilidad mediada por linfocitos T, 206t
 inflamación granulomatosa, 73t
 lesiones salteadas, 808f, 810
 morfología, 810-811, 810f, 811f
 patogenia, 808-810, 809f
 úlceras aftosas, 810
- Cromatina X, 164
- Cromatólisis central, 1281
- Cromo, carcinógeno, 274t
- Cromosoma(s)
 en anillo, 160, 160f
 dicéntricos, 296, 297f
 reordenamientos, 160-161, 160f
 sexuales, alteraciones citogenéticas, 164-167, 166f
 trastornos, 138, 158-167
 autosomas, 161-164, 161f, 163f, 164f
 carcinogenia, 304-306, 305t
 cariotipo normal, 158-159, 159f
 cromosomas sexuales, 164-167, 166f
 estructurales, 159-161, 160f
 hermafroditismo y pseudohermafroditismo, 167
 hidropesía fetal, 461, 461t
 neoplasias leucocitarias, 596-597, 597f
 otras trisomías, 162
 prevalencia, 451, 451t
 restricción del crecimiento fetal, 455
 síndrome
 de delección del cromosoma 22q11.2, 162-164, 164f
 de Klinefelter, 165
 de Turner, 165-167, 166f
 trisomía del par 21 (síndrome de Down), 161-162, 161f, 163f
- Cromosoma 22q11.2, síndrome de delección, 162-164, 164f
- Cromosoma X
 agammaglobulinemia ligada, 231-234
 distrofia muscular ligada, 1268-1269, 1268f, 1269f
 inactivación, 164
 síndrome linfoproliferativo ligado (XLP), 319, 357
 trastornos ligados, 142, 142t
- Cronkhite-Canada, síndrome, 816t, 818
- Crooke, cambio hialino, 1149
- Crouzon, síndrome, 1211t
- Crup, 752
- Cryptosporidium*, enterocolitis, 805f, 807
- Cryptococcus neoformans*, 384
- Cryptosporidium hominis*, 807
- Cryptosporidium parvum*, 807
- CTLA4 (antígeno 4 asociados a linfocitos T citotóxicos), gen, 1111
- CTLA-4
 anergia, 209-210
 diabetes mellitus tipo 1, 1135
- CU. Véase Colitis ulcerosa (CU).
- Cúbito-mama, síndrome, 1211t
- Cuello
 trastornos, 754-756, 755f
 uterino, 1017-1024
 anatomía, 1007, 1008f
 carcinoma, 1021-1024
 características clínicas, 1023
 clasificación, 1022
 cribado y prevención, 1018, 1023-1024, 1023f
 epidemiología, 1017
 morfología, 1021-1022, 1022f
 patogenia
 neoplasia intraepitelial cervical, 1019-1021, 1020f, 1020t, 1021f, 1021t
 virus del papiloma humano, 1018-1019, 1018f, 1019f, 1020-1021, 1021f
 tinción con Papanicolaou, 324f, 323
 virus del papiloma humano, 313-314, 313f
 desarrollo, 1006, 1007f
 inflamaciones, 1017
 lesiones premalignas y malignas, 1018-1024
 carcinoma cervical, 1021-1024, 1022f, 1023f
 neoplasia intraepitelial cervical, 1019-1021, 1020f, 1020t, 1021f, 1021t
 patogenia, 1018-1019, 1018f, 1019f
 metaplasia escamosa, 1008
 pólipos endocervicales, 1018, 1018f
- Cuerdas vocales, nódulos y pólipos, 752
- Cuerpo(s)
 amiláceos, 1282
 apoptóticos, 13f, 25, 26, 26f, 30
 calloso, agenesia, 1285, 1285f
 carotídeo, tumor, 755-756, 755f
 cetónicos, 1143
 ciliar, 1346f, 1354f
 diabetes mellitus, 1359, 1362f
 citoides, 1359, 1362f
 coloides, 1192
 elemental (CE), *Chlamydia trachomatis*, 380
 embrioides, 1050
 extraños
 curación de las heridas, 106
 granulomas, 74
 inflamación, 45
 ferruginos, 700
 glomeruloides, glioblastoma, 1331
 de inclusión, 332
 miositis, 1273, 1274, 1274f, 1275
 laminares, 678
 lúteo (amarillo), 1007, 1024, 1025
 quistes, 1039
 residuales, 10
 tingibles, 595, 596f
- Cumadina, 118
- Cunninghamella, 385
- Curación, 98-108
 angiogenia, 99-102, 99f, 100t, 101f
 aspectos patológicos, 106-108, 106f-108f
 cutánea, 102-106, 103f-105f, 104t
 factores locales y sistémicos, 106
 regeneración y reparación, 79-80, 80f, 81f
- Curio (Ci), 423
- Curling, úlcera, 775
- Curschmann, espirales, asma, 691
- Cushing
 enfermedad, 1104, 1148
 síndrome, 1148-1151
 cáncer, 322t, 321-323
 curso clínico, 151f, 1150-1151, 1150t
 dependiente de ACTH, 1148-1149, 1148t
 independiente de ACTH, 1148t, 1149
 morfología, 1149-1150, 1149f, 1150f
 patogenia, 1104, 1148-1149, 1148t
 yatrógeno, 1148
 úlceras, 775
- CVPAT (conexión venosa pulmonar anómala total), 543-544
- CX3C, quimiocinas, 62
- C-X-C, quimiocinas, 62
 receptores (CXCR), 62
- CXCR3, metástasis, 300
- CXCR4, sida, 239-240, 245
- CYP (sistema enzimático del citocromo P-450), 403
- CYP1A1, 311
- CYP2E1, metabolismo del alcohol, 413, 413f
- CYP11B1, gen, 1151
- CYP11B2, gen, 1151
- CYP21A1, gen, 1153
- CYP21A2, gen, 1152-1153
- D
 Dacrioadenitis esclerosante, 1347
- Dacriocitos, mielofibrosis primaria, 630
- DAD (daño alveolar difuso), 680, 681f
 shock, 132
- DAI (descendente anterior izquierda), arteria, 532
 infarto de miocardio, 549, 549f, 551, 551f
- Dandy-Walker, malformación, 1285
- Daño alveolar difuso (DAD), 680, 681f
 shock, 132
- Darier, signo, 1185
- DBP (displasia broncopulmonar), síndrome de dificultad respiratoria neonatal, 457-458
- DCB (degeneración corticobasal), 1318-1319
- DCI (factor inhibidor de macrófagos), síndrome de dificultad respiratoria aguda, 682f
- DCPC (depósito de cristales de pirofosfato cálcico), enfermedad, 1246, 1246f
- DDT (diclorodifeniltricloroetano), exposición laboral, 409
- De Quervain, tiroiditis, 1113, 1113f
- Decúbito, úlceras, curación, 104f
- Defecto(s)
 completo, canal auriculoventricular (AV), 540f, 542
 congénitos. Véase Anomalías congénitas.
 fibrosos corticales, 1230, 1231f
 orofaciales, prevalencia, 451t
 venoso sinusal, 541
- Defensinas
 enfermedad de Crohn, 809
 fagocitosis, 54
- Deficiencia C2, 235
- Deficiencia C3, 235
- Deficiencias de vitamina B₁₂, glositis atrófica, 658
- Definición de ictericia, 839
- Deformaciones, 448-449
- Deformidad
 en «gorro frigio», vesícula biliar, 882, 882f
 «en pecho de paloma», 436
- Degeneración(es)
 balonizante, hepatitis vírica, 851, 851f
 cerebelosa alcohólica, 1329, 1329f
 corticobasal (DCB), 1318-1319

- Degeneración(es) (*cont.*)
 espinocerebelosas, 1323-1324
 estriadonigral, 1321
 granulovacuolar, enfermedad de Alzheimer, 1316
 macular asociada a la edad (DMAE), 1346, 1363-1364, 1364f
 mixomatosa, válvula mitral, 563-565, 564f
 plumosa, colestasis, 842
 transináptica, 1281
 vacuolar, lesión celular, 13
 walleriana, 1259, 1259f
 7-dehidrocolesterol, 433, 434f
 Dejerine-Sottas, neuropatía, 1264-1265
 Deleciones, 138f, 139, 139f, 160, 160f
 carcinogenia, 306
 tolerancia inmunológica, 209
 Dellen, 1349
 Delta, ligando similar (Dll), angiogenia, 100, 101f
 Demencia(s)
 asociada a VIH, 1305
 cuerpos Lewy, 1321
 frontotemporales (DFT), 1317-1319, 1318f
 multiinfarto, 1295, 1319
 postraumática (pugilística), 1290
 pugilística, 1290
 vascular (multiinfarto), 1295, 1319
 Densidad de mama, cáncer mamario, 1076
 Dentina, 740, 740f
 Denys-Drash, síndrome, tumor de Wilms, 480
 Deoxinucleotidiltransferasa, terminal, leucemia/linfoma linfoblástico agudo, 602
 DEPB (difetil éter polibromado), exposición laboral, 409
 Depósito(s)
 amiloide óseo, 1219
 densos enfermedad, 915, 918t, 928-929, 928f, 930f
 Derivación
 de izquierda a derecha, 540-542, 540f
 agujero oval permeable, 541
 comunicación
 auriculoventricular, 540f, 542
 interauricular, 540f, 541
 interventricular, 540f, 541, 541f
 conducto arterioso permeable, 540f, 541-542
 portosistémica
 hipertensión de portal, 839
 insuficiencia hepática, 836
 Derivado proteico purificado (PPD), 207, 207f
 Dermatano sulfato, matriz extracelular, 97, 98f
 Dermatitis
 por contacto, 206t, 207, 208f
 alérgica, 1187-1189, 1189f
 eccematosa aguda, 1187-1189, 1188f
 espongiósica, 1188
 herpetiforme, 1193f, 1196, 1197f
 enfermedad celiaca, 796
 de interfaz, 1189, 1192, 1192f
 alérgica, 1187-1189, 1189f
 del pañal, 383
 radiación ionizante, 426f
 seborreica, 1191
 Dermatofibroma, 1182, 1184f
 Dermatofibrosarcoma protuberante, 1182-1183, 1184f
 aspectos genéticos, 1249t
 Dermatofitos, 335
 Dermatografismo, 1185
 Dermatomiobroma, 1253
 Dermatomiositis, 1273, 1274, 1274f
 cáncer, 322t
 Dermatosis
 inflamatorias
 agudas, 1187-1189
 dermatitis eccematosa aguda, 1187-1189, 1188f
 eritema multiforme, 1189, 1190f
 urticaria, 1187, 1187f
 crónicas, 1189-1192
 dermatitis seborreica, 1191
 liquen plano, 1191-1192, 1192f
 psoriasis, 1190-1191, 1190f
 papulosa negra, 1175
 Dermatosparaxia, síndrome de Ehlers-Danlos, 146, 146t
 Dermis, 1166f, 1167f
 tumores, 1182-1183
 dermatofibrosarcoma protuberante, 1182-1183, 1184f
 histiocitoma fibroso benigno, 1182, 1184f
 Derrame, 66-67, 68f
 ciliocoroideo, 1368
 seroso, 66-67, 68f
 DES (dietilestilbestrol) y anomalías en el desarrollo de la vagina, 1016
 Desarrollo
 períodos de reposo, sistema gastrointestinal, 765
 plasticidad, 85
 Descemet, membrana, 1346f, 1351, 1351f
 Descompresión, enfermedad, 127
 Desintoxicación, 403
 Desmielinación segmentaria, 1258, 1258f, 1259, 1259f
 Desmina, filamentos, 35
 Desmogleína 1 (Dsg1), 1193f, 1194
 Desmogleína 3 (Dsg3), 1193f, 1194
 Desmoplasia, 260
 Desmosomas, matriz extracelular, 96
 Denervación, atrofia, 9, 1260, 1267
 Desnutrición, Global Burden of Disease, 400
 Desoxinucleotidiltransferasa terminal (TdT), leucemia/linfoma linfoblástico agudo, 602
 Desprendimiento de retina, 1357-1358, 1360f
 tracción, 1361
 Desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX), 211, 796-797
 Destrucción de células β , diabetes mellitus tipo 1, 1135, 1135f
 Desuso, atrofia, 9
 Desviación hacia la izquierda, inflamación, 75
 Devic, enfermedad, 1312
 Dextrina límite, 155, 156f
 DHPR (dihidropteridina reductasa), 463, 463f
 DHT (dihidrotestosterona), hiperplasia prostática benigna, 995, 995f
 Diabetes
 del adulto juvenil (MODY), 1137
 cetoacidosis, 1143
 dislipemia, 1144-1145
 embriopatía, 452
 insípida, 1106
 lipoatrófica, 1138
 macrovasculopatía, 1139-1140, 1141f, 1144-1145
 mellitus, 1131-1146
 arteriolosclerosis renal, 1142
 aterosclerosis, 498
 características clínicas, 1143-1146, 1144f, 1145t
 causas, 1132, 1132t
 Diabetes (*cont.*)
 clasificación, 1132, 1132t
 complicaciones, 1138-1139, 1140f
 definición, 1131
 dependiente de la insulina, 1134
 diagnóstico, 1131-1132
 epidemiología, 1131
 formas monogénicas, 1137-1138
 gestacional, 1137
 homeostasis de la glucosa, 1132-1134, 1133f, 1134f
 juvenil, 1134
 materna, anomalías congénitas, 452
 morfología, 1139-1143, 1141f, 1142f
 necrosis papilar, 947t
 papilitis necrosante, 1143
 patogenia, 1134-1137, 1135f, 1136f
 prediabetes, 1131, 1132
 resistente a la insulina, hipersensibilidad mediada por anticuerpos, 203t
 tipo 1, 1132, 1132t, 1145t
 características clínicas, 1143, 1144f
 hipersensibilidad mediada por linfocitos T, 206t
 patogenia, 1134-1135, 1135f
 tipo 2, 1132, 1132t, 1145t
 características clínicas, 1143
 patogenia, 1136-1137, 1136f
 vasculopatía retiniana, 1359-1361, 1362f, 1363f
 mononeuropatía, 1146
 nefropatía, 934-935, 1141-1143
 epidemiología, 1145
 morfología, 934, 1141-1143, 1141f, 1142f
 patogenia, 934-935
 neonatal permanente, 1138
 neuropatía, 1143, 1145-1146, 1265-1266, 1265f
 retinopatía, 1145, 1359-1361, 1362f, 1363f
 y sordera hereditaria por vía materna, 1138
 Diafragma, hernia, 765
 Diagnóstico molecular, 173-181
 agentes infecciosos, 336
 alteraciones
 epigenéticas, 180-181
 genéticas
 adquiridas, 174
 en la línea de las células germinales, 173
 genómicas, 178-180, 179f, 180f
 análisis
 del ARN, 181
 genómico, 138, 177, 178f
 detección
 de alteraciones en las secuencias de ADN, 174-176, 175f, 176f
 de la enfermedad con residuos mínimos, 325
 hibridación
 genómica comparativa mediante *arrays*, 179-180, 180f
in situ fluorescente, 178-179, 179f
 indicaciones, 173-174
 inmunotransferencia Southern, 176, 176f, 178
 marcadores polimorfos, 175-177, 177f, 178f
 neoplasias malignas, 323-325
 posnatal, 173-174
 predisposición hereditaria al cáncer, 325
 prenatal, 173
 pronóstico de las neoplasias malignas, 325
 reacción en cadena de la polimerasa, 174-176, 175f, 176f

- Diálisis
 cambios renales, 933
 enfermedad quística, 960
 Diapédesis, leucocitos a través del endotelio, 48f, 50
 Diarrea, 793-797
 abetalipoproteinemia, 797
 acuosa, hipopotasemia y aclorhidria, síndrome (WDHA), 1147
 asociada a antibióticos, 803, 803f
 deficiencia de lactasa (disacaridasa), 794t, 797
 definición, 794
 enfermedad celiaca, 794t, 795-796, 795f, 796f
 enteropatía autoinmunitaria, 794t, 796-797
 esprúe tropical, 794t, 796
 exudativa, 794
 fibrosis quística, 794, 794t
 malabsorción, 794
 mecanismos, 793-794, 794t
 osmótica, 794
 secretoria, 794
 sida, 246
 del viajero, 802, 807
 Diátesis hemorrágica, 114. Véase Trastornos hemorrágicos.
- Diástole
 disfunción, 533
 fracaso, 536
- Diclorodifeniltricloroetano (DDT, lindano, aldrín, dieldrin), exposición laboral, 409
- Dientes
 anatomía, 740, 740f
 caries, 740
 placa, 740-741
 trastornos, 740-741
- Dieta
 aterosclerosis, 444
 cáncer, 443-444
 colorrectal, 443, 822-823
 mamario, 1077
 prostático, 997
 con contenido alto en fibra, cáncer colónico, 443
 fenilcetonuria, 464
 galactosemia, 465
 insuficiente, 427-428
 sin gluten, 796
- Dietilestilbestrol (DES), anomalías en el desarrollo de la vagina, 1016
- Difenil éter polibromado (DEPB), exposición laboral, 409
- Diferenciación, 80, 81f
 antígenos, especificidad celular, 318
 celular, vitamina A, 431
 eritrocitos, 591f
 estocástica, 82
 neoplasia, 262-263, 264f, 271t
- Dificultad respiratoria aguda, síndrome (SDRA), 680-683
 curso clínico, 682
 enfermedades asociadas, 680, 681t
 morfología, 680, 681f
 patogenia, 681-682, 682f
- Difteria, 360-361, 361f
 manifestaciones orales, 744t
 miocarditis, 578
 polineuropatía, 1262
- DiGeorge, síndrome, 162-164, 164f, 234
- Dihidropteridina reductasa (DHPR), 463, 463f
- Dihidrotestosterona (DHT), hiperplasia prostática benigna, 995, 995f
- 1,25-dihidroxitamina D [$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], 434, 434f
- Dilatación
 aórtica, síndrome de Marfan, 145
 cardíaca, 530
- Dímeros D, 120
- Dióxido
 de carbono (CO_2), efecto invernadero, 401, 401f
 de nitrógeno, contaminante del aire, 404t
- Dioxina (TCDD 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina), exposición laboral, 409-410
- Diphyllobothrium latum*, 392, 806
- Disacaridasa, deficiencia, 794t, 797
- Disautonomía
 autosómica recesiva, 1263t
 familiar, 1263t
- Discinesia ciliar primaria, 692
- Disco(s)
 intercalados, miocardio, 531
 neovascularización, 1360
- Disección arterial, 506, 506f
 aórtica, 509-510, 509f, 510f
- Diseminación
 hematógena, 270, 270f
 pagetoide, carcinoma urotelial *in situ*, 978
- Disentería
 Campylobacter, 799
 Entamoeba histolytica, 805f, 806
- Disfagia, esclerosis sistémica, 225
- Disfunción
 celular mediada por anticuerpos, 202f, 203-204
 de células β , diabetes mellitus tipo 2, 1137
 contractil, infarto de miocardio, 556-557
 endotelial, 491, 491f
- Disgerminoma
 glándula pineal, 1163
 ovárico, 1048-1049, 1049f
 testicular, 988
- Dislipemia diabética, 1144-1145
- Dislipoproteinemias, aterosclerosis, 500
- Disminución de volumen celular, apoptosis, 26, 26f
- Disnea
 insuficiencia cardíaca izquierda, 535
 paroxística nocturna, 535
 insuficiencia cardíaca izquierda, 535
- Disociación electromecánica, 707
- Disolución, trombos, 124
- Disolventes orgánicos, exposición laboral, 409
- Disomía uniparental, 172, 480
- Disostosis, 1210
- Dispersina, infección por *Escherichia coli* enteroagregante, 802
- Displasia, 265, 450
 arteriohepática, 870
 broncopulmonar (DBP), síndrome de dificultad respiratoria neonatal, 457-458
- campomélica, 1211t
 cleidocraneal, 1210, 1211t
 epifisaria múltiple, 1211t
 epitelial
 esofágica, 773
 pulmonar, 723, 724f
 estómago, 781-782
 fibromuscular, 490
 arteria renal, 951, 951f
 fibrosa, 1230-1232, 1232f
 monostótica, 1231
 poliostótica, 1231
 renal multiquistica, 955-956, 956f
 ventricular derecha arritmógena, 575, 576f
- Disqueratosis, 1168
- Disrafismo, 1284
- Disse, espacio, 834
- Distrofia(s)
 granular, córnea, 1353
 miotónica, 168t, 1269-1270
 proteína cinasa (DMPK), 1269
 muscular(es)
 de cinturas (DMC), 1269, 1271t
 congénitas, 1270t
 facioescapulohumeral, 1270t
 oculofaríngea, 1270t
 polimorfa posterior, córnea, 1351
- Distrofina
 alteraciones, 143t
 caquexia, 429, 430f
 distrofia muscular ligada al cromosoma X, 1268, 1268f, 1269f
- Disyunción, ausencia, 159
- Diverticulitis sigmoide, 814-815, 815f
- Divertículo(s)
 colónicos, 814-815, 815f
 epifrénicos, 767
 faringoesofágico, 767
 Meckel, 765-766, 765f
 tracción, 767
 ureterales, 972
 vesicales, 974
- División, ausencia, tisular, 82
- Dll (ligando similar a delta), angiogenia, 100, 101f
- DMAE (degeneración macular asociada a la edad), 1346, 1363-1364, 1364f
- DMB (distrofia muscular de Becker), 1268-1269, 1268f
- DMC (distrofias musculares de cinturas), 1269, 1271t
- DMD (distrofia muscular de Duchenne), 1268-1269, 1268f, 1269f
- DMD, gen, distrofia muscular ligada al cromosoma X, 1268, 1269
- DMPK (proteína cinasa de la distrofia miotónica), 1269
- DMT1 (transportador metálico divalente 1), 660, 661f
- Döhle, cuerpos, leucocitosis, 594, 594f
- Dolor
 crisis, anemia drepanocítica, 647-648
 inflamación, 66t
 mama, 1067
 pélvico crónico, síndrome, 975
- Donovanosis, 366
- Dopamina, enfermedad de Parkinson, 1320-1321
- Dorso del pie, claudicación, 517-518
- Down, síndrome, 161-162, 161f, 163f
- Drenaje, seno, 1222, 1222f
- DSB (roturas de cadena doble), lesión por radiación, 426
- Dsg1 (desmogleína 1), 1193f, 1194
- Dsg3 (desmogleína 3), 1193f, 1194
- Dubin-Johnson, síndrome, 841t, 842, 842f
- Duchenne, distrofia muscular (DMD), 1268-1269, 1268f, 1269f
- Duncan, enfermedad, 319, 357
- Duodeno, úlcera, 68, 69f, 780
- Duplicación(es)
 gastrointestinales, 764-765
 de quistes congénitos gastrointestinales, 765
- Dupuytren, contractura, 1251
- Dürk, granulomas, 388
- Duret, hemorragia, 1283-1284, 1284f

- Dutcher, cuerpos
linfoma linfoplasmocítico, 612
mielomatosis, 610
- E**
- EA. Véase Alzheimer, enfermedad (EA).
EAE (esteatosis aguda del embarazo), 875
EBNA-2, gen, 314
Eburnación ósea, 1236, 1236f
E-cadherina
carcinoma
gástrico, 785
lobulillar infiltrativo, 1087
gen, 287t
metástasis, 299
Eccema, 1187-1189, 1188f
herpético, 352-353
inmunodeficiencia, 236
ECEA (*Escherichia coli* enteroagregante), 798t, 800f, 802
ECEH (*Escherichia coli* enterohemorrágico), 798t, 800f, 802
ECET (*Escherichia coli* enterotoxígeno), 798t, 802
Echinococcus, género, 336
Echinococcus granulosus, 392-393
Echinococcus multilocularis, 392
ECJ (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob), 1308, 1309, 1310f
ECJv (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante), 1309
Eclampsia, 1055-1057, 1057f
hepatopatía asociada, 872, 875, 875f
ECM1, colitis ulcerosa, 809
ECN (enterocolitis necrosante), 458, 459f, 793
Ectasia vascular antral gástrica (EVAG), 779
Ectima gangrenoso, 365
Ectocérvix, 1007
Ectoparásitos, 336
Edad, cáncer, 273
Edema, 111-113
celular, lesión celular, 12, 13-14, 13f, 14f
cerebral, 113, 1282-1283
citotóxico, 1282
consecuencias clínicas, 113
depresible, 113
fisiopatología, 111-113, 112f, 112t, 113f
inflamación, 46, 47, 47f
intersticial, 1282-1283
macular, diabetes, 1360
morfología, 113
periorbitario, 113
postural, 113
pulmonar, 113, 680
hemodinámico (cardiígeno), 680, 680t
insuficiencia cardíaca
derecha, 536
izquierda, 535
lesión microvascular, 680, 680t
no cardiígeno. (Véase Pulmón[es], enfermedades, lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria aguda)
síndrome nefrótico, 922
subcutáneo, 113
tisular, insuficiencia cardíaca derecha, 536
vasogénico, 1282
Edwards, síndrome, 162, 163f
EEI (esfinter esofágico inferior), relajación, 768
Efecto(s)
adversos, insuflación excesiva obstructiva, 687
Efecto(s) (cont.)
anticoagulantes, endotelio, 116
antifibrinolíticos, endotelio, 117
antiplaquetarios, endotelio, 116
cardíacos, tumores extracardíacos, 584-585, 584t
espectador, lesión por radiación, 426
hormonales, tumores, 319-320
invernadero, 401-402, 401f
de CO₂ (dióxido de carbono), 401, 401f
orexígeno, 441
de origen parental, 172
procoagulantes, endotelio, 116
renales, shock, 132
Efélides, 1168
EGF (factor de crecimiento epidérmico), regeneración tisular y curación de las heridas, 87t, 88
EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), 88
protooncogén, 281t
EGFR, gen (receptor del factor de crecimiento epidérmico)
carcinoma pulmonar, 724-725
glioblastoma, 1332
EH (esferocitosis hereditaria), 642-644, 643f, 644f
Ehlers-Danlos, síndromes (SED), 146-147, 146t
aneurismas, 507
trastornos hemorrágicos, 666-667
EHNA (esteatohepatitis no alcohólica), 860, 861
Ehrlichiosis, 380-382, 381f
EI. Véase Endocarditis infecciosa (EI).
EIC (carcinoma intraepitelial endometrial), 1034, 1034f, 1035f
Eicosanoides, inflamación, 50, 57t, 58-60, 58f, 59t
EIE (enfermedades infecciosas emergentes), Global Burden of Disease, 400
EIEC (*Escherichia coli* enteroinvasivo), 798t, 802
EII. Véase Enfermedad(es) intestinal inflamatoria (EII).
Eisenmenger, síndrome, 540
Eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo, homeostasis, 1108f
Ejercicio físico
cáncer mamario, 1077
hipertrofia cardíaca, 535
ELA (esclerosis lateral amiotrófica), 1324-1325, 1325f
Elastina, matriz extracelular, 95f, 96
Elefantiasis, 395, 396f
edema, 113
Eliminación de células muertas, 30
Elschnig, perlas, 1359
EM (esclerosis múltiple), 1310-1312, 1311f, 1312f
hipersensibilidad mediada por linfocitos T, 206t
Embarazo
cáncer mamario, 1076
cocaína, 418
colestasis intrahepática, 875
consumo de alcohol, 414
ectópico, 1053-1054
gemelar, 1054, 1055f
hepatopatía asociada, 874-875, 875f
hiperplasia tecaluteína, 1040
luteoma, 1052
mama, 1067, 1067f
manifestaciones orales, 744t
miocardiopatía relacionada, 573-574
ovárico, 1052
tabaquismo durante, 411
toxemia, 455
trastorno(s), 1052-1061
Embarazo (cont.)
aborto espontáneo, 1053
anatomía placentaria, 1052-1053, 1053f, 1054f
coriocarcinoma, 1059-1061, 1060f
ectópico, 1053-1054
enfermedad trofoblástica gestacional, 1057-1061
implantación placentaria, 1055
infecciones placentarias, 1055, 1055f
mola
hidatidiforme, 1057-1059, 1058f, 1059f
infiltrativa, 1059, 1060f
placentas gemelares, 1054, 1055f
preeclampsia y eclampsia, 1055-1057, 1056f, 1057f
tardío, 1054-1057
temprano, 1053-1054
tumor trofoblástico del lecho placentario, 1061, 1061f
tumor, 522-523
Embolia, 125-127
aire, 127
grasa, 126-127
y médula ósea, 126-127, 127f
infarto cerebral, 1293, 1293f
líquido amniótico, 127, 128f
paradójica, 126, 540, 547
pulmonar (EP), 126, 126f, 706-707, 706f
séptica, 717
Embolización
difusa, 1293
trombos, 123
Émbolo(s)
cabalgante, 126
colesterol, 125
definición, 125-126
endocarditis infecciosa, 567
oclusión coronaria, 547
paradójicos, 126, 540, 547
Embriopatía
ácido
retinoico, 453
valproico, 453
diabética, 452
EMDA (encefalomielitis diseminada aguda), 1312-1313
Emery-Dreifuss, distrofia muscular, 1270t
EMHNA (encefalomielitis hemorrágica necrosante aguda), 1312-1313
Empiema
pulmonar, 713, 731
sinusal, 750
subdural, 1300-1301
vesícula biliar, 885
ENA (esteatosis no alcohólica), 860-861, 861f
ENaC (canal epitelial del sodio), fibrosis quística, 465-466, 467f
Enanismo
hipofisario, 1106
tanatóforico, 1210, 1211t
Encarcelación, intestinal, 790, 791f
Encefalitis
límbica, síndrome paraneoplásico, 1340
parotiditis, 350
VIH, 1305, 1305f
vímica, 1302-1306, 1303f-1306f
transmitida por artrópodos, 1302, 1303f
Encefalocele, 1284
Encefalomielitis
autoinmunitaria experimental, 1310

Encefalomiелitis (*cont.*)

diseminada aguda (EMDA), 1312-1313
hemorrágica necrosante aguda (EMHNA), 1312-1313
perivenosa, 1312-1313

Encefalomiopatías mitocondriales, 1325-1326, 1327-1328

acidosis láctica y episodios similares a accidente cerebrovascular (MELAS), 1327

Encefalopatía(s)

espongiformes transmisibles, 1308-1309, 1308f, 1310f

hepática, 836, 1329

hipertensiva, 1295

hipóxica/isquémica

difusa, 1291-1292, 1292f

insuficiencia cardíaca izquierda, 536

isquémica

difusa, 1291-1292, 1292f

insuficiencia cardíaca izquierda, 536

multiquistica, 1286, 1286f

necrosante subaguda, 1328

Encías, 740, 740f

Encondromas, 1227-1228, 1228f

Endarteritis obliterante, meningoencefalitis tuberculosa, 1301

Endocannabinoides, 419-420

Endocarditis

bacteriana, 566-567, 568f

glomerulonefritis, 934

Candida, 384

infecciosa (EI), 566-568

aguda, comparación con subaguda, 567

características clínicas, 568

criterios diagnósticos, 568f, 569t

etiología y patogenia, 567

morfología, 123, 567-568, 567f, 568f

prótesis valvular, 570-571

marántica, 568

no bacteriana

trombótica, 124, 567f, 568-569, 570f

cáncer, 322t, 321-323

verruagosa, lupus eritematoso sistémico, 220, 220f

prótesis valvular, 567

reumática, 566, 567f

subaguda, 567

trombótica no bacteriana (ETNB), 124, 567f,

568-569, 570f

cáncer, 322t, 321-323

valvular (Libman-Sacks, lupus eritematoso

sistémico), 124, 220, 220f, 567f, 569

vegetante, 124, 567f

infecciosa, 566-568, 567f, 568f, 569t

no infecciosa, 567f, 568-570, 570f

Endocérvix, 1007

pólipos, 1018, 1018f

Endoftalmitis, 1355

Endoglin, preeclampsia, 1056-1057

Endometrio

adenosarcoma, 1035

anatomía, 1024

carcinoma, 1031-1034

curso clínico, 1034

epidemiología, 1031

morfología, 1032-1033, 1033f, 1034, 1035f

patogenia molecular, 1031, 1032t

seroso, 1033-1034, 1034f, 1035f

tipo I, 1031-1033, 1032f, 1032t, 1033f

tipo II, 1032t, 1033-1034, 1034f, 1035f

Endometrio (*cont.*)

endometriosis y adenomiosis, 1028-1029,

1028f, 1029f

fecha del ciclo menstrual, 1024, 1025

hiperplasia, 1029-1031, 1031f

histología en el ciclo menstrual, 1024-1026, 1025f

inflamación, 1027-1028

pólipos, 1029

trastornos funcionales (hemorragia uterina

disfuncional), 1026-1027, 1026f, 1027t

tumores

del estroma, 1035

mullerianos mixtos malignos, 1034-1035, 1036f

Endometriosis, 1028-1029, 1028f

Endometritis, 1026f, 1027-1028

Endoneuro, 1258

Endoprótesis endovasculares, patología, 526, 527f

Endostatina, angiogenia, 102

Endotelina, hemostasia, 115, 116f

Endotelio

efectos

anticoagulantes, 116

antifibrinolíticos, 117

antiplaquetarios, 116

fibrinolíticos, 116

plaquetarios, 116

procoagulantes, 116

hemostasia, 115-117, 116f-118f

propiedades

antitrombóticas, 115-116, 117f

protrombóticas, 116-117, 117f, 118f

Endotelitis, rechazo celular agudo, 229

Endotoxina bacteriana, 344

Enfermedad(es)

aguda, malnutrición, 427

alérgicas, inflamación crónica, 70

ambiental(es), 399-427

abuso de sustancias, 417-420, 418t, 419f

alcohol, 412-414, 413f

cambio climático, 401-402, 401f

contaminación, 403-408

aire, 403-405, 404t

metales, 406-408, 406f, 407f

contexto histórico, 400

definición, 400

epidemiología, 400

Global Burden of Disease, 400, 401f

lesión

eléctrica, 422-423

por radiación, 423-427, 423f, 424f, 425t, 426f

térmica, 421-423

reacciones medicamentosas adversas, 414-417,

415f, 416t, 417f

riesgos laborales, 408-410, 409t

tabaco, 410-412, 410f-412f, 411t, 412t

toxicidad de los agentes químicos y físicos,

402-403, 402f, 403f

traumatismo mecánico, 420-421, 420f

ampollosas, 1192-1197, 1193f

inflamatorias, 1192-1196

dermatitis herpetiforme, 1193f, 1196, 1197f

pénfigo, 1192-1195, 1193f-1195f

penfigoide ampollosa, 1193f, 1195-1196, 1196f

no inflamatorias, 1196-1197

epidermolisis ampollosa, 1193f, 1196, 1198f

porfiria, 1196-1197, 1198f

por arañazo de gato, inflamación

granulomatosa, 73t

autoinmunitaria(s), 208-226, 208t

Enfermedad(es) (*cont.*)

alelos HLA, 193

apoptosis anómala, 32

artritis reumatoide. (Véase Artritis reumatoide)

características generales, 212-213

enfermedad del tejido conjuntivo mixta, 226

epidemiología, 208

esclerosis sistémica (esclerodermia), 215t,

223-225, 223f-225f

inflamación

aguda, 45

crónica, 70

lupus eritematoso

cutáneo subagudo, 221

discoide crónico, 221

inducido por medicamentos, 215t, 216, 221

sistémico, 213-221

autoanticuerpos, 204t, 213-215, 215t

características clínicas, 204t, 217t, 220-221

criterios diagnósticos, 213, 214t

epidemiología, 213

etiología y patogenia, 215-217, 216f

morfología, 217-220, 217t, 218f-220f

manifestaciones clínicas, 209

miopatías inflamatorias, 215t, 225-226

órganos específicos, 209

poliarteritis nudosa y otras vasculitis, 204t, 226

síndrome de Sjögren, 215t, 221-223, 222f

sistémicas o generalizadas, 209

bacterianas infantiles contagiosas, 358t

biliar intrahepática, 866-870, 867t

anomalías del árbol biliar, 869-870, 870f

cirrosis biliar

primaria, 867-869, 867t, 868f

secundaria, 867, 867f, 867t

colangitis esclerosante primaria, 867t, 869, 869f

poliquística, 869, 870f

con cambios mínimos, 918t, 923-926, 925f

podocitos, 925, 925f

cardíacas. Véase Cardiopatía(s).

celíaca, 794t, 795-796, 795f, 796f

linfocitosis intraepitelial, 795, 796f

nefropatía IgA, 931

cerebrovasculares, 1290-1299

calentamiento global, 402

Global Burden of Disease, 400

hemorragia intracraneal, 1295-1299, 1296f-1298f

hipertensivas, 1295, 1295f

hipoxia, isquemia e infarto, 1291-1295,

1292f-1294f

crónica

anemia, 662

malnutrición, 427

degenerativa(s), 1313-1325

ataxia de Friedreich, 1323

ataxia-telangiectasia, 1323-1324

atrofia

bulboespinal (síndrome de Kennedy), 1325

muscular espinal, 1325

de sistemas múltiples, 1321-1322

corteza cerebral, 1313-1319

degeneración corticobasal, 1318-1319

demencia(s)

con cuerpos de Lewy, 1321

frontotemporales, 1317-1319, 1318f

vascular, 1319

enfermedad

de Alzheimer, 1313-1317, 1314f-1316f

de Huntington, 1322-1323, 1322f

Enfermedad(es) (cont.)

- de Parkinson, 1319-1321, 1320f
- de Pick, 1318, 1318f
- esclerosis lateral amiotrófica, 1324-1325, 1325f
- espinocerebelosas, 1323-1324
- ganglios basales y tronco encefálico, 1319-1323, 1320f, 1322f
- neuronas motoras, 1324-1325, 1325f
- parálisis supranuclear progresiva, 1318
- parkinsonismo, 1319
- por depósito de cristales, pirofosfato de calcio (DCPC), 1246, 1246f
- por descompresión, 127
- desmielinizante(s), 1309-1313
 - encefalomielitis
 - diseminada aguda, 1312-1313
 - hemorrágica necrosante aguda, 1312-1313
 - esclerosis múltiple, 1310-1312, 1311f, 1312f
 - mielinólisis protuberancial central, 1313
 - neuromielitis óptica, 1312
- fibrosante pulmonar, 694-701
 - afectación pulmonar en la enfermedad del tejido conjuntivo, 696
 - fibrosis pulmonar idiopática, 694-695, 694f, 695f
 - inducida
 - por medicamentos, 701, 701t
 - por radiación, 701
- neumonía
 - intersticial inespecífica, 695
 - organizada criptógena, 696, 696f
- pneumoconiosis, 696-701, 697t, 698f-700f
- granulomatosa
 - crónica, 55, 56t
 - pulmonar, 701-704
 - neumonitis por hipersensibilidad, 703-704, 703f
 - sarcoidosis, 701-703, 702f
- hemolítica del recién nacido, 202, 461, 462f, 840
- del hueso quebradizo (osteogenia imperfecta), 1211-1212, 1211t, 1212t, 1213f
- infecciosa(s), 331-396
 - análisis genético, 174
 - bacterianas, 357-382, 358t
 - abscesos, 378
 - carbunco, 337, 361-362, 362f
 - chancroide (chancro blando), 366
 - clamidias, 380
 - clostridios, 358t, 378-380, 380f
 - complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, 372, 373f
 - difteria, 360-361, 361f
 - enfermedad de Lyme, 378, 378f
 - estafilocócicas, 357-360, 359f
 - estreptocócicas y enterocócicas, 360, 360f
 - fiebre
 - de las Montañas Rocosas, 381, 382f
 - recidivante, 377
 - granuloma inguinal, 366
 - lepra, 373-374, 373f, 374f
 - listeriosis, 361
 - neiserias, 363-364
 - Nocardia*, 363-364, 363f
 - peste, 365
 - Pseudomonas*, 364-365, 365f
 - ricketsias, 380-382, 381f
 - sífilis, 374-377, 374f-376f
 - tifus
 - exantemático, 380, 381, 381f
 - de las malezas, 380, 381

Enfermedad(es) (cont.)

- tos ferina, 364, 364f
- tuberculosis, 366-372, 368f, 369f-372f
- calentamiento global, 402
- emergentes (EIE), 400
 - Global Burden of Disease, 400
- fúngicas, 382-386
 - aspergilosis, 385, 385f
 - candidiasis, 382-384, 383f
 - cigomicosis (mucormicosis), 386, 386f
 - criptococosis, 384, 384f
- Global Burden of Disease, 400
- hepáticas, 843-855
 - bacterianas, parasitarias y helmínticas, 854-855, 855f
 - hepatitis vírica, 843-853, 844t
 - aguda, 850, 851-852, 851f, 852f
 - crónica, 850-851, 851f-853f, 852-853
 - curso clínico, 853
 - estado de portador, 850
 - fulminante, 835, 853, 854f
 - hepatitis A, virus, 844, 844t, 845f
 - hepatitis B, virus, 844t, 845-847, 845f-847f
 - hepatitis C, virus, 844t, 847-848, 848f
 - hepatitis D, virus, 844t, 848-849
 - hepatitis E, virus, 844t, 849
 - hepatitis G, virus, 849
 - morfología, 851-853, 851f-854f
 - síndromes clínico-patológicos, 850-851
 - VIH, 850-851
 - manifestaciones orales, 744t
 - parasitarias, 386-396
 - babesiosis, 388, 388f
 - cisticercosis e hidatidosis, 392-393, 392f
 - enfermedad de Chagas, 391
 - esquistosomiasis, 393-395, 394f
 - estrongiloidiasis, 391-392, 392f
 - filariasis linfática, 395, 396f
 - leishmaniasis, 388-390, 389f
 - malaria, 386-388, 387f, 388f
 - oncocercosis, 395-396, 396f
 - tripanosomiasis africana, 390, 390f
 - triquinosis, 393, 393f
- patogenia, 332-348
- recientes y emergentes, 336-337, 337t
- víricas, 348-357, 349t
 - arbovirus y fiebres hemorrágicas, 349t, 351
 - citomegalovirus, 354-355, 354f
 - parotiditis, 350
 - poliovirus, 350-351
 - sarampión, 349-350, 350f
 - virus
 - de Epstein-Barr, 355-357, 356f
 - de la hepatitis B, 355
 - herpes simple, 352-353, 352f
 - de Nilo Occidental, 351
 - varicela-zóster, 353, 353f
- intersticiales relacionadas con el tabaquismo, 704-705, 704f
- intestinal
 - inflamatoria (EII), 807-813
 - colitis ulcerosa, 808f, 808t, 811-813, 812f, 813f
 - definición, 807
 - displasia asociada a colitis, 813, 814f
 - enfermedad de Crohn, 808f, 808t, 810-811, 810f, 811f
 - epidemiología, 807-808
 - inflamación granulomatosa, 73t
 - patogenia, 808-810, 809f

Enfermedad(es) (cont.)

- isquémica, 791-793, 792f
- intrahepática, biliar, 866-870, 867t
- anomalías del árbol biliar, 869-870, 870f
- cirrosis biliar
 - primaria, 867-869, 867t, 868f
 - secundaria, 867, 867f, 867t
- colangitis esclerosante primaria, 867t, 869, 869f
- poliquística, 869, 870f
- local, inmunocomplejos, 204t, 205
- mamarias proliferativas
 - con atipia, 1073, 1074f, 1074t
 - sin atipia, 1071-1073, 1072f, 1073f, 1074t
- mediadas por anticuerpos, 203t
- de la neurona motora infantil, 1267-1268, 1267f
- pélvica inflamatoria (EPI), 1009-1010, 1010f
- pulmonar(es). Véase Pulmón(es), enfermedades.
 - inducidas por medicamentos, 701, 701t
 - obstructiva crónica (EPOC), 683-684, 683f, 683t
- quistica
 - medular, adulto, 957t, 959-960, 960f
 - riñón, 956-960, 957t
 - adquirida, 957t, 960
 - nefropatía y enfermedad quística medular del adulto, 957t, 959-960, 960f
 - poliquística autosómica
 - dominante (del adulto), 956-959, 957t, 958f
 - recesiva (infantil), 957t, 959
 - quistes simples, 957t, 960
 - riñón en esponja medular, 957t, 959
 - uropatía obstructiva, 960-962, 961f
- por reflujo gastroesofágico (ERGE)
 - esofagitis por reflujo, 769-770, 769f
 - esófago de Barrett, 770
- renal poliquística autosómica
 - dominante (ERPQAD), 956-959, 957t, 958f
 - recesiva (ERPQAR), 957t, 959
- residual mínima, detección, 325
- reumatológicas, cardiopatía, 583
- sin pulso, 513-514, 514f
- sinopulmonar crónica, fibrosis quística, 470, 470t
- sistémica
 - por inmunocomplejos, 204-205, 204f
 - manifestaciones orales, 743, 744t
- del suero, 204, 204t, 205
- del tejido conjuntivo mixta, 226
- tromboembólica, 115-129
 - coagulación intravascular diseminada, 125
 - embolia, 125-127, 126f-128f
 - hemostasia normal, 115-120
 - infarto, 127-129, 128f, 129f
 - trombosis (Véase Trombosis)
- ulcerosa péptica (EUP), 780-781, 781f
- venoclusiva, hepática, 873-874, 873f
- Enfisema, 683t, 684-687
 - acinar distal (paraseptal), 684
 - alteraciones anatomopatológicas principales, 683t
 - bulloso, 687, 687f
 - centroacinar (centrolobulillar), 684, 684f, 685f
 - antracosis, 698
 - curso clínico, 683t, 686-687, 687t
 - definición, 684
 - etiología, 683t
 - incidencia, 684
 - intersticial, 687
 - irregular, 684
 - localización anatómica, 683t
 - morfología, 685f, 686
 - otras formas, 687, 687f

Enfisema (*cont.*)

- panacinar (panlobulillar), 684, 684f, 685f
- patogenia, 684-686, 685f
- tipos, 684, 684f, 685f

Engrosamiento del mesenterio, enfermedad de Crohn, 810, 810f

eNOS (óxido nítrico sintetasa endotelial), 60

Entamoeba histolytica, 335

- enterocolitis, 805f, 806

Enteritis, artritis asociada, 1241

Enterobacteriaceae, morfología, 334f*Enterobius vermicularis*, enterocolitis, 806

Enterococos, infecciones, 360

Enterocolitis

- infecciosa, 797-807, 798t

Campylobacter, 798t, 799-800, 800f

cólera, 797-799, 798t, 799f

enfermedad de Whipple, 798t, 803-804, 804f

Escherichia coli, 798t, 800f, 802

fiebre entérica (tifoidea), 798t, 801-802

género *Yersinia*, 798t, 800f, 802

micobacteriana, 794t, 798t, 804, 804f

parasitaria, 794t, 805-807, 805f

salmonelosis, 798t, 801

seudomembranosa, 798t, 803, 803f

shigelosis, 798t, 800-801

vírica, 805f, 708-709

necrosante (ECN), 458, 459f, 793

radiación, 793

Enteropatía

- autoinmunitaria, 794t, 796-797

- linfoma T asociado, 796

- sensibilidad al gluten, 794t, 795-796, 795f, 796f

nefropatía IgA, 931

Entrada de calcio, lesión celular, 18f, 19-20, 19f

Envejecimiento

- amiloide, 252t, 253

- celular, 6, 39-41, 39f, 40f

- corazón, 531-532, 532t

- efecto, válvulas cardíacas, 532

Enzima(s)

- defectos, 143-144, 143t, 144f, 149-156

alcaptonuria, 156

enfermedad(es)

por almacenamiento

de glucógeno, 156, 156f, 157t, 158f

lisosómico, 149-155, 150f, 151t

de Gaucher, 151t, 153-154, 154f

de Niemann-Pick

tipo C, 153

tipos A y B, 151t, 152-153, 153f

de Tay-Sachs, 139f, 150-152, 151t, 152f

mucopolisacaridosis, 151t, 154-155

fagocitosis, 54

hipersensibilidad inmediata, 199-200

pancreáticas, 892

pancreatitis, 894-895, 895f

de restricción, 175

EOPQ (enfermedad del ovario poliquístico), 1039-1040, 1039f

Eosinofilia, 594t

- inflamación, 75

- necrosis, 14

- pulmonar, 704

tropical, 395

- secundaria, 704

- tropical, 704

pulmonar, 395

Eosinófilos

- diferenciación, 591f

- hipersensibilidad inmediata, 200

- inflamación crónica, 71-72, 73f

- rango de referencia, adultos, 592t

Eotaxina, 62

EP (embolia pulmonar), 126, 126f, 706-707, 706f

- séptica, 717

EP (enfermedad de Parkinson), 1319-1321, 1320f

EPC (células precursoras endoteliales), angiogenia, 99f, 100

Ependimitis granular, neurosífilis, 1302

Ependimoma, 1334-1335, 1335f

- mixopapilar, 1334

EPI (enfermedad pélvica inflamatoria), 1009-1010, 1010f

Epidermis, 1166f, 1167f

- células progenitoras, 85

- tumores premalignos y malignos, 1178-1181

carcinoma

basocelular, 1180-1181, 1181f, 1183f

epidermoide, 1178-1180, 1179f

queratosis actínica, 1178, 1179f

Epidermolisis ampollosa, 1193f, 1196, 1198f

unión dermoepidérmica, 1196, 1198f

Epididimitis, 986-987, 986f

Epidídimo, inflamación, 986-987, 986f

Epigenética, 136, 180-181, 306

Epilepsia mioclónica y fibras rojas desgarradas (MERRF), 1327-1328

Epineuro, 1258

Epispadias, 982

Epitelio

- germinal, quistes de inclusión, ováricos,

1042, 1042f

- inmunidad innata, 184

- intestinal, células progenitoras, 85

- de superficie, ovárico, tumores epiteliales, 1040t,

1041-1047, 1041f

Epítomos, propagación, 212-213

EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), 683-684, 683f, 683t

EPR (epitelio pigmentario retiniano), 1357, 1359f

- metaplasia ósea, 1368

Epstein-Barr, virus (EBV), 355-357

- características clínicas, 357

- estructura, 333f

linfoma

de Burkitt, 314-315, 314f, 608

de Hodgkin, 620

linfoma NK/T extraganglionar, 616

morfología, 356-357, 356f

patogenia, 355-356, 356f

potencial oncogénico, 314-315, 314f, 597

sida, 248

Equilibrio energético, regulación, 439-442, 440f, 441f

Equimosis, 114

ERB-1, 88

ERB-2, 88

ERBB1, gen, 281, 281t*ERBB2*, gen, 281, 281t, 306, 324

ERGE (enfermedad por reflujo gastroesofágico)

- esofagitis por reflujo, 769-770, 769f

- esófago de Barrett, 770

Erisipela, 360, 360f

Eritema, 114

- indurado, 1199

- infeccioso, infección perinatal, 459, 459f, 461

- migratorio crónico, 378

- multiforme, 1189, 1190f

Eritema (*cont.*)

- manifestaciones orales, 744t

- nudoso, 1199

Eritroblastosis fetal, 202, 461, 462f, 840

Eritrocitos

aplasia

- cáncer, 322t

- pura, 665-666

- células progenitoras, 590, 591f

- defectos enzimáticos, enfermedad hemolítica, 644-645, 644f, 645f

- desarrollo y mantenimiento, 590

- diferenciación, 591f

- distribución de tamaños, 640, 641t

- índices, 640-641, 641t

- «en lágrima», mielofibrosis primaria, 630

- «en pila de monedas», mielomatososis, 610

- rango de referencia, adultos, 592t

- recuento, 641t

- trastornos, reacciones medicamentosas

- adversas, 416t

- traumatismo, anemia hemolítica, 654, 654f

Eritrodermia, 1190

Eritromelalgia, trombocitosis esencial, 630

Eritroplasia, cavidad oral, 744-745, 745f

Eritropoyesis, anemias, 640t, 654-666

- aplasia pura de la serie roja, 665-666

- aplásica, 663-665, 663f, 663t, 664f

deficiencia

- de folato, 655t, 658-659

- de hierro, 659-662, 659t, 660f-662f

- enfermedad crónica, 663

- hepatopatías hepatocelulares, 666-667

- insuficiencia renal crónica, 666-667

- megaloblástica, 654-659, 655f, 655t, 656f

- mielotísica, 666-667

- perniciosa (deficiencia de vitamina B₁₂), 655-658,

- 655t, 656f, 657f

Erlenmeyer, deformidad en matriz, 1213

Erosión, 1168

ERPQ (enfermedad renal poliquística) autosómica

- dominante (adulto), 956-959, 957t, 958f

- recesiva (niñez), 957t, 959

ERPQAD (enfermedad renal poliquística autosómica

- dominante), 956-959, 957t, 958f

ERPQAR (enfermedad renal poliquística autosómica

- recesiva), 957t, 959

Errores congénitos del metabolismo, 462-465, 463t

- fenilcetonuria, 463-464, 463f

- fibrosis quística, 465-471

- aspectos genéticos, 139f, 144, 465-468, 466f, 467f

- características clínicas, 468f, 469-471, 470t

- modificadores ambientales, 468

- morfología, 468-469, 469f

- galactosemia, 464-465, 464f, 465f

- miopatías, 1271-1273

Erupción cutánea

- discoide, lupus eritematoso sistémico, 214t

- malar, lupus eritematoso sistémico, 214t, 219

Escamas epidérmicas, 1167

Escarlatina, 360

- manifestaciones orales, 744t

Escasez sindrómica, conductos biliares, 870

Escherichia coli

- abscesos, 379

- enteroagregante (ECEA), 798t, 800f, 802

- enterocolitis, 798t, 800f, 802

- enterohemorrágica (ECEH), 798t, 800f, 802

- enteroinvasiva (ECEI), 798t, 802

- Escherichia coli* (cont.)
 enterotoxigénica (ECET), 798t, 802
 microangiopatías trombóticas, 953
 morfología, 334f
 O157: H17, 798t, 800f, 802
- Escirros, tumores, 260
- Escleritis posterior, 1347
- Esclerodermia, 215t, 223-225, 223f-225f
 afectación pulmonar, 696
- Esclerosis
 arteriolar, enfermedad cerebrovascular hipertensiva, 1295
 cardíaca
 insuficiencia cardíaca derecha, 536
 necrosis hemorrágica centrolobulillar, 872
 hepática, 871
 lateral amiotrófica (ELA), 1324-1325, 1325f
 múltiple (EM), 1310-1312, 1311f, 1312f
 hipersensibilidad mediada por linfocitos T, 206t
 nuclear, cristalino, 1353
 sistémica, 215t, 223-225, 223f-225f
 afectación pulmonar, 696
 tuberosa, 1182t, 1342-1343
 hamartomas corticales, 1342-1343
 pólipos colónicos, 816t
- Esclerótica, 1346f, 1350
 plegamiento, 1357
- Escorbuto, 437-438, 437f
 trastornos hemorrágicos, 666-667
- E-selectina, inflamación, 49, 49t
- Esferocitosis hereditaria (EH), 642-644, 643f, 644f
- Esfingolipidosis, 151t
- Esfínter esofágico inferior (EII), relajación, 768
- Esmalte, 740, 740f
- Esmegma, 982
- Esofagitis, 768-770
Candida, 383, 383f
 eosinófila, 769f, 770
 herpes, 353
 inducida por comprimidos, 768
 infecciosa, 768-769, 769f
 laceraciones, 768, 768t
 química, 768-769
 e infecciosa, 768-769, 769f
 por reflujo, 769-770, 769f
 vírica, 769, 769f
- Esófago, 767-774
 acalasia, 768
 adenocarcinoma, 772, 773f
 esófago de Barrett, 770
 agenesia, 765
 anatomía, 767
 anillos, 767-768
 Barrett, 770-771, 770f, 771f
 «en cascanueces», 767
 dismotilidad, 767
 displasia, esófago de Barrett, 771, 771f
 ectopia, 765
 espasmo, difuso, 767
 estenosis, 767
 laceraciones, 768
 membranas mucosas, 767
 metaplasia, esófago de Barrett, 770-771, 770f
 obstrucción, 767-768
 proximal, parche de mucosa gástrica, 765
 tumores, 772-774
 adenocarcinoma, 772, 773f
 esófago de Barrett, 770
 benignos, 774
- Esófago (cont.)
 carcinoma epidermoide, 773-774, 773f
 infrecuentes, 774
 varices, 519-520, 771, 772f
- Espasmo esofágico difuso, 767
- Especificidad de alelo, reacción, 175, 175f
- Espectrina
 alteraciones, 143t
 esferocitosis hereditaria, 642, 643f
- Espermatocele, 993
- Espina bífida, 1284
- Espironolactona, cueros, 1152
- Espiroquetas, 358t, 374-379, 374f-376f, 378f
- Esplenitis, aguda inespecífica, 633-634
- Esplenomegalia, 633-634
 congestiva, 634
 insuficiencia cardíaca derecha, 536
 hipertensión de portal, 839
 leucopenia, 593
 policitemia vera, 629, 629f
 trastornos asociados, 633, 634t
- Esplenúnculos, 634-635
- Espondilitis
 anquilosante, alelos HLA, 192
 reumatoide, 1241
- Espondiloartritis anquilosante, 1241
- Espondiloartropatías seronegativas, 1241
- Espongiosis, 1168
- Esponja medular, riñones, 957t, 959
- Esponjosa primaria, 1209, 1209f
- Esporozoítos, malaria, 386-387, 387f
- Esprue
 celíaco, 794t, 795-796, 795f, 796f
 nefropatía IgA, 931
 refractario, 796
 tropical, 794t, 796
- Esquistosomiasis, 393-395, 394f
 enterocolitis, 805f, 806
- Esquizontes, malaria, 387, 387f
- Estadificación, cáncer, 323
- Estado
 asmático, 688, 691, 692
 de la circulación sanguínea, curación de las heridas, 106
 criboso, 1295
 hipermetabólico, quemaduras, 421
 metabólico
 curación de las heridas, 106
 eutiroideo, 1116
- Estafilococos
 infecciones, 357-360, 359f
 síndrome de la piel escaldada, 358
- Estafiloma, 1350, 1367
- Estallido respiratorio, fagocitosis, 53
- Estasis
 arterias, 489
 trombos, 123
- Estatinas, 497
 miopatía inducida, 1275
- Estatuta corta, homeosecuencia (SHOX), gen, síndrome de Turner, 167
- Esteatocistoma
 múltiple, 1176
 simple, 1176
- Esteatohepatitis
 alcohólica, 857f, 858, 858f
 inducida por medicamentos y tóxicos, 856t
 no alcohólica (EHNA), 860, 861
 obesidad, 442
- Esteatorrea, 794
- Esteatosis, 13, 33-34, 34f
 aguda del embarazo (EAE), 875
 alcohólica, 857-858, 857f, 859
 consumo de alcohol, 857-858, 857f, 859-860
 enfermedad de Wilson, 864
 fibrosis quística, 469
 hepática, 33-34, 34f
 consumo de alcohol, 857-858, 857f, 859-860
 embarazo, 875
 fibrosis quística, 469
 hepatitis vírica, 852-853
 hepatocelular alcohólica, 857-858, 857f, 859
 inducida por medicamentos y tóxicos, 856t
 no alcohólica (ENA), 860-861, 861f
- Estenosis
 aórtica, 561t
 calcificada, 561-562, 562f
 congénita, 544-545
 reumática, 565f
 supravulvar, 545
 vulvar, 544
 gastrointestinal, 765
 subaórtica, 545
- Esteroides
 anabolizantes, efectos adversos, 415-416
 miopatía, 1275
 sexuales, 1148
- Estesioneuroblastoma, 751
- Estimulación inmunitaria crónica, neoplasia leucocitaria, 598
- Estimulantes, abuso, 418t, 419
- Estímulos perjudiciales, respuestas celulares. Véase Respuesta(s) celular, sobrecarga y agresiones tóxicas.
- Estómago, 774-790
 adenocarcinoma, 784-786, 785f, 786f
 gastritis crónica, 781
Helicobacter pylori, 315-316
 adenoma, 782t, 784, 784f
 anatomía, 774
 atrofia mucosa y metaplasia, 781
 carcinoma, dieta, 443
 displasia, 781-782
 enfermedad
 de Ménétrier, 782, 782t
 ulcerosa péptica, 780-781, 781f
 gastritis
 aguda, 774-776, 775f
 autoinmunitaria, 778-779, 778t, 779f
 crónica, 776-782
 eosinófila, 780
 formas infrecuentes, 779-780
 granulomatosa, 780
Helicobacter pylori, 776-778, 777f, 778t
 linfocitaria, 780
 quística, 782, 782t
 gastropatía
 hipertrófica, 782-783, 782t, 783f
 reactiva, 779
 linfomas, 786-787, 787f
Helicobacter pylori, 316
 perforación, 780-781, 781f
 pólipos, 783
 glándulas fúndicas, 782t, 783, 784f
 inflamatorios e hiperplásicos, 782t, 783, 784f
 «en sandía» (ectasia vascular antral gástrica), 779
 síndrome de Zollinger-Ellison, 780, 782-783, 782t
 tumores, 784-790

Estómago (*cont.*)

adenocarcinoma, 784-786, 785f, 786f
 adenoma, 782t, 784, 784f
 carcinoide, 787-789, 788f, 788t
 linfoma, 786-787, 787f
 tumor del estroma gastrointestinal, 789-790, 789f
 ulceración aguda, 775-776, 776t
 Estomatitis herpética recurrente, 743
 Estrangulación intestinal, 790
 Estreptocinasa, 120
 Estreptococos
 faringitis, 359, 360
 fiebre reumática, 566
 infecciones, 360, 360f
 glomerulonefritis, 917-920, 919f
 irritación faríngea, 750-751
 Estrés, úlceras, 775, 776
 Estrías lipídicas, aterosclerosis, 501, 501, 502f
 Estrógenos, ciclo menstrual, 1024, 1025
 Estroma
 ovárico, hipertecosis, 1039f, 1040
 microambiente, carcinogénica, 303
 nódulo, endometrio, 1035
 sarcoma, endometrio, 1035
 tumor(es)
 endometrio, 1035
 mamario, 1091-1093, 1091f, 1092f
 Strongiloidiasis, 391-392, 392f
 Estruma linfomatoso, tiroiditis de Hashimoto, 1111
 Estruvita, cálculos, 962, 962t
 Estudio(s)
 de asociación del genoma (GWAS), 138, 175-177, 178f
 cáncer mamario, 1078
 enfermedad intestinal inflamatoria, 809
 cariotipo, 158-159, 159f
 espectral, 325
 Etanol
 efectos, 412-414, 413f
 metabolismo, 412, 413, 413f
 miopatía, 1275
 toxicidad del SNC, 1329, 1329f
 Etiología, 4
 ETNB (endocarditis trombótica no bacteriana), 124, 567f, 568-569, 570f
 cáncer, 322t, 321-323
 ETS
 familia, factores de transcripción, adenocarcinoma prostático, 306
 genes
 cáncer prostático, 997
 sarcoma de Ewing, 1232
 ETV6-NTRK3, transcripción de fusión, 474
 EUP (enfermedad ulcerosa péptica), 780-781, 781f
 Euploidía, 159
 EVAG (ectasia vascular antral gástrica), 779
 Evasión inmunitaria, 319, 320f
 microorganismos, 345-346, 345f, 346t
 Evelyn, John, 404
 Ewing, sarcoma, 1232-1233, 1233f
 aspectos genéticos, 305t, 306, 1249t
 EWS-FL11, proteína, 306
 EWSR1, gen, 306
 Exceso de cobre, 863-864
 Excoriación, 1167
 Exocitosis, 1168
 Exostosis, 1227, 1227f
 Exotoxinas, bacterianas, 344

Exposición(es)

de estrógenos, cáncer mamario, 1076, 1079
 industriales, 408-410, 409t
 carcinoma pulmonar, 722
 Expresado y secretado por linfocitos T normales y regulados (RANTES), 62
 Expresión excesiva, proteínas celulares, antígenos tumorales, 317
 Expresividad variable, 140
 EXT1, gen, osteocondroma, 1227
 EXT2, gen, osteocondroma, 1227
 Éxtasis (3,4-metilenodioximetanfetamina), 419
 Extirpación renal, glomerulosclerosis segmentaria y focal, 927-928
 Extremidades inferiores, gangrena, diabetes mellitus, 1140
 Extrofia, vejiga, 974, 974f
 Exudado, 46, 46f
 fibrinoso, 68, 68f
 EZH2
 cáncer prostático, 997
 carcinogénica, 307

F

FAB (French-American-British), clasificación, leucemia mieloide aguda, 622, 622t
 Fabry, enfermedad, 151t
 Facólisis, 1353
 Factor(es)
 activador de plaquetas (PAF)
 asma, 689
 enterocolitis necrosante, 458
 hipersensibilidad inmediata, 200
 inflamación, 57t, 60
 síndrome de dificultad respiratoria aguda, 682f
 angiogénicos, preeclampsia, 1056
 antiangiogénicos, preeclampsia, 1056
 de coagulación, alteraciones, 671-675, 671f
 preeclampsia, 1057
 de crecimiento, 266-267
 angiogénica, 100-101, 100t, 101f
 básico de fibroblastos (bFGF), angiogénica, 298
 curación de las heridas, 87-89, 87t, 102, 103, 104t
 derivado de plaquetas (PDGF)
 angiogénica, 101
 oncogénica, 280, 281t
 receptor, protooncogén, 281t
 receptor α (PDGFRA), tumores del estroma gastrointestinal, 790
 regeneración tisular y curación de las heridas, 87t, 88
 endotelial vascular (VEGF)
 angiogénica, 100-101, 100t, 101f, 298
 regeneración tisular y curación de las heridas, 87t, 88
 epidérmico (EGF)
 gen (EGFR)
 carcinoma pulmonar, 724-725
 glioblastoma, 1332
 receptor (EGFR), 88
 protooncogén, 281t
 regeneración tisular y curación de las heridas, 87t, 88
 de unión a heparina (HB-EGF), regeneración tisular y curación de las heridas, 87t
 de fibroblastos (FGF)
 protooncogén, 281t
 regeneración tisular y curación de las heridas, 87t, 88

Factor(es) (*cont.*)

de fibroblastos 3, receptor (FGFR3), 451
 acondroplasia, 1210
 de fibroblastos 7 (FGF-7), hiperplasia prostática benigna, 995
 de los hepatocitos (HGF)
 carcinoma de células renales, 965
 protooncogén, 281t
 regeneración tisular y curación de las heridas, 87t, 88
 lesión glomerular, 916
 oncogénica, 280, 281t
 placentario (PlGF), 88
 plaquetas β , derivado (PDGFB), gen, dermatofibrosarcoma protuberante, 1183
 privación, apoptosis, 30
 de queratinocitos (KGF), regeneración tisular y curación de las heridas, 87t, 88
 receptores, oncogénica, 280-281, 281t
 regeneración tisular, 87-89, 87t
 replicación celular, 87-89, 87t
 similar a insulina
 tipo 1 (IGF-1), obesidad, 442f, 443
 tipo 2 (IGF-2), síndrome de Beckwith-Wiedemann, 480
 de transformación α (TGF- α)
 enfermedad de Ménétrier, 782
 protooncogén, 281t
 regeneración tisular y curación de las heridas, 87t, 88
 de transformación β (TGF- β)
 angiogénica, 101
 fibrosis, 108
 pulmonar idiopática, 694-695, 694f
 quística, 468
 gen receptor, 287t
 carcinoma colorrectal, 824, 824f
 oncogénica, 280
 regeneración tisular y curación de las heridas, 87t, 89, 103-104
 síndrome de Marfan, 145
 vía, genes supresores tumorales, 294
 de dispersión, regeneración tisular y curación de las heridas, 87t, 88
 de edema (FE), carbunco, 362
 estimulador de colonias, 193
 de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), proteinosis alveolar pulmonar, 705
 de macrófagos (M-CSF), homeostasis ósea, 1208, 1208f
 genéticos hereditarios, neoplasia leucocitaria, 597
 inductor de proteólisis (PIF), 429, 430f
 inhibidor de macrófagos (MIF), síndrome de dificultad respiratoria aguda, 682f
 intrínseco, metabolismo de la vitamina B₁₂, 656, 656f
 letal (FL), carbunco, 362
 mecánicos, curación de las heridas, 106
 natriuréticos, regulación de la presión arterial, 493
 de necrosis tumoral (TNF)
 artritis reumatoide, 1239
 caquexia, 320
 coagulación intravascular diseminada, 675
 inflamación, 57t, 61-62, 61t, 62t
 receptor (TNFR), familia, apoptosis inducida, 31
 receptor 1 (TNFR1), apoptosis, 29
 regeneración tisular y curación de las heridas, 87t

- Factor(es) (*cont.*)
- síndrome de dificultad respiratoria aguda, 681, 682f
 - tuberculosis, 368
 - nefrítico C3 (C3NeF), 928-929
 - neurotrófico
 - derivado
 - del cerebro (BDNF), equilibrio energético, 440
 - de la glía (GDNF), NEM-2A, 1162
 - receptor, protooncogén, 281t
 - nuclear κ B (NF- κ B)
 - carcinoma hepatocelular, 315
 - inmunidad innata, 184
 - linfoma de Hodgkin, 620
 - sida, 240
 - síndrome de dificultad respiratoria aguda, 681
 - reumatoide, 1238
 - steel, receptor, protooncogén, 281t
 - tisular
 - hemostasia, 115, 117
 - inhibidor de la vía (TFPI), 116, 117f, 119f, 120
 - secuencia de la coagulación, 119, 119f
 - de transcripción
 - mutaciones, leucemia aguda, 597f
 - oncogenes, 284
 - sistemas de transducción de señal, 90, 91-92, 91f
 - tiroideo (TTF-2), gen, 1110
 - de transcripción 2 similar a 7 (TCF7L2), diabetes mellitus tipo 2, 1136
 - yatrógenos, neoplasia leucocitaria, 598
- Factor III, hemostasia, 115
- Factor VIII, 671-673, 671f
- deficiencia, 143t, 673
- Factor VIII-vWF, complejo, 671-673, 671f
- Factor IX, deficiencia, 673-675
- Factor XII, inflamación, 64, 65, 65f, 66
- FADD (dominio de muerte asociado a FAS), apoptosis, 30, 295, 296f
- Fagocitosis
 - apoptosis, 13f, 26, 30
 - bazo, 632
 - descubrimiento, 44
 - frustrada, 55
 - hipersensibilidad mediada por anticuerpos, 202-203, 202f
 - inflamación, 52-54, 53f
 - sistema del complemento, 64, 64f
- Fagolisomas, 53, 53f
- función, defectos hereditarios, 55
- Fagosoma, 53, 53f
- FAH (fenilalanina hidroxilasa), alteraciones, 143t, 463-464, 463f
- Fallo de bomba, infarto de miocardio, 557
- Fallot, tetralogía (TDF), 542-543, 542f
- «rosada», 543
- Falopio, trompas, 1038-1039
- anatomía, 1007
 - desarrollo, 1006, 1007f
 - embarazo, 1053
 - inflamaciones, 1038
 - tumores y quistes, 1038-1039
- Familia, disautonomía, 1263t
- Fanconi, anemia, 302-303, 665
- FAP. Véase Factor activador, plaquetas (PAF).
- Faringitis, 750-751
- estreptocócica, 359, 360
 - fiebre reumática, 566
- Farmacogenética, 144
- FAS
- dominio de muerte asociado (FADD), apoptosis, 30, 295, 296f
 - ligando (FasL), apoptosis, 29-30, 31, 211
- Fasciculaciones, esclerosis lateral amiotrófica, 1325
- Fascitis
 - infiltrativa, 1250-1251, 1250f
 - nodular (infiltrativa pseudosarcomatosa), 1250-1251, 1250f
 - pseudosarcomatosa, 1250-1251, 1250f
- Fase
 - de inflamación, curación de las heridas cutáneas, 102
 - luteínica inadecuada, 1027
 - de maduración, curación de las heridas cutáneas, 102
 - de proliferación, curación de las heridas cutáneas, 102
- Fase G₁, ciclo celular, 86, 86f
- Fase G₂, ciclo celular, 86, 86f
- Fase M, ciclo celular, 86, 86f
- Fase S, ciclo celular, 86, 86f
- Favismo, 644
- FBN-1 (fibrilina-1), gen, 144-145, 563
- FBN-2 (fibrilina-2), gen, 144-145
- Fecalito, 827
- Feminización testicular, 167
- Fenciclidina (PCP), abuso, 418t
- Fenilalanina
 - hidroxilasa (PAH), alteraciones, 143t, 463-464, 463f
 - metabolismo, alteraciones, 463-464, 463f
- Fenilcetonuria, 463-464, 463f
- Fenitoína
 - consumo, manifestaciones orales, 744t
 - ingestión, manifestaciones orales, 744t
- Feocromocitoma, 1159-1161
- bilateral, 1159
 - curso clínico, 1161
 - definición, 1159
 - extrasuprarrenal, 1159
 - hipertensión, 1159, 1161
 - maligno, 1159
 - miocardiopatía, 579
 - morfología, 1159-1161, 1160f, 1161f
 - NEM-2, 1162
 - regla de los «10», 1159
 - síndromes familiares, 1159, 1160t
- Ferritina, 659-660
- Ferroportina, 660, 661f
- Feto
 - alcoholismo
 - síndrome, 414, 452
 - trastornos, espectro (TEAF), 452
 - anemia, hidropesía fetal, 461, 461t
 - hidropesía, 459-462
 - características clínicas, 462
 - definición, 459-460
 - inmunitaria, 460-461, 460f
 - morfología, 461-462, 462f
 - no inmunitaria, 460, 461, 461t
 - infección, 455
 - influencias, restricción del crecimiento fetal, 455
 - macrosomía, 452
 - pulmón, madurez, 457
 - restricción del crecimiento (RCF), causas, 454-456, 455f
- FGF (factor de crecimiento de fibroblastos)
 - protooncogén, 281t
 - regeneración tisular y curación de las heridas, 87t, 88
- FGF3
 - gen, 281t
 - queratosis seborreica, 1175
 - (receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos 3), 451, 609, 1210-1211
- FGF-7 (factor de crecimiento de fibroblastos 7), hiperplasia prostática benigna, 995
- FH₄ (ácido tetrahidrofólico), 657, 657f, 658
- FHV (fiebre hemorrágica vírica), 351
- Fibra(s)
 - en anillo, distrofia miotónica, 1269
 - elásticas, matriz extracelular, 96
 - muscular(es)
 - atrofia, 1259-1260, 1259f
 - desestructuración, miocardiopatía hipertrófica, 576, 576f
 - «en diana», 1260
 - hipertrofia, 1261
 - reacciones, 1260-1261
 - separación, 1261
 - tipos, 1260, 1260t, 1261f
 - rojas desgarradas, 1273, 1273f
 - epilepsia mioclónica, 1327-1328
- Fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca izquierda, 535-536
- Fibrilina
 - alteraciones, 143t, 507
 - cardiopatía congénita, 539t
 - matriz extracelular, 96
 - prolapso de la válvula mitral, 563
- Fibrilina-1 (FBN-1), gen, 144-145, 563
- Fibrilina-2 (FBN-2), gen, 144-145
- Fibrina
 - hemostasia, 115, 118
 - inflamación, 65f
 - lesión glomerular, 916
 - productos
 - de degradación. Véase Fibrina, productos del desdoblamiento (PDF).
 - del desdoblamiento (PDF)
 - fibrinólisis, 120, 121f
 - hemostasia, 118
 - inflamación, 65, 65f
 - secuencia de la coagulación, 118, 119f
- Fibrinógeno, 74-75
- agregación plaquetaria, 117
 - secuencia de la coagulación, 118, 119f
- Fibrinólisis, 120, 121f
- efectos, endotelio, 116
 - secuencia, 120, 121f
- Fibroadenoma mamario, 268f, 1091-1092, 1091f
- Fibroblastos
 - carcinogénica, 303
 - curación de las heridas, 102, 103, 103f
- Fibrocistina, 959
- Fibroelastoma papilar cardíaco, 584
- Fibroelastosis endocárdica, 577
- Fibroleiomiomas uterinos, 264f, 271f, 1026f, 1036-1037, 1037f
- Fibroma
 - cavidad oral
 - irritación, 741, 741f
 - osificante periférico, 742
 - condromixóide, 1229, 1229f
 - por irritación, cavidad oral, 741, 741f
 - no osificante, 1230, 1231f
 - osificante periférico, cavidad oral, 742
 - ovárico, 1051, 1051f

- Fibromatosis
agresiva, 107
lactantes y niños, 474
localización profunda, 1251-1252
mamaria, 1092
superficial (palmar, plantar, peniana), 1251
tejidos blandos, 1251-1252, 1252f
- Fibronectina, matriz extracelular, 96, 97f
- Fibroplasia retrolental, 1361
- Fibrosarcoma, 1232
congénito, aspectos genéticos, 1249t
infantil congénito, 474
aspectos genéticos, 1249t
ovárico, 1051
tejidos blandos, 1252, 1252f
- Fibrosis
quistica, ileo meconial, 469
endomiocárdica, 577
esclerosis sistémica, 224
hepática, 837, 837f
congénita, 870, 959
inducida por medicamentos y tóxicos, 856t
- inflamación, 66, 67f, 70, 70f
leptomeníngea, 1300
mamaria, 1071
masiva progresiva (FMP), antracosis, 697, 698, 698f
«en panal», 695, 695f
pancreática, hemocromatosis, 862
periportal progresiva, 394, 394f
portal no cirrótica, 871
pulmonar idiopática, 694-695, 694f, 695f
quistica, 465-471
aspectos genéticos, 139f, 144, 465-468, 466f, 467f
características clínicas, 467-468, 468f, 469-471, 470t
correlaciones genotipo-fenotipo, 467-468, 468f
criterios diagnósticos, 470t
epidemiología, 465
malabsorción y diarrea, 794, 794t
modificadores genéticos y ambientales, 468
morfología, 468-469, 469f
regulador de la conductancia transmembrana (CFTR)
alteraciones, 143t, 466-468, 467f, 468f
estructura y función normales, 465-466, 466f
gen, mutaciones, 466-467
pancreatitis, 896
radiación ionizante, 424f, 425, 426f
reparación tisular, 80, 99, 107-108, 107f, 108f
retroperitoneal
esclerosante, uréteres, 973-974
idiopática, 828-829
tubulointersticial, 917
- Fibrotecoma ovárico, 1051, 1051f
- Ficomicosis, 385-386, 386f
- Fiebre(s)
ampollas, 352-353
entérica
Campylobacter, 799
tifoidea, 798t, 801-802
escarlata, 360
manifestaciones orales, 744t
hemorrágicas víricas (FHV), 351
inflamación, 66t, 74
leishmaniasis visceral, 389
manchada de las Montañas Rocosas (FMMR), 381, 382f
mediterránea familiar, 253
recidivante, 377
- Fiebre(s) (*cont.*)
endémica, 377
reumática (FR), 565-566
aguda, 203t
rinitis alérgica, 749
tifoidea, 798t, 801-802
nódulos, 801
tifus, 380, 381, 381f
- Fiebre Q, 714
- Filadelfia, cromosoma, 305, 603
- Filamentos
gliales, 35
de queratina, 35
- Filariasis
edema, 113
linfática, 395, 396f
- Fimbrias, 343-344
- Fimosis, 982
- Firma, mutación, 311
- Fisfatoinas, 435
- FISH (hibridación fluorescente *in situ*), 178-179, 179f
- Fistula(s)
arteriovenosas, 489-490
gastrointestinales, 764-765, 765f
traqueoesofágica, 765, 765f
vesicouterinas, 974
- FL (factor letal), carbunco, 362
- Flebotrombosis, 124, 125, 519-520
- FLIP, apoptosis, 30, 296
- Flora intestinal, 335
- FLT3, gen, 280, 281t
leucemia mieloide aguda, 624
- Flujo sanguíneo
alteraciones, trombosis, 120-122
laminar, 121
- Fluorocromos, marcadores, 175
- Fluoruro, deficiencia, 439t
- FMP (fibrosis masiva progresiva), antracosis, 697, 698, 698f
- FMRI* (retraso mental familiar 1), gen, 139, 169, 170
- FMRP (proteína asociada al retraso mental familiar), 170-171, 170f
- FMS, tirosina cinasa 3 similar, receptor, protooncogén, 280, 281t
- Fogo selvagem* (pénfigo foliáceo), 1193, 1193f
- Foix-Alajouanine, enfermedad, 1298
- Folato
deficiencia, 438t
anemia, 655t, 658-659
función, 438t
- Foliculitis, 383
- Foliculos
pilosos
leiomiomas, 1254
ocupación, 1191
quisticos, 1039
- Formación intramembranosa, ósea, 1210
- Formaldehído, contaminante del aire en ambientes
de interior, 405
- Forúnculo, 359
- FOS, 90
- Fosa posterior, anomalías, 1285-1286, 1286f
- Fosfatasa ácida, deficiencia, 151t
- Fosfatidil inositol cinasa 3 (PI3K), vía, 90, 91f
- Fosfatidilinositol glucano, grupo de complementación A (PIGA), gen, 652
- Fosfato(s)
de calcio, cálculos, 962, 962t
nefropatía, aguda, 947-948
- Fosfofructocinasa muscular, deficiencia, 155
- Fosfolipasa C γ (PLC γ), vía de transducción de la señal, 90, 91f
- Fosfolípidos
catabolismo, incrementada, lesión celular, 22
síntesis, disminuida, lesión celular, 22
- Fosforilación oxidativa, alteraciones, 1271-1273, 1274f
- Fosforilasa muscular, deficiencia, 157t
- Fósforo, homeostasis, vitamina D, 433-435, 435f, 436f
- Fosforribosil pirofosfato (PRPP), gota, 1244f
- Fotosensibilidad, lupus eritematoso sistémico, 214t, 219
- Foveola(s)
abscesos, 778
revestidas, 147, 148f
- FOXEl*, gen, 1110
- FOXP3*, gen, 796-797
tolerancia inmunológica, 211
- FPI (fibrosis pulmonar idiopática), 694-695, 694f, 695f
- FR (fiebre reumática), 565-566
aguda, 203t
- Fracción MB, creatina cinasa (CK-MB), infarto de miocardio, 555-556, 555f
- Fractalkina, 62
- Fractura(s), 1219-1220, 1220f
«barra de tiza», 1217
cerradas (simples), 1219
completas e incompletas, 1219
compuestas, 1219
contusiones, craneales, 1287
craneales, 1287
desplazadas, 1219
fragmentadas, 1219
patológicas, 1219
sobrecarga, 1219
- Fragmentación del ADN, apoptosis, 27, 27f
- Frambesia, infección esquelética, 1223
- Frank-Starling, mecanismo, 533
- French-American-British (FAB), clasificación, leucemia mieloide aguda, 622, 622t
- «Fresa», hemangioma, 520-522, 521f
- Friedreich, ataxia, 168t, 1323
- Frotis citológicos, cáncer, 324f, 324
- FSH (hormona estimulante del folículo), adenomas de células productoras, 1100t, 1104-1105
- Ftalatos, exposición laboral, 410
- Fuchs, distrofia endotelial, córnea, 1352-1353, 1352f
- Fucosidosis, 151t
- Fukuyama, distrofia muscular, 1270t
- Fumadores, macrófagos, 704, 704f, 705
- Función
de células β , defectos genéticos, 1137-1138
excretora biliar, evaluación analítica, 835t
- Functio laesa* (alteración de la función), 44
- Funisitis, 454
- Fusión céntrica, 160f, 161
- Fusobacterium necrophorum*, 378
- ## G
- G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), deficiencia, 142, 144, 644-645, 644f, 645f
- GAG (glucosaminoglicanos), matriz extracelular, 97-98, 98f
- Galactitol, 464
- Galactocerebrosido β -galactosidasa, deficiencia, 1326
- Galactocinasa, 464, 464f
- Galactonato, 464

- Galactosa, metabolismo, trastorno, 464-465, 464f, 465f
- Galactosa-1-fosfato, 464, 464f
uridil transferasa (GALT), 464, 464f, 465
deficiencia, 143
- Galactosemia, 464-465, 464f, 465f
aspectos genéticos, 143
- Galactosilceramida, deficiencia, 1326
- GALT (galactosa-1-fosfato uridil transferasa), 464, 464f, 465
deficiencia, 143
- Gametocitos, malaria, 387, 387f
- Gammopatía monoclonal de significación incierta (GMSI), 609, 611
- Ganancia de función, mutaciones, 141
- Gancho del hipocampo, herniación, 1283-1284, 1283f
- Ganglio(s) linfático(s), 189, 189f, 595
centinela, biopsia, carcinoma mamario, 270, 1089
metástasis, carcinoma mamario, 1089
mononucleosis infecciosa, 356
sarcoidosis, 702
- Gangliocitoma displásico, 1342
- Ganglioglioma, 1335
- Ganglión, 1247
- Ganglioneuroblastoma, 476
- Ganglioneuroma, 476, 477f
NEM-2B, 1162
- Ganglios
basales
enfermedades degenerativas, 1319-1323, 1320f, 1322f
atrofia de sistemas múltiples, 1321-1322
demencia con cuerpos de Lewy, 1321
enfermedad
de Huntington, 1322-1323, 1322f
de Parkinson, 1319-1321, 1320f
parkinsonismo, 1319
status marmoratus, 1287
linfáticos axilares, infiltración, carcinoma mamario, 269f, 270, 1089
- Gangliósidos, antígenos tumorales, 318
- Gangliosidosis G_{M1} , 151t
- Gangliosidosis G_{M2} , 139f, 150-152, 151t, 152f
- Gangrena, 127
extremidades inferiores, diabetes mellitus, 1140
gaseosa, 379
húmeda, 16
pulmonar, 717
- GAP (proteínas que activan la GTPasa), 283
- Gardner, síndrome, 816f, 821
osteomas, 1224
- Gardnerella vaginalis*, 1009
- Garré, osteomielitis esclerosante, 1222
- Garrod, Archibald, 462
- Gartner, conducto, quistes, 1007, 1016
- Gasto cardíaco, presión arterial, 492, 494f
- Gastrinomas, 782-783
NEM-1, 1162
pancreáticos, 1147
- Gastritis
aguda, 774-776, 775f
hemorrágica erosiva, 775
atrófica multifocal, 777
autoinmunitaria, 778-779, 778t, 779f
crónica, 776-780
complicaciones, 780-782
eosinófila, 780
formas infrecuentes, 779-780
- Gastritis (cont.)
granulomatosa, 780
Helicobacter pylori, 776-778, 777f, 778t
linfocitaria, 780
enfermedad celíaca, 796
quistica, 782, 782t
varioliiforme, 780
- Gastroenteritis
bacteriana, 794t
calentamiento global, 402
parasitaria, 794t, 805-807, 805f
vímica, 794t, 804-805, 805f
- Gastropatía
hipertrofica, 782-783, 782t, 783f
reactiva, 779
- Gastrosquisis, 765
- GATA4, cardiopatía congénita, 539, 539t
- Gaucher
células, 153-154, 154f
enfermedad, 151t, 153-154, 154f
- GB, virus (GBV-C), 849
- GBD (Global Burden of Disease), 400, 401f
- GCK, gen (glucocinasa), 1137
- GDNF (factor neurotrófico derivado de la glía), NEM-2A, 1162
- GEA (grande para la edad gestacional), 454
- Gen(es)
de activación
de la recombinación 1 (*RAG-1*), 186
de la recombinación 2 (*RAG-2*), 186
amplificación, carcinogénica, 306
análisis, 173-181
alteraciones
epigenéticas, 180-181
genéticas
adquiridas, 174
en las líneas de células germinales, 173
genómicas, 178-180, 179f, 180f
análisis del ARN, 181
detección de alteraciones en las secuencias del ADN, 174-176, 175f, 176f
genómico, 138, 175-177, 178f
hibridación
genómica comparativa mediante arrays, 179-180, 180f
in situ fluorescente, 178-179, 179f
indicaciones, 173-174
inmunotransferencia «Southern», 176, 176f, 178
marcadores polimorfos, 176, 177f, 178f
posnatal, 173-174
prenatal, 173
reacción en cadena de la polimerasa, 174-176, 175f, 176f
arquitectura, 136-137, 137f
candidato, estrategia, 177, 178f
chips, 174, 175f, 325, 326f
y enfermedades humanas, 137-140
fusión
leucemia mieloide crónica, 305
sarcoma de Ewing, 306
heterogeneidad, 140
mitocondriales, mutaciones, 171, 171f
mutados, productos, antígenos tumorales, 316-317
perfilado de la expresión, carcinoma mamario, 1084-1085, 1086f, 1090
polimorfismos, 175-177, 177f
receptor sensor del calcio (CASR)
hiperparatiroidismo, 1127
hipoparatiroidismo, 1130
- Gen(es) (cont.)
receptor β -adrenérgico, asma, 691
regulador autoinmunitario (AIRE), 1130, 1156
supresores tumorales, 286-294, 287t
APC/ β -catenina, vía, 292-294, 293f
enfermedad de VHL, 295
genes *patched* (PTCH), 295
INK4a/ARF, vía, 294
NF1, 294-295
NF2, 295
p53, 290-292, 291f
PTEN, 287t, 294
RB, 287-290, 288f, 289f
TGF- β , vía, 281t, 294
WT1, 295
- trastornos, 135-181
cromosómicos, 138, 158-167
autosomas, 161-164, 161f, 163f, 164f
carcinogénica, 304-306, 305t
cariotipo normal, 158-159, 159f
cromosomas sexuales, 164-167, 166f
estructurales, 159-161, 160f
hermafroditismo y pseudohermafroditismo, 167
hidropesía fetal, 461, 461t
neoplasias leucocitarias, 596-597, 597f
otras trisomías, 162
prevalencia, 451, 451t
restricción del crecimiento fetal, 455
síndrome
de delección del cromosoma 22q11.2, 162-164, 164f
de Klinefelter, 165
de Turner, 165-167, 166f
trisomía del par 21 (síndrome de Down), 161-162, 161f, 163f
- diagnóstico molecular, 173-181
alteraciones
epigenéticas, 180-181
genéticas adquiridas, 174
genómicas, 177-180, 179f, 180f
en las líneas de células germinales, genes, 173
análisis
del ARN, 181
genómico, 138, 175-177, 178f
detección de alteraciones en las secuencias de ADN, 174-176, 175f, 176f
hibridación
genómica comparativa mediante arrays, 179-180, 180f
in situ fluorescente, 178-179, 179f
indicaciones, 173-174
inmunotransferencia «Southern», 176, 176f, 178
marcadores polimorfos, 175-177, 177f, 178f
posnatal, 173-174
prenatal, 173
reacción en cadena de la polimerasa, 174-176, 175f, 176f
- epidemiología, 137
lesión celular, 12
multigénicos complejos, 138, 157-158
mutaciones, 138-140, 138f, 139f
polimorfismos de nucleótido único, 136
variaciones en el número de copias, 136
tripsinógeno catiónico, pancreatitis, 893-894
- Gen β -catenina, 281t, 287t, 292-294, 293f
carcinoma
colorrectal, 823-824, 823f
endometrial, 1032, 1032f
tumor de Wilms, 480

- Gen Y, región de determinación del sexo (SRY), 164
- Genoma, imprimación, 171-173, 172f
- pérdida, 306, 480
- síndrome de Beckwith-Wiedemann, 480
- Genómica, 136
- Gerstmann-Sträussler-Scheinker, síndrome (GSS), 1308
- GESF. *Véase* Glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF).
- Gestación
- coriocarcinoma, 1059-1061, 1060f
- diabetes mellitus, 1137
- enfermedad trofoblástica, 1057-1061
- coriocarcinoma, 1059-1061, 1060f
- mola
- hidatidiforme, 1057-1059, 1058f, 1059f
- infiltrativa, 1059, 1060f
- tumor trofoblástico del lecho placentario, 1061, 1061f
- trastornos, 1052-1061
- aborto espontáneo, 1053
- anatomía placentaria, 1052-1053, 1053f, 1054f
- coriocarcinoma, 1059-1061, 1060f
- embarazo ectópico, 1053-1054
- enfermedad trofoblástica gestacional, 1057-1061
- implantación placentaria, 1055
- infecciones placentarias, 1055, 1055f
- mola
- hidatidiforme, 1057-1059, 1058f, 1059f
- infiltrativa, 1059, 1060f
- placentas gemelares, 1054, 1055f
- preeclampsia y eclampsia, 1055-1057, 1056f, 1057f
- tardíos, 1054-1057
- tempranos, 1053-1054
- tumor trofoblástico del lecho placentario, 1061, 1061f
- GFAP (proteína glial fibrilar ácida), 85, 1281, 1282f
- enfermedad de Alexander, 1327
- GH (hormona de crecimiento), adenomas de células productoras, 1100t, 1104
- Ghrelin, equilibrio energético, 439, 440f, 441-442, 441f
- Giardia duodenalis*, 806
- Giardia intestinalis*, 806
- Giardia lamblia*, 335
- enterocolitis, 805f, 806-807
- Giardiasis, 805f, 806-807
- Gigantismo, 1104
- Gilbert, síndrome, 841-842, 841t
- Ginecomastia, 1093, 1093f
- insuficiencia hepática, 836
- Gingivitis, 740-741
- Gingivostomatitis, 352
- herpética aguda, 742
- Glándula(s)
- fúndicas, pólipos, 782t, 783, 784f
- lagrimales accesorias, 1348f, 1349
- paratiroides, 1126-1130
- anatomía, 1126
- ausencia congénita, 1130
- carcinoma, 1128
- hiperplasia, 1127-1128
- NEM-2A, 1162
- trastorno
- hiperparatiroidismo, 1126-1129
- hipoparatiroidismo, 1129-1130
- seudohipoparatiroidismo, 1130
- NEM-1, 1162
- primario, 1126-1129, 1127f, 1128f, 1129t
- secundario, 1129
- Glándula(s) (*cont.*)
- pineal, 1163
- parénquima, tumores, 1338
- salivales
- fibrosis quística, 469
- sarcoidosis, 703
- trastorno, 756-761
- neoplasias, 757-761, 757t, 758f-760f
- sialadenitis, 756-757, 757f
- xerostomía, 756
- tumor mixto, 261, 261f
- sebáceas
- adenoma, 1177, 1178f
- carcinoma, párpado, 1348-1349, 1348f
- células progenitoras, 85
- sudoríparas, 1166, 1166f
- fibrosis quística, 466, 467f, 470-471
- suprarrenales, 1148-1161
- anatomía, 1148
- trastornos, 1148-1159
- hiperfunción corticosuprarrenal (hiperadrenalismo), 1148-1154
- hiperaldosteronismo primario, 1151-1152, 1151f
- hipercortisolismo (síndrome de Cushing), 1148-1151, 1148t, 1149f-1151f, 1150t
- síndromes adrenogenitales, 1152-1154, 1153f
- incidentalomas, 1159
- insuficiencia corticosuprarrenal, 1154-1157
- causas, 1154, 1154t
- primaria, 1154-1157
- secundaria, 1157
- síndrome de Waterhouse-Friderichsen, 1155, 1155f, 1156f
- mielolipomas, 1159
- neoplásicos, 1157-1158
- adenomas, 1157-1158, 1157f, 1158f
- carcinomas, 1158, 1158f
- hiperaldosteronismo, 1151, 1152
- síndrome de Cushing, 1149, 1150
- quistes, 1159
- tiroides
- hormona estimulante (TSH), 1107, 1108f
- adenomas productores, 1100t, 1105
- hipertiroidismo, 1109
- inmunoglobulinas inhibitoras de la unión, enfermedad de Graves, 1114
- mixedema, 1111
- inmunoglobulina estimulante, enfermedad de Graves, 1114
- vulvares, lesiones neoplásicas, 1015, 1015f
- Glanzmann, tromboastenia, 118, 118f
- Glaucoma, 1353-1355, 1354f
- ángulo abierto, 1353
- primario, 1354
- secundario, 1354
- asociado a melanoma, 1354
- células fantasma, 1354
- diabetes, 1145, 1363f
- exfoliativo, 1354
- infantil, 1352
- lesión del nervio óptico, 1366-1367, 1367f
- neovascular, 1354f, 1355, 1361, 1363f
- presión intraocular normal o baja, 1353, 1366
- Glaukomflecken* (opacidad capsular o subcapsular por antecedente de glaucoma de ángulo cerrado), 1355
- Glia, nódulos, 1282
- encefalitis
- por el VIH, 1305, 1305f
- vírica transmitida por artrópodos, 1302, 1303f
- Gliadina, 795
- Glioblastoma, 1330, 1331-1332, 1332f
- primario, 1331-1332
- secundario, 1332
- Glioma(s), 1330-1335
- astrocitomas, 1330-1333, 1331f-1333f
- ependimomas, 1334-1335, 1335f
- oligodendroglioma, 1333-1334, 1334f
- supraselar hipotalámico, 1106
- tronco encefálico, 1333
- Gliomatosis cerebral, 1331
- Gliosis, 1281
- Bergmann, 1329
- Global Burden of Disease (GBD), 400, 401f
- Globina β , síntesis, 648-649, 649f, 650f
- Glomangioma, 522-523
- Glomérulo, 908-910, 909f
- alteraciones. *Véase también* Glomerulopatía(s).
- colapso, 927, 927f
- immunotactoide, 935
- membranosa, 918t, 922-923, 924f
- Glomerulonefritis
- asociada a endocarditis bacteriana, 934
- crónica, 918t, 932-933, 933f
- fibrilar, 935
- inducida por anticuerpos frente a la MBG, 912, 913f, 920, 920t
- inmunidad mediada por células, 915
- inmunocomplejos, 205
- circulantes, 912-914, 913f, 914f
- lupus eritematoso sistémico
- membranosa, 218
- proliferativa
- difusa, 218, 218f
- focal, 217-218, 218f
- membranoproliferativa (GNMP), 918t, 928-929
- características clínicas, 929
- morfología, 929, 929f, 930f
- patogenia, 928-929, 928f
- primaria, 928
- secundaria, 929
- vía alterna del complemento, 915, 928-929, 928f
- membranosa, lupus eritematoso sistémico, 218
- mesangial lúpica, 217
- mesangiocapilar, 915, 918t, 928-929, 928f-930f
- postestreptocócica, 204t, 917-920, 919f
- postinfecciosa, 918t, 920
- proliferativa
- aguda, 917-920, 918t, 919f
- lupus eritematoso sistémico
- difusa, 218, 218f
- focal, 217-218, 218f
- rápidamente progresiva (GNRP), 907, 908t, 920-921, 920t, 921f
- oligoinmunitaria, 920-921, 920t
- semilunas (rápidamente progresiva), 907, 908t, 920-921, 920t, 921f
- Glomerulopatía(s), 907-935, 908t, 918t
- alteraciones
- anatomopatológicas, 911
- urinarias aisladas, 908t, 929-932
- amiloidosis, 935
- colapsante, 927, 927f
- crioglobulinemia mixta esencial, 935
- diabetes mellitus, 934-935, 1141-1142, 1141f, 1142f

- Glomerulopatía(s) (*cont.*)
 discrasias de células plasmáticas, 935
 disminución de grosor de la membrana basal, 932
 enfermedades
 con cambios mínimos, 918t, 923-926, 925f
 por depósito
 de cadenas ligeras o Ig monoclonales, 935
 densos, 915, 918t, 928-929, 928f, 930f
 sistémicas (secundaria), 908t, 933-935
 glomerulonefritis
 asociada a endocarditis bacteriana, 934
 crónica, 918t, 932-933, 933f
 fibrilar, 935
 membranoproliferativa, 915, 918t, 928-929, 928f-930f
 postestreptocócica, 917-920, 919f
 postinfecciosa, 918t, 920
 proliferativa aguda, 917-920, 918t, 919f
 rápidamente progresiva (semilunas), 907, 908t, 920-921, 920t, 921f
 glomerulosclerosis segmentaria y focal, 916-917, 917f, 918t, 926-928, 927f
 granulomatosis de Wegener, 935
 hereditaria, 908t
 immunotactóide, 935
 immunotactóide, 935
 manifestaciones clínicas, 908-911, 908t, 909f, 910f
 mecanismos de progresión, 916-917, 917f
 membranosa, 918t, 922-923, 924f
 mielomatosis, 935
 nefritis lúpica, 934
 nefropatía
 asociada a VIH, 928
 IgA, 918t, 929-931, 931f
 patogenia, 911-916, 911t, 913f-916f
 poliangeítis microscópica, 935
 primaria, 908t
 púrpura de Henoch-Schönlein, 934
 síndrome
 de Alport, 931-932, 932f
 de Goodpasture, 918t, 935
 nefrítico, 908t, 917-920, 919f
 nefrótico, 908t, 921-929, 923t
- Glomérulos
 esclerosis, 911
 filtración, 910-911, 910f
 barrera, 910
 tasa, regulación de la presión arterial, 493
 hialinosis, 911
 hiper celularidad, 911
 lesión
 asociada a enfermedades sistémicas, 933-935
 patogenia, 911-916, 911t, 913f-916f
 semilunas, 911
- Glomerulosclerosis
 intercapilar, 1142, 1142f
 mesangial difusa, diabetes mellitus, 1141-1142, 1142f
 nodular, diabetes mellitus, 1142, 1142f
 segmentaria y focal (GESF), 918t, 926-928
 ablación renal, 927-928
 autosómica recesiva, 927
 clasificación y tipos, 926
 curso clínico, 928
 idiopática, 926
 morfológica, 926-927, 927f
 naturaleza progresiva, 916-917, 917f
 patogenia, 926-928
 pielonefritis crónica, 943-944
- Glositis, 742
 atrofía, 779
 deficiencia de vitamina B₁₂, 658
- Glucagón
 homeostasis de la glucosa, 1132-1133
 producción, 1130, 1131f
- Glucagonoma, 1147
- Glucocerebrosidasa, deficiencia, 151t, 153-154, 154f
- Glucocinasa (GCK), gen, 1137
- Glucógeno
 acumulación intracelular, 36
 enfermedades por almacenamiento, 36, 151t, 155, 156f, 157t, 158f
 metabolismo, 155, 156f
- Glucogenosis, 36, 151t, 156, 156f, 157t, 158f
- Glucolípidos, alteración de la superficie celular, antígenos tumorales, 318
- Glucólisis, carcinogenia, 303-304
- Glucoproteína
 adherentes, matriz extracelular, 95f, 96-97, 97f
 alteración de la superficie celular, antígenos tumorales, 318
 de superficie
 celular, antígenos tumorales, 318
 variante (VSG), tripanosomiasis africana, 390
- Glucorticosteroides, 1148
- curación de las heridas, 106
- hiperaldosteronismo, 1151
- Glucosa
 homeostasis, 1132-1134, 1133f, 1134f
 neurotoxicidad, 1139, 1140t, 1142
 sangre, 1131-1132, 1133
- Glucosa-6-fosfatasa, deficiencia, 155, 157t
- Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), deficiencia, 142, 144, 644-645, 644f, 645f
- Glucosaminoglicanos (GAG), matriz extracelular, 97-98, 98f
- α-glucosidasa, deficiencia, 156
- Glucosilfosfatidilinositol (GPI), 652
- GLUT-2, 1133, 1133f
- Glutación peroxidasa, 60
 eliminación de radicales libres, 21, 21f
- Gluten, 795
 enteropatía, 794t, 795-796, 795f, 796f
 nefropatía IgA, 931
- GM-CSF (factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos), proteinosis alveolar pulmonar, 705
- GMSI (gammapatía monoclonal de significación incierta), 609, 611
- GNAS, gen
 adenomas hipofisarios, 1101
 displasia fibrosa, 1231
- GNMPGlomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP)
- GNRP (glomerulonefritis rápidamente progresiva), 907, 908t, 920-921, 920t, 921f
- Golpe de calor, 422
- Gomas
 cerebrales, 1301
 sífilíticas, 375, 376, 376f
- Gonadoblastomas
 ovárico, 1052
 síndrome de Denys-Drash, 480
 testicular, 993
- Gonococia
 enfermedad pélvica inflamatoria, 1009-1010
 uretritis, 981
- Gonorrrea, 334f, 341t, 363-364
 epididimitis y orquitis, 986
- Goodpasture, síndrome, 203t, 709-710
 anticuerpos frente a la MBG, 912, 920
 glomerulopatía, 918t, 935
- Gorlin, síndrome, 1181, 1182t, 1342
- Gota, 1243-1246
 artritis, 1243-1246
 curso clínico, 1244-1246
 morfológica, 1244, 1245f
 patogenia, 1243-1244, 1244f, 1245f
 clasificación, 1243, 1243t
 curso clínico, 1244-1246
 morfológica, 1244, 1245f
 nefropatía, 907, 947, 1244
 patogenia, 1243-1244, 1244f, 1245f
 primaria, 1243, 1243t
 secundaria, 1243, 1243t
 pseudogota, 1246, 1246f
 hemocromatosis, 862
 tofécea, 1243, 1244, 1245f, 1246
- gp63, leishmaniasis, 389
- GPI (glucosilfosfatidilinositol), 652
- GpIIb-IIIa, deficiencia, 118, 118f
- Graaf, folículos, 1007
- Grado, cáncer, 322
- Grande para la edad gestacional (GEA), 454
- Granjero, pulmón, 703
- Granulaciones ependimarias, 1282
- Granulocitos
 rango de referencia en el adulto, 592t
 recuento, efecto de la radiación, 425
- Granuloma(s), 16, 55, 73-74, 74f
 cavidad oral
 células gigantes periférico, 742
 piógeno, 741-742, 741f
 células gigantes periférico, cavidad oral, 742
 cuerpo extraño, 74
 eosinófilo, 632
 gravidarum (hemangioma capilar), 522-523
 hepáticos, inducida por medicamentos y tóxicos, 856t
 hipersensibilidad mediada por células, 207, 208f
 inguinal, 366
 inmunitarios, 74, 74f
 letal de la línea media, 750
 no caseificantes
 enfermedad de Crohn, 811, 811f
 sarcoideos, 701-703, 703f
 palúdico (Dürck), 388
 periapical, 749
 piogénico, 522-523, 521f
 cavidad oral, 741-742, 741f
- Granulomatosis
 alérgica, 516-517
 Wegener, 517, 516f, 710
 lesiones glomerulares, 935
 órbita, 1347
- Gránulos
 azurófilos, inflamación, 63
 densos (δ), 117
 específicos, inflamación, 63
 tóxicos, leucocitosis, 594, 594f
- Gránulos α, 117
- Gránulos δ (densos), 117
- Granzimas
 apoptosis, 31
 citotoxicidad mediada por células, 208
- Grasas, saponificación, 16, 17f

Graves, enfermedad, 1114-1116, 1115f
 epidemiología, 1114
 hipersensibilidad mediada por anticuerpos, 203-204, 203t
 morfología, 1115, 1115f
 oftalmopatía, 1109, 1109f, 1114-1115, 1347, 1347f
 patogenia, 1114-1115
 resultados clínicos, 1114, 1115-1116
 Gray (Gy), 423
 GRB-2, 90
 Greig, síndrome, 1211t
 Gripe aviar, 715
 Gris, hepatización, 713
 Grotton, lesiones, 1273
 GSS (Gerstmann-Sträussler-Scheinker), síndrome, 1308
GSTP1, cáncer prostático, 997
 GTP (guanosina trifosfato), proteína de unión, protooncogén, 281t
 Guillain-Barré, síndrome, 1261-1262
Campylobacter, 799
 hipersensibilidad mediada por linfocitos T, 206t
 Gull, enfermedad, 1111
 Gull, William, 1111
Guttata (gotas), distrofia endotelial de Fuchs, 1352, 1352f
 GWAS (estudios de asociación genómicos), 138, 175-177, 178f
 cáncer mamario, 1078
 enfermedad intestinal inflamatoria, 809
 Gy (gray), 423

H

H₂O₂ (peróxido de hidrógeno)
 fagocitosis, 53, 53f
 inflamación, 60
 lesión celular, 20
 HA (hialuronano), matriz extracelular, 95f, 97-98, 98f
 Haab, estrias, 1352
 HAART (tratamiento antirretrovírico altamente activo), infección por VIH, 248
 Hábito marfanóide, NEM-2B, 1162
 HACEK, microorganismos, endocarditis, 567
Haemophilus ducreyi, 341t, 366
Haemophilus influenzae, neumonía, 711-712
 Hageman, factor
 inflamación, 64, 65, 65f, 66
 secuencia de la coagulación, 119, 119f
 HAI (hiperaldosteronismo idiopático), 1151
 Halogenación, fagocitosis, 53, 53f
 Hamartoma(s), 262
 coledociano, 869, 870f
 cortical, esclerosis tuberosa, 1342-1343
 gliales, 1342
 lactancia y niñez, 473
 mamario, 1092
 PTEN, 818
 pulmonar, 730, 730f
HAMP, gen, 862
 Hand-Schüller-Christian, tríada, 632
 Hansen, enfermedad, 372-374, 373f, 374f
 polineuropatía, 1262
 Haploinsuficiencia, 277
 Haplotipos, 177, 178f
 HapMap, proyecto, 177, 178f
 Haptoglobina, 642
 Hashimoto, tiroiditis, 1111-1113, 1112f
 Hashitoxicosis, 1113
 Hassall, corpúsculos, 635
 Haw River, síndrome (atrofia dentatorubropalidoluisiana), 168t
 HbA (hemoglobina del adulto), 645
 HbA_{1c} (hemoglobina glucosilada), 1138
 HbC (hemoglobina C), 645
 HBcAg (antígeno del *core* del virus de la hepatitis B), 846
 HBeAg (antígeno «e» del virus de la hepatitis B), 846, 847f
 HB-EGF (factor de crecimiento epidérmico con unión a heparina), regeneración tisular y curación de las heridas, 87t
 HbF (hemoglobina fetal), 645
 HbH (hemoglobina H), enfermedad, 652, 652t
 HBIG (inmunoglobulina frente a la hepatitis B), 849
 HbS (hemoglobina S), 140, 645
 resistencia a la malaria, 387
 HBsAg (antígeno de superficie del virus de la hepatitis B), 846, 847f
 HbSC (hemoglobina SC), enfermedad, 645
 HDL (lipoproteínas de densidad alta), colesterol, ateroesclerosis, 497, 500
 Heberden, nódulos, 1236
 Hedgehog, vía de señal, 451
 Hedor hepático, 836
 Heinz, cuerpos, 645, 645f
Helicobacter heilmannii, 777
Helicobacter pylori
 carcinógeno, 315-316
 enfermedad ulcerosa péptica, 780, 781
 gastritis, 776-778, 777f, 778t
 HELLP, síndrome, 875, 1056, 1057
 Helmintos, 333t, 336
 infecciones
 hepáticas, 854
 sida, 245t, 246
 Hemangioblastoma, enfermedad de Von Hippel-Lindau, 1343
 Hemangioblastos, 99
 Hemangioendotelioma, 525
 epiteloide, 525
 Hemangioma(s), 520-522, 521f
 «en fresa» (juvenil), 520-522, 521f
 capilares, 520-522, 521f
 lactantes y niños, 473, 474f
 cavernoso, 522, 521f
 hepático, 876, 876f
 granuloma piógeno, 522, 521f
 hepáticos, cavernosos, 876, 876f
 juvenil, 520-522, 521f
 lactantes y niños, 473, 474f
 Hemangiopericitoma, 526
 Hemartrosis, 114
 Hematemesis, causas esofágicas, 768, 768t
 Hematocele, 993
 Hematócrito, 640
 rango de referencia, adultos, 641t
 Hematoma, 114
 epidural, 1289, 1289f
 hepático, eclampsia, 875, 875f
 pulsátil, 506
 subdural, 1289-1290, 1289f, 1290f
 Hematopoyesis
 bazo, 633
 trastornos, 590
 exposición laboral, 409t
 Hematuria
 asintomática, 907
 familiar benigna, 932

Hemicigosidad, 142
 Hemocromatosis, 660
 características clínicas, 863
 hepatopatías, 861-863, 861t, 863f
 hereditaria (primaria), 861-863, 861t, 863f
 miocardiopatía, 580
 morfología, 862-863, 863f
 neonatal, 863
 patogenia, 862
 secundaria o adquirida, 861t, 863
 Hemodíalisis, amiloidosis, 252t, 253
 Hemofilia, 673
 Hemofilia B, 673-675
 Hemoglobina
 del adulto (HbA), 645
 alteraciones, 143t
 celular media, 640, 641t
 concentración, 640
 corpuscular media, 640, 641t
 anemia drepanocítica, 645-646
 corpuscular media, 640, 641t
 drepanocítica, 140, 645
 fetal (HbF), 645
 glucosilada (HbA_{1c}), 1138
 rango de referencia, adultos, 641t
 Hemoglobina C (HbC), 645
 Hemoglobina H, (HbH), enfermedad, 652, 652t
 Hemoglobina S (HbS), 140, 645
 resistencia a la malaria, 387
 Hemoglobina SC (HbSC), enfermedad, 645
 Hemoglobinopatías, aspectos genéticos, 144
 Hemoglobinuria paroxística
 por frío, 654
 nocturna (HPN), 235, 652-653, 653f
 Hemojuvelina (HJV), 862
 Hemólisis
 anemia, 641-654
 autoinmunitaria, 203, 203t
 clasificación, 640t, 642
 deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, 644-645, 644f, 645f
 drepanocítica, 645-648, 646f, 647f
 esferocitosis hereditaria, 642-644, 643f, 644f
 hallazgos frecuentes, 641
 hemoglobinuria paroxística nocturna, 652-653, 653f
 inmunohemolítica, 653-654, 653t
 manifestaciones clínicas, 642
 microangiopática, 654, 654f
 morfología, 642, 642f
 patogenia, 641-642
 síndromes talasémicos, 648-652, 649f-651f, 652t
 traumatismo de los eritrocitos, 654, 654f
 extravascular, 641
 talasemia β mayor, 649, 650f
 intravascular, 641-642
 hemoglobinuria paroxística nocturna, 652-653
 Hemopericardio, 114, 581
 Hemoperitoneo, 114
 Hemorragia, 114-115, 115f
 anemias, 640t, 641
 diátesis, 114. Véase también Trastornos hemorrágicos.
 en hendidura, 1295
 intracraneal, 1295-1299, 1296f-1298f
 intracerebral (intraparenquimatoso), 1286, 1295-1297, 1296f
 malformaciones vasculares, 1298-1299

- Hemorragia (*cont.*)
 subaracnoidea (por aneurisma saciforme roto),
 1297-1298, 1297f, 1298f
 intraparenquimatoso, 1286,
 1295-1297, 1296f
 pulmonar, 30-31, 706f
 difusa, síndrome, 709-710, 709f
 retiniana, 1359f
 secundaria, tronco encefálico, 1283-1284, 1284f
 subaracnoidea, 1297-1298, 1297f, 1298f
 uterina disfuncional (HUD), 1026-1027,
 1026f, 1027t
- Hemorroides, 519-520, 826
- Hemosiderina, 660
 acumulación intracelular, 36-38, 37f
 hemocromatosis hereditaria, 862
- Hemosiderosis, 37-38, 861t, 863
 anemia hemolítica, 642
 miocardiopatía, 580
 pulmonar idiopática, 710
- Hemostasia, 115-120
 cardiopatía isquémica, 498
 coágulo, 115
 defectos genéticos, 143t
 endotelio, 115-117, 116f-118f
 plaquetas, 115, 116f, 117-118, 119f
 primaria, 115, 116f
 pruebas diagnósticas, 666-667
 secuencia
 de la coagulación, 118-120, 120f, 121f
 general de acontecimientos, 115, 116f
 secundaria, 115, 116f
 tapón, 115, 116f, 117
 secundario, 118
- Hemotórax, 114, 732
- Hendiduras de filtración, 910, 910f
- Henoch-Schönlein, púrpura, 666-667
 manifestaciones renales, 934
- Hepadnaviridae*, 845-846
- Heparano sulfato, matriz extracelular, 97, 98f
- Heparina, moléculas similares, 116, 117f
- Hepatitis
 alcohólica, 857f, 858, 858f, 860
 autoinmunitaria, 855-856, 855f
 colestásica inducida por medicamentos y
 tóxicos, 856t
 enfermedad de Wilson, 864
 fulminante, 835, 853, 854f
 herpética, 353
 de interfaz, 852, 853
 neonatal, 866, 866f
 deficiencia α_1 -antitripsina, 865, 865f, 866
 vímica, 843-853, 844t
 aguda, 850, 851-852, 851f, 852f
 crónica, 850-851, 851f-853f, 852-853
 curso clínico, 853
 definición, 844
 estado de portador, 850
 fulminante, 835, 853, 854f
 morfológica, 851-853, 851f-854f
 síndromes clínico-patológicos, 850-851
 VIH, 850-851
 virus
 de la hepatitis A, 844, 844t, 845f
 de la hepatitis B, 844t, 845-847, 845f-847f
 de la hepatitis C, 844t, 847-848, 848f
 de la hepatitis D, 844t, 848-849
 de la hepatitis E, 844t, 849
 de la hepatitis G, 849
- Hepaticización
 gris, 713
 roja, 713, 714f
- Hepatoblastoma, 877-878, 878f
- Hepatocavopatía obliterante, 873
- Hepatocitos
 anatomía, 834-835
 función, evaluación analítica, 835t
 integridad, evaluación analítica, 835t
- Hepatomegalia
 congestiva, insuficiencia cardíaca derecha, 536
 fibrosis quística, 470
 galactosemia, 464, 465f
- Hepatopatía(s), 835-882
 alcohólica, 414, 857-860
 características clínico-patológicas, 860
 epidemiología, 857
 morfológica, 857-858, 858f, 859f
 patogenia, 413, 858-859
 características generales, 835-843
 circulatoria, 870-874, 871f
 alteración del flujo sanguíneo
 hacia el hígado, 870-871
 compromiso de la arteria hepática,
 870-871, 871f
 obstrucción y trombosis de la vena porta,
 871
 a través del hígado, 871-872
 anemia drepanocítica, 872, 872f
 coagulación intravascular diseminada, 872
 congestión pasiva y necrosis centrolobulillar,
 872, 872f
 peliosis hepática, 872
 obstrucción del tracto de salida venoso hepático,
 872-874
 síndrome de obstrucción sinusoidal,
 873-874, 873f
 trombosis de la vena hepática y trombosis de la
 vena cava inferior, 872-873, 873f
- cirrosis, 837-838, 837f
 colestásica, 842-843, 842f, 843f
 congestión pasiva, 872
 edema, 112
 embarazo, 874-875, 875f
 enfermedad biliar intrahepática, 866-870, 867t
 anomalías del árbol biliar, 869, 870f
 cirrosis biliar
 primaria, 867-869, 867t, 868f
 secundaria, 867, 867f, 867t
 colangitis esclerosante primaria, 867t, 869, 869f
 poliquística, 869, 870f
 evaluación analítica, 835, 835t
 fibrosis quística, 469, 470
 hepatitis autoinmunitaria, 855-856, 855f
 hepatocelular, anemia, 666-667
 hígado graso, 33-34, 34f
 consumo de alcohol, 857-858, 857f, 859-860
 no alcohólico, 860-861, 861f
 hiperplasia nodular, 875-876, 876f
 hipertensión portal, 838-839, 838f
 ictericia, 839-842, 840f, 841t, 842f
 inducida por medicamentos (HPIM),
 856-857, 856t
 y tóxicos, 856-860, 856t
 infecciosa, 843-855
 bacteriana, parasitaria y helmíntica, 854-855,
 855f
 hepatitis vírica, 843-853, 844t
 aguda, 850, 851-852, 851f, 852f
- Hepatopatía(s) (*cont.*)
 crónica, 850-851, 851f-853f, 852-853
 curso clínico, 853
 estado de portador, 850
 fulminante, 835, 853, 854f
 morfológica, 851-853, 851f-854f
 síndromes clínico-patológicos, 850-851
 VIH, 850-851
 virus
 de la hepatitis A, 844, 844t, 845f
 de la hepatitis B, 844t, 845-847, 845f-847f
 de la hepatitis C, 844t, 847-848, 848f
 de la hepatitis D, 844t, 848-849
 de la hepatitis E, 844t, 849
 de la hepatitis G, 849
- metabólica, 860-866
 colestasis neonatal, 866, 866f, 866t
 deficiencia de α_1 -antitripsina, 864-866, 865f
 enfermedad de Wilson, 863-864
 esteatosis no alcohólica, 860-861, 861f
 hemocromatosis, 861-863, 861t, 863f
 necrosis hemorrágica centrolobulillar, 872, 872f
 nefropatía IgA, 931
 neoplasias
 benignas, 876-877
 adenoma hepático, 877, 877f
 hemangioma cavernoso, 876, 876f
 malignas, 877-881
 carcinoma hepatocelular, 877, 878-880,
 879f, 880f
 colangiocarcinoma, 877, 880-881, 881f
 hepatoblastoma, 877-878, 878f
 metastásicas, 270, 270f, 881-882
 poliquística, 869, 870f
 enfermedad renal poliquística, 959
 reacciones medicamentosas adversas, 416t
 terminal, 835-836
- Hepatotoxinas, 856-857, 856t
- Hepcidina, 75
 metabolismo del hierro, 660, 661f, 862
 talasemia β mayor, 650
- HER2/neu*, 88, 281
 cáncer mamario, 1085, 1086f, 1090
- Herencia
 materna, 171
 multifactorial, anomalías congénitas, 450
 no clásica monogénica, trastornos, 140, 167-173
 imprimación genómica, 171-173, 172f
 mosaicismos gonadales, 173
 mutaciones
 en los genes mitocondriales, 171, 171f
 con repetición de tripletes, 139, 167-171,
 168f, 168t
 neuropatía óptica hereditaria de Leber, 171, 171f
 síndrome
 de Angelman, 172-173, 172f
 del cromosoma X frágil, 139, 168t, 169-171,
 169f, 170f
 de Prader-Willi, 172-173, 172f
- Herida(s)
 contracción, 103f, 104-105, 104f
 contractura, 107, 107f
 curación, 98-108
 angiogénica, 99-102, 99f, 100t, 101f
 aspectos patológicos, 106-108, 106f-108f
 cutáneas, 102-106
 contracción de la herida, 103f, 104-105, 104f
 curación
 primaria o por primera intención, 102

Herida(s) (*cont.*)

- secundaria o por segunda intención, 102, 103f, 104f
 - factores de crecimiento y citocinas, 102, 104t
 - fases, 102, 103f, 104f
 - formación
 - de la cicatriz, 103f, 104
 - del coágulo sanguíneo, 102, 103f
 - del tejido de granulación, 102, 103f-105f
 - macrófagos, 102, 103f, 105f
 - proliferación celular y depósito de colágeno, 102-104
 - recuperación de la resistencia a la tensión, 105-106
 - remodelación del tejido conjuntivo, 105
 - factores locales y sistémicos, 106
 - regeneración y reparación, 79-80, 80f, 81f
 - incisas, 420
 - punción, 420
- Hering, canales, 835
- Hermafroditismo, 167
- Hernia(s)
- diafragmática, 765
 - hiatal, 770
 - inguinal, 790, 791f
 - intestinal, 790, 791f
 - saco, 790
- Herniación(es)
- cerebrales, 1283-1284, 1283f, 1284f
 - amigdalina, 1283f, 1284
 - subfalcina (circunvolución del cuerpo calloso), 1283, 1283f
 - transtentorial (uncinada, temporal mesial), 1283-1284, 1283f
 - externa, 790
 - interna, 791
 - subfalcina, 1283, 1283f
 - temporal mesial, 1283-1284, 1283f
 - transtentorial, 1283-1284, 1283f
- Heroína, abuso, 418-419, 418t
- Herpes
- labial, 352, 743
 - zóster, 353, 353f, 1262-1263
- Herradura, riñones, 955
- 5-HETE (ácido 5-hidroxicicosatetraenoico), inflamación, 58f, 59
- Heterocigosidad, pérdida, 288
- Heterodimerización, 91-92
- Heteroplasma, 171, 1328
- Heterotopia, 473
- Hexosaminidasa
- alteraciones, 143t
 - subunidad α , deficiencia, 139f, 150-152, 151t, 152f
- Heymann, nefritis, 912, 913f
- HFE, gen, 862
- HGF (factor de crecimiento de los hepatocitos)
- carcinoma de células renales, 965
 - protooncogén, 281t
 - regeneración tisular y curación de las heridas, 87t, 88
- HGF, gen, 281t
- HGPRT (hipoxantina guanina fosforribosil transferasa), gota, 1243, 1244f
- Hialina alcohólica, 35
- Hialuronano (HA), matriz extracelular, 95f, 97-98, 98f
- Hiato, hernia, 770
- Hibernación, miocardio, 553
- Hibridación
- genómica comparativa basada en *arrays* (CGH *arrays*), 179-180, 180f, 325-326, 326f
 - in situ* fluorescente (FISH), 178-179, 179f

- Hidatidosis, 392-393
- Hidradenitis, 358-359
- Hidradenoma papilar vulvar, 1015, 1015f
- Hidrocarburos
- aromáticos policíclicos, carcinógenos, 310t, 310, 311
 - policíclicos, exposición laboral, 409
- Hidrocefalia, 1283, 1283f
- postraumática, 1290
- Hidrocele, 993
- Hidrolasas ácidas, 149
- Hidromielia, 1286
- Hidronefrosis, 961-962, 961f, 973
- Hidropesía
- corneal, 1352, 1352f
 - fetal, 459-462
 - características clínicas, 462
 - definición, 459-460
 - inmunitaria, 460-461, 460f
 - morfología, 461-462, 462f
 - no inmunitaria, 460, 461, 461t
 - talasemia α , 652, 652t
 - inmunitaria, 460-461, 460f
 - no inmunitaria, 460, 461, 461t
 - vesícula biliar, 886
- Hidrosalpinge, 1010
- Hidrotórax, 732
- Hidroureter, 972, 973
- 25-hidroxicolecalciferol (25-OH-D), 433, 434f
- 5-hidroxicicosatetraenoico, ácido (5-HETE), inflamación, 58f, 59
- 21-hidroxilasa, deficiencia, 1152-1154, 1153f
- Hidroxilo, radicales
- inflamación, 60
 - lesión celular, 20
- 5-hidroxitriptamina, inflamación, 57-58, 57t
- Hierro
- absorción, 660, 661f
 - acumulación intracelular, 36-38, 37f
 - cantidad corporal total, 861
 - deficiencia, 439t
 - distribución en el organismo, 659, 659t
 - fuentes alimentarias, 659
 - funciones, 439t
 - homeostasis, 862
 - metabolismo, 659-660, 660f, 661f
 - requisitos, 661
 - sobrecarga, 861t
 - hemocromatosis hereditaria, 862
 - miocardiopatía, 580
 - talasemia β mayor, 650
- HIF-1 (factor de hipoxia inducible 1), 24
- carcinoma de células renales, 965
- HIF-1 α (factor de hipoxia inducible 1 α), 45
- Hifas, 335, 382
- Hígado
- absceso, 854-855, 855f
 - amebiano, 806
 - ácinos, 834, 834f
 - adenoma, 877, 877f
 - anticonceptivos orales, 415
 - hepatocelular, 877, 877f
 - amiloidosis, 254
 - anatomía, 834-835, 834f
 - angiosarcoma, 525-526
 - cáncer, 877-881
 - carcinoma hepatocelular, 877, 878-880, 879f, 880f
 - colangiocarcinoma, 877, 880-881, 881f
 - hepatoblastoma, 877-878, 878f
 - metastático, 270, 270f, 881-882
 - virus de la hepatitis B, 315

Hígado (*cont.*)

- células
 - estrelladas (CEH), 835
 - progenitoras, 85
 - encefalopatías, 836, 1329
 - enfermedad poliquística, 869, 870f
 - renal, 959
 - fibrosis, 837, 837f
 - función, mononucleosis infecciosa, 357
 - graso, 33-34, 34f
 - consumo de alcohol, 857-858, 857f, 859-860
 - embarazo, 875
 - no alcohólico, 860-861, 861f
 - infarto, 851, 871f
 - insuficiencia, 835-836
 - aguda, 835-836
 - cardíaca derecha, 536
 - crónica, 836
 - fulminante, 835, 853, 854f
 - lesión
 - inducida por medicamentos y tóxicos, 856-857, 856t
 - patrones, 835
 - lobulillo, 834, 834f
 - metástasis, 270, 270f, 881-882
 - necrosis, enfermedad de Wilson, 864
 - «nuez moscada», 114, 114f, 872, 872f
 - preeclampsia y eclampsia, 1057
 - quistes, 869-870, 870f
 - regeneración, 93-94, 93f
 - sarcoidosis, 702
 - sífilis, 376-377
 - trasplante, complicaciones, 874, 874f
 - trastornos. Véase Hepatopatía(s).
- Higiene, hipótesis, 201
- asma, 691
- enfermedad intestinal inflamatoria, 808
- Higroma quístico, 460, 461, 462f, 522
- Hilio
- células, 1007
 - tumores, 1007, 1052
 - hepático, 834
 - «Hinchados azules», 688
 - Hinchazón hidrópica, 1168
- Hiperadrenalismo, 1148-1154
- hiperaldosteronismo primario, 1151-1152, 1151f
 - hipercortisolismo (síndrome de Cushing), 1148-1151, 1148t, 1149f-1151f, 1150t
 - síndromes adrenogenitales, 1152-1154, 1153f
- Hiperaldosteronismo
- idiopático (HAI), 1151
 - bilateral, 1151
 - primario, 1151-1152, 1151f
 - con respuesta a glucocorticosteroides, 1151
 - secundario, 1151-1152
- Hiperamoniemia, insuficiencia hepática, 836
- Hiperazoemia, 906-907
- posrenal, 907
 - prerrenal, 906-907
 - insuficiencia cardíaca izquierda, 536
- Hiperbilirrubinemia
- anemia hemolítica, 642
 - hereditaria, 841-842, 841t, 842f
 - no conjugada, comparación con conjugada, 841, 841t
- Hipercalcemia, 1126
- calcificación metastásica, 38-39
 - causas, 1128, 1129t
 - hipercalcemia, 962
 - hipocalcémica familiar, 1127
 - incidental, 1126
 - nefrocalcinosis, 947
 - neoplasia maligna, 322t, 322, 1126

- Hipercalcemia sin hipercalcemia, 962
- Hipercoagulabilidad
lupus eritematoso sistémico, 215
trombosis, 122-123, 122t
- Hipercolesterolemia
aterosclerosis, 497, 500, 502f
familiar, 144, 147-149
- Hipercortisolismo, 1148-1151
curso clínico, 1151f, 1150-1151, 1150t
morfología, 1149-1150, 1149f, 1150f
patogenia, 1104, 1148-1149, 1148t
- Hiperemia, 113-114
- Hiperesplenismo, 633
- Hiperfenilalaninemia, 463-464, 463f
- Hiperfosfatemia, insuficiencia renal, 1219
- Hiperfunción, corteza, glándulas suprarrenales, 1148-1154
hiperaldosteronismo primario, 1151-1152, 1151f
hipercortisolismo (síndrome de Cushing), 1148-1151, 1148t, 1149f-1151f, 1150t
síndromes adrenogenitales, 1152-1154, 1153f
- Hiperglucemia
en ayunas familiar leve, 1137
intracelular, 1139
secuelas neurológicas, 1329
shock séptico, 131
- Hipergranulosis, 1168
- Hiperhomocisteinemia, coronariopatía, 498
- Hiper-IgM, síndrome, 233-234
- Hiperinsulinemia, obesidad, 442, 442f, 443
- Hiperinsulinismo, 1146-1147, 1147f
- Hiperlipidemia
aterosclerosis, 497, 500, 502f
síndrome nefrótico, 922
- Hipermovilidad, síndrome de Ehlers-Danlos, 146, 146t
- Hipernefoma, 964
- Hiperostosis frontal interna (leontiasis ósea), 1217
- Hiperoxaluria, 962
- Hiperparatiroidismo, 1126-1129
asintomático, 1128-1129
causas, 1127, 1127f
curso clínico, 1128-1129
epidemiología, 1127
hipercalcemia, 38
insuficiencia renal, 1219
morfología, 1127-1128, 1128f
NEM-1, 1162
primario, 1126-1129, 1127f, 1128f, 1129t
secundario, 1129
sintomático, 1129
terciario, 1129
trastornos esqueléticos, 1218, 1218f, 1219f
tumores pardos, 1128
- Hiperpirexia maligna, 1270
- Hiperpituitarismo, 1100-1105
- Hiperplasia, 8-9, 450
adenomatosa pulmonar, 725, 727f
compensatoria, 8, 93
corteza, glándulas suprarrenales
hiperaldosteronismo, 1152
síndrome de Cushing, 1149-1150, 1149f, 1150f
ductal atípica, 1073, 1074f
del endometrio, 8, 1029-1031, 1031f
carcinoma endometrial, 1032, 1032f
epidérmica
papilomatosa, 1200-1201, 1200f, 1201f
verrugetosa, 1200-1201, 1200f, 1201f
epitelial
mamaria, 1071, 1072f
- Hiperplasia (*cont.*)
vulvar, 1011f, 1012
- estromal pseudoangiomatosa, mamaria, 1092
- fisiológica, 8
- folicular, 595, 596f
infección por VIH, 249
- hormonal, 8
- lobulillar atípica, 1073, 1074f
- mecanismos, 9
- melanocítica lentiginosa, 1172f
- nodular
focal hepática, 876, 876f
hepática, 875-876, 876f
regenerativa, 876
prostática, 994-996, 995f, 996f
- paracortical, 595-596
- patológica, 8-9
- prostática benigna (HPB), 8, 994-996, 995f, 996f
- reticular, 596
- pseudoepiteliomatosa, 366
- suprarrenal congénita (HSRC), 1152-1154, 1153f
- Hiperprolactinemia, 1103-1104
- Hiperqueratinización, deficiencia de vitamina A, 433
- Hiperqueratosis, 1168
- Hipersensibilidad
inmediata, 197t, 198-201, 198f-200f, 201t
local, 201
mediada
por anticuerpos, 197t, 198, 201-204, 202f, 203t
por células, 197t, 198, 205-208, 206f-208f, 206t
miocarditis, 578, 579f
neumonitis, 703-704, 703f
polvos orgánicos, 697t
reacciones, 197-208
definición, 197
inflamación, 45
inmediata (tipo I), 197t, 198-201, 198f-200f, 201t
mediada
por anticuerpos (tipo II), 197t, 198, 201-204, 202f, 203t
por células (tipo IV), 197t, 198, 205-208, 206f-208f, 206t
por inmunocomplejos (tipo III), 197t, 198, 204-205, 204f, 204t, 205f
retardada, 205-207, 206f-208f
inflamación crónica, 70
retardada (HTR), 205-207, 206f-208f
inflamación crónica, 70
vasculitis, 515, 516f
- Hipertensión, 492-496
acelerada o maligna, 492, 949-951, 950f
retina, 1359
aterosclerosis, 497-498
cardiopatía (CH), 559-560
pulmonar (derecha), 559-560, 560f, 560t
sistémica (izquierda), 559, 560f
definición, 492
diabetes, 1144
disección aórtica, 509
durante el embarazo, 455
encefalopatía, 1295
enfermedad retiniana, 1359, 1361f, 1362f
epidemiología, 492
esencial (idiopática), 492, 493-495
feocromocitoma, 1159, 1161
hemorragia intraparenquimatosa, 1296, 1296f
hiperaldosteronismo, 1152
maligna, 492, 949-951, 950f
arteriolitis hiperplásica, 950f, 951
retina, 1359
- Hipertensión (*cont.*)
morfología, 495-496
patología vascular, 495, 495f
portal, 838-839, 838f
idiopática, 871
insuficiencia cardíaca derecha, 536
pulmonar (HP), 707-709, 708f, 709f
regulación de la presión arterial, 492-493, 494f
secundaria, 492, 493t, 495
sistema cardiovascular, causas, 493t
tipos y causas, 492, 493t
vasculorrenal, 493t, 495
- Hipertermia, 422
maligna, 422, 1270
- Hipertiroidismo, 1108-1109, 1108t, 1109f
apático, 1109
hipersensibilidad mediada por anticuerpos, 203-204, 203t
miocardiopatía, 581
- Hipertrofia, 6-8, 6f-8f, 450
cardíaca, 6, 6f, 7, 8f, 530, 533
fisiológica (inducida por ejercicio), 535
progresión a insuficiencia cardíaca, 533-535, 534f, 535f
sobrecarga
de presión, 533, 534f
de volumen, 533
ventricular izquierda, 534f
mecanismos, 7, 8f
miocárdica, 6, 6f, 7, 8f
- Hiperuricemia, 962
gota, 1243, 1244-1245
- Hiperviscosidad, trombosis, 122
- Hipervitaminosis A, 433
- Hipervitaminosis C, 438
- Hipervitaminosis D, 436
- Hipnozoítos, malaria, 387
- Hipoadrenalismo secundario, 1157
- Hipoalbuminemia
insuficiencia hepática, 836
síndrome nefrótico, 922
- Hipocalcemia, 1130
insuficiencia renal, 1219
- Hipocitraturia, 962
- Hipoclorito, fagocitosis, 53, 53f
- Hipocondrogenia, 1211t
- Hipocondroplasia, 1211t
- Hipofisis, 1098-1107
adenomas, 1100-1105
alteraciones genéticas, 1101-1102, 1101t, 1102f
atípicos, 1102
células
gonadótropas (productoras de LH y FSH), 1100t, 1104-1105
mamosomatótropas, 1100t, 1104
productoras
de ACTH (corticotropas), 1100t, 1104, 1148
de hormona de crecimiento (somatotropas), 1100t, 1104
tirótropas (productoras de TSH), 1100t, 1105
clasificación, 1100, 1100t
curso clínico, 1103
epidemiología, 1100
funcionales, 1100
infiltrativos, 1102
microadenomas, comparación con
macroadenomas, 1100
morfología, 1102, 1102f, 1103f
no funcionantes (variante silente, células nulas), 1100, 1102f, 1105

Hipótesis (*cont.*)

prolactinomas (células lactótropas), 1100t, 1103-1104, 1103f
 anatomía, 1098-1099, 1099f
 anterior, 1098-1099, 1099f
 apoplejía, 1100, 1103, 1105
 posterior, 1098, 1099, 1106
 trastornos, 1100-1107
 adenomas hipofisarios e hiperpituitarismo, 1100-1105
 alteraciones genéticas, 1101-1102, 1101t, 1102f
 atípico, 1102
 célula
 gonadótropas (productoras de LH y FSH), 1100t, 1104-1105
 mamosomatótropas, 1100t, 1104
 productoras de ACTH (corticótropas), 1100t, 1104
 productoras de hormona de crecimiento (somatótropas), 1100t, 1104
 tirótropas (productoras de TSH), 1100t, 1105
 clasificación, 1100, 1100t
 curso clínico, 1103
 epidemiología, 1100
 funcionales, 1100
 infiltrativos, 1102
 microadenoma, comparación con macroadenoma, 1100
 morfología, 1102, 1102f, 1103f
 no funcionantes (variante silente, células nulas), 1100, 1102f, 1105
 prolactinomas (células lactótropas), 1100t, 1103-1104, 1103f
 carcinoma, 1105
 hipopituitarismo, 1100, 1105-1106
 manifestaciones clínicas, 1100
 NEM-1, 1162
 posterior, 1106
 diabetes insípida, 1106
 SIADH, 1106
 tumores hipotalámicos supraselares, 1106-1107, 1107f
 Hipoglucemia
 cáncer, 322t
 secuelas neurológicas, 1329
 Hipogonadismo, insuficiencia hepática, 836
 Hipoparatiroidismo, 1129-1130
 aislado familiar (HPAF), 1130
 autoinmunitario, 1130
 autosómico dominante, 1130
 pseudohipoparatiroidismo, 1130
 Hipopión, 1351
 Hipopituitarismo, 1100, 1105-1106
 Hipoplasia, 450
 cardíaca, 540
 pulmonar, 679
 renal, 955
 suprarrenal congénita, 1156
 Hipoproteinemia, edema, 112, 112f, 112t
 Hipospasias, 982
 Hipotálamo, tumores supraselares, 1106-1107, 1107f
 Hipotensión, 492
 Hipotermia, 422
 Hipótesis de dos impactos, oncogenia, 287, 288f
 Hipotiroidismo, 1109-1111
 adquirido, 1110
 autoinmunitario, 1110
 bociógeno, 1116
 causas, 1109-1110, 1110t

Hipotiroidismo (*cont.*)

congénito, 1110
 cretinismo, 1110-1111
 epidemiología, 1109
 miocardiopatía, 581
 mixedema, 1111
 primario, 1109-1110, 1110t
 secundario (central), 1110, 1110t
 Hipotrofia, 450
 Hipoxantina guanina fosforribosil transferasa (HGPRT), gota, 1243, 1244f
 Hipoxia, 11
 cerebral, 1291
 encefalopatía
 difusa, 1291-1292, 1292f
 insuficiencia cardíaca izquierda, 536
 factor-1 inducible (HIF-1), 24
 carcinoma de células renales, 965
 factor-1 α inducible (HIF-1 α), 45
 inflamación, 45
 lesión celular, 23-24
 radiación ionizante, 424
 Hirano, cuerpos, enfermedad de Alzheimer, 1316
 Hirschsprung, enfermedad, 766-767, 766f
 His, haz, 532
 rama
 derecha, 532
 izquierda, 532
 Histamina
 asma, 689
 hipersensibilidad inmediata, 199
 inflamación, 57-58, 57t
 Histiocitoma fibroso
 benigno, 1182, 1184f, 1253
 maligno, 1253
 Histiocitosis, 596, 631
 células de Langerhans, 596, 631-632, 632f
 sinusal, 596
 Histonas, modificaciones postrastacionales, carcinogénica, 306
Histoplasma capsulatum, neumonía crónica, 718, 718f
 Histoplasmosis, 718, 718f
 fulminante diseminada, 718, 718f
 HJV (hemojuvelina), 862
 HL. Véase Hodgkin, linfoma (HL).
 HLA. Véase Antígenos leucocitarios humanos (HLA).
 H5N1, virus de la gripe, 715
 Hodgkin, linfoma (HL), 617-620
 características clínicas, 620, 621t
 celularidad mixta, 618t, 619, 619f
 células de Reed-Sternberg, 616-620, 619f, 621f
 clasificación, 598, 598t, 617, 620, 621t
 comparación con linfoma no hodgkiniano, 616-617, 617t
 definición, 616
 depleción linfocitaria, 618t, 619
 diseminación, 600
 epidemiología, 617
 esclerosis nodular, 617-619, 619f, 618t
 formas clásicas, 617
 patogenia molecular, 620, 621f
 predominio linfocitario, 618t, 619-620, 619f
 relacionado con sida, 247-248
 rico en linfocitos, 618t, 619, 619f
 tratamiento, 620
 Hollenhorst, placas, 1362
 Hollín
 contaminante del aire, 404t, 405
 exposición laboral, 409

Holoprosencefalia, 451, 1285
 Holt-Oram, síndrome, 1211t
 Homan, signo, 520-522
 Homeosecuencia
 genes
 crecimiento y desarrollo óseos, 1209
 mutaciones, 1210
 proteínas (HOX), 453
 Homeostasis, 5
 Homer-Wright, pseudorosetas, neuroblastoma, 476
 Homocisteína, concentraciones elevadas de trombosis, 122-123
 Homocistinuria, coronariopatía, 498
 Hongos, infección(es), 333t, 335, 382-386, 383f-386f
 aspergilosis, 385, 385f
 candidiasis, 382-384, 383f
 cigomicosis (mucormicosis), 386, 386f
 criptococosis, 384, 384f
 gastrointestinales, 338
 meningoencefalitis, 1306, 1307f
 profundas, 335
 cavidad oral, 743
 sida, 245t, 246
 sistema genital femenino, 1009
 superficiales, 335, 1202, 1202f
 Hormona(s), 1098
 antiidiurética (ADH), 1099
 síndrome de secreción inapropiada, 1106
 de crecimiento (GH), células productoras, adenomas, 1100t, 1104
 curación de las heridas, 106
 elementos de respuesta, 91
 esteroideas, receptores, 91, 91f
 estimulante del folículo (FSH), células productoras, adenomas, 1100t, 1104-1105
 liberadora de tirotropina (TRH), 1107, 1108f
 luteinizante (LH), células productoras, adenomas, 1100t, 1104-1105
 paratiroidea (PTH), 1126
 hipercalcemia, 1128-1129, 1129t
 proteína relacionada (PTHrP), 1126
 hipercalcemia de los tumores malignos, 322
 hiperparatiroidismo, 1128-1129
 producción ectópica, cáncer, 321-323
 sexuales, lupus eritematoso sistémico, 216
 Horner, síndrome, carcinoma pulmonar, 729
 Howell-Jolly, cuerpos, anemia drepanocítica, 646
 HOX, proteínas (homeosecuencia), 453
 HP (hipertensión pulmonar), 707-709, 708f, 709f
 HPAF (hipoparatiroidismo aislado familiar), 1130
 HPB (hiperplasia prostática benigna), 8, 994-996, 995f, 996f
 HPIM (hepatopatía inducida por medicamentos), 856-857, 856t
 HPN (hemoglobinuria paroxística nocturna), 235, 652-653, 653f
 HRAS, oncogén, 281t, 282
 HSIL (lesión intraepitelial escamosa de alto grado de malignidad), 1019-1021, 1020f, 1020t, 1021t, 1023f
 HST1, gen, 281t
 5-HT (serotoninérgico), sistema, síndrome de la muerte súbita del lactante, 472
 HTLV-1 (virus de la leucemia T humana tipo 1), 312-313, 597, 616
 HTR (hipersensibilidad retardada), 205-207, 206f-208f
 inflamación crónica, 70
 HUD (hemorragia uterina disfuncional), 1026-1027, 1026f, 1027t

- Huebner, arteritis, 1301
- Hueso(s), 1206-1235
- alveolar, 740f
 - anatomía y fisiología, 1206-1209, 1207f, 1208f, 1209t
 - callo, 1220, 1220f
 - cambios, cáncer, 322t, 321-323
 - crecimiento y desarrollo, 1209-1210, 1209f
 - enfermedades
 - colágeno, 1211-1212, 1212t, 1213f
 - defectos
 - en las hormonas y en los mecanismos de transducción de señal, 1210, 1211t
 - en el plegamiento y alteración de las macromoléculas, 1212
 - en las proteínas
 - estructurales extracelulares, 1210-1212, 1211t, 1212t, 1213f
 - nucleares y en los factores de transcripción, 1210, 1211t
 - en las vías metabólicas, 1212-1214
 - disfunción de los osteoclastos, 1216-1218
 - disminución de la masa ósea, 1214-1216
 - enfermedad de Paget (osteítis deformante), 1216-1218, 1216f, 1217f
 - fracturas, 1219-1220, 1220f
 - genética molecular, 1210, 1211t
 - hiperparatiroidismo, 1218, 1218f, 1219f
 - homeostasis mineral alterada, 1218-1219
 - mucopolisacaridosis, 1212
 - osteodistrofia renal, 1218-1219
 - osteogenia imperfecta, 1211-1212, 1211t, 1212t, 1213f
 - osteomielitis, 1221-1223
 - piógena, 1221-1222, 1222f
 - tuberculosa, 1222-1223
 - osteonecrosis (necrosis avascular), 1220-1221, 1221f, 1221t
 - osteopetrosis, 1212-1214, 1213f, 1214f
 - osteoporosis, 1214-1216, 1214t, 1215f
 - raquitismo y osteomalacia, 1218
 - sífilis esquelética, 1223
 - tumores y lesiones pseudotumorales, 1223-1235
 - células gigantes, 1233-1234, 1233f
 - clasificación, 1223, 1223t
 - condrogénicos (formadores de cartílago), 1223t, 1227-1230
 - condroblastoma, 1228-1229, 1228f
 - condromas, 1227-1228, 1228f
 - condrosarcoma, 1229-1230, 1229f, 1230f
 - fibroma condromixóide, 1229, 1229f
 - ostecondroma, 1227, 1227f
 - cuadro clínico, 1224
 - epidemiología, 1223-1224
 - fibrogénicos (fibrosos y fibroóseos), 1223t, 1230-1232
 - defectos fibrosos corticales, 1230, 1231f
 - displasia fibrosa, 1230-1232, 1232f
 - fibroma no osificante, 1230, 1231f
 - variantes del fibrosarcoma, 1232
 - genética, 1224
 - hematopoyéticos, 1223t
 - metastásicos, 1235
 - neuroectodérmicos, 1223t
 - primitivos, 1232-1233
 - notocordales, 1223t
 - origen desconocido, 1223t
 - osteogénicos (formadores de hueso), 1223t, 1224-1227
 - osteoma, 1224
 - osteóide y osteoblastoma, 1224, 1224f, 1225f
 - osteosarcoma, 1225-1227, 1225f, 1226f
 - quiste óseo aneurismático, 1234, 1234f
 - sarcoma de Ewing, 1232-1233, 1233f
- Human Genome Project, 136
- Humo(s)
- inhalación pasiva, 410, 411-412
 - y vapores químicos, enfermedades pulmonares, 697t
- Humor
- acuoso, 1353, 1354f
 - vítreo
 - anatomía, 1357, 1359f
 - desprendimiento posterior, 1357, 1360f, 1361
- Hunner, úlceras, 975
- Hunter, John, 44
- Hunter, síndrome, 151t, 153, 154
- Huntingina, 1322
- Huntington, enfermedad, 168t, 1322-1323, 1322f
- Hurler, síndrome, 151t, 154
- Hürthle, células, 1112, 1112f
- adenoma, 1119, 1119f
 - variante, carcinoma folicular tiroideo, 1123
- Hutchinson, dientes, 377
- Hymenolepis nana*, 806
- I**
- IAP (inhibidores de las proteínas de apoptosis), 296
- ICC. Véase Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC).
- ICFEN (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal), 536
- ICA, enfermedad. Véase Injerto contra anfitrión (ICA), enfermedad.
- Ictericia, 38, 839-842
- anemia hemolítica, 642
 - causas, 839, 840-841, 841t
 - definición, 839
 - fisiológica del recién nacido, 841
 - fiopatología, 840-842
 - hidropesía fetal, 461
 - insuficiencia hepática, 836
 - neonatal, 841
 - obstructiva, carcinoma pancreático, 903
- Ictiosis, 1186, 1186f
- IDCS (inmunodeficiencia combinada severa), 234-235
- IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), metabolismo, 147, 147f
- IFM (insomnio familiar mortal), 1308, 1309
- IFN (interferones), lupus eritematoso sistémico, 216
- IFN- γ (interferón- γ), inflamación, 61t
- Ig. Véase Inmunoglobulina(s) (Ig).
- IgA, deficiencia aislada, 233
- IGF-1 (factor de crecimiento similar a insulina tipo 1), obesidad, 442f, 443
- IGF-2 (factor de crecimiento similar a insulina tipo 2), síndrome de Beckwith-Wiedemann, 480
- IGFBP-1 (proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina tipo 1), obesidad, 442f, 443
- IGFBP-2 (proteína de unión al factor de crecimiento similar a insulina tipo 2), obesidad, 442f, 443
- IL. Véase Interleucina(s) (IL), respuesta inmunitaria.
- IL13*, gen, asma, 691
- Ileítis retrógrada, 811
- colitis ulcerosa, 811
- Íleo meconial, fibrosis quística, 469
- IM. Véase Infarto(s) de miocardio (IM).
- Imagen(es)
- en «capas de cebolla», hipertensión maligna, 950f, 951
 - en «vidrio esmerilado», síndrome de dificultad respiratoria neonatal, 456
- Impétigo, 1201-1202
- ampolloso, 1201
 - contagioso, 1201
- Imprimación
- genómica, 171-173, 172f
 - pérdida, 306, 480
 - materna, 171
 - paterna, 171, 1059
- Incidentaloma suprarrenal, 1159
- Inclusiones
- basófilas intranucleares, infección por citomegalovirus, 354, 354f
 - citomegálicas, enfermedad, 354
 - cristalinas, 1273, 1273f
- Incompatibilidad de grupos sanguíneos, hidropesía fetal, 460-461, 460f
- Índice de masa corporal (IMC)
- cáncer, 443
 - malnutrición, 428
 - obesidad, 438
- Induración, 520-522
- parda, 680
- Inestabilidad del genoma, carcinogénica, 302-303

Infarto(s), 15, 16f, 126, 127-129
 blancos, 128, 128f
 causas, 128
 cerebral, 1291-1295, 1292f-1294f
 hemorrágico (rojo), 1293, 1294, 1294f
 isquemia cerebral global, 1291-1292, 1292f
 no hemorrágico (pálido, blando, anémico), 1293-1294, 1294f
 obstrucción de la vascularización local, 1292-1294, 1293f, 1294f
 definición, 127-128
 esplénico, 634, 634f
 anemia drepanocítica, 647, 647f
 factores predisponentes, 129
 hepático, 851, 871f
 intestinal, 792-793, 792f
 lagunares, 1295, 1295f
 de miocardio (IM), 547-558
 ampliación, 556f, 557
 anticonceptivos orales, 415
 arritmias, 557
 características
 clínicas, 553-556, 555f
 microscópicas, 552, 552f
 completado, 549, 549f, 554f
 consecuencias y complicaciones, 556-558, 556f, 558f
 curación, 553
 diabetes mellitus, 1139-1140
 evolución temporal, 550, 550t
 extensión, 553, 557
 incidencia y factores de riesgo, 547
 morfología, 550-553, 550t, 551f, 552f
 patogenia, 547-550, 548f, 548t, 549f
 regiones, 549-550, 549f, 550-551, 551f
 reperusión, 553, 554f, 555f
 reversible, comparación con irreversible, 547-548, 548f, 550t, 554f
 shock cardiogénico, 557
 silente, 555
 subendocárdico, 550, 551f
 tinción con cloruro de trifeniltetrazolio, 551, 552f
 transmural, 547, 550, 551f
 tratamiento, 556
 trombosis, 122
 ventricular derecho, 557
 morfología, 128-129, 128f, 129f
 mural, intestino, 792, 793
 pulmonar, 30-31, 706f
 séptico, 707
 renal, 955
 rojos, 128, 128f
 séptico, 128
 endocarditis infecciosa, 567
 pulmonar, 707
 subendocárdico, 550, 551f
 en territorio límite, 1291
 transmural
 intestinal, 792, 793
 miocárdico, 547, 550, 551f

Infección(es)
 agranulocitosis, 593
 asma, 689-691
 aterosclerosis, 500-501
 autoinmunidad, 212, 213f
 bacterianas, 357-382, 358t
 Actinomycetaceae, 358t
 anaerobios, 378-380, 380f
 clamidias, 380

Infección(es) (cont.)
 clostridios, 358t, 378-380, 380f
 cocos piógenos, 357-360, 358t
 entéricas, 358t
 gramnegativas, 358t, 363-366, 364f, 365f
 grampositivas, 357-363, 359f-363f
 infantiles contagiosas, 358t
 intracelulares obligadas, 380-382, 381f, 382f
 micobacterianas, 358t, 366-374, 368f, 369f-374f
 ricketsias, 380-382, 381f, 382f
 treponémicas humana (espiroquetas), 358t, 374-378, 374f-376f, 378f
 zoonóticas, 358t
 cavidad oral, 742-743
 cocos piógenos, 357-360, 358t
 congénita, citomegalovirus, 354
 curación de las heridas, 106
 defensas del anfitrión, 342
 efectos perjudiciales, 345
 diabetes, 1146
 Echinococcus, hígado, 854, 855f
 entéricas, 358t
 espectro de respuestas inflamatorias, 347-348, 347f-349f
 fetal, 455
 fúngicas, 382-386, 383f-386f
 superficiales, 1202, 1202f
 glomerulonefritis, 918t, 920
 hematológicas perinatales, 459, 459f
 inflamación
 aguda, 45
 crónica, 60
 inmunodeficiencias, 231t
 intraamniótica, 454
 intrauterinas, 454
 prematuridad, 454
 leucocitosis, 594
 malnutrición, 427
 muerte celular, 25-26
 nosocomiales, 342
 oportunistas, sida, 245t, 246
 parasitarias, 386-396
 metazoarias, 391-396, 392f-396f
 protozoarias, 386-391, 386t, 387f-390f
 perinatales, 458-459, 459f
 ascendentes, 458
 citomegalovirus, 354
 peritoneales, 828
 personas con inmunodepresión, 347
 pulmonares, 710-720
 absceso pulmonar, 711t, 713, 716-717, 717f
 neumonía
 aspiración, 711t, 716
 atípica, 711t, 714-716
 bacteriana, 711-714, 712f, 713f
 bronconeumonía, 712, 713, 713f
 clasificación, 711, 711t
 complicaciones, 713-714
 crónica, 711t, 717-720, 718f, 719f
 extrahospitalaria, 711-716, 711t, 713f, 714f
 Haemophilus influenzae, 711-712
 hospitalaria, 711t, 716
 Klebsiella pneumoniae, 712
 Legionella pneumophila, 712
 lobular, 712-713, 713f
 micoplasma, 714-715
 Moraxella catarrhalis, 712
 necrosante, 711t, 716-1090, 717f
 personas con inmunodepresión, 711t, 720, 720t

Infección(es) (cont.)
 Pseudomonas aeruginosa, 712
 Staphylococcus aureus, 712
 Streptococcus pneumoniae, 711
 vímica, 714-716
 tras trasplante pulmonar, 720
 quemaduras, 421
 resistencia del anfitrión
 vitamina A, 432
 vitamina D, 436, 437f
 sistema
 genital femenino, 1008-1010, 1009f, 1010f
 nervioso central, 1299-1308
 absceso
 cerebral, 1300, 1300f
 extradural, 1301
 empiema subdural, 1300-1301
 meningitis aguda, 1299-1300, 1299f
 meningoencefalitis
 bacteriana crónica, 1301-1302
 fúngica, 1306, 1307f
 vímica, 1302-1306, 1303f-1306f
 protozoaria, 1306-1308, 1307f, 1308f
 supurativa focal agudo, 1300-1301, 1300f
 tracto urinario, 907, 939-941, 940f
 transcervicales, perinatales, 458
 de transmisión sexual (ITS), 341-342, 341t
 transplacentarias, 459, 459f
 trastornos
 hemorrágicos, 666-667
 de la piel, 1199-1202
 fúngicas superficiales, 1202, 1202f
 impétigo, 1201-1202
 molusco contagioso, 1201, 1201f
 verrugas, 1200-1201, 1200f
 uso de heroína, 418-419
 vímica, 348-357, 349t
 aguda (transitoria), 348-351, 350f
 arbovirus y fiebres hemorrágicas, 349t, 351
 citomegalovirus, 354-355, 354f
 crónica
 latente (virus del herpes), 351-355, 352f-354f
 productiva, 355
 digestiva, 349t
 latente, 333
 crónica, 351-355, 352f-354f
 parotiditis, 350
 poliovirus, 350-351
 respiratoria, 349t
 sarampión, 349-350, 350f
 sida, 245t, 246
 sistema nervioso central, 349t
 sistémica
 erupciones cutáneas, 349t
 trastornos hematopoyéticos, 349t
 transformación, 355-357, 356f
 verrugas, 349t
 virus
 de Epstein-Barr, 355-357, 356f
 de la hepatitis B, 355
 herpes simple, 352-353, 352f
 de Nilo Occidental, 351
 varicela-zóster, 353, 353f
 yatrógenas (nosocomiales), 342

Infertilidad, fibrosis quística, 469, 470

Infiltración
 fibrinosa, 67-68, 68f
 granulomatosa, 73-74, 73t, 74f, 207, 207f, 347-348
 inmunitaria, 72, 205-208, 206f

Infiltración (*cont.*)

local, neoplasias, 268-269, 268f, 271t
perineural, cáncer prostático, 998, 999f
purulenta, 68, 69f, 347, 347f
serosa, 66-67, 68f

Inflamación, 43-75

aguda, 45-56
 características generales, 44
 componentes, 45, 45f
 cuerpos extraños, 45
 definición, 45
 estímulos, 45
 finalización, 44, 56
 infecciones, 45
 leucocitos, 48-56
 defectos funcionales, 55-56, 56t
 eliminación de los agentes causales, 52-54, 53f
 lesión
 tisular, 54-55, 55t
 vascular, 47f
 liberación de productos, 54-55
 otras respuestas funcionales
 de activación, 54, 54f
 reclutamiento hacia las zonas de infección y
 lesión, 48-51, 48f-51f, 49t
 reconocimiento de los microorganismos y
 tejidos muertos, 51-52, 52f
necrosis tisular, 45
reacciones
 inmunitarias, 45
 de los vasos sanguíneos, 46-48, 46f, 47f
resultados, 66, 67f
resumen de la secuencia
 de acontecimientos, 68-70
anemia de las enfermedades crónicas, 663
aspectos históricos destacados, 44-45
aterosclerosis, 498, 498f, 500
características generales, 44
cervical uterina, 1017
crónica, 70-74
 cáncer, 276, 277t
 características
 generales, 44
 morfológicas, 70, 70f
 causas, 70
 definición, 70
 granulomatosa, 73-74, 73t, 74f
 macrófagos, 70-71, 71f, 72f
 otras células, 71-72, 73f
 progresión, 66, 67f
 retracción cicatrizal, 348, 349f
defectuosa o excesiva, consecuencias, 44, 75
definición, 44
edema, 112t
efectos
 beneficiosos, 44
 sistémicos, 74-75
endometrio y miometrio, 1027-1028
fibrinosa, 67-68, 68f
granulomatosa, 73-74, 73t, 74f, 207, 207f, 347-348
hipersensibilidad mediada por
 anticuerpos, 202f, 203
inmunidad
 innata, 184
 mediada por células, 194f
inmunitaria, 71-72, 205-208, 206f
lesión por isquemia-reperusión, 24
mediadores, 56-66, 57t
celulares, 57-63, 57t

Inflamación (*cont.*)

aminas vasoactivas (histamina y serotonina),
 57-58, 57t
citocinas y quimiocinas, 57t, 61-63, 61t, 62f
constituyentes lisosómicos
 leucocitarios, 57t, 63
factor activador de plaquetas, 57t, 60
metabolitos del ácido araquidónico
 (prostaglandinas, leucotrienos y lipoxinas),
 57t, 58-60, 58f, 59t
neuropéptidos, 57t, 64
óxido nítrico, 57t, 60-61, 61f
productos reactivos del oxígeno, 57t, 60
derivados de las proteínas plasmáticas, 63-66
sistemas
 de la coagulación y
 cininas, 57t, 64-66, 65f, 66t
 del complemento, 57t, 63-64, 64f
mononucleares, 347, 347f
patrones morfológicos, 66-68, 67f-69f
peniana, 982
prostática, 993-994
reparación del tejido lesionado, 44
resistencia a la insulina, 1137
serosa, 66-67, 68f
signos cardinales, 44, 69
supurativa, 68, 69f, 347, 347f
 o purulenta, 68, 69f, 347, 347f
testicular y epididimaria, 986-987, 986f
trompas de Falopio, 1038
úlceras, 68, 69f
ureteral, 972, 973f
uretral, 981
vesical, 974-975, 975f, 976f
Inflamosoma, 61
Influencias maternales, restricción del crecimiento
 fetal, 455-456
Ingestión, fagocitosis, 53, 53f
Inhibición por contacto, matriz extracelular, 96
Inhibidor C1, deficiencia, 235
Inhibidores
 de enzima(s), defectos, 143t
 de las proteínas de apoptosis (IAP), 296
Inhibina, tumor de células de granulosa ovárico, 1050
Iniciación, carcinogénica química, 309, 310, 310t, 311
Injerto
 contra anfitrión (ICA), enfermedad, 230
 esofágica, 769
 hepática, 874
 intestinal, 814
 arteriopatía, cardíaco, 585, 585f
 hiperagudo, rechazo, 227, 228, 228f
 contra leucemia, efecto, 230
INK4a, gen supresor tumoral, 287t, 294
osteosarcoma, 1225
Inmunidad
 adaptativa, 185
 citocinas, 193
 sistema de presentación de péptidos, 190-192,
 191f, 192f
 adquirida, 185
 celular, 185, 194f, 195, 195f
 específica, 185
 humoral, 185, 196, 196f
 innata, 75, 184-185
 citocinas, 193
 mediada por células (celular), 185, 194f, 195, 195f
 glomerulonefritis, 915
 nativa, 75, 184-185

Inmunidad (*cont.*)

natural, 75, 184-185
Inmunocomplejos
 depósito, 204f, 205
 glomerulonefritis rápidamente
 progresiva, 920, 920t
 lupus eritematoso sistémico, 218, 218f, 219f
enfermedad
 local, 204t, 205
 sistémica, 204-205, 204f
formación, 204-205, 204f
hipersensibilidad, 197t, 198, 204-205, 204f,
 204t, 205f
lesión
 glomerular, 911t, 912-914, 913f, 914f
 tisular, 204f, 205
vasculitis, 205, 205f, 510-511
Inmunodeficiencia
 combinada severa (IDCS), 234-235
 linfoma de linfocitos B grandes, 607
 trombocitopenia y eczema, 235
 variable común, 233
Inmunodepresión
 evasión inmunitaria, 319
 mediadores, shock séptico, 131
 pacientes
 citomegalovirus, 354-355
 neumonía, 711t, 720, 720t
 personas, infecciones, 347
 sarcoma de Kaposi, 523-525
 tratamiento, trasplante, 229-230
Inmunoección del cáncer, 316
Inmunoglobulina(s) (Ig), 185, 187, 187f
 monoclonales
 depósito, lesiones glomerulares, 935
 neoplasias de células plasmáticas, 609
Inmunoglobulina A (IgA)
 deficiencia
 aislada, 233
 enfermedad celiaca, 796
 inmunidad humoral, 196
 nefropatía, 918t, 929-931, 931f
Inmunoglobulina E (IgE)
 hipersensibilidad inmediata, 199, 199f
 inmunidad humoral, 196
 no relacionada con urticaria, 1187
 relacionada con urticaria, 1187
Inmunoglobulina G (IgG), 187
 inmunidad humoral, 196
Inmunoglobulina M (IgM), 187
Inmunoglobulina α (Ig α), 187
Inmunoglobulina β (Ig β), 187
Inmunohistoquímica, 323-324, 324f
Inmunoprecipitación
 de la cromatina (ChIP), 181, 326
iNOS (óxido nítrico sintetasa inducible), 60
Insecticidas, enfermedades
 pulmonares, 697t
Inserciones, 138, 139, 139f
Insomnio familiar mortal (IFM), 1308, 1309
Insuficiencia
 aorta, 561t
 cardíaca, 533-537
 células, 114, 535, 680
 congestiva (ICC), 533-537
 corazón
 derecho, 536-537
 izquierdo, 535-536
 edema, 112, 113

Insuficiencia (*cont.*)

- epidemiología, 533
 - patogenia, 533
 - progresión de la hipertrofia cardíaca, 533-535, 534f, 535f
 - tratamiento, 537
 - derecha, 536-537
 - esplenomegalia congestiva, 536
 - hepatomegalia congestiva, 536
 - epidemiología, 533
 - con fracción de eyección normal (ICFEN), 536
 - izquierda, 535-536
 - hiperazoemia prerrenal, 536
 - patogenia, 533
 - progresión de la hipertrofia cardíaca, 533-535, 534f, 535f
 - tratamiento, 537
 - corteza, glándulas suprarrenales, 1154-1157
 - causas, 1154, 1154t
 - primaria
 - aguda, 1154-1155
 - crónica (enfermedad de Addison), 1155-1157, 1156f
 - secundaria, 1157
 - síndrome de Waterhouse-Friderichsen, 1155, 1155f, 1156f
 - corticoadrenal primaria
 - aguda, glándulas suprarrenales, trastornos, 1154-1155
 - crónica (enfermedad de Addison), glándulas suprarrenales, trastornos, 1155-1157, 1156f
 - hepática, 835-836
 - aguda, 835-836
 - crónica, 836
 - fulminante, 835, 853, 854f
 - isquémica, válvula mitral, 561
 - pancreática, fibrosis quística, 470
 - renal, 907
 - aguda, 907
 - crónica, 907, 908t
 - anemia, 666-667
 - hipercalcemia, 38
 - hiperparatiroidismo, 1129
 - posparto, 953
 - uteroplacentaria, 455
- Insuflación excesiva
- compensatoria, 687
 - lobular congénita, 687
 - obstruccion, 687
- Insulina
- acción(es)
 - insulina, defectos genéticos, 1138
 - metabólicas, 1133-1134, 1133f
 - diabetes resistente, hipersensibilidad mediada por anticuerpos, 203t
 - equilibrio energético, 439, 440f
 - gen, 1133
 - diabetes
 - mellitus tipo 1, 1135
 - monogénica, 1138
 - homeostasis de la glucosa, 1132-1133
 - receptor, 1134, 1134f
 - mutaciones, 1138
 - regulación de la liberación, 113f, 1133
 - resistencia, 1136-1137, 1136f
 - definición, 1136
 - obesidad, 442, 442f, 443, 1136-1137, 1136f
 - shock séptico, 131
 - síntesis y secreción, 1130, 1131f, 1133, 1133f

Insulina (*cont.*)

- sustrato receptor, proteínas (IRS), 1134, 1134f
- vía de señal, 1134, 1134f
- Insulinoma, 1146-1147, 1147f
- Insulinitis, diabetes mellitus, 1139, 1141f
- INT2, gen, 281t
- Integrinas
 - angiogenia, 101
 - inflamación, 49-50, 49t
 - matriz extracelular, 95f, 96, 97f
- Interfaz
 - dermatitis, 1189, 1192, 1192f
 - hepatitis, 852, 853
- Interferón(es) (IFN), lupus eritematoso sistémico, 216
- Interferón γ (IFN- γ), inflamación, 61t
- Interleucina(s) (IL), respuesta inmunitaria, 193
- Interleucina-1 (IL-1)
 - inflamación, 57t, 61-62, 61t, 62t
 - síndrome de dificultad respiratoria
 - aguda, 681, 682f
- Interleucina-2 (IL-2), tolerancia inmunológica, 211
- Interleucina-4 (IL-4), gen receptor, asma, 691
- Interleucina-6 (IL-6)
 - anemia de las enfermedades crónicas, 663
 - inflamación, 61t, 63
 - mielomatosis, 609
- Interleucina-8 (IL-8), 62
 - síndrome de dificultad respiratoria
 - aguda, 681, 682f
- Interleucina-12 (IL-12), inflamación, 61t
- Interleucina-17 (IL-17), inflamación, 61t, 63
- Internodos, 1258
- Interrupciones, 448, 449f
- Interruptor angiogénico, 297-298
- Intersticio pulmonar, 678, 678f
- Intertrigo, 383
- Intervelositis necrosante aguda, 1055f
- Intestinalización, deficiencia de vitamina B₁₂, 658
- Intestino, 790-828
 - adenomas, 819-820, 820f, 821f
 - adherencias, 790-791, 791f
 - angiodisplasia, 793
 - apendicitis aguda, 826-827
 - cáncer colorrectal
 - adenocarcinoma, 822-825
 - características clínicas, 825
 - clasificación, 825, 826t, 827t
 - epidemiología, 822-823
 - metastático, 825, 826f
 - morfología, 264f, 824-825, 825f
 - patogenia, 823-824, 823f, 824f
 - quimioprevención, 823
 - carcinoma intramucoso, 820, 821f
 - dieta, 443, 822-823
 - hereditario no asociado a poliposis, 274, 275, 302, 821-822, 822t
 - metastático, 269f
 - patrón molecular de la evolución, 309, 309f
 - poliposis adenomatosa familiar, 820-821
 - quimioprevención, 823
 - colitis
 - colágena, 814, 814f
 - derivación, 813-814, 814f
 - displasia, 813, 814f
 - indeterminada, 812-813
 - linfocitaria, 814, 814f
 - microscópica, 814, 814f
 - ulcerosa, 808f, 808t, 811-813, 812f, 813f

Intestino (*cont.*)

- delgado. Véase también Intestino.
- adenocarcinoma, enfermedad celíaca, 796
- enfermedad isquémica intestinal, 791-793, 792f
- obstrucción, 790-791, 791f
- diverticulitis sigmoide, 814-815, 815f
- encarcelación, 790, 791f
- enfermedad
 - injerto contra anfitrión, 814
 - intestinal inflamatoria, 807-813
 - colitis ulcerosa, 808f, 808t, 811-813, 812f, 813f
 - displasia asociada a colitis, 813, 814f
 - enfermedad de Crohn, 808f, 808t, 810-811, 810f, 811f
 - epidemiología, 807-808
 - malabsorción y diarrea, 794t
 - patogenia, 808-810, 809f
 - isquémica, 791-793, 792f
 - enterocolitis infecciosa, 797-807, 798t
 - Campylobacter*, 798t, 799-800, 800f
 - cólera, 797-799, 798t, 799f
 - enfermedad de Whipple, 798t, 803-804, 804f
 - Escherichia coli*, 798t, 800f, 802
 - fiebre tifoidea, 798t, 801-802
 - género *Yersinia*, 798t, 800f, 802
 - infección micobacteriana, 794t, 798t, 804, 804f
 - parasitaria, 805-807, 805f
 - salmonelosis, 798t, 801
 - seudomembranosa, 798t, 803, 803f
 - shigelosis, 798t, 800-801
 - vírca, 805f, 708-709
 - estrangulación, 790
 - grueso. Véanse Colon; intestino.
 - hemorroides, 826
 - hormonas, equilibrio energético, 441-442
 - infarto, 792
 - invaginación, 791, 791f
 - malabsorción y diarrea, 793-797
 - abetalipoproteinemia, 797
 - deficiencia de lactasa (disacaridasa), 794t, 797
 - enfermedad celíaca, 794t, 795-796, 795f, 796f
 - enteropatía autoinmunitaria, 794t, 796-797
 - esprúe tropical, 794t, 796
 - fibrosis quística, 794, 794t
 - mecanismos, 793-794, 794t
 - obstrucción, 790-791
 - adherencias, 790-791, 791f
 - hernias, 790, 791f
 - invaginación intestinal, 791, 791f
 - vólvulo, 791, 791f
 - pólipos, 815-820, 816t
 - esclerosis tuberosa, 816t
 - hamartomatosa, 816-818, 816t, 817f, 818f
 - hiperplásica, 818-819, 819f
 - inflamatoria, 815-816, 816f
 - juvenil, 816-817, 816t, 817f
 - neoplásica, 819-820, 820f, 821f
 - poliposis adenomatosa familiar, 816t, 820-821, 822f, 822t
 - síndrome
 - de Cowden y síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley, 816t, 818
 - de Cronkhite-Canada, 816t, 818
 - de Peutz-Jeghers, 816t, 817-818, 818f
 - primitivo anterior, quiste, 679
 - síndrome(s)
 - familiares, 820-822
 - del intestino irritable, 807
 - tumores

- Intestino (*cont.*)
 apendiculares, 828
 del conducto anal, 825-826, 827f
- Invaginación, quistes, 1175
- Invasión, carcinogénica, 278, 298-300, 299f
- Invasividad, neoplasia, 268-269, 268f, 271t
- Inversina, 960
- Inversión, 160-161, 160f
 paracéntrica, 160-161, 160f
 pericéntrica, 160f, 161
- Involucro, 1222, 1222f
- Iones
 canales, miopatías, 1270
 transporte, alteraciones, 143t
- IPEX (desregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía ligada al cromosoma X), 211, 796-797
- IPF1, diabetes, 1137
- iPS (células progenitoras pluripotenciales inducidas), 82, 84, 84f
- IRGM, enfermedad de Crohn, 809
- Iris, 1346f, 1354f
 abombado, 1354f, 1355
- IRS (sustrato receptor de insulina), proteínas, 1134, 1134f
- Islas de patogenicidad, 343
- Isocromosoma, 160f, 161
- Isquemia, 11
 cerebral, 1291-1294
 focal, 1291, 1292-1294, 1293f, 1294f
 global, 1291-1292, 1292f
- Isquemia-reperusión, lesión, 24
- Itai-itai (intoxicación por cadmio), 408
- ITS (infecciones de transmisión sexual), 341-342, 341t
- J**
- JAGGED1, cardiopatía congénita, 539, 539t
- JAK (cinasa Janus), proteínas, 90, 91f
- JAK2
 mielofibrosis primaria, 630
 policitemia vera, 628, 629
 trastornos mieloproliferativos, 284
 trombocitosis esencial, 629
- Jansen, condrodisplasia metafisaria, 1211t
- Janus, cinasa (JAK), proteínas, 90, 91f
- «Joroba de búfalo», síndrome de Cushing, 1150
- JUN, 90
- K**
- Kala-azar, 389
- Kaposi
 erupción variceliforme, 352
 sarcoma (SK), 523-525
 africano, endémico, 523-525
 características clínicas, 525
 crónico (clásico europeo), 523, 524
 linfadenopático, 523, 524
 morfología, 524, 524f
 párpado, 1349
 patogenia, 523-524
 sida, 246-248, 247f, 523-524
 trasplante, 523, 524
 virus herpes (VHSK), 248, 523-524, 597
- Kartagener, síndrome, 692
 sinusitis, 750
- Kawasaki, enfermedad, 515
- Kayser-Fleischer, anillos, 864
- KCNJ11, gen, 1138
- Kearn-Sayre, síndrome, 1328
- Kennedy
 enfermedad, 168t
 síndrome, 1325
- Keratano sulfato, matriz extracelular, 97, 98f
- Kernicterus* (ictericia nuclear)
 eritroblastosis fetal, 840
 hidropesía fetal, 461-462, 462f
- Kernohan, escotadura, 1283
- KGF (factor de crecimiento de queratinocitos), regeneración tisular y curación de las heridas, 87t, 88
- Kimmelstiel-Wilson, enfermedad, 1142, 1142f
- KIT, gen, 281t
- Klatskin, tumor, 880
- Klebsiella granulomatis*, 341t, 366
- Klebsiella pneumoniae*
 morfología, 334f
 neumonía, 712
- Klinefelter, síndrome, 165
- Koebner, fenómeno, 1191
- Kohn, poros, 679
 insuflación excesiva obstructiva, 687
- Koplik, manchas, 350
- Korsakoff, síndrome, 1328
- Krabbe, enfermedad, 151t, 1326, 1326f
- KRAS, gen, 281t, 282
 carcinoma
 colorrectal, 308, 309f, 823, 823f
 endometrial, 1032, 1032f
 ovárico, 1042, 1044
 pancreático, 900, 901f
 pulmonar, 724-725
- Krukenberg, tumor, 1052
- Kuf, enfermedad, 1326
- Kupffer, células, 834
 hepatitis vírica, 852
- Kuru, 1308
 placas, 1309, 1310f
- Kwashiorkor, 428-429, 429f
- L**
- Labio leporino, 449f
- Laceraciones, 420, 420f
 cerebrales, 1287
 neuropatías, 1266
- Lactancia
 adenomas, 1071
 materna, cáncer mamario, 1077
- Lactante(s), 447-481
 anomalías congénitas, 448-453
 causas, 450-452, 450t, 451t
 patogenia, 452-453, 453f
 tipos, 448-450, 449f, 450f
 causas de muerte, 448, 448t
 errores congénitos del metabolismo, 462-465, 463t
 fenilcetonuria, 463-464, 463f
 fibrosis quística, 465-471
 aspectos genéticos, 465-468, 466f, 467f
 características clínicas, 468f, 469-471, 470t
 modificadores ambientales, 468
 morfología, 468-469, 469f
 galactosemia, 464-465, 464f, 465f
 hidropesía fetal, 459-462
 características clínicas, 462
 definición, 459-460
 inmunitaria, 460-461, 460f
 morfología, 461-462, 462f
 no inmunitaria, 460, 461, 461t
- Lactante(s) (*cont.*)
 infecciones perinatales, 458-459, 459f
 muerte súbita, 471-473, 471t
 prematuros, 453-458
 causas, 454-456, 455f
 enterocolitis necrosante, 458, 459f
 síndrome de dificultad respiratoria neonatal, 456-458, 457f
 síndrome
 de dificultad respiratoria, lactantes prematuros, 456-458, 457f
 de la muerte súbita del lactante, 471-473, 471t
 tasas de mortalidad, 447-448
 tumores y lesiones pseudotumorales, 473-481
 benignos, 473-474, 474f
 malignos, 474-481
 incidencia y tipos, 475, 475t
 neuroblásticos, 475-479, 476f, 477f, 477t, 479f
 tumor de Wilms, 479-481, 481f
- Lactasa, deficiencia, 794t, 797
- Lactoferrina, fagocitosis, 54
- Laennec, cirrosis, 858
- Lafora, cuerpos, 1282
- Lagunas, enfermedad cerebrovascular hipertensiva, 1295
- Lambert, canales, insuflación excesiva obstructiva, 687
- Lambert-Eaton, síndrome miasténico, 1276
 carcinoma pulmonar, 729
 síndrome paraneoplásico, 1340
- Lambl, excrescencias, 532, 584
- Lámina elástica
 externa, vasos sanguíneos, 488
 interna, vasos sanguíneos, 488, 488f
- Laminina, matriz extracelular, 95f, 96, 97f
- Langerhans
 célula(s), 1166, 1166f
 sistema inmunitario, 187-188, 187f, 194f, 1167f
 histiocitosis, 596, 631-632, 632f
 islotes, 1130, 1131f
 células
 hiperplasia, 1146
 tumores, 1146-1147
- Laringe
 carcinoma, 753, 753f
 tabaquismo, 411, 412f, 412t
 nódulos, 752
 papilomas escamosos, 752, 752f
 papilomatosis, 752
 quimiorreceptores, síndrome de la muerte súbita del lactante, 472
 trastornos, 752-753, 752f, 753f
- Laringitis, 752
- Laringotraqueobronquitis, 715-716
- Láser, microdissección con captura, 325-326
- Latencia, metástasis, 301
- LDL. Véase Lipoproteínas de baja densidad (LDL).
- LDLBG (linfoma difuso de linfocitos B grandes), 601t, 606-607, 607f, 608
- L-DOPA, enfermedad de Parkinson, 1321
- Leber, neuropatía óptica hereditaria, 171, 171f, 1367
- Leche
 calcio, 1071
 materna, 1067
- Lectina, vía, sistema del complemento, 63, 64f
- Legionarios, enfermedad, 712
- Legionella pneumophila*, neumonía, 712
- Leiden, factor V, mutación, trombosis, 122, 123
- Leigh, síndrome, 1328

Leiomioma

- esofágico, 774
- metastásico benigno, 1037
- músculo liso, 1254
- pilar, 1254
- uterino, 264f, 271f, 1026f, 1036-1037, 1037f
- vesical, 981

Leiomiomatosis peritoneal diseminada, 1037

Leiomioma, 271f

- músculo liso, 1254
- uterino, 1037-1038, 1038f

Leishmania, 335, 388-390

Leishmaniasis, 388-390, 389f

- cutánea, 390
- diseminada, 390
- mucocutánea, 390
- visceral, 389-390, 389f

Lemierre, síndrome, 378

Lengua amiloide con formación de lesión ocupante de espacio, 255

- Lentigo, 1168-1169
- definición, 1168

Leña, humo, contaminante del aire en ambientes de interior, 405

Lepra, 373-374

- inflamación granulomatosa, 73t
- lepromatosa (multibacilar, anérgica), 373-374, 374f
- morfología, 373-374, 373f, 374f
- patogenia, 373
- polineuropatía, 1262
- tuberculoide (oligobacilar), 373, 373f

Lepromina, 372

Leptina, equilibrio energético, 439-440, 440f, 441f

LES. Véase Lupus eritematoso sistémico (LES).

Lesch-Nyhan, síndrome

- aspectos genéticos, 144
- ligado al cromosoma X, 1243

Leser-Trélat, signo, 1175

Lesión(es)

aguda

- neurona, 1281
- pulmonar, 680-683
- curso clínico, 682
- morfología, 680
- patogenia, 681-682, 682f

axonal difusa, 1288

celular

- alteraciones morfológicas, 12-17, 12f, 13f-17f, 13t
- irreversible, 13-14, 13f, 13t, 14f
- reversible, 12-14, 14f, 15f
- características generales, 5, 5f, 5t, 11
- causas, 11-12
- correlaciones clínico-patológicas, 23-25
- irreversible

- cambios morfológicos, 13-14, 13f, 13t, 14f
- características generales, 5, 5f, 11
- eventos que determinan, 23

isquemia-reperusión, 24

isquémica, 23-24

e hipóxica, 23-24

mecanismo(s), 17-23, 18f

- acumulación de radicales libres derivados de oxígeno (sobrecarga oxidativa), 18f, 20-22, 20t, 21f

agotamiento del ATP, 17-18, 18f

entrada de calcio y pérdida de la homeostasis del calcio, 18f, 19-20, 19f

daño mitocondrial, 18-19, 18f, 19f

Lesión(es) (cont.)

- defectos en la permeabilidad de la membrana, 18f, 22-23, 22f
- lesión del ADN y las proteínas, 18f, 23
- productos químicos (tóxicos), 24-25
- química, 24-25
- reversible

- alteraciones morfológicas, 12-14, 14f, 15f
- características generales, 5, 5f, 11
- sobrecarga oxidativa, 18f, 20-22, 20t, 21f
- tóxica, 24-25

células epiteliales, glomerulopatía, 915, 915f

cerebral, 1287-1290

- axonal difusa, 1288
- conmoción cerebral, 1287
- contusión, 1287, 1288f
- fractura craneal, 1287
- golpe y contragolpe, 1287
- laceración, 1287
- parénquima, 1287-1288, 1288f
- perinatal, 1286-1287, 1286f
- secuelas, 1290
- vascular, 1288-1290, 1289f, 1290f
- «en diana», aspergilosis, 385

eléctrica, 422-423

endotelio

- aterosclerosis, 500, 502f
- coagulación intravascular diseminada, inflamación, 47, 47f
- microangiopatías trombóticas, 952
- shock séptico, 130-131
- trombosis, 120

esclerosante

- compleja mamaria, 1072, 1073f
- radial mamaria, 1072, 1073f

por golpe, 1287

glomerular

- anticuerpos, 911t, 912-914, 913f, 914f
- poliangeítis microscópica, 935

hepática

- inducida por medicamentos y tóxicos, 856-857, 856t
- patrones, 835

inflamatorias/reactivas pseudotumorales, cavidad

- oral, 741-742
- fibrosas proliferativas, 741-742, 741f
- glositis, 742
- úlceras aftosas, 742, 742f

intraepitelial

- apidermoide de grado alto (HSIL), 1019-1021, 1020f, 1020t, 1021t, 1023f
- escamosa (SIL)
- de bajo grado (LSIL), 1019-1021, 1020f, 1020t, 1021f, 1021t, 1023f
- cervical uterina, 1019-1021, 1020f, 1020t, 1021f, 1021t, 1023f

metaplásicas, vejiga, 975-976

- necrosantes, nariz y vías respiratorias superiores, 750

neoplásicas epidermoides vulvares, 1012-1014, 1013f, 1014f

obstructivas, uréteres, 973-974, 973t

«en ojal», 957-958

oligoinmunitaria, poliangeítis microscópica, 516

penetrante, 420

perforante, 420

pigmentaria periférica, retinopatía drepanocítica, 1362

plexiforme, hipertensión pulmonar, 708-709, 709f

Lesión(es) (cont.)

proliferativas fibrosas, cavidad oral, 741-742, 741f

de pulmón

- aguda (LPA), 680-683
- curso clínico, 682
- morfología, 680
- patogenia, 681-682, 682f
- heroína, 418

química, inflamación, 45

radiológica «en moneda», 730

de riñón aguda (LRA), 935-907

- causas, 936
- curso clínico, 938
- isquémica, 936, 937-938, 937f
- morfología, 937-938, 937f, 938f
- nefrotóxica, 936, 937-938, 937f
- patogenia, 936-937, 936f

salteadas, enfermedad de Crohn, 808f, 810

targetoide, 1189, 1190f

térmica, 421-422

vímica, mecanismo, 342-343, 343f

Letterer-Siwe, enfermedad, 631-632

Leucemia

aguda

- linfoblástica, 600-603, 601t
- aspectos genéticos, 305t, 306
- características clínicas, 603
- definición, 600-602
- epidemiología, 602
- inmunofenotipo, 602
- morfología, 602, 602f
- patogenia molecular, 305t, 306, 602-603
- pronóstico, 603

mieloide, 621-624

- aspectos genéticos, 305t, 306, 624
- características clínicas, 624
- citogenética, 623-624
- clasificación, 622, 622t
- epidemiología, 622
- inmunofenotipo, 623
- morfología, 622-623, 623f
- patogenia, 621-622
- pronóstico, 624

patogenia molecular, 597, 597f

promielocítica, 623, 624f, 624

aleucémica, 623

células

- pilosas, 601t, 614, 614f
- plasmáticas, 610
- progenitoras, 627t

comparación con el linfoma, 598

crónica

- eosinófila, 627t
- linfocítica, 601t, 603-605, 604f
- mieloblástica (mieloide), 626-628
- aspectos genéticos, 283, 283f, 305, 305f, 627t
- características clínicas, 626-628
- morfología, 627, 627f, 628f
- patogenia molecular, 626, 627f

eosinófila crónica, 627t

linfocítica, 598

- crónica (LLC), 601t, 603-605, 604f
- de linfocitos granulares y grandes, 601t, 616
- manifestaciones orales, 744t

mieloblástica crónica, 626-628, 627f, 628f

- aspectos genéticos, 283, 283f, 305, 305t, 627t
- características clínicas, 626-628
- morfología, 627, 627f, 628f
- patogenia molecular, 626-627, 627f

- Leucemia (cont.)**
 mieloide (LMA)
 aguda, 621-624
 aspectos genéticos, 305, 305t, 624
 características clínicas, 624
 citogenética, 623-624
 clasificación, 622, 622t
 epidemiología, 622
 inmunofenotipo, 623
 morfología, 622-623, 623f
 patogenia, 621-622
 pronóstico, 624
 crónica (LMC), 626-628, 627f, 628f
 aspectos genéticos, 283, 283f, 305, 305t, 627t
 características clínicas, 626-628
 morfología, 627, 627f, 628f
 patogenia molecular, 627, 627f
 monocítica, manifestaciones orales, 744t
 promielocítica aguda, 623, 624f, 624
- Leucemia T del adulto, 601t, 616**
- Leucemia/linfoma**
 linfoblástico agudo (LLA), 600-603, 601t
 características clínicas, 603
 definición, 600-602
 epidemiología, 602
 inmunofenotipo, 602
 de linfocitos B (LLA-B), 601t, 602-603, 602f
 morfología, 602, 602f
 patogenia molecular, 305t, 306, 602-603
 pronóstico, 603
 linfoblástico agudo T (LLA-T), 601t, 602-603
 aspectos genéticos, 305t
- Leucemia/linfoma T del adulto, 601t, 616**
 virus de la leucemia T humana tipo 1, 312-313
- Leucocito(s)**
 activación, inflamación, 52, 54, 54f
 adherencia
 deficiencia, 50, 55, 56t
 inflamación, 48-50, 48f, 49f, 49t
 función, defectos, 55-56, 56t
 infiltrado, inflamación, 67f
 inflamación, 48-56
 constituyentes lisosómicos, 63
 defectos funcionales, 55-56, 56t
 eliminación de los agentes causales, 52-54, 53f
 lesión
 tisular, 54-55, 55t
 vascular mediada, 47f
 liberación de productos, 54-55
 marginación, rodamiento y adherencia al endotelio, 48-50, 48f, 49f, 49t
 migración a través del endotelio, 48f, 50
 otras respuestas funcionales de activación, 54, 54f
 quimiotaxis, 48f, 50-51, 50f, 51f
 reclutamiento hacia las zonas de infección y lesión, 48-51, 48f-51f, 49t
 reconocimiento de los microorganismos y los tejidos muertos, 51-52, 52f
 lesión tisular mediada, 54-55, 55t
 moléculas de adhesión, 49, 49f, 49t, 50
 productos, liberación, 54-55
 rango de referencia en el adulto, 592t
 receptores, inflamación, 51-52, 52f
 trastornos, 592-632
 agranulocitosis, 592-593
 leucocitosis, 593-595, 594f, 594t
 leucopenia, 592-593
 linfadenitis, 595-596, 596f
 neoplásicos, 596-632
- Leucocito(s) (cont.)**
 etiología y patogenia, 596-598, 597f
 histiocitosis, 596, 631-632, 632f
 linfoides, 596, 598-620
 clasificación, 598-600, 598t, 600t, 601t
 definiciones, 598
 linfocitos B periférico, 603-614
 linfocitos T y NK periféricos, 614-616, 615f
 linfoma de Hodgkin, 617-620
 origen, 599-600, 599f
 precursores de linfocitos B y T, 600-603, 602f
 mieloides, 596, 621-631
 leucemia mieloide aguda, 621-624, 622t, 623f
 síndromes mielodisplásicos, 621, 624-626, 625f
 trastornos mieloproliferativos, 621, 626-631
 neutropenia, 592-593
 reactivos (inflamatorios), 593-596
- Leucocitosis, 593-595, 594f, 594t**
 por basófilos, 594t
 eosinófila, 594t
 inflamación, 75
- Leucodistrofia, 1325, 1326-1327, 1326f**
 adrenoleucodistrofia, 1156, 1264t, 1327
 desaparición de la sustancia blanca, 1327
 metacromática, 151t, 1326-1327
- Leucoencefalitis, hemorrágica aguda, Weston Hurst, 1312-1313**
- Leucoencefalopatía**
 multifocal progresiva (LMP), 1305-1306, 1306f
 multiquistica, 1286, 1286f
- Leucoeritroblastosis, mielofibrosis primaria, 630**
- Leucomalacia periventricular, 1286**
- Leucopenia, 592-593**
 inflamación, 75
- Leucoplasia**
 cavidad oral, 744-745, 746f
 pilosa, 743
 vulvar, 1011
- Leucotrieno (LT)**
 asma, 689
 hipersensibilidad inmediata, 200
 inflamación, 57t, 58-60, 58f, 59t
- Leucotrieno B4 (LTB4), inflamación, 50**
- Levaduras, 335, 382**
- Lewis, Thomas, 44**
- Lewy**
 cuerpos, 1281
 demencia, 1321
 enfermedad de Parkinson, 1320, 1320f
 neuritis, 1321
- Leydig, células, tumor**
 ovárico, 1051-1052
 testicular, 992
- LH (hormona luteinizante), adenomas de células productoras, 1100t, 1104-1105**
- Lhermitte-Duclos, enfermedad, 1342**
- Libman-Sacks, endocarditis, 124, 220, 220f, 567f, 569**
- Licuefacción, necrosis, 15, 16f, 129**
- Liddle, síndrome, 493**
- Li-Fraumeni, síndrome, 274, 290**
 cáncer mamario, 1078, 1078t
 osteosarcoma, 1225
 tumores del SNC, 1342
- Ligamento**
 arterioso, coartación aórtica, 544
 periodontal, 740, 740f
- Limbo, 1348f**
 células progenitoras (CPL), 86
- Lindano (diclorodifeniltricloroetano), exposición laboral, 409**
- Línea(s)**
 celulares, cáncer, 267-268
 mamaria, restos, 1067
- Linfadenitis, 48, 520, 595-596**
 inespecífica
 aguda, 595
 crónica, 595-596, 596f
 inflamatoria, 48
 reactiva, 48
 tuberculosis, 372
- Linfangiectasia, lactantes y niños, 473**
- Linfangioma, 522-523**
 capilar, 522-523
 cavernoso, 522-523
 lactantes y niños, 473
 simple (capilar), 522-523
- Linfangiosarcoma, 525-526**
- Linfangitis, 48, 520**
- Linfedema, 112t, 113, 519-520**
- Linfoblasto, 602, 602f**
- Linfocito(s). Véase también Linfocitos B; linfocitos T.**
 activación, 193-196, 194f-196f
 atípicos, mononucleosis
 infecciosa, 355, 356, 356f
 células progenitoras, 590, 591f
 citolíticos naturales (NK)
 efecto antitumoral, 318
 lesión glomerular, 915
 linfoma, extraganglionar, 601t, 616
 neoplasias, periféricas, 598t, 601t, 614-616, 615f
 respuesta inmunitaria, 184, 188, 188f
 fragmentados, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de linfocitos pequeños, 604, 604f
 granulares grandes. Véase Linfocitos citolíticos naturales (NK).
 infección linfocítica, 601t, 616
 inflamación crónica, 71-72, 73f
 linfocitos granulares grandes (Véase Linfocitos citolíticos naturales (NK))
 no estimulados, 185
 órganos linfoides, 189, 189f, 190
 piel, 1166, 1167f
 rango de referencia, adultos, 592t
 recirculación, 190, 190f
 reconocimiento de antígenos, 193-195, 194f
 respuesta inmunitaria, 185-187, 185f-187f
- Linfocitos B**
 activación, 197, 196f
 agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, 231, 233
 complejo receptor antigénico, 187, 187f
 linfomas
 difusos de células grandes, 601t, 606-607, 607f, 608
 relacionados con el sida, 248
 virus de Epstein-Barr, 315
 órganos linfoides, 189, 189f, 190
 reconocimiento de antígenos, 193
 respuesta inmunitaria, 185f, 187, 187f
 sida, 242, 242t
 tolerancia inmunológica, 209-211
 tumores
 origen, 599f
 periféricos, 598t, 601t, 603-614
 precursores, 598t, 600-603, 601t, 602f
- Linfocitos NK. Véase Linfocitos citolíticos naturales (NK).**

Linfocitos T

- activación, 186, 186f, 194f, 195, 195f
- anergia, 209-210
- citotóxicos naturales (NK) (linfocitos T-NK), 186
- citotóxicos (LTC)
 - antígeno 4, gen (*CTLA4*), 1111
 - antígenos tumorales reconocidos, 316, 317f
 - apoptosis mediada, 31
 - citotoxicidad mediada por células, 207-208
 - efecto antitumoral, 318
 - evasión inmunitaria, 319
 - rechazo de trasplante, 226, 227f
 - respuesta inmunitaria, 185f, 186
- citotóxicos CD8+
 - citotoxicidad mediada por células, 207-208
 - infección por VIH, 243, 245
 - rechazo de trasplante, 226, 227f
 - respuesta inmunitaria, 185f, 186, 191
- cooperadores (*helper*) (T_H)
 - hipersensibilidad
 - inmediata, 199, 199f
 - retardada, 205, 206f
 - proliferación y diferenciación, 206-207
 - respuesta inmunitaria, 185f, 186, 195, 195f
- efectores, 190, 190f, 194f
 - diferenciados, respuestas, 207, 207f, 208f
- hipersensibilidad, 205-208, 206f-208f, 206t
- inflamación crónica, 71-72, 73f
- inmunodeficiencia, infección por VIH, 240-243, 241f, 242t
- lesión glomerular, 915
- leucemia, adulto, 601t, 616
- linfoma
 - adulto, 601t, 616
 - cutáneo, 1184-1185, 1185f
 - enteropatía, 796
 - extraganglionar, 601t, 616
 - linfocitos periféricos no especificados, 601t, 614-615, 615f
- neoplasias
 - origen, 599f
 - periféricas, 598t, 601t, 614-616, 615f
 - precursores, 598t, 600-603, 601t, 602f
- no estimulados, 190, 190f, 194f
- órganos linfoides, 189, 189f, 190
- proliferación y diferenciación, 194f
- reacciones mediadas, rechazo de trasplante, 226-227, 227f
- receptor (RLT), 186, 186f
- recirculación, 190, 190f
- reconocimiento de antígenos, 186, 186f, 193-195, 194f
- regulados, 210-211, 210f
- respuesta inmunitaria, 185f, 186-187, 186f
- tolerancia inmunológica, 209-211, 210f

Linfocitos T_H (T cooperador)

- hipersensibilidad
 - retardada, 205, 206f
 - inmediata, 199, 199f
- proliferación y diferenciación, 206-207
- respuesta inmunitaria, 185f, 186, 195, 195f

Linfocitos T_H1

- enfermedad intestinal inflamatoria, 809
- esclerosis múltiple, 1310
- hipersensibilidad retardada, 206-207, 206f
- tuberculosis, 368

Linfocitos T_H2

- asma, 689, 690f
- hipersensibilidad inmediata, 199, 199f, 200

Linfocitos T_H17

- artritis reumatoide, 1238
- enfermedad intestinal inflamatoria, 809
- esclerosis múltiple, 1310
- hipersensibilidad retardada, 206-207, 206f

Linfocitosis, 594t

- inflamación, 75
- intraepitelial, enfermedad celiaca, 795, 796f

Linfoepitelioma nasofaríngeo, 751

Linfogranuloma venéreo, 380

Linfoma(s)

- anaplásico de linfocitos grandes, 601t, 615, 615f
- Burkitt, 601t, 608, 608f
 - aspectos genéticos, 283, 305, 305t, 608
 - virus de Epstein-Barr, 314-315, 314f, 608
- célula(s)
 - grandes, linfoma anaplásico, 601t, 615, 615f
 - del manto, 601t, 612-613, 613f
 - aspectos genéticos, 305, 305t, 613
- comparación con la leucemia, 598
- difuso de linfocitos B grandes (DLBGL), 601t, 606-607, 607f, 608
- folicular, 601t, 605-606, 605f, 606f
 - aspectos genéticos, 305, 305t, 606
- gástrico, 786-787, 787f
 - Helicobacter pylori*, 316
- intravascular, 1337
- linfoblástico agudo, 600-603, 601t
 - aspectos genéticos, 305t, 306
 - características clínicas, 603
 - definición, 600-602
 - epidemiología, 602
 - inmunofenotipo, 602
 - morfología, 602, 602f
 - patogenia molecular, 305t, 306, 602-603
 - pronóstico, 603
- linfocítico, linfocitos pequeños, 601t, 603-605, 604f
- de linfocitos
 - del manto, 601t, 612-613, 613f
 - aspectos genéticos, 305, 305t, 613
 - pequeños (LLP), 601t, 603-605, 604f
- linfocitos B
 - difuso de células grandes, 601t, 606-607, 607f, 608
 - relacionados con sida, 248
 - virus de Epstein-Barr, 315
- linfocitos T
 - adulto, 601t, 616
 - cutáneo, 1184-1185, 1185f
 - enteropatía asociada, 796
 - extraganglionares, 601t, 616
 - periféricos no especificado, 601t, 614-615, 615f
- linfoplasmocítico, 612, 612f
- MALToma, 613
 - gástrico, 786-787, 787f
 - Helicobacter pylori*, 316, 786
 - translocaciones cromosómicas, 597
- mamario, 1093
- mediterráneo, 609
- no hodgkiniano (LNH), 598
 - clasificación, 621t
 - comparación con linfoma de Hodgkin, 617, 617t
 - órbita, 1348
- primario del SNC, 1337
- relacionado con sida, 248-248
- retiniano, 1365
- testicular, 993
- de la zona marginal, 601t, 613-614

Linfoma NK/T extraganglionar, 601t, 616

Linfoma T periférico no especificado, 601t, 614-615, 615f

Linfopenia, 592

sida, 242t

Linfopoyesis, 591f

Linitis plástica, 786

Lino, polvo, enfermedades pulmonares, 697t

Lípidos

- acumulación intracelular, 33-35, 34f, 35f
- aterosclerosis, 500
- factor de movilización (LMF), 429
- mediadores, hipersensibilidad inmediata, 200
- peroxidación
 - lesión celular químicas (tóxicas), 25
 - metabolismo del alcohol, 413

Lipiduria, síndrome nefrótico, 922

Lipoblastos, 1250, 1250f

Lipofosfoglicanos, leishmaniasis, 389

Lipofusina

- acumulación intracelular, 36, 37f
- gránulos, 10
- inclusiones neuronales, 1281

Lipoma(s), 262, 1249-1250

cardíaco, 584

cordón espermático, 987

esofágico, pedunculado, 774

mamario, 1092

pedunculados esofágicos, 774

Lipoproteína (α), cardiopatía isquémica, 498

Lipoproteínas

- de alta densidad (HDL), colesterol, aterosclerosis, 497, 500
- alteraciones, aterosclerosis, 500, 502f
- de baja densidad (LDL)
 - colesterol, aterosclerosis, 497, 500
 - metabolismo, 147, 147f
- receptor
 - alteraciones, 143t, 147-149, 147f-149f
 - metabolismo del colesterol, 147-149, 147f, 148f
- de densidad intermedia (IDL), metabolismo, 147, 147f
- de muy baja densidad (VLDL), metabolismo, 147, 147f

Liposarcoma, 1249t, 1250, 1250f

Lipoxigenasa

inflamación, 58f, 59

inhibidores, 60

Lipoxinas, inflamación, 58f, 59

Liquen

escleroso vulvar, 1011, 1011f

plano, 1191-1192, 1192f

manifestaciones orales, 744t

pilar, 1192

simple crónico vulvar, 1011f, 1012

Liquenificación, 1168

Líquido

amniótico, embolia, 127, 128f

sinovial, 1235

Lisch, nódulos, 1342

Lisencefalia, 1284-1285, 1285f

Lisis celular, sistema del complemento, 64, 64f

Lisosomas, 149

constituyentes, de leucocitos, en inflamación, 63

deficiencia de glucosidasa, 157t

enfermedad por almacenamiento, 149-155,

150f, 151t

enfermedad

de Gaucher, 151t, 153-154, 154f

de Niemann-Pick

- Lisosomas (*cont.*)
 tipo C, 153
 tipos A y B, 151t, 152-153, 153f
 de Tay-Sachs, 139f, 150-152, 151t, 152f
 mucopolisacaridosis, 151t, 154-155
 enzimas, 149
 deficiencia, 149-150, 150f
 inflamación, 63
 lesión tisular mediada por leucocitos, 55
 síntesis y transporte intracelulares, 149, 150f
 membranas, lesión, 23
 Lisozima, fagocitosis, 54
Listeria monocytogenes, 361
 Listeriosis, 361
 LKB1, gen, 304
 LKB1/STK11, gen, síndrome de Peutz-Jeghers, 817, 818
 LLA. Véase Leucemia/linfoma linfoblástico agudo (LLA).
 LLA-B (leucemia/linfoma linfoblástico agudo de linfocitos B), 601t, 602-603, 602f
 LLA-T (leucemia/linfoma linfoblástico agudo T), 601t, 602-603
 aspectos genéticos, 305t
 LLC (leucemia linfocítica crónica), 601t, 603-605, 604f
 LLP (linfoma de linfocitos pequeños), 601t, 603-605, 604f
 LMA. Véase Leucemia mieloide aguda (LMA).
 LMC. Véase Leucemia mieloide crónica (LMC).
 LMF (factor de movilización de lípidos), 429
 LMP (leucoencefalopatía multifocal progresiva), 1305-1306, 1306f
 LMP-1, gen, (proteína de membrana latente-1), 314
 L-MYC, oncogén, 281t, 284
 LNH. Véase Linfoma(s) no hodgkiniano (LNH).
 Lobulitis linfocitaria esclerosante, 1070
 Lóbulo
 medio, hipertrofia, próstata, 995
 pulmonar, 678
 Loeffler, endomiocarditis, 577
 Loews-Dietz, síndrome, aneurismas, 507
 Löffler, síndrome, 704
 Longitud repetida, polimorfismos, 176, 177f
 LPA. Véase Lesión(es) de pulmón aguda (LPA).
 LRA. Véase Lesión(es) de riñón aguda (LRA).
 L-selectina, inflamación, 49, 49t
 LT (leucotrienos)
 asma, 689
 hipersensibilidad inmediata, 200
 inflamación, 57t, 58-60, 58f, 59t
 LT_B (leucotrieno B₄), inflamación, 50
 LTC (linfoma T cutáneo), 1184-1185, 1185f
 LTC. Véase Linfocitos T citotóxicos (LTC).
 Lupus
 eritematoso
 cutáneo subagudo, 221
 discoide crónico, 221
 inducido por medicamentos, 215t, 216, 221
 sistémico (LES), 213-221
 autoanticuerpos, 204t, 213-215, 215t
 características clínicas, 204t, 217t, 220-221
 criterios diagnósticos, 213, 214t
 endocarditis, 124, 220, 220f, 567f, 569
 epidemiología, 213
 etiología y patogenia, 215-217, 216f
 morfología, 217-220, 217t, 218f-220f
 nefritis, 214t, 217-219, 218f, 219f, 934
 neumonitis, 696
 vasculitis, 518
 Luteoma, embarazo, 1052
 Lyme
 artritis, 378, 1242
 enfermedad, 334f, 377-378, 378f
 afectación del sistema nervioso, 1302
 miocarditis, 578
 Lynch, síndrome, 274, 275, 302, 821-822, 822t
 Lyon, hipótesis, 164
 M
 MAC (complejo de ataque de membranas), 63, 64, 64f
 MacCallum, placas, 566
 Machado-Joseph, enfermedad, 168t, 1323
 Macroalbuminuria, nefropatía diabética, 1145
 Macrófagos
 activados, 54, 54f, 71, 71f, 72f
 agregados, hepatitis vírica, 851, 851f
 curación de las heridas, 102, 103f, 105f
 efecto antitumoral, 318
 fagocitosis, 53
 fumadores, 704, 704f, 705
 infección por VIH, 242, 242t
 inflamación
 aguda, 56
 crónica, 70-71, 71f-73f, 71-72
 lesión glomerular, 915
 metástasis, 303
 oxidadas, 53, 53f
 defectos, 55
 respuesta inmunitaria, 184, 188, 194f
 tuberculosis, 368
 α₂-macroglobulina, inflamación, 63
 Macrosmia fetal, 452
 Macrovasculopatía diabética, 1139-1140, 1140f, 1141f, 1144-1145
 Máculas, 1168
 «café con leche», 1168, 1342
 rojo cereza, enfermedad de Tay-Sachs, 151-152, 1362, 1364f
 Maduración
 epidérmica, trastornos, 1186
 megaloblastoide, síndrome mielodisplásico, 625
 nevos melanocíticos, 1169, 1170f
 Maffucci, síndrome, 1227, 1228
 MAGE (genes de los antígenos del melanoma), familia, 317
 Magnesio, amonio fosfato, cálculos, 962, 962t
 MAIR (microangiopatía intrarretiniana), 1360, 1363f
 Malabsorción, 793-797
 abetalipoproteinemia, 797
 deficiencia de lactasa (disacaridasa), 794t, 797
 enfermedad
 celiaca, 794t, 795-796, 795f, 796f
 de Crohn, 811
 enteropatía autoinmunitaria, 794t, 796-797
 esprúe tropical, 794t, 796
 fibrosis quística, 794, 794t
 mecanismos, 793-794, 794t
 Malacoplaquia, cistitis, 975, 975f, 976f
 Malaria, 386-388, 387f, 388f
 agentes causales, 386
 cerebral maligna, 388, 388f
 ciclo vital y patogenia, 386-387, 387f
 epidemiología, 386
 granulomas, 388
 morfología, 387-388, 388f
 resistencia del anfitrión, 387
 Malassezia furfur, 1202
 Malformaciones, 448, 449f
 arteriovenosas (MAV), 1298-1299
 Malformaciones (*cont.*)
 cavernosas cerebrales, 1298, 1299
 vasculares cerebrales, 1298-1299
 Malla trabecular, 1346f, 1354f
 Mallory, cuerpos, hepatitis alcohólica, 858, 858f
 Mallory-Weiss, desgarras, 768
 Malnutrición, 427, 428-429, 429f, 430f
 atrofia, 9
 calentamiento global, 402
 consumo de alcohol, 859
 criterios, 428
 epidemiología, 428
 primaria, 427
 proteica, edema, 112
 proteicoenergética (MPE), 427, 428-429, 429f, 430f
 secundaria, 427
 MALT (tejido linfoide asociado a mucosas), 778
 MALT1, gen, 597
 Maltasa ácida, deficiencia, 155, 157t
 MALToma (tumores del tejido linfoide asociado a mucosas), 613
 gástrico, 786-787, 787f
Helicobacter pylori, 316, 786
 translocaciones cromosómicas, 597
 Mama(s), 1065-1094
 anatomía, 1066, 1066f
 cambios
 a lo largo del ciclo vital, 1066-1067, 1067f
 no proliferativos (fibroquísticos), 1071, 1071f, 1074t
 carcinoma, 1073-1091
 aspectos genéticos, 303, 306
 basaloides, 1084-1085, 1086f
 clasificación, 1079-1089
 comedocarcinoma, 1080, 1081f
 consumo de grasas, 444
 contenido en ADN, 1090
 contralateral, 1077
 cribado, 1068-1069, 1068f, 1074-1075
 ductal
in situ, 1080-1082, 1081f, 1082f
 infiltrativo, 1083-1085, 1085f
 epidemiología, 1073-1077, 1075f
 esporádico, 1079
 estadificación, 1089, 1090t
 etiología y patogenia, 1077-1079, 1078t, 1080f
 factores
 pronósticos y predictivos, 1089-1091, 1090t
 de riesgo, 1076-1077
 genes de susceptibilidad, 275, 1077-1078, 1078t
 gradación, 1089-1090
 hereditario, 1077-1078, 1078t
 hombre, 1093-1094
in situ, 1080-1083, 1084t
 ductal, 1080-1082, 1081f, 1082f
 lobulillar, 1082-1083, 1083f
 infiltración de luces linfáticas, 1090
 infiltrativo, 1083-1087, 1084t
 ductal (sin especificación), 1083-1085, 1085f
 lobulillar, 1085-1087
 papilar, 1088
 inflamatorio, 1083, 1089
 lobulillar
in situ, 1082-1083, 1083f
 infiltrativo, 1085-1087
 localmente avanzado, 1089
 luminal A, 1084, 1086f
 luminal B, 1084
 medular, 1087, 1088f

Mama(s) (*cont.*)

metaplásico, 1088-1089
 metastásico, 269f, 270, 301, 1087, 1089
 mucinoso (coloide), 1087, 1088f
 negatividad triple, 1085, 1086f
 oculto, 1083
 papilar
 in situ, 1080, 1082f
 infiltrativo, 1088
 perfilado de la expresión genética, 1084-1085, 1086f, 1090
 positividad
 para *HER2/neu*, 1085, 1086f, 1090
 triple, 1084
 receptores estrogénicos, 1074, 1075, 1076, 1079, 1084, 1090
 sin especificación, 1083-1085, 1085f
 tamaño tumoral, 1089
 tasa de proliferación celular, 1090
 tratamiento
 hormonal sustitutivo, 415
 neoadyuvante, 1090
 tubular, 1087-1088, 1088f
 conductos, ectasia, 1070, 1070f
 enfermedades
 calcificaciones, 1068
 carcinoma (*Véase* Mama[s], carcinoma)
 densidades, 1068
 epiteliales benignas, 1070-1073
 adenomas de la lactancia, 1071
 adenosis, 1071
 esclerosantes, 1072, 1072f
 cambios no proliferativos (fibroquísticos), 1071, 1071f, 1074t
 cambios proliferativos
 con atipia, 1073, 1074f, 1074t
 sin atipia, 1071-1073, 1072f, 1073f, 1074t
 fibrosis, 1071
 hiperplasia
 ductal atípica, 1073, 1074f
 epitelial, 1071, 1072f
 lobulillar atípica, 1073, 1074f
 importancia clínica, 1073, 1074t
 lesión esclerosante compleja, 1072, 1073f
 papilomas, 1072, 1073f
 quistes, 1071, 1071f
 hombre, 1093-1094
 carcinoma, 1093-1094
 ginecomastia, 1093, 1093f
 inflamatorias, 1069-1070
 ectasia de los conductos mamarios, 1070, 1070f
 mastitis
 aguda, 1069
 granulomatosa, 1070
 periductal, 1069, 1069f
 mastopatía linfocitaria, 1070
 necrosis grasa, 1070
 infomas, 1093
 manifestaciones clínicas, 1067-1069, 1068f
 metástasis, 1093
 tumores del estroma, 1091-1093
 benignos, 1092
 fibroadenoma, 1091-1092, 1091f
 malignos, 1092-1093
 tumor filodes, 1092, 1092f
 fibroadenoma, 268f
 lactancia, 1067, 1067f
 masculina, 1093
 enfermedades, 1093-1094

Mama(s) (*cont.*)

carcinoma, 1093-1094
 ginecomastia, 1093, 1093f
 quistes, 1071, 1071f
 supernumeraria, 1067
 trastornos del desarrollo, 1067
 Mamografía, detección, 1068-1069, 1068f
 Manchas
 «de algodón», infartos retinianos, 1359, 1362f
 iridiscentes, retinopatía drepanocítica, 1362
 rosadas, fiebre tifoidea, 802
 «en vino de Oporto», 473
 Manifestaciones
 clínicas, 4
 orales, mononucleosis infecciosa, 744t
 Manosa
 lectina de unión 2 (*MBL2*), gen, fibrosis quística, 468
 receptores, inflamación, 52
 Manosidosis, 151t
 MAP, cinasa, vía, carcinoma papilar tiroideo, 1120
 MAPT, gen, 1318
 Marasmo, 428-429, 429f
 Marcadores
 polimorfos, 175-177, 177f, 178f
 tumores, 326-327, 327t
 Marcapasos sinoauricular (SA), 532
 Marfan, síndrome, 96, 144-145
 aneurismas, 506-507, 507f
 prolapso de la válvula mitral, 145, 563
 Marie-Strümpell, enfermedad, 1241
 Marihuana, abuso, 418t, 419-420
 MART, gen, 1318
 Masa
 mama, 1068, 1068f
 ósea
 aumentada, 1210
 disminuida, 1214-1216, 1214t, 1215f
 máxima, 1209
 sarcoplásmica, distrofia miotónica, 1269
 Mastalgia, 1067
 Mastitis
 aguda, 1069
 granulomatosa, 1070
 lobulillar granulomatosa, 1070
 periductal, 1069, 1069f
 Mastocitos
 hipersensibilidad inmediata, 198-199, 198f, 199f
 inflamación, 56, 71-72
 mediadores, hipersensibilidad inmediata, 199-201, 200f, 201t
 Mastocitosis, 1185-1186, 1186f
 sistémica, 627t
 Mastodinia, 1067
 Mastopatía linfocitaria, 1070
 Masugi, nefritis, 912
 Matriz
 extracelular (MEC)
 angiogenia, 101-102
 componentes, 94-98, 95f, 95t, 97f, 98f
 funciones, 94
 glucoproteína adhesivas, 95f, 96-97, 97f
 invasión, metástasis, 298-300, 299f
 proteínas, angiogenia, 101-102
 regeneración y reparación, 80, 81f, 98
 intersticial, 94, 95f
 metaloproteinasas (MPM)
 curación de las heridas, 105
 metástasis, 299-300

Matriz (*cont.*)

ósea
 alteraciones congénitas y adquiridas, 1210-1219
 proteínas, 1208-1209, 1209t
 MAV (malformaciones arteriovenosas), 1298-1299
 MBG (membrana basal glomerular), 908-910, 909f, 910f
 aumento de grosor, 911
 diabetes mellitus, 1141, 1141f
 MBL2 (lectina de unión a manosa 2), gen, fibrosis quística, 468
 MBP (proteína básica de la mielina), 1265f
 MC1R (receptor de melanocortina 1), gen, melanoma, 1174
 MC4R (receptor de melanocortina 4), equilibrio energético, 440, 441f
 McArdle, síndrome, 155, 157t
 McBurney
 punto, 827
 signo, 827
 McCune-Albright, síndrome, displasia fibrosa, 1231
 MCD. *Véase* Miocardiopatía dilatada (MCD).
 MCH. *Véase* Miocardiopatía hipertrófica (MCH).
 MCKD1, gen, 960
 MCKD2, gen, 960
 MCP-1 (proteína de quimiotaxis de monocitos), 62
 M-CSF (factor estimulador de colonias de macrófagos), homeostasis ósea, 1208, 1208f
 MCVDA (miocardiopatía ventricular derecha arritmógena), 575, 576f
 MDM2, 290-291
 MDMA (3,4-metilenodioximetanfetamina), 419
 MDMX, 290
 MDRI, colitis ulcerosa, 809
 MEC. *Véase* Matriz extracelular (MEC).
 Mecanismos
 efectores antitumorales, 318-319
 inmunitarios
 enfermedades inflamatorias, 45, 70, 208-209, 208t
 lesión glomerular, 911-916, 911t, 913f-916f
 neuropatías, 1261-1262
 de señal, crecimiento celular, 89-92, 90f-92f
 Meckel, divertículo, 765-766, 765f
 Mediadores
 derivados de proteínas plasmáticas, inflamación, 63-66
 sistemas
 de la coagulación y cininas, 57t, 64-66, 65f, 66t
 del complemento, 57t, 63-64, 64f
 inflamatorios, shock séptico, 130
 Mediastino, tumores, 730, 731t
 Mediastinopericarditis, 582
 adherente, 582
 Medicamento(s)
 anomalías congénitas, 452
 antigénicos, anemia inmunohemolítica, 653
 antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
 mecanismo de acción, 58f, 59-60
 nefropatía asociada, 946
 trastornos hemorrágicos, 671
 asma, 689
 cardiotóxicos, 579
 miocardiopatía, 579
 y drogas, abuso, 417-420, 418t, 419f
 alucinógenos, 418t
 anfetaminas, 418t, 419
 cocaína, 417-418
 fenciclidina, 418t
 heroína, 418-419, 418t

- Medicamento(s) (*cont.*)
 marihuana, 418t, 419-420
 opiáceos, 418-419, 418t
 sedantes hipnóticos, 418t
 lesión celular, 11
 lupus eritematoso, 215t, 216, 221
 metabolismo, enzimas, 403
 miopatías, 1275
 reacciones adversas genéticamente determinadas, 144
 toxicidad, agranulocitosis, 593
 y tóxicos
 granulomas hepáticos, 856t
 hepatitis colestásica, 856t
 trombocitopenia, 669-671
 Medicina regenerativa, 82
 Médula
 espinal
 infarto, 1295
 traumatismo, 1290
 glándulas suprarrenales, 1159-1161
 anatomía, 1148, 1159
 feocromocitoma, 1159-1161, 1160f, 1160t, 1161f
 ósea, 590-592
 células
 estromales (CEMO), 85
 progenitoras, 85
 complicaciones hepáticas, 874
 embolia, 126-127, 127f
 supresión, defectos funcionales leucocitarios, 55-56
 trasplante, 230
 trastornos, reacciones medicamentosas adversas, 416t
 Meduloblastoma, 1336-1337, 1336f
 Medusa, cabeza, 520-522, 839
 Megacariocitos
 sin segmentación nuclear, síndrome mielodisplásico, 625
 síndrome mielodisplásico, 625, 625f
 Megacolon
 agangliónico congénito, 766-767, 766f
 tóxico, 812
 Megalencefalia, 1284
 Megalina, 912
 Megalocórnea, 1366
 Meibomio, glándulas, 1348f
 Melanina
 acumulación intracelular, 36
 deficiencia, 143-144
 Melanocitos, 1166, 1166f
 hormona estimulante α (MSH), equilibrio energético, 439
 trastornos, 1168-1175
 lentigo, 1168-1169
 melanoma, 1171-1175
 características clínicas, 1172, 1173f
 factores pronósticos, 1173-1174
 morfología, 1172-1173, 1173f
 patogenia, 1174-1175, 1174f
 nevo(s)
 displásicos, 1170-1171, 1170t, 1171f, 1172f
 melanocítico (pigmentado) (lunar), 1169-1170, 1169f, 1170f, 1170t
 pecas (efélides), 1168
 Melanocortina
 receptor 1 (MC1R), gen, melanoma, 1174
 receptor 4 (MC4R), equilibrio energético, 440, 441f
 Melanoma(s), 1171-1175
 acral/de las mucosas lentiginoso, 1169, 1172
 Melanoma(s) (*cont.*)
 características clínicas, 1172, 1173f
 conjuntival, 1350, 1350f
 diseminación superficial, 1172
 epidemiología, 1172
 factores pronósticos, 1173-1174
 familiar, 275, 1174, 1182t
 genes de antígenos, familia (MAGE), 317
 lentiginosos acrales, 1169, 1172
 maligno. Véase Melanoma(s).
 morfología, 1172-1173, 1173f
 nevus displásicos, 1170-1171, 1172f
 patogenia, 1174-1175, 1174f
 uveal, 1356-1357, 1358f
 vulvar, 1015-1016
 Melanosis ocular congénita, 1350
 MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a accidente cerebrovascular), 1327
 Membrana
 alteraciones, apoptosis, 27
 ampollas, lesión celular, 13f, 23
 basal, 94, 95f
 adelgazada, lesión, 932
 glomerular (MBG), 908-910, 909f, 910f
 aumento de grosor, 911
 diabetes mellitus, 1141, 1141f
 tubular, aumento de grosor, diabetes mellitus, 1141, 1142f
 ciclotica, 1368
 hialina
 enfermedad, 456-458, 457f
 síndrome de dificultad respiratoria aguda, 680, 681f
 limitante
 externa, retina, 1359f
 interna, retina, 1359f
 permeabilidad, defectos, lesión celular, 18f, 22-23, 22f
 plasmática, alteraciones, 22-23
 sinovial, 1235
 Memoria inmunológica, 197
 MEN1, gen
 adenomas hipofisarios, 1101
 hiperparatiroidismo, 1127
 NEM-1, 1162
 Ménétrier, enfermedad, 782, 782t
 Menina, 1162
 Meningioangiomatosis, 1342
 Meningioma, 1338-1339, 1338f
 anaplásico (maligno), 1339
 atípico, 1339
 Meningitis
 aguda, 1299-1300
 aséptica (vímica), 1299, 1300
 VIH, 1305
 piógena (bacteriana), 1299-1300, 1299f
 aséptica, 1299, 1300
 bacteriana, 1299-1300, 1299f
 criptocócica, 1306, 1307f
 crónica, 1299
 definición, 1299
 piógena, 1299-1300, 1299f
 química, 1299, 1300
 tuberculosa, 1301
 vírica, 1299, 1300
 Meningocele, 1284
 Meningoencefalitis
 bacteriana crónica, 1301-1302
 definición, 1299
 Meningoencefalitis (*cont.*)
 fúngica, 1306, 1307f
 tuberculosa, 1301
 endarteritis obliterante, 1301
 vírica, 1302-1306, 1303f-1306f
 Meningiomielocle, 1284
 Menopausia, cambios, 1027
 MEOS (sistema microsómico de oxidación del etanol), 413
 Mercurio
 cloruro, intoxicación, 24
 intoxicación, 407-408
 metilo, intoxicación, 408
 Merkel, células, 1166, 1166f
 Merlina, 295, 1340
 Merozoitos, malaria, 387, 387f
 MERRF (epilepsia mioclónica y fibras rojas desgarradas), 1327-1328
 Mesotelio, quistes de inclusión, ováricos, 1042, 1042f
 Mesotelioma
 epitelioides, 733-734, 733f
 exposición al asbesto, 701, 961
 fibroso benigno, 732-733, 732f
 maligno, 733-734, 733f, 734f
 mixto, 961f, 962
 peritoneal, 734
 sarcomatoides, 962
 trompas de Falopio, 1039
 MET, gen, carcinoma de células renales, 965
 Metabolismo
 alteraciones, shock séptico, 131
 enfermedades
 neuropatía periférica, 1263, 1264t
 secuelas neurológicas, 1329
 sistema nervioso central
 adquirida, 1328-1330, 1329f
 deficiencias vitamínicas, 1328-1329
 encefalomiopatías mitocondriales, 1325-1326, 1327-1328
 encefalopatía hepática, 1329
 enfermedad(es)
 de Alexander, 1327
 por almacenamiento neuronal, 1325, 1326
 de Alpers, 1328
 de Canavan, 1327
 de Krabbe, 1326, 1326f
 de Pelizaeus-Merzbacher, 1327
 de Tay-Sachs, 1326
 epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas, 1327-1328
 genéticas, 1325-1328
 hiperglucemia, 1329
 hipoglucemia, 1329
 leucodistrofias, 1325, 1326-1327, 1326f
 síndrome
 de Kearn-Sayre, 1328
 de Leigh, 1328
 errores
 congénitos, 462-465, 463t
 fenilketonuria, 463-464, 463f
 fibrosis quística, 465-471
 aspectos genéticos, 139f, 144, 465-468, 466f, 467f
 características clínicas, 468f, 469-471, 470t
 modificadores ambientales, 468
 morfología, 468-469, 469f
 galactosemia, 464-465, 464f, 465f
 miopatías, 1271-1273
 hereditarios, alelos HLA, 193

- Metabolitos tóxicos, 403, 403f
- Metacromasia, 1327
- Metadona, 419
- Metahemoglobina, 642
- Metales, contaminantes ambientales, 406-408, 406f, 407f
- Metalo proteasa vWF, microangiopatías trombóticas, 671
- Metaneumovirus (MPV), 716
- Metanfetamina, abuso, 419
- Metano, efecto invernadero, 401
- Metanol, toxicidad del SNC, 1329
- Metaplasia, 265
- causas, 10-11, 10f
 - cilíndrica a plana, 10, 10f
 - definición, 10
 - escamosa
 - cervical uterina, 1008, 1019, 1019f
 - conductos lactíferos, 1069, 1069f
 - deficiencia de vitamina A, 432-433
 - pulmonar, 723, 724f
 - vesical, 976
 - frotis cervicovaginal, 324f
 - intestinal
 - cáncer gástrico, 784
 - esófago de Barrett, 770-771, 770f
 - gastritis
 - autoinmunitaria, 779, 779f
 - crónica, 781
 - lesiones, vejiga, 975-976
 - mecanismos, 11
 - ósea, epitelio pigmentario retiniano, 1368
 - plana a cilíndrica, 10
 - seudopilórica
 - colitis ulcerosa, 812, 813f
 - enfermedad de Crohn, 810
 - tejido conjuntivo, 10-11
 - teoría, endometriosis, 1028
- Metástasis, 269-270, 269f-271f, 271t
- cáncer
 - colorrectal, 825, 826f
 - mamario, 269f, 270, 301, 1087, 1089
 - prostático, 998, 998f
 - carcinogénica, 278, 298-302, 298f
 - cerebrales, 1339
 - determinación del órgano de origen, 324
 - diseminación vascular y alojamiento de las células tumorales, 300-301
 - esqueléticas, 1235
 - firma, 301, 301f
 - genética molecular, 301-302, 301f
 - hepáticas, 881-882
 - invasión de la matriz extracelular, 298-300, 299f
 - latencia, 301
 - miocárdicas, 584-585
 - oncogénicas, 302
 - orbitarias, 1348
 - osteolíticas, 1126
 - ováricas, 1040t, 1041f, 1052
 - pulmonares, 730-731, 731f
 - secuencia, 298, 298f
 - supresores, 302
 - teoría, endometriosis, 1028
 - variantes, 301, 301f
 - vesicales, 981
- Metazoos, infecciones, 391-396, 392f-396f
- Metchnikoff, Elie, 44
- Meticilina, *Staphylococcus aureus* resistente (SARM), 359
- α -metilil coenzima A racemasa (AMACR), cáncer prostático, 997, 999
- Metilación
- del ADN, carcinogénica, 306
 - reacción en cadena de la polimerasa específica, 181
- Metilcobalamina, 657, 657f
- 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA, éxtasis), 419
- Métodos
- anatomopatológicos, diagnóstico del cáncer, 323
 - citológicos, diagnóstico del cáncer, 324f, 324
- Metotrexato, efectos sobre el SNC, 1330
- MHC. Véase Complejo principal de histocompatibilidad (MHC).
- miARN (micro ARN), 137, 137f
- carcinogénica, 277, 307, 307f
 - oncogénica, 307, 307f
 - oncomirs, 307
 - reparación del ADN, 291
- Miastenia grave, 1275-1276
- cáncer, 322t, 321-323
 - hipersensibilidad mediada por anticuerpos, 203, 203t
- Micobacterias, infección, 358t, 366-374, 368f, 369f-374f
- enterocolitis, 794t, 798t, 804, 804f
 - sida, 246
- Micoplasmas, neumonía, 714-715
- Micosis. Véase también Hongos, infección(es).
- fungoides, 601t, 616, 1184-1185, 1185f
 - forma tumoral directa (*d'emblée*), 1184
- Microalbuminuria, nefropatía diabética, 1145
- Microangiopatía
- diabética, 1140, 1140f
 - intrarretiniana, 1360, 1363f
 - intrarretiniana (MAIR), 1360, 1363f
 - trombótica, 671-671, 669t
 - nefropatía, 952-954, 952f
- Micro ARN (miARN), 137, 137f
- carcinogénica, 277, 307, 307f
 - oncogénica, 307f
 - reparación del ADN, 291
- Microarrays, secuenciación del ADN, 174, 175f
- Microbioma, 335
- Microbióticos, enfermedad intestinal inflamatoria, 809-810
- Microcarcinoma papilar tiroideo, 1122
- Microcefalia, 1284
- Microftalmia, 1368
- Microgliá, reacciones a la lesión, 1282
- β_2 -microglobulina, amiloidosis, 251
- Microorganismos
- bacterias, 333t, 334-335, 334f
 - mecanismos de producción de enfermedad, 343-345
 - bioterrorismo, 337-338, 337t
 - carcinógenos, 310t, 312-316
 - Helicobacter pylori*, 315-316
 - virus
 - ADN oncogénicos, 313-315, 313f, 314f
 - ARN oncogénicos, 312-313
 - categorías, 332-336, 333t
 - ectoparásitos, 336
 - evasión inmunitaria, 345-346, 345f, 346t
 - helminths, 333t, 336
 - hongos, 333t, 335
 - infecciones, patogenicidad, 332-348
 - lesión celular, 11
 - liberación del organismo, 340-341
 - mecanismos de producción de enfermedad, 342-355
 - priones, 332, 333t
- Microorganismos (*cont.*)
- propagación y diseminación, 339-340, 339f
 - protozoos, 333t, 335-336
 - técnicas diagnósticas especiales, 335t, 336
 - transmisión, 340-341
 - placentaria al feto, 340
 - sexual, 341-342, 341t
 - vías de entrada, 338-339
 - virus, 332-333, 333f, 333t
 - mecanismos de producción de enfermedad, 342-343, 343f
- Microsatélites
- inestabilidad, 302
 - cáncer colorrectal, 822, 823, 824, 824f
 - repeticiones, 176
- Microvasculopatía
- edema pulmonar, 680, 680t
 - esclerosis sistémica, 223-224
- Mielina
- condensación, 1263, 1265f
 - imágenes de tipo, lesión celular, 13f, 14, 23
 - ovoides, 1259
 - proteína cero (MPZ), 1263, 1265f
 - vaina, 1258
- Mielinólisis protuberancial central, 1313
- Mieloblastos, leucemia mieloide aguda, 622-623, 623f
- Mielodisplasia, 625, 625f
- Mielofibrosis primaria, 627t, 630-631, 631f
- Mielolipoma
- glándulas suprarrenales, 1159
 - suprarrenal, 1159
- Mieloma
- de evolución lenta, 609, 611
 - múltiple (células plasmáticas), 601t, 609-611, 610f, 611f
 - lesiones glomerulares, 935
 - riñones, 610, 948, 948f
 - solitario, 601t, 609, 611
- Mielomatosis, 601t, 609-611, 610f, 611f
- lesiones glomerulares, 935
- Mielomeningoceles, 1284
- Mielopatía
- angiodisgenética necrosante, 1298
- Mieloperoxidasa (MPO)
- deficiencia, 56t
 - fagocitosis, 53, 53f
- Mielopoyesis, 591f
- Migración ameboide, metástasis, 300
- Mikulicz, síndrome, 222-223
- Miliseverts (mSv), 423
- Milroy, enfermedad, 520-522
- Mimetismo
- molecular, autoinmunidad, 212, 213f
 - vasculógeno, 1357
- Minamata, enfermedad, 408
- Minerales, polvos
- enfermedades pulmonares, 696-701, 697t
 - inhalación, 410
- Mineralización ósea, vitamina D, 435
- Mineralocorticosteroides, 1148
- Mininutricional Assessment (MNA), 428
- Minisatélites, repeticiones, 176
- Minociclina, pigmentación cutánea, 415f
- Miocardio, 530-531
- aturdido, 553, 554f
 - células progenitoras, 86
 - enfermedades
 - amiloidosis, 580, 580f
 - catecolaminas, 579-580

- Miocardio** (*cont.*)
- hipertiroidismo e hipotiroidismo, 581
 - medicamentos cardiotóxicos, 579
 - sobrecarga de hierro, 580
- hibernación**, 553
- hipertrofia**, 6, 6f, 7, 8f
- miocardiopatía hipertrófica, 575-576, 576f
 - ampliación, 556f, 557
 - anticonceptivos orales, 415
 - características
 - clínicas, 553-556, 555f
 - microscópicas, 552, 552f
 - completado, 549, 549f, 554f
 - consecuencias y complicaciones, 556-558, 556f, 558f
 - curación, 553
 - evolución temporal, 550, 550t
 - extensión, 553, 557
 - incidencia y factores de riesgo, 547
 - morfología, 550-553, 550t, 551f, 552f
 - patogenia, 547-550, 548f, 548t, 549f
 - regiones, 549-550, 549f, 550-551, 551f
 - reperusión, 553, 554f, 555f
 - reversible, comparación con irreversible, 547-548, 548f, 550t, 554f
 - silente, 555
 - subendocárdico, 550, 551f
 - tinción con cloruro de trifeniltetrazolio, 551, 552f
 - transmural, 547, 550, 551f
 - tratamiento, 556
 - trombosis, 122
 - ventricular derecho, 557
- irritabilidad, infarto de miocardio, 557
- isquemia**. Véase también **Cardiopatía(s) isquémica (CI)**.
- causas, 545
 - consecuencias, 546
 - oclusión coronaria, 547
 - progresión temporal, 547-548, 548f, 548t
 - reversible, comparación con irreversible, 547-548, 548f, 550t, 554f
- metástasis**, 584-585
- necrosis**, progresión, 548-549, 549f, 554f
- preacondicionamiento**, 553
- respuesta**, obstrucción de las arterias coronarias, 547-549, 548f, 548t
- rotura**, infarto de miocardio, 556f, 557
- Miocardiopatía**, 571-581
- alcohólica, 414, 573
 - amiloidosis, 580, 580f
 - arritmógena ventricular derecha, 575, 576f
 - catecolaminas, 579-580, 1161
 - definición, 571
 - dilatada (MCD), 572-575
 - características clínicas, 574-575
 - ligada al cromosoma X, 573
 - morfología, 572-573, 574f
 - patogenia, 573-574, 574f, 575f
 - patrones funcionales y causas, 572t
 - representación gráfica, 572f
 - enfermedades asociadas, 573t
 - hipertiroidismo e hipotiroidismo, 581
 - hipertrófica (MCH), 575-577
 - características clínicas, 577
 - morfología, 575-576, 576f
 - patogenia, 574f, 575f, 577
 - patrones funcionales y causas, 572t
 - representación gráfica, 572f
 - isquémica, 546f, 558
 - manifestaciones clínicas, 571
 - medicamentos cardiotóxicos, 579
- Miocardiopatía** (*cont.*)
- miocarditis, 578, 578t, 579f
 - tras el parto, 573-574
 - periparto, 573-574
 - posparto, 573-574
 - primaria, 571
 - restrictiva, 572f, 572t, 577
 - secundaria, 571
 - sobrecarga de hierro, 580
 - ventricular derecha
 - arritmógena (MCVDA), 575, 576f
- Miocarditis**, 578, 578t, 579f
- linfocitaria, 578, 579f
 - miocardiopatía dilatada, 573
- Miocitos cardíacos**, 531
- Miocitólisis**, infarto de miocardio, 552
- Miocitos**
- corazón, 531
 - proteínas, infarto de miocardio, 555, 555f
- Miodesopsias** («moscas volantes»), 1357
- Miofagocitosis**, 1261
- Miofibroblastos**, contracción de las heridas, 104-105
- Miofibroblastoma** mamario, 1092
- Miometrio**
- anatomía, 1024
 - leiomiomas, 264f, 271f, 1026f, 1036-1037, 1037f
 - leiomiomasarcomas, 1037-1038, 1038f
- Miopatía(s)**, 1258, 1258f, 1260-1261
- canales iónicos, 1270
 - centronuclear, 1273t
 - congénitas, 1271, 1273f, 1273t
 - con cores centrales, 1273t
 - errores congénitos del metabolismo, 1271-1273
 - esteroidea, 1275
 - etanol, 1275
 - inducida
 - por estatinas, 1275
 - por medicamentos, 1275
 - inflamatorias, 215t, 225-226, 1273-1275, 1274f
 - lipídicas, 1271
 - miotubular (centronuclear), 1273t
 - mitocondriales, 1271-1273, 1274f
 - nemalínica, 1273f, 1273t
 - tirotóxica, 1275
 - tóxicas, 1275
- Miopericarditis**, 581
- Miosina**, miocardio, 531
- Miosis estromal endolinfática**, 1035
- Miositis**
- cuerpo de inclusión, 1273, 1274, 1274f, 1275
 - orbitaria, 1347
 - osificante, 10-11, 1251, 1251f
- Miotonía**, 1269
- MIP-1 α** (proteína inflamatoria de los macrófagos 1 α), 62
- mir34**, reparación del ADN, 291, 291f
- Mitocondrias**
- alteraciones, lesión celular, 18-19, 18f, 19f
 - membrana, lesión, 22
- Mitogilina**, 385
- Mitosis**
- catástrofe, 296, 297f
 - curación de las heridas, 103f
 - neoplasia, 264, 265f
- Mixedema**, 1111
- corazón, 581
 - pretibial, 1115
- Mixoma cardíaco**, 583-584, 583f
- ML** (mucopolidosis), 151t
- MLH1**, gen, 302, 306
- carcinoma colorrectal, 822, 824, 824f
- MLL**, gen, 305, 603
- MNA** (Mininutritional Assessment), 428
- Modelado óseo**, 1209
- MODY** (diabetes del adulto juvenil), 1137
- Mohos**, 382
- Mola**, 1169-1170, 1169f, 1170f, 1170t
- hidatidiforme, 1057-1059
 - completa, 1058-1059, 1058f, 1059f
 - parcial, 1058, 1058f
 - infiltrativa, 1059, 1060f
- Molécula(s)**
- de activación de señales linfocitarias (SLAM), sarampión, 349
 - de adhesión
 - celular (CAM)
 - epitelial, 1193f
 - matriz extracelular, 95f, 96-97, 97f
 - de endotelio-leucocitos, 49, 49f, 49t, 50
 - efectoras, vías de transducción de la señal, 90
- Molusco contagioso**, 1201, 1201f
- Mönckeberg**, esclerosis de la capa media, 496
- Monoblastos**, leucemia mieloide aguda, 623, 623f
- Monocitos**
- diferenciación, 591f
 - infección por VIH, 242, 242t
 - inflamación
 - aguda, 50, 51f
 - crónica, 70-71, 71f
 - inmunidad innata, 184
 - lesión glomerular, 915
 - proteína de quimiotaxis (MCP-1), 62
 - rango de referencia, adultos, 592t
- Monocitosis**, 594t
- Mononeuropatía diabética**, 1146
- Mononucleares**, inflamación, 347, 347f
- Mononucleosis**
- citomegalovirus, 354
 - infecciosa, 355-357, 356f
 - manifestaciones orales, 744t
- Monosomía**, 159
- Monóxido de carbono (CO)**
- contaminante del aire, 405
 - SNC, toxicidad, 1329
- Montañas Rocosas**, fiebre manchada, 381, 382f
- Moraxella catarrhalis**, neumonía, 712
- Morgagni**
- cataratas, 1353
 - hidátides, 1039
- Mortalidad infantil**, Global Burden of Disease, 400, 401f
- Morton**, neuroma, 1267
- Mosaicismo**, 160
- células germinales, 173
 - gonadal, 173
 - placentario limitado, 455, 455f
- Mott**, células, 390
- mielomatosis**, 610
- MPE** (malnutrición proteicoenergética), 427, 428-429, 429f, 430f
- MPM** (metaloproteinasas de la matriz)
- curación de las heridas, 105
 - metástasis, 299-300
- MPO** (mieloperoxidasa)
- deficiencia, 56t
 - fagocitosis, 53, 53f
- MPO-ANCA** (antimieloperoxidasa), 511
- MPS** (mucopolisacaridosis), 151t, 154-155
- manifestaciones esqueléticas, 1212

- MPV (metaneumovirus), 716
 MPZ (proteína de la mielina cero), 1263, 1265f
 MSCC (muerte súbita por causas cardíacas), 546, 558-559
 MSH (hormona estimulante de melanocitos α), equilibrio energético, 439
MSH2, gen, 302
 carcinoma colorrectal, 822, 824, 824f
mSv (*milisieverts*), 423
 MSY (región masculina específica), 164
 mTOR (objetivo mamífero de sirolímús), 294
 MTP (proteína microsómica de transferencia de triglicéridos), 797
 Mucinas, antígenos tumorales, 318
 Mucocoele
 apendicular, 828
 glándulas salivales, 756, 757f
 sinusal, 750
 Mucopolidosis (ML), 151t
 Mucopolisacaridosis (MPS), 151t, 154-155
 manifestaciones esqueléticas, 1212
Mucor, 386, 386f
 Mucormicosis, 386, 386f
 órbita, 1347
 rinocerebral, 386
 SNC, 1306
 Mucosa
 atrofia, gastritis crónica, 781
 gástrica, heterotopia, 765
 infarto, intestino, 792, 793
 melanoma lentiginoso, 1172
 puentes, colitis ulcerosa, 811, 812f
 Mucosas/acral, melanoma lentiginoso, 1169, 1172
 Mucoviscidosis. Véase Fibrosis quística, ileo meconial.
 Muerte
 celular
 alteraciones morfológicas, 12, 13f, 13t, 26-27, 26f
 comparación con la necrosis, 13-14, 13f, 13t, 14f
 vía apoptosis, 13f, 13t, 26-27, 26f
 apoptosis, vía, 25-32
 cambios morfológicos, 13f, 13t, 26-27, 26f
 características
 bioquímicas, 27, 27f
 generales, 5, 5f, 11
 causas, 25-26
 correlaciones clínico-patológicas, 30-32, 31f
 definición, 25
 eliminación de las células muertas, 30
 fase de ejecución, 30
 mecanismos, 27-30, 28f, 29f
 procesos patológicos, 25-26
 situaciones fisiológicas, 25
 vía
 extrínseca (iniciada por receptor de muerte celular), 28f, 29-30, 29f
 intrínseca (mitocondrial), 28-29, 28f, 29f
 características generales, 5, 5f, 6f, 11
 inducida por activación, 210f, 211, 240
 programada, 25
 vía necrosis
 cambios morfológicos, 13-14, 13f, 13t, 14f
 características generales, 5, 5f, 11
 caseosa, 16, 16f
 coagulación, 15, 16f
 ejemplos clínico-patológicos, 23-25
 fibrinoide, 16-17, 17f
 gangrenosa, 15-16
 grasa, 16, 17f
 licuefacción, 15, 16f
 Muerte (*cont.*)
 patrones, 15-17, 16f, 17f
 cerebral, 1291
 dominios, 29, 29f
 apoptosis, 295
 iniciada por receptor, vía, apoptosis, 28f, 29-30, 29f
 receptor, 29
 súbita
 por causas cardíacas (MSC), 546, 558-559
 heroína, 418
 del lactante, 471-473, 471t
 Muir-Torre, síndrome, 1182t
 Munro, microabscesos, 1191
 Músculo(s)
 esquelético
 afectación, sarcoidosis, 703
 células progenitoras, 86
 distrofias, 1268-1270
 cinturas, 1269, 1271t
 congénito, 1270t
 Emery-Dreifuss, 1270t
 facioescapulohumeral, 1270t
 ligadas al cromosoma X (Duchenne, Becker), 1268-1269, 1268f, 1269f
 oculofaríngea, 1270t
 enfermedades, 1267-1276
 atrofia por denervación, 1267-1268, 1267f
 distrofias musculares, 1268-1270, 1268f, 1269f, 1270t, 1271t
 miopatías
 por alteración de canales iónicos, 1270
 asociadas a errores congénitos del metabolismo, 1271-1273, 1273f
 congénitas, 1271, 1273f, 1273t
 inflamatorias, 1273-1275, 1274f
 tóxicas, 1275
 unión neuromuscular, 1275-1276
 tumores, 1253-1254
 rabdiosarcoma, 1249t, 1253-1254, 1253f, 1254f
 liso
 proliferación, aterosclerosis, 501, 502f
 tumores, 1254
 leiomioma, 1254
 leiomiosarcoma, 1254
 vascular, respuesta a la lesión, 491
 papilares, disfunción, infarto de miocardio, 556f, 557
 reinervación, 1258, 1258f, 1260, 1260t, 1261f
 Mutación(es), 138-140, 138f, 139f
 carcinogénica, 278, 307-309
 definición, 138
 desplazamiento de marco, 138, 138f, 139, 139f
 firma, 311
 ganancia de función, 141
 pérdida de función, 141
 plena, 170
 premutaciones, 170
 puntuales, 138, 138f, 139f
 repetición de trinucleótidos, 139, 167-171, 168f, 168t
 secuencias
 codificantes, 138, 138f
 no codificantes, 139
 sentido erróneo, 138
 sin sentido, 138, 139f
 supresiones e inserciones, 138, 138f, 139, 139f
 Mutación C282Y, 862
 MYC, oncogén, 284, 284f, 305, 307, 308
Mycobacterium avium-intracellulare, complejo (CMAI), 372, 373f
 sida, 246, 372, 373f
Mycobacterium leprae, 372-374, 373f, 374f
 inflamación granulomatosa, 73t
 polineuropatía, 1262
Mycobacterium tuberculosis, 366-372
 características clínicas, 368-370, 369f
 epidemiología, 366-367
 inflamación granulomatosa, 73t, 74, 74f
 morfología, 370-372, 370f-372f
 patogenia, 367-368, 368f
 sida, 246
Mycoplasma, 335
 transmisión sexual, 341t
Mycoplasma hominis, 1009
Mycoplasma pneumoniae, neumonía, 714-715
 MYOC, gen, glaucoma, 1354
 N
 N-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI), metabolismo de paracetamol, 415
 2-naftilamina, cáncer vesical, 979
 NAD (dinucleótido de adenina de nicotinamida), metabolismo del alcohol, 413, 413f
 Nariz
 inflamaciones, 749-750, 750f
 lesiones necrosantes, 750
 pólipos, 749, 750f
 trastornos, 749-750, 750f, 751
 NARP (neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa), 1328
 Nasofaringe
 angiofibroma, 751
 carcinoma, 751, 752f
 virus de Epstein-Barr, 315
 inflamaciones, 750-751
 trastornos, 750-751, 751f, 752f
 tumores, 751, 752f
 Naxos, síndrome (cardiocutáneo), 575
Necator duodenale, enterocolitis, 806
 Necrólisis epidérmica tóxica, 1189
 Necrosis
 avascular, 1220-1221, 1221f, 1221t
 cambios morfológicos, 13-14, 13f, 13t, 14f
 características generales, 5, 5f, 11
 caseosa, 16, 16f
 granuloma inmunitario, 74, 74f
 centrolobulillar, insuficiencia cardíaca derecha, 536
 por coagulación, 15, 16f
 isquémica, 128
 cortical difusa, 954-955, 954f
 ejemplos clínico-patológicos, 23-25
 fibrinoide, 16-17, 17f
 arteriolas, hipertensión maligna, 950-951, 950f
 vasculitis por depósito de inmunocomplejos, 205, 205f
 gangrenosa, 15-16
 grasa, 16, 17f
 mamaria, 1070
 hemorrágica centrolobulillar, hepática, 872, 872f
 hepatocelular inducida por medicamentos y tóxicos, 856t
 inflamación, 45
 licuefacción, 15, 16f, 129
 papilar
 causas, 946, 947t
 diabetes mellitus, 1143
 nefropatía por analgésicos, 945, 946f
 pielonefritis aguda, 941, 941f
 patrones, 15-17, 16f, 17f
 en puentes, hepatitis vírica, 851-852, 851f

Necrosis (*cont.*)

- segmentaria, 1261
- seudolaminar, 1292
- tubular aguda (NTA), 935-907
 - causas, 936
 - curso clínico, 938
 - isquémica, 936, 937-938, 937f
 - morfología, 937-938, 937f, 938f
 - nefrotóxica, 936, 937-938, 937f
 - patogenia, 936-937, 936f

Nefrina, 910, 910f

- enfermedad con cambios mínimos, 925
- glomerulosclerosis segmentaria y focal, 926

Nefritis

- hereditaria, 931-932, 932f
- Heymann, 912, 913f
- intersticial inducida por medicamentos, 944-946, 945f, 946f, 947t
- lupus, 214t, 217-219, 218f, 219f, 934
- Masugi (nefrotóxica), 912
- nefrotóxica, 912
- tubulointersticial, 938-948, 939t
 - aguda, comparación con crónica, 938
 - hipercalcemia y nefrocalcinosis, 947
 - inducida por medicamentos y tóxicos, 944-946, 945f, 946f
 - infección del tracto urinario, 939-941, 940f
- nefropatía
 - con cilindros de cadenas ligeras, 948, 948f
 - por fosfato aguda, 947-948
 - por reflujo, 940, 940f, 942-944, 944f
 - por urato, 947, 947f
 - pielonefritis, 939, 941-944, 941f, 943f, 944f
 - secundaria, 938

Nefrocalcinosis, 947

Nefrocistinas, 960

Nefrolitiasis, 907, 947

- gotosa, 907, 947
- hiperuricosúrica por calcio, 962

Nefronoptosis, 957t, 959-960, 960f

Nefropatía, 905-967

- aguda, 935-907
 - causas, 936
 - curso clínico, 938
 - isquémica, 936, 937-938, 937f
 - morfología, 937-938, 937f, 938f
 - nefrotóxica, 936, 937-938, 937f
 - patogenia, 936-937, 936f
- analgésicos, 417, 945-946, 946f, 947t
- anemia drepanocítica, 954
- anomalías congénitas, 955-956
 - agenesia, 955
 - displasia renal multiquistica, 955-956, 956f
 - hipoplasia, 955
 - riñones
 - ectópicos, 955
 - «en herradura», 955
- aristolóquica, 946
- asociada a VIH, 928
- ateroembólica, 954, 954f
- cilindros de cadenas ligeras, 610, 948, 948f
- drepanocítica, 954
- diabetes mellitus, 1141-1143, 1141f, 1142f
- diabética, 934-935, 1141-1143
 - epidemiología, 1145
 - morfología, 934, 1141-1143, 1141f, 1142f
 - patogenia, 934-935
- epidemiología, 906
- esclerosis sistémica, 225

Nefropatía (*cont.*)

- fosfato, aguda, 947-948
- glomerular, 907-935, 908t, 918t
 - alteraciones
 - anatomopatológicas, 911
 - urinarias aisladas, 908t, 929-932
- amiloidosis, 935
- crioglobulinemia mixta esencial, 935
- discrasias de células plasmáticas, 935
- disminución de grosor de la membrana basal, 932
- enfermedades
 - con cambios mínimos, 918t, 923-926, 925f
 - por depósito
 - de cadenas ligeras o Ig monoclonales, 935
 - densos, 915, 918t, 928-929, 928f, 930f
 - sistémicas, 908t, 933-935
- glomerulonefritis
 - asociada a endocarditis bacteriana, 934
 - crónica, 918t, 932-933, 933f
 - fibrilar, 935
 - membranoproliferativa, 915, 918t, 928-929, 928f-930f
 - postestreptocócica, 917-920, 919f
 - postinfecciosa, 918t, 920
 - proliferativa aguda, 917-920, 918t, 919f
 - rápidamente progresiva (semilunas), 907, 908t, 920-921, 920t, 921f
- glomerulopatía
 - immunotactoide, 935
 - membranosa, 918t, 922-923, 924f
- glomerulosclerosis segmentaria y focal, 916-917, 917f, 918t, 926-928, 927f
- granulomatosis de Wegener, 935
- hereditaria, 908t
- manifestaciones clínicas, 908-911, 908t, 909f, 910f
- mecanismos de progresión, 916-917, 917f
- mielomatosis, 935
- nefritis lúpica, 934
- nefropatía
 - asociada a VIH, 928
 - diabética, 934-935
 - IgA, 918t, 929-931, 931f
 - patogenia de la lesión, 911-916, 911t, 913f-916f
 - poliangeitis microscópica, 935
 - primaria, 908t
 - púrpura de Henoch-Schönlein, 934
 - síndrome
 - de Alport, 931-932, 932f
 - de Goodpasture, 918t, 935
 - nefrítico, 908t, 917-920, 919f
- gotosa, 907, 947, 1244
- IgA, 918t, 929-931, 931f
- isquémica aterosclerótica, 954
- lupus eritematoso sistémico, 214t, 217-219, 218f, 219f
- manifestaciones clínicas, 906-907, 908t
- membranosa, 918t, 922-923, 924f
- neoplasias extrarrenales, 948t
- neoplásica, 963-967
 - benigna, 963-964
 - adenoma papilar renal, 963
 - angiomiolipoma, 963
 - oncocitoma, 964
 - maligna, 964-967
 - carcinoma
 - de células renales, 964-967, 964f-966f
 - urotelial de la pelvis renal, 967, 967f
- poliomavirus, 942, 943f
- quistica, 956-960, 957t
- adquirida, 957t, 960

Nefropatía (*cont.*)

- nefronoptosis y medular del adulto, 957t, 959-960, 960f
- poliquística autosómica
 - dominante (adulto), 956-959, 957t, 958f
 - recesiva (infantil), 957t, 959
- quistes simples, 957t, 960
- riñón en esponja medular, 957t, 959
- uropatía obstructiva, 960-962, 961f
- reacciones medicamentosas adversas, 416t
- por reflujo, 940, 940f, 942-944, 944f
- terminal, 907
- tubular e intersticial, 935-948
 - lesión renal aguda, 935-938, 936f-938f
 - manifestaciones clínicas, 907
 - nefritis tubulointersticial, 938-948, 939t
 - aguda, comparación con crónica, 938
 - hipercalcemia y nefrocalcinosis, 947
 - inducida por medicamentos y tóxicos, 944-946, 945f, 946f
 - infección del tracto urinario, 939-941, 940f
- nefropatía
 - con cilindros de cadenas ligeras, 948, 948f
 - por fosfato aguda, 947-948
 - por reflujo, 940, 940f, 942-944, 944f
 - por urato, 947, 947f
 - pielonefritis, 940, 941-944, 941f, 943f, 944f
 - secundaria, 938
- urato, 947, 947f
- urémica, 1266
- urolitiasis, 962-963, 962t, 963f
- uso de heroína, 419
- vascular, 949-955
 - ateroembólica, 954, 954f
 - estenosis de la arteria renal, 951-952, 951f
 - hipertensión maligna y nefrosclerosis acelerada, 949-951, 950f
 - infartos renales, 955
 - isquémica aterosclerótica, 954
 - microangiopatías trombóticas, 952-954, 952f
 - necrosis cortical difusa, 954-955, 954f
 - nefropatía drepanocítica, 954
 - nefrosclerosis benigna, 949, 949f, 950f

Nefrosclerosis, 495

- acelerada (maligno), 949-951, 950f
- benigna, 949, 949f, 950f
- diabetes mellitus, 1142, 1142f

Negri, cuerpos, 1304, 1304f

Neiserias, infecciones, 363-364

Neisseria gonorrhoeae, 334f, 341t, 363-364

Neisseria meningitidis, 363-364

Nelson, síndrome, 1104

NEM. Véase Neoplasia(s) endocrina(s) múltiple (NEM).

Neoíntima, 491-492

Neonatos

- atelectasia, 679
- colestasis, 866, 866f, 866t
- hemocromatosis, 863
- hepatitis, 866, 866f
 - deficiencia de α_1 -antitripsina, 865, 865f, 866
- ictericia, 841
- síndrome de dificultad respiratoria, 456-458, 457f

Neoplasia(s), 259-327. Véase también Tumor(es).

- aspectos clínicos, 319-327
- benignas, comparación con malignas, 261-270, 271f, 271t
- células progenitoras cancerosas y líneas celulares cancerosas, 267-268
- diferenciación y anaplasia, 261-265, 264f-266f, 271t

Neoplasia(s) (*cont.*)

- infiltración local, 268-269, 268f, 271t
- metástasis, 269-270, 269f-271f, 271t
- tasa de crecimiento, 265-267, 266f, 271t
- clonalidad, 260, 276-277, 278f
- componentes básicos, 260
- de linfocitos B
 - periféricos, 598t, 601t, 603-614
 - precursores, 598t, 600-603, 601t, 602f
- de linfocitos NK periféricos, 598t, 601t, 614-616, 615f
- de linfocitos T
 - periféricos, 598t, 601t, 614-616, 615f
 - precursores, 598t, 600-603, 601t, 602f
- defensa del anfitrión, 316-319
 - antígenos tumorales, 316-318, 317f
 - mecanismos efectores antitumorales, 318-319
 - vigilancia y evasión inmunitarias, 316, 319, 320f
- definición, 260
- desmoplásicas, 260
- efectos locales y hormonales, 319-320
- endocrina(s)
 - múltiple (NEM)
 - tipo 1 (NEM-1), 274, 1161-1162
 - hiperparatiroidismo, 1127
 - tipo 2 (NEM-2), 274, 1162-1163
 - hiperparatiroidismo, 1127
 - carcinoma medular tiroideo, 1124, 1125
 - feocromocitoma, 1160t
 - pancreáticas, 1146-1147
 - hiperinsulinismo (insulinomas), 1146-1147, 1147f
 - secretoras de polipéptido pancreático, 1147
 - síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinomas), 1147
 - tumores
 - carcinoides, 1147
 - de células α (glucagonomas), 1147
 - de células δ (somatostatinas), 1147
 - VIPoma, 1147
- escirras, 260
- hepáticas inducidas por medicamentos y tóxicos, 856t
- intraepitelial(es)
 - cervical (CIN), 1019-1021, 1020f, 1020t, 1021f, 1021t, 1023f
 - pancreáticas (PanIN), 900, 901f
 - prostática (PIN), 997-998, 999
- intratubular de células germinales (NITCG), 988
 - no clasificada (NITCGN), 988
- leucocitaria, factores ambientales, 598
- malignas. (*Véase* Cáncer[es]).
- marcadores tumorales, 326-327, 327t
- mieloides, 596, 621-631
 - leucemia mieloide aguda, 621-624, 622t, 623f
 - síndromes mielodisplásicos, 621, 624-626, 625f
 - trastornos mieloproliferativos, 621, 626-631
- mucinosas papilares intraductales (NMPID)
 - pancreáticas, 899, 900f
- nomenclatura, 260-262, 261f, 262f, 263t
- pancreáticas
 - endocrinas, 1146-1147
 - hiperinsulinismo (insulinomas), 1146-1147, 1147f
 - secretoras de polipéptido pancreático, 1147
 - síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinomas), 1147
 - tumores
 - carcinoides, 1147
 - de células α (glucagonomas), 1147
 - de células δ (somatostatinas), 1147
 - VIPoma, 1147
- exocrinas, 898-903
 - carcinoma (*Véase* Páncreas exocrino)

Neoplasia(s) (*cont.*)

- pancreatoblastoma, 903
 - quisticas, 899-900, 899f, 900f
 - perfiles moleculares, 325-326, 326f
 - quisticas
 - mucinosas, pancreáticas, 899, 899f
 - páncreas, 899-900, 899f, 901f
 - seudopapilar sólida, pancreática, 900
 - sistema endocrino
 - corteza suprarrenal, 1157-1158
 - adenomas, 1157-1158, 1157f, 1158f
 - carcinomas, 1158, 1158f
 - neoplasia endocrina múltiple, 1161-1163
 - tipo 1, 1161-1162
 - tipo 2, 1162-1163
 - pancreáticas, 1146-1147
 - hiperinsulinismo (insulinoma), 1146-1147, 1147f
 - secretoras de polipéptido pancreático, 1147
 - síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinomas), 1147
 - tumores
 - carcinoides, 1147
 - de células α (glucagonomas), 1147
 - de células δ (somatostatinas), 1147
 - VIPoma, 1147
 - señales relacionadas con la proteína G, 1101, 1102f
 - tiroideas, 1118-1126
 - adenomas, 1118-1119, 1119f
 - carcinomas, 1119-1126, 1120f, 1121f, 1123f-1125f
 - uroteliales papilares con potencial de malignidad bajo (NUPPMB), 977-978
- Neovascularización, 489
- carcinogénica, 297-298
 - papila del nervio óptico, 1360
 - retiniana, 1360-1361, 1363f
- Nervio
- óptico, 1346f, 1365-1368
 - alteraciones por glaucoma, 1366-1367, 1367f
 - neuritis, 1367-1368
 - neuropatía
 - hereditaria de Leber, 1367
 - óptica isquémica anterior, 1366, 1366f
 - papiledema, 1366, 1366f
- periférico
- anatomía, 1258
 - enfermedades, 1261-1267
 - cáncer, 322t
 - neoplásicas, 1267
 - neuropatías
 - hereditarias, 1263-1265, 1263t, 1264t, 1265f
 - inflamatorias, 1261-1262
 - mediadas por mecanismos inmunitarios, 1261-1262
 - metabólicas y tóxicas adquiridas, 1265-1266, 1265f
 - traumáticas, 1266-1267, 1267f
 - polineuropatías infecciosas, 1262-1263
 - vasos sanguíneos, artritis reumatoide, 1237
- Nesidioblastosis, 1146
- Nestina, 85
- Neumatosis intestinal, enterocolitis necrosante, 458, 459f
- Neumocitos, 678, 678f
- Neumoconiosis, 410, 696-701, 697t
- definición, 696
 - patogenia, 696-697
 - relacionadas con asbesto, 697t, 699-701, 700f
 - silicosis, 697t, 698-699, 699f
 - trabajadores del carbón, 36, 697-698, 697t, 698f

Neumonía

- por aspiración, 711t, 716
 - bacteriana, 711-714, 712f, 713f
 - bronquiolitis obliterante, organizada, 696, 696f
 - clasificación, 711, 711t
 - criptógena organizada, 696, 696f
 - crónica, 711t, 717-720, 718f, 719f
 - eosinófila
 - aguda, 704
 - crónica idiopática, 704
 - extrahospitalaria, 711-716, 711t, 713f, 714f
 - atípica, 711t, 714-716
 - bacteriana, 711-714, 712f, 713f
 - bronconeumonía, 712, 713, 713f
 - complicaciones, 713-714
 - Haemophilus influenzae*, 711-712
 - Klebsiella pneumoniae*, 712
 - Legionella pneumophila*, 712
 - lobular, 712-713, 713f
 - micoplasma, 714-715
 - Moraxella catarrhalis*, 712
 - Pseudomonas aeruginosa*, 712
 - Staphylococcus aureus*, 712
 - Streptococcus pneumoniae* (neumococos), 711
 - vírica, 714-716
 - hospitalaria, 711t, 716
 - intersticial
 - aguda (NIA), 680, 682-683
 - convencional (NIC), 694, 695f
 - descamativa (NID), 704, 704f
 - habitual, 694, 695f
 - inespecífica (NII), 695
 - no específica, 695
 - lobular, 712-713, 713f
 - necrosante, 711t, 716-1090, 717f
 - neumocócica, 711
 - organizada criptógena, 696, 696f
 - patogenia, 710-711
 - personas con inmunodepresión, 711t, 720, 720t
 - Pneumocystis jiroveci*, 246
 - vírica, 714-716
- Neumonitis
- hipersensibilidad, 703-704, 703f
 - productos de polvos orgánicos, 697t
 - intersticial asociada a bronquiolitis, 704-705
 - lupus, 696
 - radiación, 701
- Neumotórax, 679, 732
- idiopático espontáneo, 732
- Neuritis
- óptica, 1367-1368
 - esclerosis múltiple, 1312
 - retrobulbar, esclerosis múltiple, 1312
- Neuroblastoma, 475-479
- aspectos genéticos, 284f, 306
 - clasificación, 477-478
 - curso clínico y características pronósticas, 477t, 478-479, 479f
 - epidemiología, 475
 - glándulas suprarrenales, 449, 476f
 - morfología, 476-477, 476f, 477f, 477t
 - nervio olfatorio, 751
 - olfatorio, 751
 - tratamiento, 479
- Neuroborreliosis, 1302
- Neurocininas, inflamación, 63
- Neurocitoma central, 1336
- Neurofibroma, 1341
- cutáneo, 1341

- Neurofibroma (*cont.*)
 plexiforme, 1341
 solitario, 1341
- Neurofibromatosis
 tipo 1 (NF1), 1342
 aspectos genéticos, 294-295, 1182t
 feocromocitomas, 1160t
 neurofibromas, 1341
 tumores de la vaina nerviosa periférica
 malignos, 1341
 tipo 2 (NF2), 1342
 aspectos genéticos, 295, 1182t
 meningiomas, 1339
 schwannomas, 1340
- Neurofibromina, 143t, 295, 1341, 1342
- Neurofibromina 2, 295
- Neurofilamentos, 35
- Neurogenia, células progenitoras neurales, 85
- Neurohipófisis, 1098, 1099, 1106
- Neurolipina 1 (Nrp-1), 88
- Neurolipina 2 (Nrp-2), 88
- Neuroma(s)
 de amputación, 1266, 1267f
 Morton, 1267
 NEM-2B, 1162
 traumático (seudoneuroma, amputación), 1266, 1267f
- Neuromielitis óptica, 1312
- Neuronas
 balonizadas, degeneración corticobasal, 1319
 ceroidolipofuscinosis, 1326
 degeneración
 neuronal, 1281
 transináptica, 1281
 enfermedades por almacenamiento, 1325, 1326
 heterotopias, 1285
 inclusiones, 1281
 intracitoplásmicas, 1281
 lesión
 aguda, 1281
 crónica, 1281
 reacciones, 1281
 subaguda, 1281
 y crónica, 1281
 motoras, enfermedades degenerativas, 1324-1325, 1325f
 rojas, 1281
 sintetasa del óxido nítrico (nNOS), 60
 tumores, SNC, 1335-1336
- Neuronofagia, 1282, 1302
- Neuronopatía, 1259
- Neuropatía(s), 1261-1267
 ataxia y retinitis pigmentosa (NARP), 1328
 por compresión, 1266-1267
 Dejerine-Sottas, 1264-1265
 diabéticas, 1143, 1145-1146
 periféricas, 1265-1266, 1265f
 hereditarias, 1263-1265, 1263t, 1264t, 1265f
 hipertróficas, 1264
 inflamatorias, 1261-1262
 mediadas por mecanismos inmunitarios, 1261-1262
 metabólicas
 adquiridas, 1265-1266, 1265f
 periféricas, 1266
 óptica
 hereditaria de Leber, 1367
 isquémica anterior (NOIA), 1366, 1366f
 paraneoplásicas, 1266
 periféricas
 carcinoma pulmonar, 729
- Neuropatía(s) (*cont.*)
 diabéticas, 1265-1266, 1265f
 hereditarias, 1263-1265, 1263t, 1264t, 1265f
 hipersensibilidad mediada por linfocitos T, 206t
 inflamatorias, 1261-1262
 mediadas por mecanismos inmunitarios, 1261-1262
 metabólicas
 y nutricionales, 1266
 y tóxicas adquiridas, 1265-1266, 1265f
 polineuropatías infecciosas, 1262-1263
 trastornos metabólicos hereditarios, 1263, 1264t
 traumáticas, 1266-1267, 1267f
 tumores malignos, 1266
 sensitiva subaguda, síndrome paraneoplásico, 1340
 sensitivoautónomas hereditarias (NSAH), 1263, 1263t
 sensitivomotoras hereditarias (NSMH), 1263-1265, 1265f
 tóxicas, 1266
 traumáticas, 1266-1267, 1267f
- Neuropéptido Y (NPY), equilibrio energético, 439, 440, 441f, 442
- Neuropéptidos, inflamación, 63
- Neurópilo
 filamentos, enfermedad de Alzheimer, 1314
 neuroblastoma, 476
- Neurosífilis, 375, 376, 376f, 1301-1302
 ependimitis granular, 1302
 meningovascular, 1301
 parética, 1301-1302
- Neurotoxicidad, glucosa, 1139, 1140t, 1142
- Neurotoxinas, 344
- Neurotransmisión, efecto de la cocaína, 417-418, 419f
- Neurotrofina, receptores, neuroblastoma, 479
- Neutrofilia, inflamación, 75
- Neutrófilos
 curación de las heridas, 102, 103f
 diferenciación, 591f
 fagocitosis, 53
 inflamación
 aguda, 50, 51f
 crónica, 71-72
 inmunidad innata, 184
 lesión glomerular, 915
 leucocitosis, 594f, 594t
 rango de referencia, adultos, 592t
 síndrome de dificultad respiratoria aguda, 681, 682f
- Neutropenia, 592-593
- Nevo(s)
 azul, 1170t
 de células
 basales, 1181, 1182t
 epiteloides y fusiformes (Spitz), 1170t
 compuesto, 1169, 1169f
 lentiginoso, 1172f
 congénito, 1170t
 conjuntival, 1350, 1350f
 displásicos, 1170-1171, 1170t, 1171f, 1172f
 en halo, 1170t
 lentiginosos, 1169
 compuestos, 1172f
 unión dermoepidérmica, 1172f
 «en llama», 522
 melanocítico, 1169-1170, 1169f, 1170f, 1170t
 pigmentado, 1169-1170, 1169f, 1170f, 1170t
 unión dermoepidérmica, 1169, 1169f
 lentiginoso, 1172f
 uveal, 1356-1357
- NF. Véase Neurofibromatosis (NF).
- NF1, gen, 287t, 294-295, 1342
- NF2, gen, 287t, 295, 1342
- NF-kB. Véase Factor nuclear kB (NF-kB).
- NHEJ (unión de extremos no homólogos), 426
- NIA (neumonía intersticial aguda), 680, 682-683
- Niacina
 deficiencia, 438t
 funciones, 438t
- NIC (neumonía intersticial convencional), 694, 695f
- Nicotina, humo de los cigarrillos, 410-411
- Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD),
 metabolismo del alcohol, 413, 413f
- NID (neumonía intersticial descamativa), 704, 704f
- Nido, osteoma osteoide, 1224
- Niebla con humo, contaminación, 404
- Niemann-Pick, enfermedad
 tipos A y B, 151t, 152-153, 153f
 tipo C (NPC), 35, 153
 máculas rojo cereza, 1362
- NII (neumonía intersticial inespecífica), 695
- Niñez, enfermedades bacterianas contagiosas, 358t
- Niños, 447-481
 anomalías congénitas, 448-453
 causas, 450-452, 450t, 451t
 patogenia, 452-453, 453f
 tipos, 448-450, 449f, 450f
 cáncer, 273
 causas de muerte, 448, 448t
 errores congénitos del metabolismo, 462-465, 463t
 fenilcetonuria, 463-464, 463f
 fibrosis quística, 465-471
 aspectos genéticos, 465-468, 466f, 467f
 características clínicas, 468f, 469-471, 470t
 modificadores ambientales, 468
 morfología, 468-469, 469f
 galactosemia, 464-465, 464f, 465f
 tumores y lesiones seudotumorales, 473-481
 benignos, 473-474, 474f
 malignos, 474-481
 incidencia y tipos, 475, 475t
 neuroblásticos, 475-479, 476f, 477f, 477t, 479f
 tumor de Wilms, 479-481, 481f
- Níquel, carcinógeno, 274t
- NITCG (neoplasia intratubular de células germinales), 988
- NITCGU (neoplasia intratubular de células germinales no clasificada), 988
- Nitritos
 carcinógenos, 311
 carcinoma gástrico, 443
- Nitrógeno, productos reactivos
 fagocitosis, 53, 53f
 lesión
 por isquemia-reperusión, 24
 tisular mediada por leucocitos, 55
- Nitrosamidas, carcinoma gástrico, 443
- NKX2-5, cardiopatía congénita, 539, 539t
- NMPID (neoplasias mucinosas papilares intraductales), páncreas, 899, 900f
- N-MYC, oncogén, 281t, 284, 284f, 306
 neuroblastoma, 478, 479f
- nNOS (óxido nítrico sintetasa neuronal), 60
- Nocardia, 363, 363f
- Nocardia asteroides, 363, 363f
- Nocardia brasiliensis, 362
- NOD-2, gen
 autoinmunidad, 212
 enfermedad de Crohn, 808-809, 810
- Nódulo(s), 1168
 auriculoventricular (AV), 532

Nódulo(s) (*cont.*)

- reactivos, cuerdas vocales, 752
- reumatoides, 1237, 1238f
- sinoauricular (SA), 532
- tiroideo solitario, 1118, 1119f
- NOIA (neuropatía óptica isquémica anterior), 1366, 1366f
- Normoblastos, anemia hemolítica, 642, 642f
- Norovirus, gastroenteritis, 804, 805f
- Norwalk, agente, virus similar, gastroenteritis, 804, 805f
- NOS (óxido nítrico sintetasa), 60, 61f
- Notch, vía, angiogenia, 100, 101f, 298
- NOTCH1, cardiopatías congénitas, 539t
- NOTCH2, cardiopatías congénitas, 539, 539t
- NPC (enfermedad de Niemann-Pick tipo C), 35, 153
- máculas rojo cereza, 1362
- NPC1, 147, 153
- NPC2, 148, 153
- NPH1, gen, 960
- NPH2, gen, 960
- NPH3, gen, 960
- NPHS1, gen, 926
- NPY (neuropéptido Y), equilibrio energético, 439, 440, 441f, 442
- NRAS, oncogén, 281t, 282
- melanoma, 1175
- nevos melanocíticos, 1170
- Nrp-1 (neuropilina 1), 88
- Nrp-2 (neuropilina 2), 88
- NSAH (neuropatías hereditarias sensitivoautónomas), 1263, 1263t
- NSMH (neuropatías sensitivomotoras hereditarias), 1263-1265, 1265f
- NTA. Véase Necrosis tubular aguda (NTA).
- NTRK1, gen, carcinoma papilar tiroideo, 1120
- Núcleo(s)
- arqueado
- equilibrio energético, 439, 441f
- hipoplasia, síndrome de la muerte súbita del lactante, 472
- celular
- cambios, necrosis, 14, 14f
- gemación, alteraciones, síndrome mielodisplásico, 625
- inclusiones, 332
- morfología, anómala, 263-264
- hipercromáticos, 263, 264, 265f
- Nucleótido único, polimorfismos, 136, 176, 177, 178f
- «Nuez moscada», hígado, 114, 114f, 872, 872f
- NUPPMB (neoplasias uroteliales papilares con potencial de malignidad bajo), 977-978
- Nutrición
- alteraciones, neuropatías periféricas, 1266
- curación de las heridas, 106
- desequilibrios, lesión celular, 12
- enfermedades, 427-444
- anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, 430
- caquexia, 429, 430f
- deficiencias
- de oligoelementos, 439t
- vitamínicas, 430-438, 438t
- vitamina A, 430-433, 431f, 432f
- vitamina C, 437-438, 437f
- vitamina D, 434-436, 434f-437f
- insuficiencia alimentaria, 427-428
- malnutrición proteicoenergética, 427, 428-429, 429f, 430f
- marasmo y kwashiorkor, 428-429, 429f
- obesidad, 438-443, 440f-442f

O

- O₃ (ozono)
- capa, 404
- contaminante del aire, 404-405, 404t
- efecto invernadero, 401
- Obesidad, 438-443
- cáncer, 273, 442f, 443
- mamario, 1077
- central (visceral), 438
- síndrome de Cushing, 1150, 1151f
- consecuencias generales, 442, 442f
- criterios, 438
- definición, 438
- epidemiología, 438-439
- patogenia, 439-442, 440f, 441f
- resistencia a la insulina, 442, 442f, 443, 1136-1137, 1136f
- Obstrucción intestinal, 790-791, 791f
- Obturador, parálisis, 1266
- Ocronosis, 36, 156
- Odontoma, 749
- Oftalmía simpática, 1356, 1356f
- Oftalmopatía
- enfermedad de Graves, 1109, 1109f, 1114-1115
- tiroidea, 1347, 1347f
- Oftalmoplejía
- exoftálmica, 1275
- plus, 1328
- 25-OH-D (25-hidroxicolecalciferol), 433, 434f
- OI (osteogenia imperfecta), 1211-1212, 1211t, 1212t, 1213f
- Oído, trastornos, 754
- Ojo(s), 1345-1368
- anatomía, 1346, 1346f
- conjuntiva, 1349-1350
- anatomía funcional, 1346f, 1348f, 1349
- neoplasias, 1349-1350, 1350f
- pingüecula y pterigión, 1349
- retracción cicatrizal, 1349
- córnea, 1351-1353
- anatomía funcional, 1346f, 1351, 1351f
- degeneraciones y distrofias, 1351-1353, 1352f
- queratitis y úlceras, 1351, 1351f
- diabetes, complicaciones, 1140f, 1143, 1145
- esclerótica, 1346f, 1350
- hipoplásico, 1368
- músculo orbicular, 1348f
- nervio óptico, 1346f, 1365-1368
- alteraciones por glaucoma, 1366-1367, 1367f
- neuritis, 1367-1368
- neuropatía
- hereditaria de Leber, 1367
- óptica isquémica anterior, 1366, 1366f
- papiledema, 1366, 1366f
- nicroftálmico, 1368
- órbita, 1346-1348
- anatomía funcional y proptosis, 1346-1347
- celulitis, 1347
- granulomatosis de Wegener, 1347
- inflamación idiopática, 1347, 1347f
- mucormicosis, 1347
- neoplasias, 1348
- oftalmopatía tiroidea, 1347, 1347f
- párpado, 1348-1349
- anatomía funcional, 1348, 1348f
- neoplasias, 1348-1349, 1348f
- penfigoide cicatrizal, 1348, 1349
- retina y humor vítreo, 1357-1365
- anatomía funcional, 1346f, 1357, 1359f

Ojo(s) (*cont.*)

- degeneración macular asociada a la edad, 1346, 1363-1364, 1364f
- desprendimiento, 1357-1358, 1360f
- neoplasias, 1365, 1365f
- retinitis, 1364-1365
- pigmentosa, 1364
- vasculopatía, 1358-1363
- diabetes mellitus, 1359-1361, 1362f, 1363f
- hipertensión, 1359, 1361f, 1362f
- oclusiones de la arteria y la vena retinianas, 1362-1363, 1364f
- retinopatía
- drepanocítica, 1361-1362
- de la prematuridad, 1361
- por radiación, 1361-1362
- vasculitis retiniana, 1361-1362
- sarcoidosis, 702-703
- segmento anterior, 1353-1355
- anatomía funcional, 1353, 1354f
- cataratas, 1353
- endoftalmitis y panoftalmitis, 1355, 1355f, 1356f
- glaucoma, 1353-1355
- sinequias anteriores, 1355
- terminal (*tisis bulbi*), 1368
- trastornos motores, síndrome paraneoplásico, 1340
- úvea, 1355-1357
- neoplasias, 1356-1357, 1358f
- uveitis, 1355-1356, 1356f
- Oligoastrocitoma, 1334
- Oligodendrocitos, respuesta a la lesión, 1282
- Oligodendroglioma, 1333-1334, 1334f
- anaplásico, 1333-1334
- Oligodoncia, 1211t
- Oligohidramnios, secuencia, 449-450, 449f, 450f
- Ollier, enfermedad, 1227, 1228
- Ombigo, metástasis, 786
- OMS (Organización Mundial de la Salud), clasificación
- leucemia mieloide aguda, 622, 622t
- linfoma de Hodgkin, 617
- neoplasias linfoides, 598-599, 598t
- ON (óxido nítrico)
- fagocitosis, 53-54, 53f
- inflamación, 57t, 60-61, 61f
- lesión celular, 21
- Onchocerca volvulus*, 395-396, 396f
- Oncocercoma, 396
- Oncocercosis, 395-396, 396f
- Oncocitoma, renal, 964
- Oncogenes, 279-286, 281t
- definición, 279
- factores de crecimiento, 279-280, 281t
- metástasis, 302
- proteínas
- de regulación nuclear, 281t
- de transducción de la señal, 281-283, 281t, 282f
- protooncogenes, 277, 279, 281t
- receptores de factores de crecimiento, 280-281, 281t
- reguladores del ciclo celular, 281t
- tirosina cinasas no receptor, 283-286, 283f, 284f, 285f, 286t
- Oncogenia, hipótesis de dos impactos, 287, 288f
- Oncología, 260
- Oncoproteínas, 279
- neoplasias leucocitarias, 597, 597f
- Onfalocele, 765
- Onicólisis, 1168
- Onicomycosis, 383, 1202

- ONOO-(peroxinitrito)
fagocitosis, 53-54, 53f
lesión celular, 20t, 21
- OPG (osteoprotegerina),
homeostasis ósea, 1208, 1208f
- Opiáceos
abuso, 418-419, 418t
drogas, abuso, 418-419, 418t
- OPN (osteopontina)
fibrosis, 108
matriz extracelular, 96
- Opsoninas
inflamación, 51-53
receptores, inflamación, 51-53
- Opsonización
hipersensibilidad mediada por anticuerpos, 202-203, 202f
inflamación, 51-53
- Órbita, 1346-1348
anatomía funcional y proptosis, 1346-1347
celulitis, 1347
granulomatosis de Wegener, 1347
inflamación idiopática, 1347, 1347f
miositis, 1347
mucormicosis, 1347
neoplasias, 1348
oftalmopatía tiroidea, 1347, 1347f
seudotumor inflamatorio, 1347, 1347f
- Orexinas, 441f
- Organización Mundial de la Salud (OMS),
clasificación
leucemia mieloide aguda, 622, 622t
linfoma de Hodgkin, 617
neoplasias linfoides, 598-599, 598t
- Organización
exudado fibrinoso, 68
trombos, 123-125, 125f
- Órganos linfoides
generativos (primarios, centrales), 189
periféricos (secundarios), 188f, 189-190
terciarios, 71-72
- Organoclorados, exposición, laboral, 409
- Organogenia, 452, 453f
- Órganos
disfunción, shock séptico, 131-132
regeneración, mecanismos, 92-94, 93f
y sistemas, fracaso, quemaduras, 421
trasplante, complicaciones hepáticas, 874, 874f
tropismo, metástasis, 300-301
- Orgánulo vesiculovacuolar, inflamación, 47
- Orificio externo, cervical uterino, 1007
- Ormond, enfermedad, 828-829, 973-974
- Orquitis, 986-987
autoinmunitaria, 986
granulomatosa, 986
parotiditis, 350
- Ortopnea, insuficiencia cardíaca izquierda, 535
- Osificación
centros
primarios, 1209
secundarios, 1209
encondral, 1209, 1209f
- Osler-Weber-Rendum enfermedad, 522-523
- Osmorreceptores, 1099
- Osteitis
deformante, 1216-1218, 1216f, 1217f
disecante, 1218, 1218f
fibrosa quística, 1218
hiperparatiroidismo, 1128
- Osteoartropatía hipertrófica
cáncer, 322t, 321-323
pulmonar, 729
carcinoma pulmonar, 729
- Osteoblastos, 1206, 1207f
- Osteoblastoma, 1224
- Osteocalcina, 1209
- Osteocitos, 1206-1207, 1207f
- Osteoclastos, 1207-1208, 1207f
disfunción, 1216-1218
- Osteoclastoma, 1233-1234, 1233f
- Osteocondritis, sifilítica, 376
- Osteocondroma, 1227, 1227f
- Osteodistrofia renal, 1129, 1218-1219
- Osteoesclerosis, mielofibrosis primaria, 630
- Osteogenia imperfecta (OI), 1211-1212, 1211t, 1212t, 1213f
- Osteoide óseo, 1206
- Osteoma, 1224
osteoide, 1224, 1224f, 1225f
- Osteomalacia, 433, 435-436, 1218
- Osteomielitis, 1221-1223
esclerosante, Garré, 1222
piógena, 1221-1222, 1222f
tuberculosa, 1222-1223
- Osteonecrosis, 1220-1221, 1221f, 1221t
- Osteonectina, matriz extracelular, 96
- Osteopetrosis, 1212-1214, 1214f, 1215f
- Osteopontina (OPN)
fibrosis, 108
matriz extracelular, 96
- Osteoporosis, 1214-1216
categorías, 1214, 1214t
curso clínico, 1216
desuso, 1214
morfología, 1215, 1215f
patogenia, 1214-1215, 1215f
posmenopáusica, 1215
primaria, 1214t
secundaria, 1214t
senil, 1215
- Osteoporosis-seudoglioma, síndrome, 1210, 1211t
- Osteoprotegerina (OPG), homeostasis ósea, 1208, 1208f
- Osteosarcoma, 1225-1227, 1225f, 1226f
condroblástico, 1226, 1230
- Ota, nevo, 1350
- Otitis media, 754
- Otosclerosis, 754
- Ovario(s), 1039-1052
anatomía, 1007
carcinoma
categorías, 1042
células
claras, 1046
transicionales, 1046
coriocarcinoma, 1049
curso clínico, detección y prevención, 1047
endometrioide, 1045-1046
mucinoso, 1044-1045
seroso, 1042-1044, 1043f
«en cinta», 166
desarrollo, 1006, 1007f
embarazo, 1053
enfermedad poliquística (EOPQ), 1039-1040, 1039f
hipertecosis estromal, 1039f, 1040
poliquístico, 1039-1040, 1039f
quistes
corticales de inclusión, 1042, 1042f
foliculares y luteínicos, 1039
- Ovario(s) (*cont.*)
red, 1007
tumores, 1040-1052
adenocarcinoma de células claras, 1046
Brenner, 1046, 1046f
células
de los cordones sexuales-estroma, 1040t, 1041f, 1050-1052
germinales, 1040t, 1041f, 1047-1050, 1047t
de la granulosa-teca, 1050, 1050f
de origen, 1041f
de Sertoli-Leydig (androblastomas), 1051-1052, 1051f
cistadenofibroma, 1046
clasificación, 1040, 1040t
coriocarcinoma, 1049
disgerminoma, 1048-1049, 1049f
endometrioide, 1045-1046
epidemiología, 1040
epitelio de superficie (mullerianos), 1040t, 1041-1047, 1041f
fibromas, tecomas y fibrotecomas, 1051, 1051f
frecuencia, 1041t
metastásicos, 1040t, 1041f, 1052
mucinosos, 1044-1045, 1045f
seno endodérmico (saco vitelino), 1049, 1049f
serosos, 1042-1044, 1043f
teratomas, 1047-1048, 1048f
- Ovillos de degeneración neurofibrilar, 35, 1281, 1314, 1315f
- Ovotestes, 167
- Oxalato de calcio, cálculos, 962, 962t
- Oxidación-antioxidación, desequilibrio, enfisema, 685f, 686
- Óxido
estaño, enfermedades pulmonares, 697t
de hierro, enfermedades pulmonares, 697t
nitrógeno (ON)
fagocitosis, 53-54, 53f
inflamación, 57t, 60-61, 61f
lesión celular, 21
sintetasa (ONS), 60, 61f
endotelial (eNOS), 60
inducible (iNOS), 60
nitroso, enfermedades pulmonares, 697t
- Oxígeno
efectos, radiación ionizante, 424
privación, lesión celular, 11
productos
intermedios, fagocitosis, 53, 53f
reactivos (ROS)
radicales libres derivados, acumulación, lesión celular, 18f, 20-22, 20t, 21f
toxicidad, síndrome de dificultad respiratoria neonatal, 457-458
transporte, alteraciones, 143t
- Oxitocina, 1099
- Oxiuros, 806
- Ozono (O₃)
capa, 404
contaminante del aire, 404-405, 404t
efecto invernadero, 401
- P**
p14, gen, 287t, 294
p14/FAR, gen, melanoma, 1174
P16, gen supresor tumoral, 287t
p16/CDKN2A, gen, carcinoma pancreático, 900, 901f
p16/INK4a, gen, melanoma, 1174, 1175

- p53*, gen supresor tumoral, 287t, 290-292, 291f
 apoptosis, 30, 32, 296
 cáncer, 290-292, 291f
 colorrectal, 308-309, 309f, 823f, 824
 mamario, 1078, 1078t
 carcinoma
 epidermoide cutáneo, 1180
 hepatocelular, 311
 pancreático, 900-901, 901f
 pulmonar, 726, 727
 funciones, 286t
 marcador tumoral, 327
 osteosarcoma, 1225
 síndrome del carcinoma basocelular nevoide, 1181
p57/KIP2, gen, mola hidatidiforme, 1059, 1059f
p63, 292
p73, 292
 PAEG (peso apropiado para la edad gestacional), 454
 PAF (poliposis adenomatosa familiar), 274, 816t, 820-821, 822f, 822t
 Paget, enfermedad
 ósea, 1216-1218, 1216f, 1217f
 pezón, 1080-1081, 1082f
 vulvar, 1015, 1015f
 Paget, James, 1216
 Paired box-6 (PAX-6), gen, síndrome de Wilms, 480
 Paired box-8 (PAX-8), gen, 1110
 carcinoma folicular tiroideo, 1120-1121
 Palatosquisis, 449f
 Palma de la mano
 eritema, insuficiencia hepática, 836
 fibromatosis, 1251
 PAN (poliarteritis nudosa), 204t, 226, 514-515, 514f
 infarto cerebral, 1293
 Panadizo, 359
 Pancarditis, fiebre reumática, 566
 Pancitopenia, manifestaciones orales, 744t
 Pancoast, tumores, 729
 Pancolitis, 811, 812f
 Páncreas, 891-903
 agenesia, 892
 anatomía y función, 891-892, 892f
 anomalías congénitas, 892-893
 anular, 893
 conducto pancreático
 accesorio, 891, 892f
 principal, 891, 892f
 desarrollo, 891
 diabetes mellitus, 1131-1146
 características clínicas, 1143-1146, 1144f, 1145t
 clasificación, 1132, 1132t
 complicaciones, 1138-1139, 1140f
 diagnóstico, 1131-1132
 epidemiología, 1131
 formas monogénicas, 1137-1138
 homeostasis de la glucosa, 1132-1134, 1133f, 1134f
 morfología, 1139-1143, 1141f, 1142f
 patogenia, 1134-1137, 1135f, 1136f
 dividido, 892, 892f
 ectópico, 765, 893
 endocrino, 1130, 1131f
 exocrino, 891-892, 892f
 hemocromatosis, 862
 NEM-1, 1162
 polipéptido pancreático (PP), tumores secretores, 1147
 quistes, 898
 congénitos, 898
 no neoplásicos, 898
 Páncreas (*cont.*)
 congénitos, 898
 pseudoquistes, 898, 898f
 pseudoquistes, 898, 898f
 regeneración, 92
 pseudoquistes, 898, 898f
 Pancreatitis, 893-898
 aguda, 893-896
 características clínicas, 895-896
 causas, 893, 893t
 definición, 893
 epidemiología, 893
 morfología, 894, 894f
 necrosante, 894, 894f
 patogenia, 894-895, 895f
 alcohólica, 414, 895, 896, 897f
 autoinmunitaria, 897
 crónica, 896-898
 características clínicas, 897-898
 causas, 896
 definición, 896
 epidemiología, 896
 fibrosis quística, 470
 malabsorción y diarrea, 794t
 morfología, 896-897, 897f
 patogenia, 896, 897f
 definición, 893
 esclerosante linfoplasmocitaria, 897
 hemorrágica, 894
 hereditaria, 893-894, 896
 idiopática, 893
 lifoplasmocitaria esclerosante, 897
 tropical, 896
 Pancreatoblastoma, 903
 Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES), 1306
 Paneth, células
 granulares, enfermedad de Crohn, 809
 metaplasia, enfermedad de Crohn, 810
 Paniculitis, 1199
 autoprovocada, 1199
 nodular febril recidivante, 1199
 PanIN (neoplasias intraepiteliales pancreáticas), 900, 901f
 Panoftalmítis, 1355, 1356f
 Panuveítis, 1356
 Paño
 artritis reumatoide, 1237, 1238f
 distrofia endotelial de Fuchs, 1353
 PAP (proteinosis alveolar pulmonar), 705-706, 705f
 Papanicolaou (Pap), tinción, 324f, 323, 1017, 1018, 1023-1024, 1023f
 Papiledema, 1366, 1366f
 Papilitis necrosante, diabetes mellitus, 1143
 Papiloma(s), 260
 epidermoides, 1176
 esofágicos, 774
 vulvares, 1012
 escamosos, 1176
 esofágicos, 774
 laríngeos, 752, 752f
 vulvares, 1012
 intraductal mamario, 1072, 1073f
 invertidos sinusales nasales, 751, 751f
 mamarios, 1072, 1073f
 plexo coroideo, 1335
 sinonasales (schneiderianos), 751, 751f
 vesicales, 976, 977, 977f
 Papilomatosis, 1168
 laríngea juvenil, 752
 Pápulas, 1168, 1187
 Papulosis bowenoide, 984, 1201
 Paquioniquia congénita tipo, 2, 1176
 Paracetamol, toxicidad, 416-417, 417f
 Paraganglioma, 755-756, 755f
 extrasuprarrenal, 1160t
 familiar, 1160t
 Paraganglios
 aortosimpáticos, 1159
 branquioméricos, 1159
 intravagales, 1159
 sistema, 1159
 Parálisis
 bulbar progresiva, esclerosis lateral amiotrófica, 1325
 cerebral, 1286
 de los nervios craneales, 1266
 obturador, 1266
 «del sábado noche», 1267
 supranuclear progresiva (PSP), 1318
 Paramixovirus, estructura, 333f
 Paraqueratosis, 1168, 1178
 Parásitos
 enterocolitis, 794t, 805-807, 805f
 infecciones, 386-396
 babesiosis, 388, 388f
 cisticercosis y hidatidosis, 392-393, 392f
 enfermedad de Chagas, 391
 esquistosomiasis, 393-395, 394f
 estrongiloidiasis, 391-392, 392f
 filariasis linfática, 395, 396f
 hepáticas, 854
 leishmaniasis, 388-390, 389f
 malaria, 386-388, 387f, 388f
 metazoarias, 391-396, 392f-396f
 oncocercosis, 395-396, 396f
 protozoarias, 386-391, 386t, 387f-390f
 tripanosomiasis africana, 390, 390f
 triquinosis, 393, 393f
 Parche, 1168
 «salmón», retinopatía drepanocítica, 1362
 Parénquima, lesiones, sistema nervioso central, 1287-1288, 1288f
 Paresia general
 demencia paralítica, 1301
 sífilis, 375
 Parkina, 1320
 Parkinson, enfermedad (EP), 1319-1321, 1320f
 Parkinsonismo, 1319
 demencia frontotemporal, 1317-1318
 Paroniquia, 359, 383
 Parótida, tumor mixto, 261f
 Parotiditis, 350
 epididimitis y orquitis, 986
 Párpado, 1348-1349
 anatomía funcional, 1348, 1348f
 neoplasias, 1348-1349, 1348f
 Párpado
 comisura, 1348f
 conjuntiva, 1348f, 1349
 Partículas
 alfa, 423
 beta, 423
 contaminantes del aire, 404t, 405
 exposición laboral, 409
 Parvovirus B19
 aplasia eritrocitaria, 666-667
 infección perinatal, 459, 459f, 461
 Patau, síndrome, 162, 163f
 Paterson-Brown-Kelly, síndrome, 767

- Paterson-Kelly, síndrome, 742
- Patogenia, 4
- Patología
- cambios moleculares o morfológicos, 4
 - definición, 4
 - etiología o causa, 4
 - general, 4
 - introducción, 4-5
 - patogenia, 4
 - sistémica, 4
 - trastornos funcionales y manifestaciones clínicas, 4
- Patrón(es)
- «en cielo estrellado», linfoma de Burkitt, 608, 608f
 - moleculares
 - agentes patógenos, inmunidad innata, 184
 - riesgo, inmunidad innata, 184
- Pautrier, microabscesos, 1185
- PAX-6 (*paired box-6*), gen, síndrome de Wilms, 480
- PAX-8 (*paired box-8*), gen, 1110
- carcinoma folicular tiroideo, 1120-1121
- PBGFB, gen, 281t
- PCA3, cáncer prostático, 997
- PCP (fenciclidina), abuso, 418t
- PCR (proteína C reactiva), 74
- aterosclerosis, 498, 498f
- PCV (policitemia vera), 627t, 628-630, 629f, 666-667
- PD-1, anergia, 209-210
- PDF. Véase Fibrina, productos del desdoblamiento (PDF).
- PDGF. Véase Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).
- PDGFRB, gen, 281t
- PDX1, diabetes, 1137
- Pecas, 1168
- Peces, metil mercurio, 408
- Pedícelos, 910, 910f
- PEES (panencefalitis esclerosante subaguda), 1306
- PEG (pequeño para edad gestacional), 454
- Pegamento, inhalación, 420
- Peliosis hepática, 872
- Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad, 1327
- Pelo, folículo, 1166, 1166f
- protrusión, células progenitoras, 85
- Pendred, síndrome, 1110
- Pene, 982-984
- anomalías congénitas, 982
 - carcinoma
 - in situ*, 983, 984f
 - infiltrativo, 984, 984f - enfermedad de Bowen, 983, 984f
 - fibromatosis, 1251
 - inflamación, 982
 - papulosis bowenoide, 983
 - tumores, 982-984, 983f, 984f
- Penetrancia incompleta, 140
- Pénfigo, 1192-1195
- eritematoso, 1193
 - foliáceo, 1193, 1193f-1195f, 1194
 - manifestaciones orales, 744t
 - morfología, 1193-1194, 1194f
 - paraneoplásico, 1193, 1194-1195
 - patogenia, 1194-1195, 1195f
 - vegetante, 1193
 - vulgar, 203t, 1192-1193, 1193f-1195f, 1194
- Penfigoide
- ampollosa, 1193f, 1195-1196, 1196f
 - manifestaciones orales, 744t
 - cicatrizal ocular, 1348, 1349
- Péptido
- autoinductores, 343
 - Péptido (*cont.*)
 - citrulinado anticíclico, anticuerpos (anti-PCAC),
 - artritis reumatoide, 1239 - natriurético auricular, miocardio, 531
 - sistema de presentación, inmunidad adaptativa, 190-192, 191f, 192f
- Péptido C, 1133
- Péptido YY (PYY), equilibrio energético, 439, 441f, 442
- Peptostreptococcus*, género, 378
- Pequeño para la edad gestacional (PEG), 454
- Pérdida
- de función, mutaciones, 141
 - de heterocigosidad (LOH), 288
- Perfiles moleculares, tumores, 325-326, 326f
- Perforinas
- apoptosis, 31
 - citotoxicidad mediada por células, 208
- Periastina (PRX), 1265f
- Pericardio
- derrame, 581
 - enfermedades, 581-583
 - derrame pericárdico, 581
 - enfermedades reumatológicas, 583
 - hemopericardio, 581
 - pericarditis, 581-583, 581t, 582f - espacio, insuficiencia cardíaca derecha, 536
- Pericarditis, 581-583, 582f
- adherente, 582
 - aguda, 581-582, 582f
 - caseosa, 582
 - causas, 581, 581t
 - constrictiva, 582-583
 - crónica o curada, 582-583
 - fibrinosa, 68f, 556f, 581-582, 583
 - hemorrágica, 582
 - infarto de miocardio, 556f, 557
 - lupus eritematoso sistémico, 214t, 220
 - mediastinopericarditis, 582
 - miopericarditis, 581
 - purulenta o supurativa, 582, 582f
 - serofibrinosa, 581-582
 - serosa, 581
- Perineuro, 1258
- Periodontitis, 741
- Periostitis sifilítica, 376
- Peritoneo, 828-829
- enfermedad inflamatoria, 828-829
 - espacio, insuficiencia cardíaca derecha, 536
 - infección, 828
 - mesoteliomas, 734
 - quistes, 829
 - retroperitonitis esclerosante, 828-829
 - tumores, 829
- Peritonitis, 828-829
- aséptica, 828
 - bacteriana, 828
 - espontánea, 828
- Peroxidasa
- antitiroidea, anticuerpos, 1110, 1112
 - tiroidea (TPO), gen, 1110
- Peróxido de hidrógeno (H₂O₂)
- fagocitosis, 53, 53f
 - inflamación, 60
 - lesión celular, 20
- Peroxinitrito (ONOO)
- fagocitosis, 53-54, 53f
 - lesión celular, 20t, 21
- Pescado, aceite, inflamación, 60
- Peso adecuado para la edad gestacional (PAEG), 454
- Peste, 365-366
- bubónica, 365-366
 - negra, 365-366
 - neumónica, 365-366
 - septicémica, 365-366
- Petequias, 114, 115f
- síndrome de la muerte súbita del lactante, 472
- Peutz-Jeghers, síndrome, 816t, 817-818, 818f
- Peyronie, enfermedad, 981, 1251
- Pezón
- enfermedad de Paget, 1080-1081, 1082f
 - inversión congénita, 1067
 - secreción, 1068, 1068f
 - supernumerario, 1067
- PI3K (fosfatidil inositol cinasa 3), vía, 90, 91f
- PI3K/AKT, vía de señal, 294
- carcinoma folicular tiroideo, 1120
 - melanoma, 1174, 1174f
- PIA (porfiria intermitente aguda), 1264t
- Pick
- células, 1318
 - cuerpos, 1318, 1318f
 - enfermedad, 1318, 1318f
- Pickwick, síndrome, 442
- Picnosis, necrosis, 14
- Pie
- de atleta, 1202
 - de zanja, 422
- Piel, 1165-1202
- anatomía y funciones, 1166-1167, 1166f, 1167f
 - anejos, 1166-1167, 1166f
 - tumores, 1176-1178, 1177f, 1178f
 - cáncer
 - carcinoma
 - basocelular, 1180-1181, 1181f, 1183f
 - epidermoide, 1178-1180, 1179f
 - melanoma, 1171-1175
 - características clínicas, 1172, 1173f
 - factores pronósticos, 1173-1174
 - morfología, 1172-1173, 1173f
 - patogenia, 1174-1175, 1174f
 - radiación, 311-312 - células progenitoras, 85
 - fibromas, 1176
 - vulvares, 1012
 - heridas, curación, 102-106
 - contracción de las heridas, 103f, 104-105, 104f
 - factores de crecimiento y citocinas, 102, 104t
 - fases, 102, 103f, 104f
 - formación
 - de la cicatriz, 103f, 104
 - del coágulo sanguíneo, 102, 103f
 - del tejido de granulación, 102, 103f-105f - macrófagos, 102, 105f
 - proliferación celular y depósito de colágeno, 102-104
 - recuperación de la resistencia a la tensión, 105-106
 - remodelación del tejido conjuntivo, 105
 - unión
 - primaria o primera intención, 102
 - secundaria o segunda intención, 102, 103f, 104f - infecciones, 338
 - lesiones, sarcoidosis, 702
 - linfoma T (LTC), 1184-1185, 1185f
 - «de naranja», 520-522, 1083
 - sistema inmunitario, 1166, 1167f
 - trastornos, 1167-1202
 - alteraciones de la maduración epidérmica, 1186
 - ictiosis, 1186, 1186f
 - ampollosos, 1192-1197, 1193f

Piel (*cont.*)

inflamatorios, 1192-1196
 dermatitis herpetiforme, 1193f, 1196, 1197f
 pénfigo, 1192-1195, 1193f-1195f
 penfigoide ampollosa, 1193f, 1195-1196, 1196f
 no inflamatorios, 1196-1197
 epidermólisis ampollosa, 1193f, 1196, 1198f
 porfiria, 1196-1197, 1198f
 apéndices epidérmicos, 1197-1199
 acné vulgar, 1197-1198, 1199f
 rosácea, 1198-1199
 cáncer, 322t, 321-323
 dermatosis inflamatorias
 agudas, 1187-1189
 dermatitis eczematosa aguda, 1187-1189, 1188f
 eritema multiforme, 1189, 1190f
 urticaria, 1187, 1187f
 crónicas, 1189-1192
 dermatitis seborreica, 1191
 liquen plano, 1191-1192, 1192f
 psoriasis, 1190-1191, 1190f
 esclerosis sistémica, 224, 224f, 225f
 exposición laboral, 409t
 infecciones, 1199-1202
 fúngicas superficiales, 1202, 1202f
 impétigo, 1201-1202
 molusco contagioso, 1201, 1201f
 verrugas, 1200-1201, 1200f
 lupus eritematoso sistémico, 214t, 219, 219f
 manifestaciones orales, 744t
 paniculitis, 1199
 eritema nudoso y eritema indurado, 1199
 pigmentación y melanocitos, 1168-1175
 lentigo, 1168-1169
 melanoma, 1171-1175
 características clínicas, 1172, 1173f
 factores pronósticos, 1173-1174
 morfología, 1172-1173, 1173f
 patogenia, 1174-1175, 1174f
 nevo(s)
 displásicos, 1170-1171, 1170t, 1171f, 1172f
 melanocítico (pigmentado) (lunar), 1169-1170, 1169f, 1170f, 1170t
 pecas (efélides), 1168
 reacciones medicamentosas adversas, 415f, 416t
 síndromes de cáncer familiar con manifestaciones cutáneas, 1182t
 terminología, 1167-1168
 tumores
 de células que migran a la piel, 1183-1186
 mastocitosis, 1185-1186, 1186f
 micosis fungoides, 1184-1185, 1185f
 de la dermis, 1182-1183
 dermatofibrosarcoma protuberante, 1182-1183, 1184f
 histiocitoma fibroso benigno, 1182, 1184f
 epidérmicos premalignos y malignos, 1178-1181
 carcinoma basocelular, 1180-1181, 1181f, 1183f
 carcinoma epidermoide, 1178-1180, 1179f
 queratosis actínica, 1178, 1179f
 epiteliales benignos, 1175-1178
 acantosis negra, 1175-1176
 pólipos fibroepitelial, 1176
 queratosis seborreica, 1175, 1175f
 quiste epitelial (quiste sebáceo), 1176
 tumores de los apéndices cutáneos, 1176-1178, 1177f, 1178f
 uso de heroína, 419
 úlceras

Piel (*cont.*)

curación, 104f
 esclerosis sistémica, 224, 225f
 Pielonefritis, 939-944
 aguda, 939, 941-942, 941f, 943f
 crónica, 939, 942-944, 944f
 diabetes mellitus, 1143
 infección del tracto urinario, 939-941, 940f
 obstrucción uretral, 973
 xantogranulomatosa, 943
 PIF (factor inductor de proteólisis), 429, 430f
 PIGA (grupo de complementación A del fosfatidilinositol glucano), 652
 Pigmentación
 melánica, cavidad oral, 744t
 trastornos, 1168-1175
 lentigo, 1168-1169
 nevo(s)
 displásicos, 1170-1171, 1170t, 1171f, 1172f
 melanocítico (pigmentado) (lunar), 1169-1170, 1169f, 1170f, 1170t
 pecas (efélides), 1168
 melanoma, 1171-1175
 características clínicas, 1172, 1173f
 factores pronósticos, 1173-1174
 morfología, 1172-1173, 1173f
 patogenia, 1174-1175, 1174f
 Pigmentos
 acumulación intracelular, 36-38, 37f
 endógenos, 36-37, 37f
 exógenos, 36
 cálculos, 882, 883-884, 883t, 884f
 PIK3CA, gen, carcinoma endometrial, 1032, 1032f
 folicular tiroideo, 1120
 Pileflebitis, 634
 Pilomatrixomas, 1177, 1178f
 Píloro, estenosis, 766
 PIN (neoplasia intraepitelial prostática), 997-998, 999
 Pinealoma, 1163
 Pineoblastomas, 1338
 Pineocitos, 1163, 1338
 Pinguécula, 1349
 Pionefrosis, 941
 Piosalpinge, 1010, 1010f
 Piridoxina
 deficiencia, 438t
 funciones, 438t
 Pirógenos, 74
 PIT-1, gen, 1105-1106
 Pituicitos, 1099
 PKC (proteína cinasa C), activación, 1139
 PKD1, gen, 956-957, 958
 PKD2, gen, 956, 957, 958
 PKHDI, gen, 959
 Placas, 1168
 activas, esclerosis múltiple, 1311
 amarillas, 1288, 1288f
 ateromatosas (ateroescleróticas) (Véase Aterosclerosis, placas).
 de crecimiento, 1209, 1209f
 dentales, 740-741
 difusas, enfermedad de Alzheimer, 1314
 enfermedad de Alzheimer, 1314, 1315f
 esclerosis múltiple, 1311-1312, 1311f, 1312f
 inactivas, esclerosis múltiple, 1311
 kuru, 1309, 1310f

Placas (*cont.*)

neuríticas (seniles), enfermedad de Alzheimer, 1314, 1315f
 pleurales relacionadas con asbesto, 700-701, 700f, 733
 seniles, enfermedad de Alzheimer, 1314, 1315f
 sombra, esclerosis múltiple, 1311
 Placenta
 adherente, 1055
 alteraciones de la implantación, 1055
 preeclampsia, 1056, 1056f
 anatomía, 1052-1053, 1053f, 1054f
 gemelar, 1054, 1055f
 infecciones, 1055, 1055f
 influencia, restricción del crecimiento fetal, 455, 455f
 mosaicismo, 455, 455f
 preeclampsia y eclampsia, 1057, 1057f
 previa, 1055
 transmisión al feto, 340
 Planta del pie, fibromatosis, 1251
 Plaquetas
 adhesión, 117, 118f
 agregación, 117, 118, 118f
 microangiopatías trombóticas, 952
 contracción, 118
 curación de las heridas, 102, 103f
 definición, 117
 diferenciación, 591f
 disminución
 de la producción, 667, 667t
 de la supervivencia, 667, 667t
 efectos
 endotelio, 116
 de la radiación, 425
 funciones
 alteradas, trastornos hemorrágicos, 671
 pruebas diagnósticas, 666-669
 hemostasia, 115, 116f, 117-118, 119f
 interacciones con las células endoteliales, 118
 lesión glomerular, 915
 número reducido, trastornos hemorrágicos, 667-671, 667t, 669f
 rango de referencia, adultos, 592t
 recuentos, 666-669
 secreción, 117-118
 secuestro, 669
 Plasmablastos, mielomatosis, 610
 Plásmidos, 343
 Plasmina
 fibrinólisis, 120, 121f
 inflamación, 65, 65f
 Plasminógeno
 activadores (AP)
 fibrinólisis, 120, 121f
 similar a urocinasa (u-PA), 120
 tipo tisular (tPA), 115, 116, 116f, 120, 121f
 fibrinólisis, 120, 121f
 Plasmocitos, 601t, 609, 611
 Plasmodium, género, 335, 386-388
 ciclo vital y patogenia, 386-387, 387f
 epidemiología, 386
 morfología, 387-388, 388f
 resistencia del anfitrión, 387
 Plasmodium falciparum, 386-388, 387f, 388f
 Plasmodium malariae, 386
 Plasmodium ovale, 386, 387
 Plasmodium vivax, 386, 387
 Platiabasia, 1217

- PLCg (fosfolipasa Cg), vía de transducción de la señal, 90, 91f
- Plegamiento anómalo, proteínas, acumulación, apoptosis, 25
- Pleomorfismo, neoplasia, 263
- Pleotropismo, 140
- Pleura
derrame, 731-732
inflamatorio, 959-960
insuficiencia cardíaca derecha, 536
no inflamatorio, 960
- enfermedades, 731-734
derrame, 731-732
neumotórax, 732
tumores, 732-734, 732f-734f
- espacio, insuficiencia cardíaca derecha, 536
- placas relacionadas con asbesto, 700-701, 700f
- tumores, 732-734, 732f-734f
- Pleuritis, 713, 731
lupus eritematoso sistémico, 214t
- Plexo coroideo, carcinoma, 1335
- Plexopatía braquial, 1266
- PLGF (factor de crecimiento placentario), 88
- Ploidía, neuroblastoma, 478
- Plomo, intoxicación, 406-407, 406f
- Plummer, síndrome, 1117-1118
- Plummer-Vinson, síndrome, 662, 742, 767
- PML-RARA, proteína de fusión, leucemia mieloide aguda, 624
- PMP22 (proteína de mielina periférica 22), 1263, 1265f
- Pneumocystis jiroveci*, neumonía, 246
- Pobreza, malnutrición, 427
- Podocina
enfermedad con cambios mínimos, 925
glomerulosclerosis segmentaria y focal, 927
- Podocitos, 909f, 910
prolongaciones, 910, 910f
enfermedad con cambios mínimos, 925, 925f
- Polaridad, pérdida, neoplasia, 264
- Polialcohol, vías, trastornos, 1139
- Poliangeítis microscópica, 516, 516f
lesiones glomerulares, 935
- Poliarteritis nudosa (PAN), 204t, 226, 514-515, 514f
infarto cerebral, 1293
- Policariones, 348
- Policistina-1, 956-957
- Policistina-2, 957
- Policitemia, 666-669
absoluta, 666-669, 665t
cáncer, 322t
clasificación fisiopatológica, 665t
definición, 666-669
primaria, 666-669, 665t
relativa, 666-669, 665t
secundaria, 666-669, 665t
vera (PCV), 627t, 628-630, 629f, 666-669
- Polidactilia, 449f
- Polidipsia, diabetes, 1143
- Polifagia, diabetes, 1143
- Poliglucosano, cuerpos, 1282
- Poliglutamina, enfermedades, 168
- Polimicrogria, 1285
- Polimiositis, 1273, 1274
- Polimorfismos, 157, 176
análisis genómico, 177, 178f
de longitud repetida, 176, 177f
de nucleótido único (SNP), 136, 176, 177, 178f, 326
- Polineuropatía
amiloidea familiar, 253, 1263, 1264t
infecciosa, 1262-1263
- Polioidistrofia pseudo-Hurler, 151t
- Poliomavirus, nefropatía, 942, 943f
- Poliomielitis, 1304
- Poliovirus, infección, 350-351
- Polipéptido pancreático (PP), células productoras, 1130
- Pólipo(s), 261, 261f
colónico, 261f, 815-820, 816t
esclerosis tuberosa, 816t
hamartomatoso, 816-818, 816t, 817f, 818f
hiperplásico, 818-819, 819f
inflamatorio, 815-816, 816f
juvenil, 816-817, 816t, 817f
neoplásico, 819-820, 820f, 821f
pedunculado, 815
poliposis adenomatosa familiar, 816t, 820-821, 822f, 822t
retención, 817
sésil, 815
síndrome
de Cowden y síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley, 816t, 818
de Cronkhite-Canada, 816t, 818
de Peutz-Jeghers, 816t, 817-818, 818f
- cuerdas vocales, 752
- endocervical, 1018, 1018f
- endometrial, 1026f, 1029
- esofágico, 774
- estómago, 783
- glándulas fúndicas, 782t, 783, 784f
inflamatorio e hiperplásico, 782t, 783, 784f
- fibroepitelial, 1176
- ureteral, 973
- vulvar, 1012
- fibrovasculares esofágicos, 774
- gástrico, 783
glándulas fúndicas, 782t, 783, 784f
inflamatorio e hiperplásico, 782t, 783, 784f
- hamartomatosos colónicos, 816-818, 816t, 817f, 818f
- hiperplásicos
colónicos, 818-819, 819f
gástricos, 782t, 783, 784f
- inflamatorio
colónico, 815-816, 816f
esofágico, 774
gástrico, 782t, 783
vesícula biliar, 888
- inflamatorios
colónicos, 815-816, 816f
esofágicos, 774
gástricos, 782t, 783
vesícula biliar, 888
- juveniles colónicos, 816-817, 816t, 817f
- nasal, 749, 750f
- neoplásicos, colónicos, 819-820, 820f, 821f
- pedunculados colónicos, 815
- de retención colónicos, 817
- sésiles colónicos, 815
- sinonasaes, fibrosis quística, 470
- Poliposis
adenomatosa
colónica (APC), gen supresor tumoral, 274, 287t, 292-294, 293f
carcinoma colorrectal, 309f, 309, 823-824, 823f
hereditario no asociado a poliposis, 821
poliposis adenomatosa familiar, 321
familiar (PAF), 274, 816t, 820-821, 822f, 822t
- Poliposis (*cont.*)
colónica
adenomatosa familiar, 274, 816t, 820-821, 822f, 822t
juvenil, 816-817, 816t, 817f
juvenil colónica, 816-817, 816t, 817f
- Polirradiculomeuropatía desmielinizante inflamatoria aguda, 1261-1262
crónica, 1262
- Polirradiculopatía, neoplasia maligna, 1266
- Poliuria, diabetes, 1143
- Polonio, carcinógeno, 427
- Polvos orgánicos, enfermedades pulmonares, 697t
- POMC (proopiomelanocortina), equilibrio energético, 439, 440, 441f
- Pompe, enfermedad, 151t, 157t
- Porción vaginal, cuello uterino, 1007
- Porfiria, 1196-1197, 1198f, 1264t
intermitente aguda (PIA), 1264t
- Poro de transición de permeabilidad mitocondrial, 19, 19f
- Poroma ecrico, 1177
- Porphyromonas*, género, 378
- Portadores de sexo masculino, síndrome del cromosoma X frágil, 170
- Post mortem*, coágulos, 124
- Postérmino, 454
- Postura para dormir, lactantes, 473
- Pott, enfermedades, 1223
- Pott, Percival, 308
- Potters, secuencia, 449-450, 449f, 450f
- POU1F1*, gen, 1105-1106
- PP (polipéptido pancreático)
células productoras, 1130
tumores secretores, 1147
- PPARG, gen
carcinoma folicular tiroideo, 1120-1121
diabetes, 1138
- PPAR γ (receptor activado por proliferador de peroxisomas γ), resistencia a la insulina, 1137
- PPD (derivado proteico purificado), 207, 207f
- PR3-ANCA (antiproteína-3), 511
- Prader-Willi, síndrome, 172-173, 172f
péptido YY, 442
- PRAP (receptores activados por proliferador de peroxisomas), 432
- Preacondicionamiento, miocardio, 553
- Precalcireína
inflamación, 65, 65f
secuencia de la coagulación, 119f
- Precipitados queratósicos, 1355
- Precusores eritroides, anemia hemolítica, 642, 642f
- Prediabetes, 1131, 1132
- Predisposición
genética, cáncer, 273-276, 275t
hereditaria, cáncer, 325
- Preeclampsia, 455, 1055-1057, 1057f
hepatopatía asociada, 874-875
- Preinsulina, 1133
- Prematuridad, 453-458
causas, 454-456, 455f
clasificación, 454
definición, 454
enterocolitis necrosante, 458, 459f
epidemiología, 454
retinopatía, 457, 1361
riesgos, 454
síndrome de dificultad respiratoria neonatal, 456-458, 457f

- Pre-miARN, 137, 137f
- Premutaciones, síndrome del cromosoma X frágil, 170
- Presión
- atrofia, 9-10
 - hidrostática elevada, edema, 112, 112f, 112t
 - intracraneal, elevada, 1283-1284
 - oncótica plasmática reducida, edema, 112, 112f, 112t
 - sobrecarga, hipertrofia, 533, 534f
- Pretérmino, 454
- Prevotella*, género, 378
- Prinzmetal, angina, 547
- Priones, 332, 333t
- enfermedades, 1308-1309, 1308f, 1310f
- PRKARIA (subunidad reguladora 1a de la proteína cinasa A), gen, adenomas hipofisarios, 1101
- PRNP, gen, enfermedades causadas por priones, 1309
- Procallo, 1219
- Procaspasa 8, apoptosis, 295, 296f
- Procesos precancerosos, 276
- Proctitis ulcerosa, 811
- Proctosigmoiditis ulcerosa, 811
- Producción hormonal ectópica, cáncer, 321
- Productos
- agrícolas, exposición, 408-410, 409t
 - enfisema, 685f, 686
 - envejecimiento celular, 40-41
 - fagocitosis, 53, 53f
 - inflamación, 57t, 60
 - lesión
 - celular, 18f, 20-22, 20t, 21f, 22
 - isquemia-reperusión, 24
 - tisular mediada por leucocitos, 55
 - metabolismo del alcohol, 413
 - toxicología, 403
 - terminales de la glucación avanzada (AGE), 1138
 - vegetales carcinógenos, 310t
- Progesterona
- ciclo menstrual, 1024, 1025
 - receptores, carcinoma mamario, 1090
- Proglótilos, 806
- Prolactinemia, 1103
- Prolactinomas, 1100t, 1103-1104, 1103f
- NEM-1, 1162
- Prolapso de la válvula mitral (PVM), 563-565, 564f
- enfermedad renal poliquística, 959
 - síndrome de Marfan, 145, 563
- Proliferación(es)
- celular
 - control normal, 80-86, 81f
 - curación de las heridas, 102-104
 - efecto de la radiación, 423-424, 423f
 - monoclonales, 324
 - policlinales, 324
 - seudosarcomatosas reactivas, 1250-1251, 1250f, 1251f
- Prolinfocitos, leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de linfocitos pequeños, 604f, 605
- Prolongaciones axonales, piel, 1166
- Promastigote, *Leishmania*, 389
- Prominencia frontal, 436
- Promoción, carcinogénica química, 308-310, 310t, 311
- Proopiomelanocortina (POMC), equilibrio energético, 439, 440, 441f
- Propiedades
- antitrombóticas, endotelio, 115-116, 117f
 - protrombóticas, endotelio, 116-117, 117f, 118f
- Propiltiouracilo, 1107
- Propionibacterium acnes*, 1198
- Proptosis, 1346-1347, 1347f
- Prosencéfalo, anomalías, 1284-1285, 1285f
- Prostaciclina
- hemostasia, 118
 - inflamación, 58f, 59
- Prostaglandina D₂, hipersensibilidad inmediata, 200
- Prostaglandinas, inflamación, 57t, 58-60, 58f, 59t
- Próstata, 993-1002
- adenocarcinoma, 996-1002
 - aspectos genéticos, 305t, 306
 - curso clínico, 1000-1002
 - ductal, 1002
 - etiología y patogenia, 996-998
 - grado y estadio, 999-1000, 1000f, 1001t
 - incidencia, 996
 - metastático, 998, 998f
 - morfología, 998-999, 998f, 999f
 - anatomía e histología normales, 993, 993f, 994f
 - aumento de volumen benigno, 994-996, 995f, 996f
 - carcinoma coloide, 1002
 - hiperplasia benigna o nodular, 8, 994-996, 995f, 996f
 - inflamación, 993-994
 - tumores, 996-1002, 998f-1000f, 1001t
- Prostatitis, 993-994
- bacteriana aguda, 993-994
 - crónica
 - abacteriana, 994
 - bacteriana, 994
 - granulomatosa, 994
- Proteasa(s)
- ácidas, inflamación, 63
 - inflamación, 57t
- Proteasa-antiproteasa, hipótesis del desequilibrio, enfisema, 685, 685f
- Proteasomas, atrofia, 10
- Proteína(s)
- que activan GTPasa (BRECHA), 283
 - acumulación intracelular, 35-36, 35f
 - adaptadoras, vías de transducción de la señal, 90
 - de adhesión celular, matriz
 - extracelular, 95f, 96-97, 97f
 - agregación, enfermedades, 36
 - amiloide β (A β), 250-251
 - enfermedad de Alzheimer, 1316-1317
 - asociada amiloide (AA), 250, 251f, 253
 - bactericida/incremento de la permeabilidad, fagocitosis, 54
 - básica
 - de la mielina (MBP), 1265f
 - principal
 - fagocitosis, 54
 - inflamación crónica, 71-72
 - celulares con expresión excesiva o aberrante, antígenos tumorales, 317
 - cinasa
 - activada por mitógeno (cinasa MAP), vía, 90, 91f
 - dependiente del AMP (AMPK), 304
 - cinasa A, subunidad reguladora 1a (PRKARIA), gen, adenomas hipofisarios, 1101
 - cinasa C (PKC), activación, 1139
 - citrulinadas, artritis reumatoide, 1238, 1239
 - daño, lesión celular, 18f, 23
 - desplegadas, respuesta, 18, 30-31, 31f
 - estructurales, defectos, 143t, 144-147, 146t
 - de fase aguda, 74-75
 - fragmentación, apoptosis, 27
 - glial fibrilar ácida (GFAP), 85, 1281, 1282f
 - enfermedad de Alexander, 1327
 - gotas de resorción, túbulos renales proximales, 35, 35f
 - inflamatoria de los macrófagos 1a (MIP-1a), 62
- Proteína(s) (cont.)
- de interacción con el receptor aril del hidrocarburo, gen (AIP), adenomas hipofisarios, 1101-1102
 - matriz celular, angiogenia, 101-102
 - de membrana latente 1 (LMP-1), gen, 314
 - de la mielina periférica 22 (PMP22), 1263, 1265f
 - morfogenética ósea (BMP), 85
 - receptor, tipo 2 (BMPR2), gen, hipertensión pulmonar, 707-708, 708f
 - plegamiento, 31f
 - anómalo, apoptosis, 25, 30-31, 31f
 - precursora amiloide (APP), 251
 - enfermedad de Alzheimer, 1314, 1316-1317, 1316f
 - priónica (PrP), 332, 1308-1309, 1308f
 - amiloidosis, 251
 - regulador(as)
 - autoinmunitario (AIRE), tolerancia inmunológica, 209
 - nucleares, protooncogenes, 281t
 - retraso mental familiar (FMRP), 170-171, 170f
 - secretada ácida y rica en cisteína (SPARC), matriz extracelular, 96
 - tirosina fosfatasa-22 (PTPN-22), gen, 1111
 - artritis reumatoide, 1238
 - autoinmunidad, 212
 - diabetes mellitus tipo 1, 1135
 - de transducción de señal, oncogenes, 281-283, 281t, 282f
 - de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP), 797
 - de trifosfato Guanosina de unión (GTP), protooncogén, 281t
 - de unión
 - al factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 (IGFBP-1), obesidad, 442f, 443
 - tipo 2 (IGFBP-2), obesidad, 442f, 443
 - a retinol (RBP), 431, 431f
- Proteína 4.1, alteraciones, 143t
- Proteína AA (asociada a amiloide), 250, 251f, 253
- Proteína A β (amiloide β), 250-251
- enfermedad de Alzheimer, 1316-1317
- Proteína AL (amiloide de cadenas ligeras), 250, 251f, 252
- Proteína C, 120
- reactiva (PCR), 74
 - aterosclerosis, 498, 498f
- Proteína D de unión (DBP), 433
- Proteína M, mielomatosis, 611, 611f
- Proteína S, 120
- Proteínas G
- mutaciones, adenomas hipofisarios, 1101, 1101t, 1102f
 - receptores acoplados, 90-91, 91f
 - inflamación, 51, 52f
 - señales, neoplasias endocrinas, 1101, 1102f
- Proteinasas, angiogenia, 102
- Proteinopatías, 36, 1281
- Proteinosis alveolar pulmonar (PAP), 705-706, 705f
- congénita, 705-706
- Proteinuria
- asintomática, 907
 - lupus eritematoso sistémico, 214t
 - síndrome nefrótico, 922
- Proteoglicanos
- hipersensibilidad inmediata, 200
 - matriz extracelular, 95f, 97-98, 98f
- Proteólisis, secuencia, 118
- Proteómica, 326
- Prótesis valvulares
- cardíacas, complicaciones, 570-571, 571f, 571t

- Prótesis valvulares (*cont.*)
 complicaciones, 570-571, 571f, 571t
 endocarditis, 567
- Protooncogenes, 277, 279, 281t
- Protozoos, 333t, 335-336
 infecciones, 386-391, 386t, 387f-390f
 sida, 245t, 246
 SNC, 1306-1308, 1307f, 1308f
 intestinales, 338-339
 transmisión sexual, 341t
- Protrombina
 mutación, gen, trombosis, 122, 123
 secuencia de la coagulación, 119f
- PrP (proteína priónica), 332, 1308-1309, 1308f
 amiloidosis, 251
- PRPP (fosforribosil pirofosfato), gota, 1244f
- PRSSI, gen, pancreatitis, 893-894
- Prueba de la tolerancia oral a la glucosa (PTOG),
 1131-1132
- PRX (periaxina), 1265f
- PSA (antígeno prostático específico), 327,
 1001-1002
- Psamoma, cuerpos, 38
 carcinoma papilar tiroideo, 1122
- P-selectina, inflamación, 49, 49f, 49t
- Pseudomonas aeruginosa*, 364-365, 365f
 fibrosis quística, 468, 469, 470
 neumonía, 712
- Pseudomonas*, infección, 364-365, 365f
- Psicestimulantes, abuso, 418t, 419
- Psicosis, lupus eritematoso sistémico, 214t
- Psoriasis, 1190-1191, 1190f
 artritis, 1241
 pustulosa, 1190
- PSP (parálisis supranuclear progresiva), 1318
- PTCH, gen supresor tumoral (*patched*), 295
 síndrome del carcinoma basocelular nevoide,
 1181, 1183f
- PTEN, gen, 287t, 294, 304
 carcinoma
 endometrial, 1032, 1032f
 endometriode, 1045, 1046
 hiperplasia endometrial, 1030
 melanoma, 1174
 síndrome de Cowden y síndrome de Bannayan-
 Ruvalcaba-Riley, 818
- Pterigión, 1349
- PTH (hormona paratiroidea), 1126
 hipercalcemia, 1128-1129, 1129t
- PTHrP (proteína relacionada con la hormona
 paratiroidea), 1126
 hipercalcemia de los tumores malignos, 321-323
 hiperparatiroidismo, 1128-1129
- PTI (púrpura trombocitopénica inmunitaria)
 aguda, 669
 crónica, 667-669
- PTOG (prueba de la tolerancia oral a la glucosa),
 1131-1132
- PTPN-22 (proteína tirosina fosfatasa-22), gen, 1111
 artritis reumatoide, 1238
 autoinmunidad, 212
 diabetes mellitus tipo 1, 1135
- PTT (púrpura trombocitopénica trombótica),
 671-671, 669t
 nefropatía, 952, 953-954
- Pulmón(es), 677-734
 absceso, 711t, 713, 716-717, 717f
 estafilócico, 359, 359f
 piémico, 717
- Pulmón(es) (*cont.*)
 del aire acondicionado, 703
 del criador de palomas, 703
 desarrollo, 678
 edema, 113, 680, 680t
 cardiógeno, 680, 680t
 hemodinámico (cardiόgeno), 680, 680t
 insuficiencia cardíaca
 derecha, 536
 izquierda, 535
 lesión microvascular, 680, 680t
 no cardiόgeno (*Véase* Pulmón[es], enfermedades,
 lesión pulmonar aguda y síndrome de
 dificultad respiratoria aguda)
 síndrome de la muerte súbita del lactante, 472
- embolia, 126, 126f, 706-707, 706f
 séptica, 717
- enfermedades
 anomalías congénitas, 679
 atelectasia (colapso), 679-680, 679f
 calentamiento global, 402
 contaminantes del aire, 697t
 edema pulmonar, 680, 680t
 esclerosis sistémica, 225
 exposición laboral, 409t
 infecciosas, 710-720
 absceso pulmonar, 711t, 713, 716-717, 717f
 neumonía
 aspiración, 711t, 716
 atípica, 711t, 714-716
 bacteriana, 711-714, 712f, 713f
 bronconeumonía, 712, 713, 713f
 clasificación, 711, 711t
 complicaciones, 713-714
 crónica, 711t, 717-720, 718f, 719f
 extrahospitalaria, 711-716, 711t, 713f, 714f
Haemophilus influenzae, 711-712
 hospitalaria, 711t, 716
Klebsiella pneumoniae, 712
Legionella pneumophila, 712
 lobular, 712-713, 713f
 micoplasma, 714-715
Moraxella catarrhalis, 712
 necrosante, 711t, 716-1090, 717f
 personas con inmunodepresión, 711t, 720, 720t
Pseudomonas aeruginosa, 712
Staphylococcus aureus, 712
Streptococcus pneumoniae, 711
 vírica, 714-716
- intersticial difusa crónica (restrictiva), 693-706,
 694t
 comparación con obstructiva, 683, 683t
 eosinofilia pulmonar, 704
 fibrosante, 694-701
 enfermedades del tejido conjuntivo, 696
 fibrosis pulmonar idiopática, 694-695, 694f,
 695f
 medicamentos, 701, 701t
 pneumoconiosis, 696-701, 697t, 698f-700f
 radiación, 701
 granulomatosa, 701-704
 neumonitis por hipersensibilidad, 703-704, 703f
 sarcoidosis, 701-703, 702f
 proteinosis alveolar pulmonar, 705-706, 705f
 relacionada con tabaquismo, 704-705, 704f
 lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad
 respiratoria aguda, 680-683
 curso clínico, 682
 enfermedades asociadas al desarrollo, 680, 681t
- Pulmón(es) (*cont.*)
 morfología, 680, 681f
 patogenia, 681-682, 682f
 lupus eritematoso sistémico, 220
 neoplásicas, 721-731
 carcinoma, 721-729
 adenocarcinoma, 723-725, 726f, 962, 962f
 anatomopatología, clasificación, 723, 723t
 bronquioloalveolar, 725, 727f
 células grandes, 726f, 727
 clasificación, 727, 728t
 combinado, 727
 curso clínico, 727-728, 728t
 epidemiología, 721
 epidermoide, 725-726, 725f, 726f
 etiología y patogenia, 721-723
 lesiones precursoras, 722-723, 724f, 725, 727f
 microcítico, 726-727, 726f
 morfología, 723-727, 724f-727f
 patología secundaria, 727
 síndromes paraneoplásicos, 728-729
 hamartoma, 730, 730f
 mediastínicas, 730, 731t
 metastásicas, 730-731, 731f
 misceláneas, 730
 neuroendocrinas, 729-730, 729f
 tumor miofibroblástico inflamatorio, 730
- neumonía intersticial aguda, 680, 682-683
 neumonía intersticial inespecífica, 695
 neumonía organizativa criptógena, 696, 696f
 obstructivas, 683-693, 683f
 asma, 683t, 688-692
 atópica, 688, 689, 690f
 curso clínico, 692
 genética, 691
 inducida por medicamentos, 689
 morfología, 691-692, 692f
 no atópica, 688-689
 ocupacional, 689
 patogenia, 689-691, 690f
 bronquiectasias, 683t, 692-693, 693f
 bronquitis crónica, 683t, 687-688, 687t
 comparación con restrictivas, 683, 683t
 enfisema, 683t, 684-687
 acinar distal (paraseptal), 684
 bulloso, 687, 687f
 centroacinar (centrolobulillar), 684, 684f, 685f
 curso clínico, 686-687, 687t
 incidencia, 684
 intersticial, 687
 irregular, 684
 morfología, 685f, 686
 otras formas, 687, 687f
 panacinar (panlobulillar), 684, 684f, 685f
 patogenia, 684-686, 685f
 tipos, 684, 684f, 685f
- pleurales, 731-734
 derrame pleural, 731-732
 neoplásicas, 732-734, 732f-734f
 neumotórax, 732
- reacciones medicamentosas adversas, 416t
- vasculares, 706-710
 embolia, hemorragia e infarto pulmonares,
 706-707, 706f
 hipertensión pulmonar, 707-709, 708f, 709f
 síndromes de hemorragia pulmonar difusa,
 709-710, 709f
- eosinofilia, 704
 estructura microscópica, 678-679, 678f

Pulmón(es) (*cont.*)

fibrosis idiopática (FPI), 694-695, 694f, 695f
gangrena, 717
del granjero, 703
hemorragia, 30-31, 706f
hemosiderosis idiopática, 710
hipertensión, 707-709, 708f, 709f
del humidificador, 703
o aire acondicionado, 703
insuficiencia cardíaca izquierda, 535
mecanismos de defensa, 710
metástasis, 270
proteínosis alveolar, 705-706, 705f
shock, 132
sífilis, 377

Pulpa

cavidad, 740f
roja, esplénica, 632, 633f
Punción, herida, 420
Punción-aspiración con aguja fina, tumores, 323
Punto(s)
de control, ciclo celular, 86, 86f, 87, 286
G₁/S, 86, 86f, 87, 286
función de RB en la regulación, 288, 289f
G₂/M, 86f, 87, 286
frágil, 169, 169f
inmunoprivilegiados, 211
de restricción, ciclo celular, 86, 86f

Pupila, 1354f

bloqueo, 1354f, 1355

Purina, metabolismo, 1243, 1244f

Purkinje, red, 532

Púrpura, 114

por hematopoyesis extramedular, lactantes, 478
no trombocitopénica, 666-667
trombocitopénica
autoinmunitaria, 203t
inmunitaria (PTI)
aguda, 669
crónica, 667-669
trombótica (PTT), 671-671, 669t
nefropatía, 952, 953-954

Pus, 15, 46, 68, 69f

Pústulas, 1168

espongiformes, 1191

PVM (prolapso de la válvula mitral), 563-565, 564f

enfermedad renal poliquística, 959

síndrome de Marfan, 145, 563

PYY (péptido YY), equilibrio energético, 439, 441f, 442

Q

Queilitis actínica, 1178

Queloides, 106-107, 106f

Quemaduras

grosor

completo (tercer grado), 421
parcial (segundo grado), 421
superficiales (primer grado), 421
térmicas, 421-422

Queratinocitos, 1166

Queratitis, 1351, 1351f

herpética

epitelial, 352-353

estromal, 352-353

puntiforme, 396

Queratoacantoma, 1180

Queratocitos, 1351

Queratoconjuntivitis seca, 756

síndrome de Sjögren, 221, 222

Queratocono, 1352, 1352f

Queratoepitelina, 1353

Queratomalacia, 432, 432f

Queratopatía

ampollosa, 1351

seudofálica, 1352

en banda, 1351-1352

actínica, 1352

calcificada, 1351-1352

«en gotas», 1352

Queratoquiste odontogénico (QQO), 748

Queratosis

actínica, 1178, 1179f

seborreica, 1175, 1175f

Quilolece, 993

Quilopericardio, 520-522

Quilotórax, 520-522, 732

Quimiocinas

inflamación, 49, 49f, 50, 57t, 61t, 62-63

lesión glomerular, 916

metástasis, 300

Quimiocinas β, 62

Quimiocinas C, 62

Quimiocinas C-C, 62

receptores (CCR), 62

Quimiocinas γ, 62

Quimiotaxis, leucocitos, 48f, 50-51, 50f, 51f, 66t

Quimioterapia

esofagitis, 768

neoplasias leucocitarias, 598

Quinta enfermedad infantil, infección perinatal,

459, 459f, 461

Quiste(s)

apocrinos mamarios, 1071, 1071f

branquial (linfoepitelial cervical), 755

coledociano, 887-888

coloide, tercer ventrículo, 1335

conducto

de Gartner, 1007, 1016

tirogloso, 755, 1126

congénitos de duplicación, gastrointestinales, 765

córneo, 1175, 1175f

en cúpula azul, mamarios, 1071, 1071f

cutáneo, dermoide, 1176

dentígero, 748

dermoide, 262, 262f

cutáneo, 1176

ovárico, 1047-1048, 1048f

epitelial, 1176

ováricos, 1042, 1042f

folliculares, 1039

gastrointestinales, duplicación congénita, 765

glándulas suprarrenales, 1159

hendidura de Rathke, 1105

hepático, 869-870, 870f

higroma, 460, 461, 462f, 522-523

de inclusión

corticales ováricos, 1042, 1042f

epidérmico, 1176

epiteliales (mesotelial, cortical, germinal),

ováricos, 1042, 1042f

ovárico, 1042, 1042f

intestino primitivo anterior, 679

invaginación, 1175

linfoepitelial cervical, 755

luteínico, 1039

mamarios, 1071, 1071f

apocrino, 1071, 1071f

Quiste(s) (*cont.*)

cúpula azul, 1071, 1071f

odontogénico, 748-749

óseo aneurismático, 1234, 1234f

ovárico

dermoide, 1047-1048, 1048f

inclusión epitelial (mesotelial, cortical, germinal), 1042, 1042f

pancreático, 898

congénito, 898

seudoquiste, 898, 898f

paratubárico, 1038

periapical, 749

peritoneal, 829

pilar (triquilemal), 1176

renal, 957t, 960

sebáceo, 1176

sinovial, 1247

subcondral, 1236f

suprarrenal, 1159

tercer ventrículo, coloide, 1335

tímico, 636

triquilemal, 1176

Quitinasa de mamíferos, familia, asma, 691

R

R (*roentgen*), 423

RA (receptores androgénicos), cáncer prostático, 997

Rabdomioblastos, 1253, 1253f

Rabdomioma cardíaco, 584

Rabdomiosarcoma, 265f

alveolar, 1253, 1254f

embrionario

músculo esquelético, 1253

vaginal, 1017, 1017f

vesical, 981

músculo esquelético, 1249t, 1253-1254, 1253f, 1254f

pleomórfico, 1253

Rabia, 1304-1305, 1304f

Rad, 423

Radiación

carcinogénica, 311-312, 425-427

cistitis, 974

corporal total, efectos, 425, 425t

definición, 423

enfermedades pulmonares inducidas, 701

enterocolitis, 793

exposición

anomalías congénitas, 452

cáncer mamario, 1076-1077

carcinoma pulmonar, 722

efectos sobre el SNC, 1329-1330

ionizante

carcinogénica, 311, 312

carcinoma pulmonar, 722

definición, 423

determinantes principales de los efectos

biológicos, 423-424, 423f, 424f

fuentes, 423

lesiones (*Véase* Radiación, lesión)

tamaño del campo, 423

tasa de aplicación, 423

lesión, 423-427

alteración del ADN, 423-424, 423f, 425-426

cambios vasculares, 426f

carcinogénica, 425-427

consecuencias morfológicas, 424-425, 424f, 425t

factores determinantes principales, 423-424, 423f, 424f

- Radiación (*cont.*)
 fibrosis, 425, 426f
 radiación corporal total, 425, 425t
 sistemas hematopoyético y linfóide, 425
 trastornos de la piel, 426f
 neumonitis, 701
 retinopatía, 1361-1362
 ultravioleta (UV)
 carcinogénica, 312
 carcinoma epidermoide cutáneo, 1180
 lupus eritematoso sistémico, 216
 unidades, 423
- Radicales libres
 definición, 20
 eliminación, 20t, 21
 enfisema, 685f, 686
 lesión celular, 18f, 20-22, 20t, 21f
 isquemia-reperfusión, 24
 productos químicos (tóxicos), 25
 producción, 20-21, 20t, 21f
- Radiculomeuropatía desmielinizante inflamatoria
 aguda, 1261-1262
 crónica, 1262
- Radioterapia
 cáncer vesical, 980
 esofagitis, 768
 neoplasias leucocitarias, 598
- Radón
 carcinógeno, 274t, 427
 carcinoma pulmonar, 722
 contaminante del aire en ambientes de interior, 405
- RAG-1 (gen de activación de recombinación 1), 186
 RAG-2 (gen de activación de recombinación 2), 186
 RANK (receptor activador del factor nuclear κ B),
 homeostasis ósea, 1208, 1208f
 RANKL (receptor activador del ligando del factor nuclear κ B), 1126
 homeostasis ósea, 1208, 1208f
 RANTES (expresado y secretado por linfocitos T normales y regulados), 62
 Ránula, glándulas salivales, 756
 Ranvier, nodulos, 1258
 RAP (receptores activados por proteasa), 120, 121f
 inflamación, 64-65
 Raquitismo, 433, 435-436, 435f, 1218
 RAR (receptores del ácido retinoico), 431
 RAR α (receptor del ácido retinoico α), leucemia mieloide aguda, 624
 RAS, oncogén, 281t, 282-283, 282f, 307, 308
 carcinoma folicular tiroideo, 1120
 melanoma, 1174, 1175
 nevos melanocíticos, 1170
 Rasgo drepanocítico, 140, 645
 Rathke, hendidura, quiste, 1105
 Ratones
 «articulares», 1236
 con genes
 activados, 83
 inactivados, 83
 Raynaud, fenómeno, 518-519, 518f
 esclerosis sistémica, 225
 Rayos gamma, 423
 Rayos X, carcinógeno, 312
 RB, gen supresor tumoral, 274, 287-290, 287t, 288f, 289f
 osteosarcoma, 1225
 retinoblastoma, 1365
 RB, *pocket*, 289
 RB, proteína, 87, 143t, 288-290, 289f
- RB1, gen, carcinoma pulmonar, 727
 RBP (proteína de unión a retinol), 431, 431f
 RCF (restricción del crecimiento fetal), causas, 454-456, 455f
 RCP. Véase Reacción(es) en cadena de la polimerasa (RCP).
 RDM (rotura de membranas), niño prematuro, 454
 RE (receptores estrogénicos), carcinoma mamario, 1074, 1075, 1076, 1079, 1084, 1090
 RE (retículo endoplásmico), estrés, 25, 31
 Reacción(es)
 axonal, 1281
 en cadena de la polimerasa (RCP), 174-176, 175f, 176f
 agentes infecciosos, 336
 diagnóstico del cáncer, 324-325
 especificidad
 de alelo, 175, 175f
 de metilación, 181
 citopática, 348, 348f
 citoproliferativa, 348, 348f
 ductular, hepatitis fulminante, 853
 de fase tardía, exposición a alérgenos, 198, 198f-200f
 inmediata, exposición a alérgenos, 198, 198f-200f
 inmunitarias, inflamación, 45
 inmunológicas, lesión celular, 12
 leucemoides, 595
 carcinoma pulmonar, 729
 inflamación, 75
 mediadas por anticuerpos, rechazo de trasplante, 227-228
 a medicamentos
 adversa (Véase Reacción[es] medicamentosas adversas [RMA])
 hipersensibilidad mediada por anticuerpos, 203
 trastornos hemorrágicos, 666-667
 medicamentosas adversas (RMA), 414-417, 416t
 ácido acetilsalicílico, 417
 anticonceptivos orales, 415
 definición, 414
 dermatológicas, 415f
 determinadas genéticamente, 144
 epidemiología, 414
 esteroides anabolizantes, 415-416
 paracetamol, 416-417, 417f
 tratamiento hormonal sustitutivo, 414-415
 Reagina plasmática, evaluación rápida, 375
 Recambio celular, tumores, 266
 Recanalización, trombos, 123-125, 125f
 Receptor(es)
 de acetilcolina (AChR), miastenia grave, 1275-1276
 con actividad intrínseca de tirosina cinasa, 90, 91f
 sin actividad intrínseca de tirosina cinasa con reclutamiento de cinasas, 90, 91f
 activado(s)
 del factor nuclear κ B (RANK), homeostasis ósea, 1208, 1208f
 del ligando del factor nuclear κ B (RANKL), 1126
 homeostasis ósea, 1208, 1208f
 por proliferador de peroxisomas (PPAR), 432
 por proliferador de peroxisomas γ (PPAR γ), resistencia a la insulina, 1137
 por proteasas (PAR), 120, 121f
 inflamación, 64-65
 andrógenos (RA), cáncer prostático, 997
 de citocinas, inflamación, 52, 52f
 defectos, 143t, 144, 147-149, 147f-149f
 de edición, tolerancia inmunológica, 209
- Receptor(es) (*cont.*)
 de estrógenos (RE), carcinoma mamario, 1074, 1075, 1076, 1079, 1084, 1090
 fagocitarios
 aterosclerosis, 500, 502f
 inflamación, 52
 de patrones de reconocimiento, inmunidad innata, 184
 de la superficie celular, 89-91, 91f
 vías de transducción de señal, 89-91, 91f
 Receptor Fc, hipersensibilidad mediada por anticuerpos, 202f, 203
 Rechazo
 agudo, 229, 228f
 celular, 226-227, 227f
 agudo, 228, 228f
 crónico, 229, 229f
 humoral, 227-228
 agudo, 229, 228f
 vasculitis, 229, 228f
 Recién nacido
 enfermedad hemolítica, 202, 461, 462f, 840
 ictericia fisiológica, 841
 Recombinación homóloga, 426
 Recuento de reticulocitos, rango de referencia, adulto, 641t
 Reed-Sternberg, células, 616-620, 619f, 621f
 Reepitelización, 102, 103, 104f
 Reestenosis proliferativa, 526, 527f
 Reflujo
 esofagitis, 769-770, 769f
 nefropatía, 940, 940f, 942-944, 944f
 vesicoureteral, 940, 940f, 942-944, 944f, 974
 Refsum, enfermedad, 1264t, 1364
 Regeneración, 44, 92-94, 93f
 grupo, 1260
 nerviosa, 1258, 1258f, 1260, 1260t, 1261f
 Región Y masculina específica (MSY), 164
 Regiones de tinción homogénea, carcinogénica, 306
 Regulación
 linfocitos T, 210-211, 210f
 de la presión arterial, 492-493, 494f
 Reguladores del ciclo celular, protooncogenes, 281t
 Regurgitación funcional, 560-561
 Reid, índice, bronquitis crónica, 688
 Reinervación, músculo, 1258, 1258f, 1260, 1260t, 1261f
 Reis-Bückler, distrofia, córnea, 1351
 Reiter, síndrome
 artritis, 1241
 shigelosis, 801
 uretritis, 981
 Relación genética
 análisis, 175-177, 177f, 178f
 desequilibrio, 136, 176, 177
 Rem, 423
 Remodelación ósea, 1209
 Rendu-Osler-Weber, síndrome, manifestaciones orales, 744t
 Renina-angiotensina, sistema, regulación de la presión arterial, 493, 494f
 Reparación del ADN
 defectos, carcinogénica, 277, 278, 302-303
 p53, 291-292, 291f
 de errores, cáncer colorrectal, 824, 824f
 Reperfusión
 infarto de miocardio, 553, 554f, 555f
 lesión, 553, 554f, 555f

- Replicación
 asimétrica obligatoria, 82
 celular, regulación, 86-92
 factores de crecimiento, 87-89, 87t
 mecanismos de señal, 89-92, 90f-92f
 potencial ilimitado, carcinogénica, 278, 296-297, 297f
 senescencia, 39, 40-41, 40f, 87
- Reposo heterotópico, 262
- Reprogramación, células diferenciadas, 84, 84f
- Reserva renal disminuida, 907
- Resistencia vascular periférica, presión arterial, 492, 494f
- Resorción
 gotas, túbulos renales proximales, 35, 35f
 ósea, 1207-1208
- Respirador, cerebro, 1291
- Respuesta(s)
 celular, sobrecarga y agresiones tóxicas, 3-41
 acumulaciones intracelulares, 5-6, 32-38, 33f
 cambio hialino, 36
 glucógeno, 36
 lípidos, 33-35, 34f, 35f
 pigmentos, 36-38, 37f
 proteínas, 35-36, 35f
 adaptaciones celulares, 6-11
 atrofia, 9-10, 9f
 características generales, 5, 5f, 5t, 6f
 definición, 5, 6
 hiperplasia, 8-9
 hipertrofia, 6-8, 6f-8f
 metaplasia, 10-11, 10f
 apoptosis, 25-32
 cambios morfológicos, 13f, 13t, 26-27, 26f
 características
 bioquímicas, 27, 27f
 generales, 5, 5f, 11
 causas, 25-26
 correlaciones clínico-patológicas, 30-32, 31f
 definición, 25
 eliminación de las células muertas, 30
 fase de ejecución, 30
 mecanismos, 27-30, 28f, 29f
 procesos patológicos, 25-26
 situaciones fisiológicas, 25
 vía
 extrínseca (iniciada por receptor de muerte celular), 28f, 29-30, 29f
 intrínseca (mitocondrial), 28-29, 28f, 29f
 autofagia, 5, 10, 11, 32, 32f
 calcificación patológica, 6, 24, 38-39, 38f
 características generales, 5-6, 5f, 5t
 envejecimiento celular, 6, 39-41, 39f, 40f
 lesión celular
 alteraciones morfológicas, 12-17, 12f, 13f-17f, 13t
 características generales, 5, 5f, 5t, 11
 causas, 11-12
 correlaciones clínico-patológicas, 23-25
 irreversible, 5, 5f, 11, 13-14, 13f, 13t, 14f, 23
 isquemia-reperusión, 24
 isquémica e hipóxica, 23-24
 mecanismos, 17-23, 18f, 19f, 20t, 21f, 22f
 productos químicos (tóxicos), 24-25
 reversible, 5, 5f, 6f, 11, 12-14, 14f, 15f
 muerte celular
 alteraciones morfológicas, 12, 13f, 13t
 características generales, 5, 5f, 6f, 11
 necrosis
 cambios morfológicos, 13-14, 13f, 13t, 14f
 características generales, 5, 5f, 11
 caseosa, 16, 16f
- Respuesta(s) (*cont.*)
 coagulación, 15, 16f
 ejemplos clínico-patológicos, 23-25
 fibrinoide, 16-17, 17f
 gangrenosa, 15-16
 grasa, 16, 17f
 licuefacción, 15, 16f
 patrones, 15-17, 16f, 17f
 de fase aguda, inflamación, 62, 74-75
 inflamatorias, infección, 347-348, 347f-349f
 inmunitaria, 184-197
 activación de linfocitos, 193-197, 194f-196f
 células del sistema inmunitario, 185-188, 185f-188f
 citocinas, 193
 disminución, 197
 inmunidad
 adaptativa, 185
 humoral, 185, 196, 196f
 innata, 184-185
 mediada por células, 185, 195, 195f
 moléculas principales de histocompatibilidad, 190-193, 191f, 192f, 193t
 reconocimiento de antígenos, 193-195, 194f
 tejidos del sistema inmunitario, 189-190, 189f, 190f
 a la lesión, hipótesis, aterosclerosis, 500, 499f
 transitoria inmediata, inflamación, 47
- Restos nefrogénicos, tumor de Wilms, 480
- Restricción de calorías, 444
 envejecimiento celular, 41
- Restrictocina, 385
- Resveratrol, vino tinto, 414
- RET, gen, 280, 281t
 carcinoma medular tiroideo, 1121
 enfermedad de Hirschsprung, 766
 hiperparatiroidismo, 1127
 NEM-2, 1162
- RET/PTC, proteína de fusión, carcinoma papilar tiroideo, 1120, 1122
- Reticulo endoplásmico (RE), sobrecarga, 25, 31
- Reticulocitosis, 641
 anemia hemolítica, 642
- Reticulosis polimorfa, 750
- Retina, 1357-1365
 anatomía funcional, 1346f, 1357, 1359f
 conos, 1359f
 degeneración macular asociada a la edad, 1346, 1363-1364, 1364f
 desgarros, 1357, 1360f
 desprendimiento, 1357-1358, 1360f
 epitelio pigmentario (EPR), 1357, 1359f
 metaplasia ósea, 1368
 exudados, 1359f
 hemorragia, 1359f
 infarto, 1359, 1362, 1362f
 linfoma, 1365
 neoplasias, 1365, 1365f
 neovascularización, 1360-1361, 1363f
 vasculitis, 1361-1362
 vasculopatía, 1358-1363
 diabetes mellitus, 1359-1361, 1362f, 1363f
 hipertensión, 1359, 1361f, 1362f
 oclusiones de la arteria y la vena retinianas, 1362-1363, 1364f
 retinopatía
 drepanocítica, 1361-1362
 de la prematuridad, 1361
 por radiación, 1361-1362
 vasculitis retiniana, 1361-1362
- Retinitis, 1364-1365
 pigmentosa, 1357, 1364
- Retinoblastoma, 1365, 1365f
 aspectos genéticos, 274, 287-290, 287t, 288f, 289f
- Retinoides, 431-432
- Retinol, 430-431, 431f
- Retinopatía
 diabética, 1145, 1359-1361, 1362f, 1363f
 drepanocítica, 1361-1362
 prematuridad, 457, 1361
 radiación, 1361-1362
- Retracción cicatrizal, conjuntiva, 1349
- Retraso mental familiar 1 (*FMRI*), gen, 139, 169, 170
- Retroalimentación
 inhibición, 1098
 tubuloglomerular, 936f, 937
- Retroperitoneo, fibrosis idiopática, 828-829
- Retroperitonitis esclerosante, 828-829
- Revestimiento, *arrays*, 326
- Reye, síndrome, 857
- Rh
 hidropesía fetal, incompatibilidad, 460, 460f
 isoimmunización, 460, 460f
- Rhesus, inmunoglobulina (RhIg), 460
- RhIg (inmunoglobulina rhesus), 460
- Rhizopus*, 386
- Rianodina, receptor tipo 1 (RyR1), golpe de calor, 422
- Riboflavina
 deficiencia, 438t
 funciones, 438t
- Richter, síndrome, 605
- Rickettsias, infecciones, 380-382, 381f, 382f
- Rickettsia*, género, 335, 380-382, 381f, 382f
 Global Burden of Disease, 400
- Riedel, tiroiditis, 1114
- Riesgos laborales, 408-410, 409t
 asma, 689
 cánceres, 274t
- Riley-Day, síndrome, 1263t
- Rinitis
 alérgica, 749
 alteraciones pulmonares, 697t
 crónica, 749-750
 infecciosa, 749
- Riñones
 adenoma papilar, 963
 amiloidosis, 254, 254f, 255
 cálculos, 907, 962-963, 962t, 963f
 carcinoma renal, 964-967
 características clínicas, 966-967
 clasificación, 964-965, 964f
 epidemiología, 964
 formas familiares, 964
 metastásico, 270
 pulmonar, 731f
 morfología, 965-966, 965f, 966f
 ectópicos, 955
 enfermedad(es). Véase Nefropatía poliquística (ERPQ) autosómica dominante (adulto), 956-959, 957t, 958f
 recesiva (niñez), 957t, 959
 en esponja medular, 957t, 959
 en herradura, 955
 infartos, 955
 injertos, rechazo, 228-230, 228f, 229f
 insuficiencia
 cardíaca izquierda, 536
 renal, 907

- Riñones (*cont.*)
 médula, enfermedades quísticas, 959-960, 960f
 de mieloma, 610, 948, 948f
 pelvis, carcinomas uroteliales, 967, 967f
 preeclampsia y eclampsia, 1057
 regeneración, 92
 regulación de la presión arterial, 493, 494f
 RISC (complejo de silenciación inducido por ARN), 137, 137f
 Ritter, enfermedad, 358
 RMA. Véase Reacción(es) medicamentosas adversas (RMA).
 Rodopsina, 431
 Roentgen (R), 423
 Roja, hepatización, 713, 714f
 Rokitsky-Aschoff, senos, 886, 886f
 ROS. Véase Oxígeno, productos reactivos (ROS).
 Rosácea, acné, 1198-1199
 Rosario raquíctico, 436
 Rosenthal, fibras, 1282
 Rotavirus
 estructura, 333f
 gastroenteritis, 804
 Rotor, síndrome, 841t, 842
 Rotura
 hepática, eclampsia, 875
 de membranas (RDM), niños prematuros, 454
 prematura
 de las membranas placentarias (RPMP), 454
 pretérmino de las membranas placentarias (RPPMP), prematuridad, 454
 RPMP (rotura prematura de membranas placentarias), 454
 RPPMP (rotura prematura pretérmino de membranas placentarias), prematuridad, 454
 R-SMAD, 294
 Rubéola, infección intrauterina, 451-452
 Rubor, 44, 69
 Russell, cuerpos, 35
 linfoma linfoplasmocítico, 612
 mielomatosis, 610
 RXR (receptor X retinoico), 403
- S**
 SAA, proteína (amiloide A sérica), 74-75, 250, 251-252, 251f
 Sal
 pérdida, síndrome, 1153
 retención, edema, 112-113, 112t
 Sales biliares, 840
 bomba de eliminación (BESB), 843
 Salicilato, intoxicación, 417
 Salicilismo, 417
Salmonella enteritidis, 801
Salmonella paratyphi, 801
Salmonella typhi, 801
 Salmonelosis, 798t, 801
 Salpingitis
 folicular crónica, 1010
 supurativa, 1038
 aguda, 1010, 1010f
 tuberculosa, 1038
 Salpingoovaritis, 1010, 1010f
 Sandhoff, enfermedad, 151t
 «Sandía», estómago (ectasia vascular antral gástrica), 779
 Santorini, conducto, 891, 892f
 SAP, gen, 319
- Sarampión, 349-350, 350f
 manifestaciones orales, 744t
 Sarcoglucanos, complejo proteico, distrofias musculares de cinturas, 1269
 Sarcoidosis, 701-703, 702f
 inflamación granulomatosa, 73t
 Sarcoma(s), 261
 alteraciones cromosómicas y genéticas, tejidos blandos, 1248, 1249t
 alveolar de los tejidos blandos, aspectos genéticos, 1249t
 botrioides
 músculo esquelético, 1253
 vaginal, 1017, 1017f
 vesical, 981
 cardíaco, 584
 células claras, aspectos genéticos, 1249t
 estromal, endometrio, 1035
 mamario, 1092-1093
 sinovial, 1249t, 1254-1255, 1255f
 translocaciones, 324-325
 vesical, 981
 Sarcómero, miocardio, 531
 SARM (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina), 359
 SBW (síndrome de Beckwith-Wiedemann), tumor de Wilms, 480
 SCBCN (síndrome del carcinoma basocelular nevoide), 1181, 1182t
 Schatzki, anillos, 767-768
 Schiller-Duval, cuerpos, tumor del seno endodérmico ovárico, 1049, 1049f
Schistosoma, género, 393-395, 394f
Schistosoma haematobium, infecciones, cáncer vesical, 979-980
 Schlemm, canal, 1346f, 1354f
 Schmid, condrodisplasia metafisaria, 1211t
 Schneider, papiloma, 751, 751f
 Schwann, células, 1258
 neuroblastoma, 476-477, 477f
 Schwanoma, 1340-1341, 1340f
 maligno epitelioides, 1342
 Schwanosis, 1342
 SDHB, gen, feocromocitoma, 1159
 SDR. Véase Síndrome(s) de dificultad respiratoria (SDR).
 SDRA. Véase Síndrome(s) de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
 SDT (síndrome de disgenesia testicular), 988
 Secreción de anticuerpos, 196, 196f
 Secuelas neurológicas, trastornos metabólicos, 1329
 Secuencia(s), 449-450, 449f, 450f
 del ADN, alteraciones, detección, 174-176, 175f, 176f
 de coagulación, hemostasia, 118-120, 120f, 121f
 Secuenciación de la generación siguiente, 174
 Secuestros, 1222, 1222f
 crisis, anemia drepanocítica, 648
 extralobulares, 679
 intralobulares, 679
 pulmonar, 679
 Sedantes hipnóticos, abuso, 418t
 Segmento anterior, ojos, 1353-1355
 anatomía funcional, 1353, 1354f
 cataratas, 1353
 endoftalmitis y panoftalmitis, 1355, 1355f, 1356f
 glaucoma, 1353-1355
 Segundas señales, tolerancia inmunológica, 209
 Selección
 clonal
 hipótesis, 193
- Selección (*cont.*)
 proceso, 193
 negativa, tolerancia inmunológica, 209
 Selectinas
 inflamación, 49, 49t
 matriz extracelular, 96
 Selenio
 deficiencia, 439t
 funciones, 439t
 Semiespecies, virus de la hepatitis C, 847-848
 Semilunas, glomerulonefritis, 907, 908t, 920-921, 920t, 921f
 Seminoma, 988-989, 988f, 989f
 anaplásico, 989
 espermatocítico, 989
 Senescencia, 39, 40-41, 40f, 87
 escape, carcinogénica, 278, 286-295
 inducida por p53, 292
 Seno
 empiema, 750
 endodérmico, tumores ovárico, 1049, 1049f
 testicular, 989-990
 mucocoele, 750
 Señal(es)
 autocrina, 89, 90f
 intercelulares, 89-91, 91f
 paracrina, 89, 90f
 sistema endocrino, 89, 90f
 Sepsis, 75
 embolia pulmonar, 717
 infartos, 129
 endocarditis infecciosa, 567
 pulmonar, 707
 perinatal, 459
 quemaduras, 421
 Serie roja, aplasia pura, 665-666
 Serina proteasa, inhibidor Kazal tipo 1 (*SPINK1*), gen, pancreatitis, 894
 Serositis, lupus eritematoso sistémico, 214t
 Serotonina, inflamación, 57-58, 57t
 Serpentina, 699, 700
 Sertoli, células, tumores testiculares, 992
 Sertoli-Leydig, células, tumores, ováricos, 1051-1052, 1051f
 Seudoaneurisma, 506, 506f
 Seudoartrosis, 1220
 Seudoempalizada, glioblastoma, 1331, 1332f
 Seudogota, 1246, 1246f
 hemocromatosis, 862
 Seudohermafroditismo, 167
 femenino, 167
 masculino, 167
 Seudohipertrofia, distrofia muscular ligada al cromosoma X, 1269
 Seudohipoparatiroidismo, 1130
 Seudomixoma peritoneal, 269, 828, 1045, 1045f
 Seudoneuroma, 1266, 1267f
 Seudo-Pelger-Huet, células, síndrome mielodisplásico, 625, 625f
 Seudopólipos, colitis ulcerosa, 811, 812f
 Seudoquistes pancreáticos, 898, 898f
 Seudorrosetas perivasculares, ependimoma, 1334
 Seudotumor inflamatorio esofágico, 774
 Sexo
 fenotípico, 167
 genético, 167
 gonadal, 167
 Sézary, síndrome, 601t, 616, 1184

Sézary-Lutzner, células, 1185
 SF-B (proteína de surfactante [agente tensoactivo] B),
 deficiencia, proteinosis alveolar pulmonar, 705
 sFlt1 (tirosina cinasa soluble similar a fms),
 preeclampsia, 1056-1057
 SFTBC, gen, 456
 SFTPB, gen, 456
 Shaw, George Bernard, 44
 Sheehan, síndrome, 1105
 SHH (gen *sonic hedgehog*), síndrome del carcinoma
 basocelular nevoide, 1181, 1183f
 Shiga, toxina, 800, 801
 similar, microangiopatías trombóticas, 953
 Shigella, 798t, 800-801
 Shigelosis, 798t, 800-801
 Shock, 129-133
 anafilático, 129
 cardíaco, 129, 130t
 infarto de miocardio, 557
 causas, 129, 130t
 consecuencias clínicas, 133
 daño alveolar difuso, 132
 fases, 132
 hemorrágico, 115, 129, 130t
 quemaduras, 421
 hipovolémico (hemorrágico), 115, 129, 130t
 quemaduras, 421
 morfología, 132
 neurógeno, 129
 pulmón, 132
 séptico, 75, 129, 130t
 epidemiología, 129
 gravedad y evolución, 132
 patogenia, 129-132, 131f
 SHP (síndrome hepatopulmonar), 836
 SHU (síndrome hemolítico-urémico), 671-671, 669t,
 952-954
 shigelosis, 801
 SI (inductor de sincitios), virus, 241
 SIADH (síndrome de secreción inapropiada de
 hormona antidiurética), 1106
 cáncer, 322t
 Sialadenitis, 756-757, 757f
 Sialolitiasis, 756-757
 Sida. Véase Síndrome(s) de inmunodeficiencia
 adquirida (sida).
 infecciones oportunistas, 245t, 246, 347
 Sideroblastos en anillo, síndrome mielodisplásico,
 625, 625f
 Siembra, cavidades y superficies corporales, 269, 269f
 Sievert (Sv), 423
 Sífilis, 374-377
 cardiovascular, 375, 376
 chancro, 374, 375-376, 376f
 condiloma plano, 374, 376
 congénita, 375, 376-377
 epidemiología, 374
 epididimitis y orquitis, 986-987
 esquelética, 1223
 gomas, 375, 376, 376f
 inflamación granulomatosa, 73t
 microorganismo causal, 374, 374f
 morfología, 375-377, 376f
 neurosífilis, 375, 376, 376f, 1301-1302
 osteocondritis y pericondritis, 376
 paresia general, 375
 patogenia, 377
 primaria, 374, 375-376, 376f
 pruebas serológicas, 375

Sífilis (*cont.*)
 secundaria, 374, 376
 terciaria, 374-376, 376f
 benigna, 375, 376, 376f
 Signo
 del anillo C, encondromas, 1228
 del anillo O, encondromas, 1228
 SII (síndrome del intestino irritable), 807
 SIL (lesión intraepitelial escamosa), cervical uterina,
 1019-1021, 1020f, 1020t, 1021f, 1021t, 1023f
 Sílice, enfermedades pulmonares, 697t
 Silicosis, 697t, 698-699, 699f
 inflamación crónica, 70
 Sinartrosis, 1235
 cartilaginosas, 1235
 fibrosas, 1235
 Sincitiotrofoblasto, 1053f
 Sincondrosis, 1235
 Sindactilia, 449f
 Sindecano, matriz extracelular, 98f
 Síndrome(s), 450
 adrenogenital, 1152-1154, 1153f
 virilizante, simple, 1153
 anticoagulante lúpico, 123
 anticuerpos antifosfolípidicos, 123
 secundario, 215
 síndrome hemolítico-urémico, 953
 autoinflamatorios hereditarios, 61-62
 de cáncer hereditarios autosómicos
 dominantes, 274-275, 275t
 recesivos, 275t
 carcinoide, 322t, 789
 malabsorción y diarrea, 794t
 del carcinoma basocelular nevoide (SCBCN), 1181,
 1182t
 del compartimiento anterior, 128
 del corazón izquierdo hipoplásico, 544
 coronarios agudos, 546, 546f
 del cromosoma X frágil, 139, 168t,
 169-171, 169f, 170f
 mujeres afectadas, 170
 reacción en cadena de la polimerasa, 175-176, 176f
 de dificultad respiratoria (SDR)
 adulto, 131
 aguda (SDRA), 680-683
 curso clínico, 682
 enfermedades asociadas al desarrollo, 680, 681t
 morfología, 680, 681f
 patogenia, 681-682, 682f
 neonatal, 456-458, 457f
 de disgenesia testicular (SDT), 988
 del dolor pélvico crónico, 975
 «del edificio enfermo», 405
 exostosis hereditaria múltiple, 1227
 ganglionar mucocutáneo, 516
 hemolítico-urémico (SHU), 671-671, 669t, 952-954
 shigelosis, 801
 hemorrágicos pulmonares, difusos, 709-710, 709f
 hepatopulmonar (SHP), 836
 hepatorenal, 836
 hiperviscosidad, linfoma linfoplasmocítico, 612
 hipoventilación, obesidad, 442
 inflamatorio de la reconstitución
 inmunológica, 248
 de inmunodeficiencia, 231-250
 adquirida (sida), 236-250. Véase también Virus
 de la inmunodeficiencia humana (VIH)
 afectación del SNC, 243, 248
 alteraciones de la función inmunitaria, 241, 242t

Síndrome(s) (*cont.*)
 características clínicas, 245-248, 245t
 complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*,
 246, 372, 373f
 definición, 235-236
 efecto de la tratamiento medicamentoso
 antirretrovírico, 248
 enfermedades indicativas, 245
 epidemiología, 236-237
 etiología, 237-238, 237f, 238f
 evolución, 243-245, 243f, 244f, 244t
 infecciones oportunistas, 245t, 246, 347
 morfología, 249
 patogenia, 238-243
 ciclo vital del VIH, 239-240, 239f
 infección de linfocitos no T por el VIH, 242
 mecanismo de la inmunodeficiencia de
 linfocitos T, 240-243, 241f, 242t
 progresión, 245
 pronóstico, 249
 sarcoma de Kaposi, 246-247, 247f, 523-524
 síndrome retrovírico agudo, 243-244, 243f
 transmisión, 236-237
 tuberculosis, 246, 369-370
 tumores, 246-248, 247f
 por alteración de la reparación de ADN, 275
 cáncer, hereditarios, 273-276, 275t
 infecciones, 231t
 mielodisplásico, sideroblastos en anillo, 625, 625f
 músculo esquelético, cáncer, 322t, 321-323
 neoplasia endocrina múltiple (NEM), 1161
 neurales, cáncer, 322t, 321-323
 paraneoplásicos, 321, 322t
 carcinoma pulmonar, 728-729
 efectos neurológicos, 1339-1340
 neuropatías sensitivas subagudas, 1340
 primarios, 231-235
 agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
 (Bruton), 231-235
 aspectos genéticos, 232f
 combinada severa, 234-235
 deficiencia(s)
 aislada de IgA, 233-235
 genéticas del sistema del complemento, 235
 mutaciones, 232f
 síndrome
 de DiGeorge (hipoplasia tímica), 234
 hiper-IgM, 233, 234
 trombocitopenia y eccema (síndrome de
 Wiskott-Aldrich), 235
 variable común, 233
 secundarios, 231, 235-236
 de insensibilidad a los andrógenos completo, 167
 intervalo QT largo, muerte súbita por causas
 cardíacas, 559
 del intestino irritable (SII), 807
 linfocito no estimulado, 234
 linfoproliferativo autoinmunitario, 211
 metabólico, 442, 442f, 1146
 cardiopatía isquémica, 498
 miasténico Lambert-Eaton, 1276
 mielodisplásico (SMD), 621, 624-626, 625f
 de la muerte súbita del lactante (SMSL),
 471-473, 471t
 nefrítico, 907, 908t, 917-920, 919f
 nefrótico, 907, 908t, 921-929
 cáncer, 322t
 causas, 922, 923t
 edema, 112

Síndrome(s) (*cont.*)

- enfermedad con cambios mínimos, 923-926, 925f
 - fisiopatología, 922
 - glomerulonefritis, 915, 918t, 928-929, 928f-930f
 - glomerulosclerosis segmentaria y focal, 926-928, 927f
 - membranoproliferativa
 - nefropatía
 - asociada a VIH, 928
 - membranosa, 922-923, 924f
 - del nevo displásico, 1171
 - de obstrucción sinusoidal, 873-874, 873f
 - paraneoplásico
 - encefalitis límbica, 1340
 - neuromiopático, 322t, 321-323
 - de poliendocrino autoinmunitario
 - tipo 1 (APS1), 1130, 1155-1156
 - tipo 2 (APS2), 1156
 - pospoliomielitis, 1304
 - respiratorio agudo severo (SARS), 716
 - retrovírico agudo, 243-245, 243f
 - de rotura, corazón, 556f, 557
 - seco, síndrome de Sjögren, 221
 - de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), 1106
 - cáncer, 322t
 - de shock tóxico (SST), 131, 357-358
 - de la silla turca vacía, 1105
 - torácico agudo, anemia drepanocítica, 648
 - de transfusión de gemelo a gemelo, 1054
 - del túnel carpiano, 1266
 - de la úlcera rectal solitaria, 815-816, 816f
 - uña-rótula (onicoosteodisplasia hereditaria), 1211t
 - velocardiofacial, 162
 - de la vena cava superior, 519-520, 585
- Síndrome X, 1146
- Sinequias posteriores, ojo, 1355
- Sinoviocitos, 1235
- Sinovitis
 - hemocromatosis, 862
 - villonodular pigmentada, 1247, 1247f
- Sinpolidactilia, 1211t
- α -sinucleína, 1320, 1321-1322
- Sinudoides, capilarización, 837
- Sinusitis, 750
- Sipple, síndrome, 1162
- Siringobulbia, 1286
- Siringomas, 1177
- Siringomielia, 1286
 - cavidad, 1286
- Sirolímús, objetivo mamífero (mTOR), 294
- Sirtuinas, envejecimiento celular, 41
- SIS, gen, 281t
- Sistema
 - cardiovascular
 - afectación, lupus eritematoso sistémico, 220
 - efectos
 - cocaína, 417-418, 419f
 - tumores extracardíacos, 584-585, 584t
 - enfermedades. Véase Cardiopatía(s).
 - sífilis, 375, 376
 - clamidias, 380
 - de coagulación
 - inflamación, 57t, 64-66, 65f
 - lesión glomerular, 916
 - de conducción cardíaca, 531
 - endocrino, 1097-1164
 - corteza suprarrenal, 1148-1159
 - anatomía, 1148

Sistema (*cont.*)

- epifisario, 1163
- hipofisario, 1098-1107
 - anatomía, 1098-1099, 1099f
- hormonas, 1098
- inhibición por retroalimentación, 1098
- médula suprarrenal, 1159-1161
 - anatomía, 1148, 1159
- pancreático, 1130-1147
 - anatomía, 1130, 1131f
- paratiroideo, 1126-1130
 - anatomía, 1126
- tiroideo, 1107-1126
 - anatomía, 1107-1108, 1108f
- trastornos, 1097-1163
- cáncer, 321-323, 322t
- corteza suprarrenal, 1148-1159
 - hiperfunción corticosuprarrenal (hiperadrenalismo), 1148-1154
 - hiperaldosteronismo primario, 1151-1152, 1151f
 - hipercortisolismo (síndrome de Cushing), 1148-1151, 1148t, 1149f-1151f, 1150t
 - síndromes adrenogenitales, 1152-1154, 1153f
- incidentalomas, 1159
- insuficiencia corticosuprarrenal, 1154-1157
 - aguda primaria, 1154-1155
 - causas, 1154, 1154t
 - crónica primaria (enfermedad de Addison), 1155-1157, 1156f
 - secundaria, 1157
 - síndrome de Waterhouse-Friderichsen, 1155, 1155f, 1156f
- mielolipoma, 1159
- neoplásicos, 1157-1158
 - adenoma, 1157-1158, 1157f, 1158f
 - carcinoma, 1158, 1158f
- quistes, 1159
- epifisarios, 1163
- hipertensión, 493t
- hipofisarios, 1100-1107
 - adenomas hipofisarios e hiperpituitarismo, 1100-1105
 - alteraciones genéticas, 1101-1102, 1101t, 1102f
 - atípicos, 1102
 - células
 - gonadótropas (productoras de LH y FSH), 1100t, 1104-1105
 - mamosomatótropas, 1100t, 1104
 - productoras de ACTH (corticótropas), 1100t, 1104
 - productoras de hormona de crecimiento (somatotropas), 1100t, 1104
 - tirótropas (productoras de TSH), 1100t, 1105
 - clasificación, 1100, 1100t
 - curso clínico, 1103
 - epidemiología, 1100
 - funcionantes, 1100
 - infiltrativos, 1102
 - microadenomas, comparación con macroadenomas, 1100
 - morfología, 1102, 1102f, 1103f
 - no funcionantes (variante silenciosa, de células nulas), 1100, 1102f, 1105
 - prolactinomas (células lactótropas), 1100t, 1103-1104, 1103f
 - carcinoma, 1105
 - hipófisis suprarrenal, 1106
 - diabetes insípida, 1106

Sistema (*cont.*)

- SIADH, 1106
- hipopituitarismo, 1100, 1105-1106
 - manifestaciones clínicas, 1100
 - tumores hipotalámicos supraselares, 1106-1107, 1107f
- médula suprarrenal, 1159-1161
 - feocromocitoma, 1159-1162, 1160f, 1160t, 1161f
- neoplasia endocrina múltiple, 1161-1163
 - tipo 1, 1161-1162
 - tipo 2, 1162-1163
- pancreáticos, 1131-1147
 - diabetes mellitus, 1131-1146
 - características clínicas, 1143-1146, 1144f, 1145t
 - clasificación, 1132, 1132t
 - complicaciones, 1138-1139, 1140f
 - diagnóstico, 1131-1132
 - epidemiología, 1131
 - formas monogénicas, 1137-1138
 - homeostasis de la glucosa, 1132-1134, 1133f, 1134f
 - morfología, 1139-1143, 1141f, 1142f
 - patogenia, 1134-1137, 1135f, 1136f
- neoplásicos, 1146-1147
 - hiperinsulinismo (insulinoma), 1146-1147, 1147f
 - secretores de polipéptido pancreático, 1147
 - síndrome de Zollinger-Ellison (gastrinomas), 1147
 - tumores
 - VIPoma, 1147
- paratiroides, 1126-1130
 - hiperparatiroidismo, 1126-1129
 - primario, 1126-1129, 1127f, 1128f, 1129t
 - secundario, 1129
 - hipoparatiroidismo, 1129-1130
 - seudohipoparatiroidismo, 1130
- tiroides, 1108-1126
 - anomalías congénitas, 1126
 - bocio, 1107, 1116-1118
 - dismorfo genético, 1110
 - multinodular, 1116-1118, 1117f
 - no tóxico difuso (simple), 1116, 1117f
 - enfermedades de Graves, 1109, 1109f, 1114-1116, 1115f
 - hipertiroidismo, 1108-1109, 1108t, 1109f
 - hipotiroidismo, 1109-1111, 1110t
 - cretinismo, 1110-1111
 - mixedema, 1111
 - neoplásicos, 1118-1126
 - adenomas, 1118-1119, 1119f
 - carcinomas, 1119-1126, 1120f, 1121f, 1123f-1125f
 - tiroiditis, 1111-1114
 - definición, 1111
 - Hashimoto, 1111-1113, 1112f
 - infecciosa, 1111
 - linfocitaria subaguda (indolora), 1113-1114
 - subaguda (granulomatosa, De Quervain), 1113, 1113f
- esquelético, metástasis, 1235
- fibrinolítico, inflamación, 65, 65f, 66
- gastrointestinal, 667-733
 - alteraciones congénitas, 668-671
 - atresia, fistulas y duplicaciones, 764-765, 765f
 - divertículo de Meckel, 765-766, 765f
 - ectopia, 765
 - enfermedad de Hirschsprung, 766-767, 766f
 - estenosis pilórica, 766

Sistema (cont.)

hernia diafragmática, onfalocele y
gastrosquisis, 765
amiloidosis, 255
atresia, 764-765
esclerosis sistémica, 224-225
ectopia, 765
esófago, 767-774
acalasia, 768
de Barrett, 770-771, 770f, 771f
esofagitis, 768-770
eosinófila, 769f, 770
laceraciones, 768, 768t
química e infecciosa, 768-769, 769f
reflujo, 769-770, 769f
obstrucción, 767-768
tumores, 772-774
adenocarcinoma, 772, 773f
benignos, 774
carcinoma epidermoide, 773-774, 773f
infrecuentes, 774
varices, 771, 772f
estómago, 774-790
adenomas, 782t
anatomía, 774
atrofia mucosa y metaplasia, 781
displasia, 781-782
enfermedad
de Ménétrier, 782, 782t
ulcerosa péptica, 780-781, 781f
gastritis
aguda, 774-776, 775f
autoinmunitaria, 778-779, 778t, 779f
crónica, 776-782
eosinófila, 780
formas infrecuentes, 779-780
granulomatosa, 780
Helicobacter pylori, 776-778, 777f, 778t
linfocitaria, 780
quistica, 782, 782t
gastropatía
hipertrófica, 782-783, 782t, 783f
reactiva, 779
pólipos, 783
glándulas fúndicas, 782t, 783, 784f
inflamatorio e hiperplásico, 782t, 783, 784f
síndrome de Zollinger-Ellison, 780,
782-783, 782t
tumores, 784-790
adenocarcinoma, 784-786, 785f, 786f
adenoma, 784, 784f
carcinoide, 787-789, 788f, 788t
linfoma, 786-787, 787f
tumor del estroma gastrointestinal, 789-790,
789f
ulceración aguda, 775-776, 776t
infecciones, 338-339
intestino delgado y colon, 790-828
adenomas, 819-820, 820f, 821f
angiodisplasia, 793
apendicitis aguda, 826-827
cáncer colorrectal
adenocarcinoma, 264f, 822-825, 823f-826f,
826t, 827t
dieta, 443, 822-823
hereditario no asociado a poliposis, 274, 275,
302, 821-822, 822t
intramucoso, 820, 821f
metastásico, 269f

Sistema (cont.)

patrón molecular de la evolución, 309f, 309
poliposis adenomatosa familiar, 820-821
quimioprevención, 823
colitis
colágena, 814, 814f
derivación, 813-814, 814f
displasia, 813, 814f
indeterminada, 812-813
linfocitaria, 814, 814f
microscópica, 814, 814f
ulcerosa, 808f, 808t, 811-813, 812f, 813f
diverticulitis sigmoide, 814-815, 815f
enfermedad intestinal inflamatoria, 807-813
colitis ulcerosa, 808f, 808t, 811-813, 812f, 813f
displasia asociada a colitis, 813, 814f
enfermedad de Crohn, 808f, 808t, 810-811,
810f, 811f
epidemiología, 807-808
malabsorción y diarrea, 794t
patogenia, 808-810, 809f
enfermedad isquémica, 791-793, 792f
enterocolitis infecciosa, 797-807, 798t
Campylobacter, 798t, 799-800, 800f
cólera, 797-799, 798t, 799f
colitis pseudomembranosa, 798t, 803, 803f
enfermedad de Whipple, 798t, 803-804, 804f
Escherichia coli, 798t, 800f, 802
fiebre tifoidea, 798t, 801-802
género *Yersinia*, 798t, 800f, 802
infección micobacteriana, 794t, 798t, 804, 804f
parasitaria, 805-807, 805f
salmonelosis, 798t, 801
shigelosis, 798t, 800-801
vírca, 805f, 708-709
hemorroides, 826
injerto contra anfitrión, enfermedad, 814
malabsorción y diarrea, 793-797
abetalipoproteinemia, 797
deficiencia de lactasa (disacaridasa), 794t, 797
enfermedad celiaca, 794t, 795-796, 795f, 796f
enteropatía autoinmunitaria, 794t, 796-797
esprúe tropical, 794t, 796
fibrosis quística, 794, 794t
mecanismos, 793-794, 794t
obstrucción, 790-791
adherencias, 790-791, 791f
hernias, 790, 791f
invaginación intestinal, 791, 791f
vólvulo, 791, 791f
pólipos, 815-820, 816t
Cowden y de Bannayan-Ruvalcaba-Riley,
síndromes, 816t, 818
Cronkhite-Canada, síndrome, 816t, 818
esclerosis tuberosa, 816t
hamartomatosos, 816-818, 816t, 817f, 818f
hiperplásicos, 818-819, 819f
inflamatorios, 815-816, 816f
juveniles, 816-817, 816t, 817f
neoplásicos, 819-820, 820f, 821f
Peutz-Jeghers, síndrome, 816t, 817-818, 818f
poliposis adenomatosa familiar, 816t,
820-821, 822f, 822t
síndrome(s)
familiares, 820-822
del intestino irritable, 807
tumores
apendiculares, 828
del conducto anal, 825-826, 827f

Sistema (cont.)

peritoneo, 828-829
enfermedad inflamatoria, 828-829
infección, 828
quistes, 829
retroperitonitis esclerosante, 828-829
tumores, 829
trastornos
alcoholismo, 414
exposición laboral, 409t
fibrosis quística, 470t
prevalencia, 451t
tumor del estroma (TEGI), 789-790, 789f
genital femenino, 1005-1061
anatomía, 1007-1008, 1008f
cuello uterino, 1017-1024
inflamaciones, 1017
lesiones premalignas y malignas, 1018-1024
carcinoma cervical, 1021-1024, 1022f, 1023f
neoplasia intraepitelial cervical, 1019-1021,
1020f, 1020t, 1021f, 1021t
patogenia, 1018-1019, 1018f, 1019f
pólipos endocervicales, 1018, 1018f
desarrollo, 1006-1007, 1007f
endometrio
adenosarcoma, 1035
anatomía, 1024
carcinoma, 1031-1034, 1032f-1035f, 1032t
endometriosis y adenomiosis, 1028-1029,
1028f, 1029f
hiperplasia, 1029-1031, 1031f
histología en el ciclo menstrual, 1024-1026, 1025f
inflamación, 1027-1028
pólipos, 1029
trastornos funcionales (hemorragia uterina
disfuncional), 1026-1027, 1026f, 1027t
tumores
del estroma, 1035
mullerianos mixtos malignos, 1034-1035, 1036f
infecciones, 1008-1010, 1009f, 1010f
miometrio
anatomía, 1024
leiomiomas, 264f, 271f, 1026f, 1036-1037, 1037f
leiomiomas, 1037-1038, 1038f
ovario, 1039-1052
hipertecosis estromal, 1039f, 1040
poliquísticos, 1039-1040, 1039f
quistes
foliculares y luteínicos, 1039
de inclusión corticales, 1042, 1042f
tumores, 1040-1052
adenocarcinoma de células claras, 1046
Brenner, 1046, 1046f
célula(s)
germinales, 1040t, 1041f, 1047-1050, 1047t
de la granulosa-teca, 1050, 1050f
de origen, 1041f
cistadenofibroma, 1046
clasificación, 1040, 1040t
cordones sexuales-estroma, 1040t, 1041f,
1050-1052
coriocarcinoma, 1049
disgerminoma, 1048-1049, 1049f
endometrioides, 1045-1046
epidemiología, 1040
epitelio de superficie (mullerianos), 1040t,
1041-1047, 1041f
fibromas, tecomas y fibrotecomas, 1051, 1051f
frecuencia, 1041t

Sistema (cont.)

- metastásicos, 1040t, 1041f, 1052
- mucinosos, 1044-1045, 1045f
- seno endodérmico (saco vitelino), 1049, 1049f
- serosos, 1042-1044, 1043f
- Sertoli-Leydig (androblastomas), células, 1051-1052, 1051f
- teratomas, 1047-1048, 1048f
- trastornos gestacionales y placentarios, 1052-1061
 - aborto espontáneo, 1053
 - anatomía placentaria, 1052-1053, 1053f, 1054f
 - coriocarcinoma, 1059-1061, 1060f
 - embarazo
 - ectópico, 1053-1054
 - temprano, 1053-1054
 - enfermedad trofoblástica gestacional, 1057-1061
 - fase final del embarazo, 1054-1057
 - implantación placentaria, 1055
 - infecciones placentarias, 1055, 1055f
 - mola
 - hidatidiforme, 1057-1059, 1058f, 1059f
 - infiltrativa, 1059, 1060f
 - placentas gemelares, 1054, 1055f
 - preeclampsia y eclampsia, 1055-1057, 1056f, 1057f
 - tumor trofoblástico del lecho placentario, 1061, 1061f
- trompas de Falopio, 1038-1039
 - inflamaciones, 1038
 - tumores y quistes, 1038-1039
- vagina, 1016-1017
 - anomalías del desarrollo, 1016
 - lesiones premalignas y malignas, 1016-1017, 1016f, 1017f
- vulva, 1011-1016
 - alteraciones epiteliales no neoplásicas, 1011-1012, 1011f
 - carcinoma vulvar, 1012-1014, 1013f, 1014f
 - condiloma acuminado, 1012, 1012f
 - enfermedad de Paget, 1015, 1015f
 - hidradenoma papilar, 1015, 1015f
 - hiperplasia epidermoide, 1011f, 1012
 - lesiones
 - exofíticas benignas, 1012, 1012f
 - neoplásicas
 - epidermoides, 1012-1014, 1013f, 1014f
 - glandulares, 1015, 1015f
 - liquen escleroso, 1011, 1011f
 - melanoma maligno, 1015-1016
 - neoplasia intraepitelial vulvar, 1012-1014, 1013f
 - quiste de Bartholin, 1011
- genital masculino, 982-1002
 - pene, 982-984
 - anomalías congénitas, 982
 - inflamación, 982
 - tumores, 982-984, 983f, 984f
 - próstata, 993-1002
 - anatomía e histología, 993, 993f, 994f
 - aumento de volumen benigno, 994-996, 995f, 996f
 - inflamación, 993-994
 - tumores, 996-1002, 998f-1000f, 1001t
- testículo y epidídimo, 984-993
 - anomalías congénitas, 984-985, 985f
 - cambios regresivos, 985-986
 - inflamación, 986-987, 986f
 - tumores, 987-993, 987t
 - células germinales, 987-992, 988f-991f
 - cordón espermático y paratesticulares, 987
 - cordones sexuales y estroma, 992

Sistema (cont.)

- gonadoblastoma, 993
- linfoma, 993
- trastornos vasculares, 987, 987f
- túnica vaginal, 993
- hematopoyético
 - componentes, 589
 - efecto de la radiación, 425
- herpes, 352-353, 1008-1009
- inmunitario, 183-255
 - células, 185-188, 185f-188f
 - cutáneo, 1166, 1167f
 - tisular, 189-190, 189f, 190f
- trastornos
 - amiloidosis, 36, 250-255, 250f
 - características clínicas, 255
 - clasificación, 253, 252f
 - discrasias de células plasmáticas, 252
 - endocrina, 252t, 253
 - hemodiálisis, 252t, 253
 - heredofamiliar, 252t, 253
 - localizada, 252t, 253
 - morfología, 253-255, 253f
 - patogenia, 251-253, 251f
 - perivascular, 666-667
 - primaria, 252
 - o asociada a células plasmáticas, 609
 - propiedades de las proteínas amiloideas, 250-251, 250f
 - secundaria, 75, 252-253, 252t
 - sistémica, 252-253, 252t
 - reactiva, 252-253, 252t
 - senil, 252t, 253
 - autoinmunitarios, 208-226, 208t
 - artritis reumatoide (*Véase* Artritis reumatoide)
 - características generales, 212-213
 - enfermedad del tejido conjuntivo mixta, 226
 - esclerosis sistémica (esclerodermia), 215t, 223-225, 223f-225f
 - lupus eritematoso
 - cutáneo subagudo, 221
 - discoide crónico, 221
 - inducido por medicamentos, 215t, 216, 221
 - lupus eritematoso sistémico, 213-221
 - autoanticuerpos, 213-215, 215t
 - características clínicas, 204t, 217t, 220-221
 - criterios diagnósticos, 213, 214t
 - epidemiología, 213
 - etiología y patogenia, 215-217, 216f
 - morfología, 217-220, 217t, 218f-220f
 - miopatías inflamatorias, 215t, 225-226
 - poliarteritis nudosa y otras vasculitis, 226
 - síndrome de Sjögren, 215t, 221-223, 222f
- lupus eritematoso sistémico, 214t
- reacciones de hipersensibilidad, 197-208
 - inflamación, 45
 - inmediatas (tipo I), 197t, 198-201, 198f-200f, 201t
 - mediadas
 - por anticuerpos (tipo II), 197t, 198, 201-204, 202f, 203t
 - por células (tipo IV), 197t, 198, 205-208, 206f-208f, 206t
 - por inmunocomplejos (tipo III), 197t, 198, 204-205, 204f, 204t, 205f
- rechazo de trasplante, 226-231
 - agudo, 229, 228f
 - células progenitoras hematopoyéticas, 230
 - crónico, 229, 229f
 - hiperagudo, 227, 228, 228f

Sistema (cont.)

- mecanismos, 226-228, 227f
- otros órganos sólidos, 230
- prevención, 229-231
- riñón, 228-231, 228f, 229f
- síndromes de inmunodeficiencia, 231-249
 - infecciones, 231t
 - primarios, 231-235
 - agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (Bruton), 231-235
 - aspectos genéticos, 232f
 - deficiencias genéticas del sistema del complemento, 235
 - DiGeorge (hipoplasia tímica), síndrome, 234
 - IgA, deficiencia aislada, 233, 234
 - inmunodeficiencia
 - combinada severa, 234-235
 - con trombocitopenia y eccema (síndrome de Wiskott-Aldrich), 235
 - variable común, 233
 - mutaciones, 232f
 - síndrome hiper-IgM, 233, 234
 - secundarios, 231, 235-236
 - sida (*Véase* Síndrome[s] de inmunodeficiencia adquirida [sida])
- linfático
 - neoplasias, 596, 598-620
 - asociadas a mucosas, 613
 - Helicobacter pylori*, 316
 - translocaciones cromosómicas, 597
 - características, 599-600
 - clasificación, 598-600, 598t, 600t, 601t
 - cuadro clínico, 598
 - linfocito T y NK periféricos, 598t, 614-616, 615f
 - linfocitos B periféricos, 598t, 603-614
 - linfoma de Hodgkin, 598, 598t, 617-620
 - origen, 599-600, 599f
 - precursor de linfocitos B y de linfocitos T, 598t, 600-603, 602f
 - terminología, 598
- organogénia, 72
- tumores, lactantes y niños, 473

linfoide

- efecto de la radiación, 425
- tejidos, 589
- microsómico de oxidación del etanol (MEOS), 413
- mononuclear fagocítico, inflamación crónica, 70-71, 71f
- musculoquelético
 - defectos, prevalencia, 451t
 - esclerosis sistémica, 225
- nervioso central
 - alteraciones, sida, 242-243, 248
 - autónomo, sistema de conducción cardíaca, 532
 - causas, hipertensión, 493t
 - trastornos. *Véase también* Sistema nervioso central, trastorno(s)
 - exposición laboral, 409t
 - lupus eritematoso sistémico, 214t, 219-220
 - reacciones medicamentosas adversas, 416t
- nervioso central, trastorno(s), 1279-1343
 - angeítis primaria, 1293
 - cáncer, 322t
 - cocaína, 418
 - degenerativos, 1313-1325
 - ataxia de Friedreich, 1323
 - ataxia-telangiectasia, 1323-1324
 - atrofia
 - bulboespinal (síndrome de Kennedy), 1325

Sistema (cont.)

muscular espinal, 1325
de sistemas múltiples, 1321-1322
corteza cerebral, 1313-1319
degeneración corticobasal, 1318-1319
demencia(s)
con cuerpos de Lewy, 1321
frontotemporales, 1317-1319, 1318f
vascular, 1319
enfermedad
de Alzheimer, 1313-1317, 1314f-1316f
de Huntington, 1322-1323, 1322f
de Parkinson, 1319-1321, 1320f
de Pick, 1318, 1318f
esclerosis lateral amiotrófica, 1324-1325, 1325f
espinocerebelosos, 1323-1324
ganglios basales y tronco encefálico, 1319-1323, 1320f, 1322f
neuronas motoras, 1324-1325, 1325f
parálisis supranuclear progresiva, 1318
parkinsonismo, 1319
desmielinizantes, 1309-1313
encefalomielitis
diseminada aguda, 1312-1313
hemorrágica necrosante aguda, 1312-1313
esclerosis múltiple, 1310-1312, 1311f, 1312f
mielinólisis protuberancial central, 1313
neuromielitis óptica, 1312
edema cerebral, 1282-1283
encefalopatías espongiiformes transmisibles (enfermedades causadas por priones), 1308-1309, 1308f, 1310f
enfermedad cerebrovascular, 1290-1299
hemorragia intracraneal, 1295-1299, 1296f-1298f
hipertensiva, 1295, 1295f
hipoxia, isquemia e infarto, 1291-1295, 1292f-1294f
epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas, 1327-1328
genéticas, 1325-1328
hiperglucemia, 1329
hipoglucemia, 1329
leucodistrofias, 1325, 1326-1327, 1326f
síndrome
de Kearn-Sayre, 1328
de Leigh, 1328
hidrocefalia, 1283, 1283f
hipertensión intracraneal y herniación, 1283-1284, 1283f, 1284f
infecciosos, 1299-1308
absceso
cerebral, 1300, 1300f
extradural, 1301
empiema subdural, 1300-1301
meningitis aguda, 1299-1300, 1299f
meningoencefalitis
bacteriana crónica, 1301-1302
fúngica, 1306, 1307f
vímica, 1302-1306, 1303f-1306f
protozoaria, 1306-1308, 1307f, 1308f
supurativo focal agudo, 1300-1301, 1300f
lesión cerebral perinatal, 1286-1287, 1286f
linfoma, primario, 1337
lupus eritematoso sistémico, 214t, 219-220
malformaciones y enfermedades congénitas, 1284-1286
defectos del tubo neural, 1284

Sistema (cont.)

fosa posterior, 1285-1286, 1286f
proscéfalo, 1284-1285, 1285f
siringomielia e hidromielia, 1286
metabolismo, enfermedades
adquiridas, 1328-1330, 1329f
deficiencias vitamínicas, 1328-1329
encefalomiopatías mitocondriales, 1325-1326, 1327-1328
encefalopatía hepática, 1329
enfermedad(es)
de Alexander, 1327
por almacenamiento neuronal, 1325, 1326
de Alpers, 1328
de Canavan, 1327
de Krabbe, 1326, 1326f
de Pelizaeus-Merzbacher, 1327
de Tay-Sachs, 1326
neoplásicos, 1330-1343
astrocitomas, 1330-1333, 1331f-1333f
ependimoma, 1334-1335, 1335f
epidemiología, 1330
gliomas, 1330-1335, 1331f-1335f
linfoma primario, 1337
meduloblastoma, 1336-1337, 1336f
meningiomas, 1338-1339, 1338f
metastásicos, 1339
neurofibroma, 1341
neuronales, 1335-1336
otros tumores parenquimatosos, 1337-1338
pobremente diferenciados, 1336-1337, 1336f
schwannoma, 1340-1341, 1340f
síndromes
familiares, 1342-1343
paraneoplásicos, 1339-1340
tumor(es)
de células germinales, 1338
del parénquima pineal, 1338
teratoide/rabdoide atípico, 1337
de la vaina nerviosa periférica, 1340-1342, 1340f
patología celular, 1281-1282, 1282f
prevalencia, 451t
reacciones medicamentosas adversas, 416t
sida, 242-243, 248
tóxicos, 1329-1330, 1329f
traumáticos, 1287-1290
conmoción cerebral, 1287
fractura craneal, 1287
lesión(es)
axonal difusa, 1288
parenquimatosas, 1287-1288, 1288f
médula espinal, 1290
secuelas, 1290
vasculares, 1288-1290, 1289f, 1290f
portal, insuficiencia cardíaca derecha, 536
reproductivo. Véanse Sistema genital femenino; sistema genital masculino
trastornos, exposición laboral, 409t
respiratorio
bronquiolos, 678
enfermedades. Véase Pulmón(es), enfermedades.
lesión, quemaduras, 421
vías, infecciones, 339
reticuloendotelial, inflamación crónica, 70-71, 71f
serotoninérgico (5-HT), síndrome de la muerte súbita del lactante, 472
sexo, 167
de transporte, defectos genéticos, 143t, 144

Sistema (cont.)

venoso hepático, tracto de salida, obstrucción, 872-874
verrugas, 826, 827f, 1012, 1012f, 1200
Sístole
disfunción, 533
fracaso, 536
Sjögren, síndrome, 215t, 221-223, 222f
SK. Véase Kaposi, sarcoma (SK).
SLAM (molécula de activación de señales linfocitarias), sarampión, 349
SLC22A4, enfermedad de Crohn, 809
SMAD, 89, 294
SMAD2, gen, 287t
carcinoma colorrectal, 823, 823f
SMAD4, gen, 287t, 294
carcinoma
colorrectal, 823, 823f
pancreático, 900, 901f
SMD (síndrome mielodisplásico), 621, 624-626, 625f
SMN1, gen, atrofia muscular espinal, 1267
SMN2, gen, atrofia muscular espinal, 1267
SMO, proteína, síndrome del carcinoma basocelular nevoide, 1181, 1183f
SMSL (síndrome de la muerte súbita del lactante), 471-473, 471t
SNAIL, metástasis, 302
SNC. Véase Sistema nervioso central, trastornos.
SNP (polimorfismos de nucleótido único), 136, 176, 177, 178f, 326
Sobrecarga
genotóxica, apoptosis, 25, 30
oxidativa, lesión celular, 18f, 20-22, 20t, 21f
respuestas celulares (Véase Respuesta[s] celular, sobrecarga y agresiones tóxicas)
retículo endoplásmico, 25, 31
SOD (superóxido dismutasa), 60
eliminación de radicales libres, 21, 21f
SOD1, esclerosis lateral amiotrófica, 1324
Sodio
excreción, presión arterial, 493-495
retención, edema, 112-113, 112t
Somatostatina, producción, 1130, 1131f
Somatostatinoimas, 1147
Sonic hedgehog (SHH), gen, síndrome del carcinoma basocelular nevoide, 1181, 1183f
«Sopladores rosados», 686
Sordera, diabetes hereditaria por vía materna, 1138
SOS, 90
Southern, inmunotransferencia, 176, 176f, 178
SPARC (proteína secretada ácida y rica en cisteína), matriz extracelular, 96
Spence, cola axilar, 1067
SPINK1 (inhibidor de la proteasa de serina Kazal tipo 1), gen, pancreatitis, 894
Spitz, nevo, 1170t
SQSTM1, gen, enfermedad de Paget, 1216
SRAS (síndrome respiratorio agudo severo), 716
SRY (gen de determinación de la región sexual en el cromosoma Y), 164
SST (síndrome del shock tóxico), 131, 357-358
Staphylococcus aureus, 357-359
endocarditis, 567, 568f
impétigo, 1201
morfología, 334f, 359, 359f
neumonía, 712
osteomielitis piógena, 1221
resistente a metilicina, 359
Staphylococcus epidermidis, endocarditis, 567
Staphylococcus pyogenes, 357

- STAT (transductores de señal y activación de la transcripción), 90, 91f
- Stein-Leventhal, síndrome, 1039-1040, 1039f
- Stevens-Johnson, síndrome, 1189
- Stewart-Treves, síndrome, 1093
- Stickler, síndrome, 1211t
- Stop, codón, 138, 139f
- Streptococcus agalactiae*, 360
- Streptococcus aureus*, faringitis y amigdalitis, 750
- Streptococcus mutans*, 360
- Streptococcus pneumoniae*, 360
- morfología, 334f
- neumonía, 711
- Streptococcus pyogenes*, 360
- Streptococcus viridans*, endocarditis, 567, 568f
- Strongyloides*, enterocolitis, 805, 805f
- Strongyloides stercoralis*, 391-392, 392f
- Sturge-Weber, síndrome, 522-523
- glaucoma, 1354
- Subependimomas, 1335
- Sulfatasa, deficiencia, múltiple, 151t
- Sulfatidosis, 151t
- Sulfato de bario, enfermedades pulmonares, 697t
- Sulfonilurea, receptor (SUR1), 1133, 1133f
- Superantígenos, 132, 344
- Superficie celular, receptores, 89-91, 91f
- Superóxido
- anión
 - inflamación, 60
 - lesión celular, 20
 - dismutasas (SOD), 60
 - eliminación de radicales libres, 21, 21f
 - fagocitosis, 53, 53f
- SUR1 (receptor sulfonilurea), 1133, 1133f
- Surfactante (agente tensoactivo)
- administración exógena, profiláctica, 457
 - composición, 456
 - deficiencia, síndrome de dificultad respiratoria neonatal, 456
 - proteína B (SF-B), deficiencia, proteinosis alveolar pulmonar, 705
 - proteínas asociadas, 456
 - síntesis, 456
- Susceptibilidad, fenotipo, anomalías congénitas, 452
- Sustancia(s)
- blanca, desaparición, leucodistrofia, 1327
 - inhibidora mulleriana, criptorquidia, 985
 - oxidantes, deficiencia de G6PD, 645, 645f
- Sustancia P, inflamación, 63
- Sustitución progresiva, 1221
- Sustrato, tratamiento de reducción, enfermedades por almacenamiento lisosómico, 149-150
- Sv (*sievert*), 423
- Sydenham, corea, fiebre reumática, 566
- T**
- T₃ (triyodotironina), 1107, 1108f
- T₄ (tiroxina), 1107, 1108f
- Tabaco
- humo
 - contaminante del aire en ambientes de interior, 405
 - inhalación pasiva, 410, 411-412
 - sin humo, 410
- Tabaquismo. Véase también Cigarrillos
- aterosclerosis, 498
 - cáncer, 273
 - mamario, 1077
 - pulmonar, 410, 411, 412f, 412t, 721-722
 - vesical, 979
- Tabaquismo (*cont.*)
- carcinógenos, 310, 311
 - carcinoma
 - epidermoide de la cabeza y cuello, 746
 - pancreático, 901 - efectos, 410-412, 410f-412f, 411t, 412t
 - enfermedades intersticiales, 704-705, 704f
 - enfisema, 684, 685-686, 685f
 - neoplasias leucocitarias, 598
- Tabes dorsal, 1302
- Tabique sigmoideo, 532
- TACG (transposición de las arterias de calibre grande), 542f, 543, 543f
- Taenia saginata*, 392
- Taenia solium*, 392, 806
- Takayasu, arteritis, 514, 514f
- Talasemia(s), 648-652
- alfa, 651-652, 652t
 - aspectos genéticos, 144, 652t
 - beta, 648-651
 - intermedia, 649, 652t
 - juvenil, 651, 652t
 - mayor, 649-651, 650f, 651f, 652t - patogenia molecular, 648-649, 649f, 650f
 - síndromes clínicos, 649, 652t
- epidemiología, 648
- rasgo
- alfa, 651-652, 652t
 - beta, 649, 652t
- Talasemia α , 651-652, 652t
- rasgo, 651-652, 652t
- Talasemia β , 648-651
- intermedia, 649, 652t
 - mayor, 649-651, 650f, 651f, 652t
 - menor, 651, 652t
 - patogenia molecular, 648-649, 649f, 650f
 - rasgo, 649, 652t
 - síndromes clínicos, 649, 652t
- Talidomida, teratógeno, 452
- TAP (tronco arterioso persistente), 543
- Taponamiento cardíaco, 581
- Tapones biliares, 842, 843f
- Tarso
- inferior, 1348f
 - superior, 1348f
- Tatuaje, 36
- Tau
- mutaciones, demencia frontotemporal con parkinsonismo, 1317-1318
 - proteína
 - enfermedad de Alzheimer, 1314, 1315f, 1317
 - degeneración corticobasal, 1319
- Tay-Sachs, enfermedad, 139f, 150-152, 151t, 152f, 1326
- máculas rojo cereza, 151-152, 1362, 1364f
- TBX1, cardiopatía congénita, 539, 539t
- TBX5, cardiopatía congénita, 539, 539t
- TBX20, cardiopatía congénita, 539, 539t
- TCF7L2* (factor de transcripción 2 similar a 7), diabetes mellitus tipo 2, 1136
- TCGNS (tumores de células germinales no seminomatosos), 992
- TCIRG1*, gen, osteopetrosis, 1213, 1213f
- TdT (desoxinucleotidiltransferasa terminal), leucemia/linfoma linfoblástico agudo, 602
- TEAF (trastornos del espectro alcohólico fetal), 452
- Teca luteinizada, hiperplasia, embarazo, 1040
- Tecomas, ováricos, 1051, 1051f
- TEGI (tumor del estroma gastrointestinal), 789-790, 789f
- Tejido(s)
- actividad proliferativa, 81-82
 - adiposo
 - equilibrio energético, 441
 - tumores, 1249-1250 - blandos
 - callo, 1219
 - cambios, cáncer, 322t, 321-323
 - sarcoma
 - alteraciones cromosómicas y genéticas, 1248, 1249t
 - alveolar, aspectos genéticos, 1249t - tumores y lesiones pseudotumorales, 1248-1255
 - alteraciones cromosómicas y genéticas, 1248, 1249t
 - clasificación, 1248, 1248t
 - definición, 1248
 - epidemiología, 1248
 - fibrohistiocitarios, 1252-1253
 - morfología, 1249t
 - músculo
 - esquelético, 1253-1254
 - rabdomiosarcoma, 1249t, 1253-1254, 1253f, 1254f
 - liso, 1254
 - leiomiomas, 1254
 - leiomiomasarcoma, 1254 - patogenia y características generales, 1248-1249, 1249t
 - patrones arquitectónicos, 1249t
 - sarcoma sinovial, 1249t, 1254-1255, 1255f
- tejido
- adiposo, 1249-1250
 - lipomas, 1249-1250
 - liposarcoma, 1249t, 1250, 1250f
 - fibroso, 1250-1252
 - fascitis nodular, 1250-1251, 1250f
 - fibromatosis, 1251-1252, 1252f
 - fibrosarcoma, 1252, 1252f
 - miositis osificante, 1251, 1251f
 - proliferaciones pseudosarcomatosas reactivas, 1250-1251, 1250f, 1251f
- conjuntivo
- enfermedad
 - afectación pulmonar, 696
 - mixta, 226 - remodelación tisular, curación de las heridas, 105
- crecimiento, 80-86, 81f
- daño, inflamación, 66t, 70-71, 72f
- con división continua, 81
- estables, 81
- de granulación, 107
- formación, 102, 103f-105f
 - exuberante, 107
 - insuficiente, 106
- hematopoyéticos
- desarrollo y mantenimiento, 590, 591f, 592t
 - morfología, 590-592
- homeostasis, células progenitoras, 85-86
- lábil, 81
- linfóide asociado a mucosas (MALT), 778
- mama, axilar accesorio, 1067
- mieloides, 589
- necrosis, 348
- óseo
- destrucción, hipercalcemia, 38
 - inmaduro, 1208-1209, 1208f
 - permanentes, 82

Tejido(s) (*cont.*)

- quiescentes, 81
 - regeneración, 79-80, 80f, 81f
 - mecanismos, 92-94, 93f
 - reparación, 79-80, 80f, 81f, 98-108
 - angiogenia, 99-102, 99f, 100t, 101f
 - aspectos patológicos, 106-108, 106f-108f
 - cutánea, 102-106, 103f-105f, 104t
 - factores locales y sistémicos, 106
 - subcutáneos, insuficiencia cardíaca derecha, 536
- Telangiectasia(s), 522-523
- «en araña», 522-523
 - «arañas vasculares», 522-523
- capilares, 1298
- cerebral, 1298
- hemorrágica hereditaria, 522-523, 666-667
- Telomerasa, 40, 40f
- anemia aplásica, 665
- carcinogenia, 296-297, 297f
- Telómeros, 40, 40f
- acortamiento, 40, 40f, 296, 297f
 - alargamiento alternativo, 297
- TEM (transición epitelio-mesénquima), metástasis, 302
- Tenascinas, matriz extracelular, 97
- Tendencia antigénica, virus de la gripe, 715
- Tendón, vaina, tumor de células gigantes, 1247, 1247f
- Tenias, 392-393, 392f, 806
- colon, 815
- Tensión
- neumotórax, 679
 - resistencia, recuperación, curación de las heridas, 105-106
- TEP (tomografía por emisión de positrones), tumores, 303-304
- «Terapia de diferenciación», 432
- Teratógenos, 452
- Teratoma(s), 261-262, 262f
- lactantes y niños, 474, 474f
 - ovárico, 1047-1048, 1048f
 - quistico, 261-262, 262f
 - ovárico, 1047-1048, 1048f
 - sacroccígeos, lactantes y niños, 474, 474f
 - testicular, 990-991, 991f
- Tercer ventrículo, quiste coloide, 1335
- Terminaciones nerviosas, piel, 1166
- Termogenia, leptina, 440
- Territorios límite
- enfermedad intestinal isquémica, 792
 - infartos, isquemia cerebral, 1291
- Testículo(s), 984-993
- anomalías congénitas, 984-985, 985f
 - atrofia, 985-986
 - cambios regresivos, 985-986
 - hemocromatosis, 862-863
 - inflamación, 986-987, 986f
 - linfoma, 993
 - no descendido, 984-985, 985f
 - torsión, 987, 987f
 - trastornos vasculares, 987, 987f
 - tumores, 987-993, 987t
 - células germinales, 987-992, 987t
 - características clínicas, 991-992
 - carcinoma embrionario, 989, 990f
 - clasificación y patogenia, 987t, 988
 - coriocarcinoma, 990, 990f
 - factores ambientales y predisposición genética, 987-988
 - mixtos, 991
 - no seminomatosos, 992

Testículo(s) (*cont.*)

- seminoma, 988-989, 988f, 989f
 - espermatoctico, 989
 - teratoma, 990-991, 991f
 - tumor del seno endodérmico, 989-990
 - cordón(es)
 - espermático y paratesticulares, 987
 - sexuales y estroma, 992
 - gonadoblastoma, 993
 - linfoma, 993
 - túnica vaginal, 993
- Tetania hipocalcémica, 433, 1130
- Tétanos, 379
- 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-*p*-dioxina (TCDD, dioxín), exposición laboral, 409-410
- Tetracloruro de carbono, exposición laboral, 409
- Tetrahidrobiopterina (BH₄), 463, 463f
- Δ⁹-tetrahidrocannabinol (THC), 419-420
- TFPI (inhibidor de la vía del factor tisular), 116, 117f, 119f, 120
- TfR2 (receptor de la transferrina 2), 862
- TGFA, gen, 281t
- THC (Δ⁹-tetrahidrocannabinol), 419-420
- Thomas, Lewis, 316
- THS (tratamiento hormonal sustitutivo), efectos adversos, 414-415
- Tiamina
- deficiencia, 438t
 - alcoholismo, 414
 - efectos sobre el SNC, 1328
 - neuropatía periférica, 1266
 - funciones, 438t
- Tibia «en sable», 1223
- T-IC (células iniciadoras de tumores), 267-268
- Tie2, angiogenia, 101
- Tiempo
- de protrombina (TP), 119-120, 666-667
 - de tromboplastina parcial (TTP), 119, 666-667
- Tifus
- epidémico, 380, 381, 381f
 - exantemático, 380, 381, 381f
 - de las malezas, 380, 381
- TIH (trombocitopenia inducida por heparina), 123, 669-671
- Timo, 636-637
- anatomía normal, 636
 - aplasia, 636
 - carcinoma, 636-637
 - embriología, 636
 - funciones, 636
 - hiperplasia, 636
 - folicular, 636
 - hipoplasia, 234, 636
 - quistes, 636
 - trastornos del desarrollo, 636
- Timomas, 636-637, 636f
- Tiña, 335
- barba, 1202
 - corporal, 1202, 1202f
 - cuero cabelludo, 1202
 - inguinal, 1202
 - pie, 1202
 - versicolor, 1202
- Tiomersal, 408
- Tiroides
- adenomas, 264f, 1118-1119, 1119f
 - agenesia, 1110
 - autonomía, 1107, 1118
 - carcinoma, 1119-1126, 1120f

Tiroides (*cont.*)

- anaplásico (indiferenciado), 1121, 1124
 - epidemiología, 1119
 - folicular, 1120-1121, 1123-1124, 1123f, 1124f
 - medular, 1121, 1124-1126, 1125f
 - NEM-2, 1162-1163
 - papilar, 1120, 1121-1122, 1121f
 - patogenia, 1120-1121
 - subtipos, 1119
 - crecimiento, inmunoglobulinas estimulantes, enfermedad de Graves, 1114
 - glándula, 1107-1126
 - anatomía, 1107-1108, 1108f
 - hipoplasia, 1110
 - hormonas
 - elementos de respuesta (TRE), 1107, 1108f
 - mecanismos de acción, 1107, 1108f
 - receptor (TR), 1107, 1108f
 - síndrome de resistencia, 1110
 - nódulo, solitario, 1118, 1119f
 - trastornos, 1108-1126
 - anomalías congénitas, 1126
 - bocio, 1107, 1116-1118
 - difuso no tóxico (simple), 1116, 1117f
 - dismorfogenético, 1110
 - multinodular, 1116-1118, 1117f
 - enfermedad de Graves, 1109, 1109f, 1114-1116, 1115f
 - hipertiroidismo, 1108-1109, 1108t, 1109f
 - hipotiroidismo, 1109-1111, 1110t
 - cretinismo, 1110-1111
 - mixedema, 1111
 - neoplásico, 1118-1126
 - adenomas, 1118-1119, 1119f
 - carcinomas, 1119-1126, 1120f, 1121f, 1123f-1125f
 - tiroiditis, 1111-1114
 - definición, 1111
 - de Hashimoto, 1111-1113, 1112f
 - infecciosa, 1111
 - linfocitaria subaguda (indolora), 1113-1114
 - subaguda (granulomatosa, Quervain), 1113, 1113f
- Tiroiditis, 1111-1114
- definición, 1111
 - granulomatosa, 1113, 1113f
 - infecciosa, 1111
 - posparto, 1114
 - subaguda
 - granulomatosa de De Quervain, 1113, 1113f
 - linfocitaria (indolora), 1113-1114
- Tirosina cinasa
- actividad
 - receptores, 90, 91f
 - mutaciones
 - leucemia aguda, 597f
 - trastornos mieloproliferativos, 626, 627t
 - no receptora, oncogenes, 281t, 283-286, 283f, 284f, 285f, 286t
 - soluble similar a fms (sFlt1), preeclampsia, 1056-1057
- Tirosinasa
- antígeno tumoral, 317
 - gen (*TYR*), melanoma, 1174
- Tirototoxicosis, 1108-1109, 1108t, 1109f
- Tirotropina (TSH), 1107, 1108f
- adenomas, 1100t, 1105
 - gen receptor (*TSHR*), 1110
 - hipertiroidismo, 1109
 - inmunoglobulinas inhibidoras de la unión, enfermedad de Graves, 1114
 - mixedema, 1111

- Tiroxina (T_4), 1107, 1108f
 Tisis bulbi, 1368
 TLR. Véase Toll, receptor similar (TLR).
 TMMM (tumores mullerianos mixtos malignos), endometrio, 1034-1035, 1036f
 TMPRSS2, gen, adenocarcinoma prostático, 306
 TNEP (tumor neuroectodérmico primitivo) aspectos genéticos, 306, 1249t
 óseo, 1232-1233
 síndrome del hamartoma, 818
 TNF. Véase Factor(es) de necrosis tumoral (TNF).
 TNM, sistema de clasificación, 323
 Tofos, 1243, 1244, 1245f
 Tolerancia
 central, 209, 210t
 inmunológica, 209-211, 210f
 medicamentos, eliminación, anemia inmunohemolítica, 654
 periférica, 209-211, 210f
 Toll
 receptor similar (TLR)
 inflamación, 45, 51, 52f
 inmunidad innata, 184
 lupus eritematoso sistémico, 216
 shock séptico, 130
 receptor similar, 4(TLR-4), parto prematuro, 454
 Tomografía por emisión de positrones (PET), tumores, 303-304
 TORCH, infecciones perinatales, 459
 Tormenta tiroidea, 1109
 Torrente sanguíneo, zonas de expresión, tripanosomiasis africana, 390
 Torsión testicular, 987, 987f
 Tos ferina, 364, 364f
 Toxemia del embarazo, 455
 Toxicidad
 agentes químicos y físicos, 402-403, 402f, 403f
 riesgos ambientales, 402-403, 402f, 403f
 Toxicología, 402
 Toxina
 botulínica, 379
 hepatopatía inducida, 856-857, 856t
 lesión celular, 11
 miocardiopatía dilatada, 573
 nefritis intersticial inducida, 944-946, 945f, 946f, 947t
 termoestable (TTE), 802
 termolábil (TTL), 802
 Toxocara canis, 336
 Toxoplasma gondii, 335
 Toxoplasmosis
 cerebral, 1306-1308, 1307f
 sida, 246
 TP (tiempo de protrombina), 119-120, 666-667
 tPA (activador de plasminógeno de tipo tisular), 115, 116, 116f, 120, 121f
 TPO, gen (peroxidasa tiroidea), 1110
 TTP (tiempo de tromboplastina parcial), 119, 666-667
 TR (receptor de la hormona tiroidea), 1107, 1108f
 Tracción, divertículo, 767
 Tracoma, retracción cicatrizal conjuntival, 1349
 Tracto(s)
 biliar, trastornos, 882-889
 anomalías congénitas, 882, 882f
 neoplásicos, 888-889
 carcinoma de la vesícula biliar, 888-889, 888f
 vesícula biliar, 882-887
 colecistitis, 885-887, 886f
 colelitiasis, 882-884, 883f, 883t, 884f
 vías biliares extrahepáticas, 887-888
 Tracto(s) (cont.)
 atresia biliar, 887
 coledocolitiasis y colangitis ascendente, 887
 quistes coledocianos, 887-888
 digestivo. Véase Sistema gastrointestinal
 portales, 834, 834f
 cirrosis biliar primaria, 868, 868f
 hepatitis vírica, 852
 urinario
 cálculos, hiperparatiroidismo, 1128
 infección, 907, 939-941, 940f
 obstrucción, 57f, 960-962
 necrosis papilar, 947t
 trastornos, exposición laboral, 409t
 inferior. Véase también Tracto urinario inferior, 972-982
 anatomía, 972
 uréteres, 972-974
 anomalías congénitas, 972
 inflamación, 972, 973f
 lesiones obstructivas, 973-974, 973t
 tumores y lesiones seudotumorales, 973, 973f
 uretra, 981-982
 inflamación, 981
 tumores y lesiones seudotumorales, 981-982, 982f
 vejiga urinaria, 974-981
 anomalías congénitas, 974, 974f
 inflamación, 974-975, 975f, 976f
 lesiones metaplásicas, 975-976
 neoplasias, 976-981, 976t
 mesenquimatosas, 980-981
 secundarias, 981
 uroteliales, 976-980, 977f-979f, 977t, 979t
 obstrucción, 981, 981f
 urogenital, infecciones, 339
 Transcitos, inflamación, 47, 47f
 Transcobalamina II, 656, 656f
 Transcripción(es)
 activadores, protooncogenes, 281t
 reguladas por cocaína y anfetaminas (CART), equilibrio energético, 439, 440, 441f
 Transdiferenciación, 82, 85
 Transducción de la señal mediada por receptor, crecimiento celular, 89-92, 90f-92f
 Transductores de señal y activación de la transcripción (STAT), 90, 91f
 Transferrina, 60, 659
 receptor 2 (TfR2), 862
 Transformación maligna. Véase Carcinogenia
 Transfusión
 reacciones, 202
 trombocitopenia, 669
 Transición epitelio-mesénquima (TEM), metástasis, 302
 Tránsito, células amplificadoras, 84
 Transmigración, leucocitos, endotelio, 48f, 50
 Transportador metálico divalente 1 (DMT1), 660, 661f
 Transporte retrógrado, toxina del cólera, 797, 799f
 Transposición de las arterias de calibre grande (TACG), 542f, 543, 543f
 Transtiretina (TTR)
 amiloide (ATTR), 251, 251f, 252
 polineuropatías amiloideas familiares, 1263
 Translocación(es), 160f, 161
 carcinogenia, 305-306
 diagnóstico del cáncer, 324-325
 neoplasias leucocitarias, 596-597
 recíproca equilibrada, 160f, 161
 robertsoniana, 160f, 161
 Trasplante
 cardíaco, 585, 585f
 de pulmón, 720-721, 721f
 rechazo, 226-231
 agudo, 229, 228f
 cardíaco, 585, 585f
 células progenitoras hematopoyéticas, 230
 crónico, 229, 229f
 hepático, 874, 874f
 hiperagudo, 227, 228, 228f
 mecanismos, 226-228, 227f
 otros órganos sólidos, 230
 prevención, 229-231
 pulmonar, 720-721, 721f
 renal, 228-231, 228f, 229f
 sarcoma de Kaposi, 523, 524
 Trastornos
 autosómicos
 dominantes, 140-141, 141t
 recesivos, 141-142, 142t
 circulatorios hepáticos, 870-874, 871f
 alteración del flujo sanguíneo
 que alcanza el hígado, 870-871
 compromiso de la arteria hepática, 870-871, 871f
 obstrucción y trombosis de la vena porta, 871
 que atraviesa el hígado, 871-872
 anemia drepanocítica, 872, 872f
 coagulación intravascular diseminada, 872
 congestión pasiva y necrosis centrolobulillar, 872, 872f
 peliosis hepática, 872
 obstrucción del flujo de salida venoso hepático, 872-874
 síndrome de obstrucción sinusoidal, 873-874, 873f
 trombosis de la vena hepática y trombosis de la vena cava inferior, 872-873, 873f
 citogenéticos, 138, 158-167
 autosomas, 161-164, 161f, 163f, 164f
 carcinogenia, 304-306, 305t
 cariotipo normal, 158-159, 159f
 cromosomas sexuales, 164-167, 166f
 estructural, 159-161, 160f
 hermafroditismo y pseudohermafroditismo, 167
 hidropesía fetal, 461, 461t
 neoplasias leucocitarias, 596-597, 597f
 otras trisomías, 162
 prevalencia, 451, 451t
 restricción del crecimiento fetal, 455
 síndrome
 de delección del cromosoma 22q11.2, 162-164, 164f
 de Klinefelter, 165
 de Turner, 165-167, 166f
 trisomía del par 21 (síndrome de Down), 161-162, 161f, 163f
 del comportamiento alimentario, 430
 cutáneos. Véase Piel, trastornos dermatológicos. Véase Piel, trastornos del desarrollo. Véase Anomalías congénitas
 dientes, 740-741
 familiares, 140
 fibrosantes, 108
 funcionales, 4
 endometrio, 1026-1027, 1026f, 1027t
 hematológicos
 cáncer, 322t, 321-323
 lupus eritematoso sistémico, 214t
 manifestaciones orales, 744t

Trastornos (*cont.*)

hemodinámicos, 111-115
 aterosclerosis, 500
 edema, 111-113, 112f, 112t, 113f
 hemorragia, 114-115, 115f
 hiperemia y congestión, 113-114, 114f
 hemorrágicos, 666-675
 alteraciones
 en los factores de coagulación, 671-675, 671f
 de las funciones plaquetarias, 671
 en las paredes vasculares, 666-669
 coagulación intravascular diseminada, 675-675, 674f
 plaquetopenia, 667-671, 667t, 669f
 pruebas de evaluación, 666-667
 hereditarios, 140
 inflamatorios
 alelos HLA, 192, 193t
 mamarios, 1069-1070
 ectasia de los conductos mamarios, 1070, 1070f
 mastitis
 aguda, 1069
 granulomatosa, 1070
 periductal, 1069, 1069f
 mastopatía linfocitaria, 1070
 necrosis grasa, 1070
 mediados por mecanismos inmunitarios, 45, 70, 208-209, 208t
 peritoneales, 828-829
 ligados al cromosoma X, 142, 142t
 mendelianos, 140-158
 alcaptonuria, 156
 anomalías congénitas, 451
 autosómicos
 dominantes, 140-141, 141t
 recesivos, 141-142, 142t
 bases bioquímicas y moleculares, 142-144, 143t, 144f
 defectos
 enzimáticos, 149-156
 en las proteínas
 estructurales, 143t, 144-147, 146t
 receptor, 143t, 144, 147-149, 147f-149f
 que regulan el crecimiento celular, 143t, 156
 enfermedad(es)
 por almacenamiento
 de glucógeno, 156, 156f, 157t, 158f
 lisosómico, 149-155, 150f, 151t
 de Gaucher, 151t, 153-154, 154f
 de Niemann-Pick
 tipo C, 153
 tipos A y B, 151t, 152-153, 153f
 de Tay-Sachs, 139f, 150-152, 151t, 152f
 hipercolesterolemia familiar, 147-149, 147t-149f
 ligados al cromosoma X, 142, 142t
 modelos de transmisión, 140-142, 141t, 142t
 mucopolisacaridosis, 151t, 154-155
 síndrome
 de Ehlers-Danlos, 146-147, 146t
 de Marfan, 144-145
 mieloproliferativos, 621, 626-631
 aspectos genéticos, 284, 626, 627t
 hallazgos frecuentes, 626
 leucemia mieloide crónica, 626-628, 627f, 628f
 mielofibrosis primaria, 627t, 630-631, 631f
 patogenia, 626
 policitemia vera, 627t, 628-630, 629f
 trombocitosis esencial, 627t, 629-630, 630f
 monogénicos, 138
 herencia no clásica, 140, 167-173

Trastornos (*cont.*)

imprimación genómica, 171-173, 172f
 mosaicismo gonadal, 173
 mutaciones
 en los genes mitocondriales, 171, 171f
 con repetición de tripletes, 139, 167-171, 168f, 168t
 neuropatía óptica hereditaria de Leber, 171, 171f
 síndrome
 de Angelman, 172-173, 172f
 del cromosoma X frágil, 139, 168t, 169-171, 169f, 170f
 de Prader-Willi, 172-173, 172f
 mendelianos, 140-158
 alcaptonuria, 156
 almacenamiento, enfermedad
 de glucógeno, 156, 156f, 157t, 158f
 lisosómico, 149-155, 150f, 151t
 anomalías congénitas, 451
 autosómicos
 dominantes, 140-141, 141t
 recesivos, 141-142, 142t
 bases bioquímicas y moleculares, 142-144, 143t, 144f
 defectos en las proteínas
 estructurales, 143t, 144-147, 146t
 receptor, 143t, 144, 147-149, 147f-149f
 que regulan el crecimiento celular, 156
 enfermedad
 de Gaucher, 151t, 153-154, 154f
 de Tay-Sachs, 139f, 150-152, 151t, 152f
 enzimas, defectos, 149-156
 hipercolesterolemia familiar, 147-149, 147t-149f
 ligados al cromosoma X, 142, 142t
 modelos de transmisión, 140-142, 141t, 142t
 mucopolisacaridosis, 151t, 154-155
 Niemann-Pick, enfermedad
 tipo C, 153
 tipos A y B, 151t, 152-153, 153f
 síndrome
 de Ehlers-Danlos, 146-147, 146t
 de Marfan, 144-145
 multigénicos, 138, 157-158
 complejos, 138, 157-158
 nariz, 749-750, 750f, 751
 tóxicos, efectos sobre el SNC, 1329-1330, 1329f
 unigénicos, genes, 138
 herencia no clásica, 140, 167-173
 imprimación genómica, 171-173, 172f
 mosaicismo gonadal, 173
 mutaciones
 en los genes mitocondriales, 171, 171f
 con repetición de tripletes, 139, 167-171, 168f, 168t
 neuropatía óptica hereditaria de Leber, 171, 171f
 síndrome
 de Angelman, 172-173, 172f
 del cromosoma X frágil, 139, 168t, 169-171, 169f, 170f
 de Prader-Willi, 172-173, 172f
 mendelianos, 140-158
 alcaptonuria, 156
 autosómicos
 dominantes, 140-141, 141t
 recesivos, 141-142, 142t
 bases bioquímicas y moleculares, 142-144, 143t, 144f
 defectos en las proteínas
 estructurales, 143t, 144-147, 146t

Trastornos (*cont.*)

receptor, 143t, 144, 147-149, 147f-149f
 que regulan el crecimiento celular, 143t, 156
 enfermedad(es)
 por almacenamiento lisosómico, 149-155, 150f, 151t
 de Gaucher, 151t, 153-154, 154f
 glucógeno, almacenamiento, 156, 156f, 157t, 158f
 de Tay-Sachs, 139f, 150-152, 151t, 152f
 enzimas, defectos, 149-156
 hipercolesterolemia familiar, 147-149, 147t-149f
 ligados al cromosoma X, 142, 142t
 modelos de transmisión, 140-142, 141t, 142t
 mucopolisacaridosis, 151t, 154-155
 Niemann-Pick, enfermedad
 tipo C, 153
 tipos A y B, 151t, 152-153, 153f
 síndrome
 de Ehlers-Danlos, 146-147, 146t
 de Marfan, 144-145
 Trasudado, 46, 46f
 Tratamiento
 antirretrovírico altamente activo (HAART),
 infección por VIH, 248
 dirigido, 281
 hormonal sustitutivo (THS), efectos adversos, 414-415
 medicamentoso antirretrovírico, infección por
 VIH, 248
 Traumatismo
 inflamación, 45
 mecánico, 420-421, 420f
 sistema nervioso central, 1287-1290
 conmoción cerebral, 1287
 fractura craneal, 1287
 lesión(es)
 axonal difusa, 1288
 parenquimatosas, 1287-1288, 1288f
 médula espinal, 1290
 secuelas, 1290
 vascular, 1288-1290, 1289f, 1290f
 TRE (elementos de respuesta de la hormona
 tiroidea), 1107, 1108f
Treponema pallidum, 341t, 374-377, 374f
 infección esquelética, 1223
 inflamación granulomatosa, 73t
Treponema pertenue, infección esquelética, 1223
 Treponemas
 infecciones, 358t, 374-378, 374f-376f, 378f
 pruebas con anticuerpos, 375
 TRH (hormona liberadora de tirotropina), 1107, 1108f
Trichinella spiralis, 393, 393f
Trichomonas vaginalis, 335, 341t, 1009
Trichuris trichiura, enterocolitis, 806
 Tricocéfalo (*Trichuris trichiura*), 806
 Tricoepitelioma, 1177, 1177f
 Trifeniltetrazolio cloruro, tinción, infarto de
 miocardio, 551, 552f
 Trinucleótidos, mutaciones con repetición, 139,
 167-171, 168f, 168t
 Tripanosomiasis
 africana, 390, 390f
 americana, 391
 Tripletes, mutaciones con repetición, 139, 167-171,
 168f, 168t
 Triquilemomas, 1176
 Triquinosis, 393, 393f
 Trisomía del par, 13, 162, 163f
 Trisomía del par, 18, 162, 163f

- Trisomía del par, 21, 161-162, 161f, 163f
 Trisomías, 159, 162
 Triyodotironina (T₃), 1107, 1108f
 Trofozoitos, malaria, 387, 387f
 Trombina
 activación celular, 121f
 hemostasia, 121f
 inflamación, 65f, 120
 secuencia de la coagulación, 118, 119f, 675
 Trombo
 arterial, 124
 consecuencias clínicas, 125
 destino, 124-125, 125f
 endocarditis trombótica no bacteriana, 568
 estasis, 124
 formación, 115, 116f
 morfología, 122-124, 124f
 mural, 123, 124f, 546f
 infarto de miocardio, 557
 oclusivo, 546f
 rojo, 124
 Tromboangiitis obliterante, 517, 518f
 Trombocitemia esencial, 627t, 629-630, 630f
 Trombocitopenia
 asociada a VIH, 671
 causas, 667, 667t
 dilución, 667
 hemorragia, 667-671, 669f
 hipersensibilidad mediada por anticuerpos, 203
 inducida por heparina (TIH), 123, 669-671
 medicamentos, 669-671
 inmunitaria, 669
 inmunodeficiencia, 235-236
 petequias, 114, 115f
 Trombocitosis esencial (TE), 627t, 629-630, 630f
 Tromboembolia, 126
 anticonceptivos orales, 415
 sistémica, 126
 tratamiento hormonal sustitutivo, 415
 Trombofilia
 durante el embarazo, 455-456
 trombosis, 122-123, 122t
 Tromboflebitis, 519-520
 migratoria, 125, 520
 cáncer, 322t, 321-323
 carcinoma pancreático, 903
 Trombomodulina, 116, 117f, 675
 Tromboplastina
 hemostasia, 115
 secuencia de la coagulación, 119, 119f
 tiempo parcial, 119, 666-669
 Trombos
 propagación, 124
 rojos, 124
 Trombosis, 120-125
 alteraciones del flujo de la sangre normal, 120-122
 arterial, 124, 125
 cardíaca, 125
 definición, 115
 destino del trombo, 124-125, 125f
 hipercoagulabilidad, 122-123, 122t
 lesión endotelial, 120
 morfología, 122-124, 124f
 oclusión, infarto cerebral, 1293
 placa aterosclerótica, 501-503, 506
 síndrome
 de anticuerpos antifosfolipídicos, 123
 de trombocitopenia inducida por heparina, 123
 triada de Virchow, 120, 122f
 Trombosis (*cont.*)
 vena
 cava inferior, 873
 hepática, 872-873, 873f
 porta, 871
 espontánea, esplenomegalia congestiva, 634
 venosa, 124, 125
 cáncer, 322t
 profunda (TVP), 125, 520
 edema, 112
 embolia pulmonar, 126, 126f
 tratamiento hormonal sustitutivo, 415
 Trombospondinas, matriz extracelular, 96
 Tromboxano A₂ (TXA₂)
 agregación plaquetaria, 117
 inflamación, 58f, 59
 Trombo mural, 123, 124f, 546f
 infarto de miocardio, 557
 Tronco
 arterioso persistente (TAP), 543
 encefálico
 enfermedades degenerativas, 1319-1323, 1320f, 1322f
 atrofia de sistemas múltiples, 1321-1322
 demencia con cuerpos de Lewy, 1321
 enfermedad
 de Huntington, 1322-1323, 1322f
 de Parkinson, 1319-1321, 1320f
 parkinsonismo, 1319
 glioma, 1333
Tropheryma whippelii, 803-804
 Tropismo, virus, 342
 Troponinas, infarto de miocardio, 555, 555f
 Trousseau
 fenómeno, cáncer, 322t, 321-323
 signo, 520
 carcinoma pancreático, 903
 hipocalcemia, 1130
 síndrome, 125
Trypanosoma, 335
Trypanosoma brucei gambiense, 390
Trypanosoma brucei rhodesiense, 390
Trypanosoma cruzi, 391
 TSC1, gen, 1342
 TSC2, gen, 1342
 TSH. Véanse Glándula tiroides, hormona estimulante (TSH); tiotropina (TSH).
 TSHR, gen (receptor de tiotropina), 1110
 TTE (toxina termoestable), 802
 TTF-2 (factor de transcripción tiroideo), gen, 1110
 TTL (toxina termolábil), 802
 TTLP (tumor trofoblástico del lecho placentario), 1061, 1061f
 TTR (transtiretina)
 amiloidosis, 251, 251f, 252
 polineuropatías amiloideas familiares, 1263
 Tuberculina, reacción, 207, 207f
 Tuberculoma, 1301
 Tubérculos mullerianos, 1006, 1007f
 Tuberculosis, 366-372
 adrenalitis, 1156
 aislada, 372
 artritis, 1242
 características clínicas, 368-370, 369f
 cerebral, 1301
 cistitis, 974
 diagnóstico, 369
 endobronquial, endotraqueal y laringea, 372
 epidemiología, 366-367
 Tuberculosis (*cont.*)
 epididimitis y orquitis, 986
 granuloma, 73t, 74, 74f
 inflamación granulomatosa, 73t, 74, 74f
 intestinal, 372, 794t, 798t, 804, 804f
 linfadenitis, 372
 meningitis, 1301
 miliar
 pulmonar, 372
 sistémica, 372, 372f
 morfología, 370-372, 370f-372f
 osteomielitis, 1222-1223
 patogenia, 367-368, 368f
 primaria, 368f, 368, 369f-371f, 370
 progresiva, 368, 369f, 370-372
 pulmonar
 miliar, 372
 primaria, 368f, 368, 369f-371f, 370
 progresiva, 368, 369f, 370-372
 secundaria, 368-369, 369f, 370, 372f
 salpingitis, 1038
 secundaria, 368-369, 369f, 372, 372f
 sida, 246, 369-370
 silicosis, 699
 Tubo neural, defectos, 1284
 Tubulitis, 945
 Tumor(es), 259-327. Véase también Neoplasia(s)
 adenomatoides
 paratesticulares, 987
 trompas de Falopio, 1039
 anejos cutáneos, 1176-1178, 1177f, 1178f
 antígenos específicos, 316
 aspectos clínicos, 319-327
 benignos
 características, comparación con los tumores malignos, 261-267, 270, 271f, 271t
 células progenitoras neoplásicas y líneas celulares neoplásicas, 267-268
 diferenciación y anaplasia, 262-265, 264f-266f, 271t
 infiltración local, 268, 268f, 271t
 metástasis, 269-270, 269f-271f, 271t
 tasa de crecimiento, 265-267, 266f
 definición, 260
 lactantes y niños, 473-474, 474f
 nomenclatura, 260-261, 261f, 263t
 carcinoides
 apendiculares, 828
 gástricos, 787-789, 788f, 788t
 pancreáticos, 1147
 pulmonares, 729-730, 729f
 cardíaco
 metastásico, 584-585
 primario, 583-584, 583f
 de células
 germinales no seminomatosos (TCGNS), 992
 gigantes de las vainas tendinosas, 1247, 1247f
 epiteliales
 benignos, 1175-1178
 acantosis negra, 1175-1176
 pólipo fibroepitelial, 1176
 queratosis seborreica, 1175, 1175f
 quiste epitelial (quiste sebáceo), 1176
 tumores de los apéndices cutáneos, 1176-1178, 1177f, 1178f
 ováricos, 1040t, 1041-1047, 1041f
 pequeñas y redondas
 y azules, 475
 óseos, 1232, 1233f

Tumor(es) (*cont.*)

células β , 1146-1147, 1147f
 cerebral(es), 1330-1343
 astrocitomas, 1330-1333, 1331f-1333f
 células germinales, 1338
 ependimoma, 1334-1335, 1335f
 epidemiología, 1330
 gliomas, 1330-1335, 1331f-1335f
 linfoma primario, 1337
 meduloblastoma, 1336-1337, 1336f
 meningiomas, 1338-1339, 1338f
 metastásicos, 1339
 neurofibroma, 1341
 neurales, 1335-1336
 otros tumores parenquimatosos, 1337-1338
 pineal parenquimatoso, 1338
 pobremente diferenciados, 1336-1337, 1336f
 schwanoma, 1340-1341, 1340f
 síndromes
 familiares, 1342-1343
 paraneoplásicos, 1339-1340
 teratoide/rabdoide atípico, 1337
 vaina nerviosa periférica, 1340-1342, 1340f
 clonalidad, 260, 276-277, 278f
 componentes básicos, 260
 condrogénicos, 1223t, 1227-1230
 condroblastoma, 1228-1229, 1228f
 condroma, 1227-1228, 1228f
 condrosarcoma, 1229-1230, 1229f, 1230f
 fibroma condromixioide, 1229, 1229f
 ostecondroma, 1227, 1227f
 de los cordones sexuales-estroma
 ováricos, 1040t, 1041f, 1050-1052
 testiculares, 992
 corteza, glándulas suprarrenales, 1157-1158
 adenomas, 1157-1158, 1157f, 1158f
 carcinomas, 1158, 1158f
 hiperaldosteronismo, 1151, 1152
 síndrome de Cushing, 1149, 1150
 defensa del anfitrión, 316-319
 antígenos tumorales, 316-318, 317f
 mecanismos efectores antitumorales, 318-319
 vigilancia y evasión inmunitarias, 316, 319, 320f
 definición, 260
 desmoides, 107, 1251-1252
 desmoplásico, 260
 de células pequeñas y redondas
 aspectos genéticos, 1249t
 peritoneal, 829
 efectos locales y hormonales, 319-320
 endometrioides ováricos, 1045-1046
 escirrosos, 260
 estómago, 784-790
 adenocarcinoma, 784-786, 785f, 786f
 adenoma, 782t, 784, 784f
 carcinoide, 787-789, 788f, 788t
 linfoma, 786-787, 787f
 tumor del estroma gastrointestinal, 789-790, 789f
 fibrogénicos, 1223t, 1230-1232
 fibrohistiocitarios, 1252-1253
 fibroóseos, 1223t, 1230-1232
 fibroso(s)
 lactantes y niños, 474
 mamaros, 1092
 óseos, 1223t, 1230-1232
 solitario, pleural, 732-733, 732f
 tejidos blandos, 1250-1252
 filodes mamaros, 1092, 1092f
 formadores de hueso, 1223t, 1224-1227

Tumor(es) (*cont.*)

osteoma, 1224
 osteode y osteoblastoma, 1224, 1224f, 1225f
 osteosarcoma, 1225-1227, 1225f, 1226f
 glómico, 522-523
 inflamación, 44, 69
 inmunidad, 316-319
 antígenos tumorales, 316-318, 317f
 mecanismos efectores antitumorales, 318-319
 vigilancia y evasión inmunitarias, 316, 319, 320f
 lactantes y niños, 473-481
 benignos, 473-474, 474f
 malignos, 474-481
 incidencia y tipos, 475, 475t
 neuroblásticos, 475-479, 476f, 477f, 477t, 479f
 tumor de Wilms, 479-481, 481f
 linfoides asociados a mucosa (MALToma), 613
 gástricos, 786-787, 787f
 Helicobacter pylori, 316, 786
 translocaciones cromosómicas, 597
 malignos. (Véase Cáncer[es])
 hipercalcemia, 322t, 321-323, 1126
 indiferenciados, clasificación, 324, 324f
 neuropatías asociadas, 1266
 marcadores tumorales, 326-327, 327t
 melanocíticos de potencial maligno incierto, 1173
 mesenquimatosos
 prostáticos, 1002
 vesicales, 980-981
 miofibroblástico inflamatorio pulmonar, 730
 mixtos, 261, 261f
 glándulas salivales, 757-759, 758f
 malignos, glándulas salivales, 759
 testiculares, 991
 mucinosos ováricos, 1044-1045, 1045f
 mullerianos
 mixtos malignos (TMMM), endometrio,
 1034-1035, 1036f
 ováricos, 1040t, 1041-1047, 1041f
 multihormonales, 1147
 neuroblásticos, 475-479
 características típicas, 475
 clasificación, 477-478
 curso clínico y características pronósticas, 477t,
 478-479, 479f
 definición, 475
 epidemiología, 475
 morfología, 476-477, 476f, 477f, 477t
 neuroectodérmico primitivo (TNEP)
 aspectos genéticos, 306, 1249t
 óseo, 1232-1233
 neuroendocrinos
 gástricos, 787-789, 788f, 788t
 pulmonares, 729-730, 729f
 neuroepitelial disembrionárico, 1335-1336
 nomenclatura, 260-262, 261f, 262f, 263t
 odontogénicos, 748t, 749
 osteogénicos, 1223t, 1224-1227
 osteoma, 1224
 osteode y osteoblastoma, 1224, 1224f, 1225f
 osteosarcoma, 1225-1227, 1225f, 1226f
 paratesticulares, 987
 pardos, 1128, 1218, 1219f
 perfiles moleculares, 325-326, 326f
 perihiliares, hepáticos, 880
 del seno endodérmico
 ovárico, 1049, 1049f
 testicular, 989-990
 serosos

Tumor(es) (*cont.*)

límitrofes ováricos, 1043-1044, 1043f
 de malignidad intermedia (*borderline*), ováricos,
 1043-1044, 1043f
 ováricos, 1042-1044, 1043f
 teratoide/rabdoide atípico, 1337
 testículos, 987-993, 987t
 células germinales, 987-992, 988f-991f
 cordón(es)
 espermático y paratesticulares, 987
 sexuales y estroma, 992
 gonadoblastoma, 993
 linfoma, 993
 tritón, 1341
 trofoblástico del lecho placentario (TTLP),
 1061, 1061f
 turbante, 1177
 de las vainas nerviosas periféricas
 maligno, 1341-1342
 vigilancia inmunitaria, 316, 319, 320f
 Tumorigenia. Véase Carcinogenia.
 Túnica vaginal, lesiones, 993
 Turcot, síndrome, 816t, 821, 1342
 Turner, síndrome, 165-167, 166f
 TVP (trombosis venosa profunda), 125, 520
 edema, 112
 embolia pulmonar, 126, 126f
 TWIST, metástasis, 302
 TXA₂ (tromboxano A₂)
 agregación plaquetaria, 117
 inflamación, 58f, 59
 Tzanck, prueba, 743

U

UBE3A, gen, 172-173, 172f
 Ubiquitina-proteasoma, vía, atrofia, 10
 UFC (unidades formadoras de colonias), 590, 591f
 UGT1, gen, 839
 UGT1A1, 839
 Úlcera(s), 68, 69f
 aftas, 742, 742f
 enfermedad de Crohn, 810
 agudas, estómago, 775-776, 776t
 cáncer, 742, 742f
 carcinoma basocelular, 1180
 colitis, 811-813
 características clínicas, 812
 comparación con enfermedad de Crohn, 807,
 808f, 808t
 epidemiología, 807-808
 morfología, 811-812, 812f, 813f
 patogenia, 808-810, 809f
 corneal, 432f, 1351
 cutánea
 curación, 104f
 esclerosis sistémica, 224, 225f
 duodenal, 780
 estrés, 775, 776
 gástrica aguda, 775-776, 776t
 oral, lupus eritematoso sistémico, 214t
 pépticas, 68, 69f
 divertículo de Meckel, 766
 síndrome de Zollinger-Ellison, 1147
 proctitis, 811
 proctosigmoiditis, 811
 rectal solitaria, 815-816, 816f
 Ulceración, definición, 1168
 Ulegiria, 1286
 UMB (unidad multicelular básica), 1209

- UMS (urato monosódico), cristales, artritis gotosa, 1243, 1245f
- Uncinarias, 336
enterocolitis, 806
- UNG (uretritis no gonocócica), 380, 981
- Unidad(es)
formadoras de colonias (UFC), 590, 591f
- motora(s)
definición, 1258
degeneración axonal, 1258, 1258f, 1259-1260, 1259f
desmielinación segmentaria, 1258, 1258f, 1259, 1259f
miopatías, 1258, 1258f, 1260-1261
normal, comparación con alterada, 1258f
reacciones generales, 1258-1261
regeneración nerviosa y reinervación del músculo, 1258, 1258f, 1260, 1260t, 1261f
- multicelular básica (UMB), 1209
- Unión(es)
dermoepidérmica
epidermolisis ampollosa, 1196, 1198f
nevo, 1169, 1169f
lentiginoso, 1172f
escamocolumnar, cervical uterina, 1007, 1008f
fibrosa, curación de las heridas, 103f
intercelulares comunicantes, miocardio, 531-532
neuromuscular, enfermedades, 1275-1276
unión de extremos no homólogos (NHEJ), 426
uteropélvica (UUP), obstrucción, 972
- Uñas, alteraciones, psoriasis, 1190
- u-PA (activador del plasminógeno similar a urocinasa), 120
- Uraco, 974
quistes, 974
- Urato
cristales, artritis gotosa, 1243, 1245f
monosódico (UMS), cristales, artritis gotosa, 1243, 1245f
nefropatía, 947, 947f
transportador urato 1, gen (*URAT1*), gota, 1243
- Ureaplasma*, 335
- Ureaplasma urealyticum*, 341t, 1009
- Uremia, 907, 908t
complicaciones, 933
trastorno hemorrágico, 671
- Uréteres, 972-974
anatomía, 972
anomalías congénitas, 972
dilatación, 972
divertículos, 972
doble y bífido, 972
fibrosis retroperitoneal esclerosante, 973-974
hidroureter, 972, 973
inflamación, 972, 973f
lesiones obstructivas, 973-974, 973t
obstrucción, 973, 973t
tumores y lesiones seudotumorales, 973, 973f
- Ureteritis, 972, 973f
folicular, 972
quística, 972, 973f
- Uretra, 981-982
anatomía, 972
carcinoma, 982, 982f
carúncula, 981
inflamación, 981
tumores y lesiones seudotumorales, 981-982, 982f
- Uretritis, 981
gonocócica, 981
no gonocócica (UNG), 380, 981
- Urobilinógeno, 839, 840f
- Urolitiasis, 907, 962-963, 962t, 963f
- Uropatía obstructiva, 960-962, 961f
- Uroplaquinas, 972
- Urotelio, 972
tumor(es), 976-980
carcinoma
adenocarcinoma, 979
alto grado de malignidad, 978, 978f
bajo grado de malignidad, 978, 978f
clasificación, 979, 979t
curso clínico, 980
epidemiología y patogenia, 979-980
epidermoide, 979
in situ, 79, 976, 977f, 978f
infiltrativo, 979, 979f
lesiones precursoras, 976
microcítico, 979
mixto, 979
papilar, 977f, 978, 978f
pelvis renal, 967, 967f
prostático, 1002
ureteral, 973, 973f
variantes, 979
clasificación, 976-977, 977t
morfología, 977-979, 977f-979f
no invasor
papilar, 976, 977
plano, 976, 977f, 978f, 979
papilar
carcinoma, 977f, 978, 978f
no infiltrativo, 976, 977
papiloma, 976, 977, 977f
potencial de malignidad bajo, 977-978
propagación pagetoide, 978
- Urticaria, 1187, 1187f
pigmentosa, 1185
- Útero
anatomía, 1007-1008, 1008f
arterias espirales, preeclampsia, 1056, 1056f
coriocarcinoma, 1059-1061, 1060f
desarrollo, 1006, 1007f
fibroleiomiomas, 264f, 271f, 1026f, 1036-1037, 1037f
hemorragia disfuncional, 1026-1027, 1026f, 1027t
hipertrofia fisiológica, 6-7, 7f
leiomioma, 264f, 271f, 1026f, 1036-1037, 1037f
leiomiomasarcoma, 271f, 1037-1038, 1038f
- UUP (unión uteropélvica), obstrucción, 972
- UV (radiación ultravioleta)
carcinogénica, 312
carcinoma epidermoide cutáneo, 1180
lupus eritematoso sistémico, 216
- Úvea, 1355-1357
melanomas, 1356-1357, 1358f
neoplasias, 1356-1357, 1358f
nevus, 1356-1357
uveítis, 1355-1356, 1356f
- Uveítis, 1355-1356, 1356f
granulomatosa, 1356
inducida por el cristalino, 1353
- V**
- Vacuolas
autofágicas, 10, 32, 32f
formación, 1168
- Vagina, 1016-1017
adenosis, 1016
anatomía, 1007
- Vagina (*cont.*)
anomalías del desarrollo, 1016
carcinoma
de células claras, 1016, 1016f
epidermoide, 1016-1017
desarrollo, 1006, 1007f
lesiones premalignas y malignas, 1016-1017, 1016f, 1017f
neoplasia intraepitelial, 1016-1017
rabdomiosarcoma embrionario, 1017, 1017f
tabicada o doble, 1016
- Vaginitis, 1009
Candida, 383
- Vaginosis bacteriana, 1009
- Vaina nerviosa periférica, tumores, 1340-1342, 1340f
- Válvula(s)
aórtica
bicúspide (VAB), estenosis calcificada, 562-563, 562f
esclerosis, 562
estenosis calcificada, 562-563, 562f
cardíacas, 531
artificiales, complicaciones, 570-571, 571f, 571t
efecto del envejecimiento, 532
endocarditis, 124, 220, 220f, 567f, 569
enfermedades, 560-571
adquiridas, causas, 561, 561t
calcificación, 561-563, 562f
carcinoide, 569-570, 570f
endocarditis
infecciosa, 566-568, 567f, 568f, 569t
de Libman-Sacks, 567f, 569
trombótica no bacteriana, 567f, 568-569, 570f
prolapso de la válvula mitral, 563-565, 564f
reumática, 565-566, 565f, 567f
estenosis, 560, 561
insuficiencia, 560, 561
prótesis, complicaciones, 570-571, 571f, 571t
- mitral
anillo, calcificación, 562f, 563, 564f
degeneración mixomatosa, 563-565, 564f
estenosis, 561t
reumática, 565, 565f
trombótica, 122
infección, reumática aguda, 565f
insuficiencia, 561t
isquémica, 561
pulmonar, estenosis, congénita, 544
semilunares, 532
tricuspídea, atresia (AT), 543
- Valvulitis reumatoide, 583
- Valvulopatía, 560-571
calcificación, 561-563, 562f
carcinoide, 569-570, 570f
causas, 561, 561t
complicaciones de las prótesis valvulares, 570-571, 571f, 571t
endocarditis
infecciosa, 566-568, 567f, 568f, 569t
de Libman-Sacks, 567f, 569
trombótica no bacteriana, 567f, 568-569, 570f
estenosis aórtica, 544
prolapso de la válvula mitral, 563-565, 564f
reumática, 565-566, 565f, 567f
- Variación(es)
antigénica, 345-346, 346t
en el número de copias (CNV), 136, 180

Variante(s)

- con negatividad antigénica, crecimiento selectivo, evasión inmunitaria, 319
- oncocítica, carcinoma folicular tiroideo, 1123

Varicela, 353, 353f

Varices

- cerebrales, 1298
- esofágicas, 519-520, 771, 772f

Varicocele, 993

Vascularización, corazón, 532

Vasculatura

- desarrollo, crecimiento y remodelación, 489
- estructura y función, 488-489, 488f

Vasculitis, 114, 510-518

ANCA, 203t, 511-512

anticuerpos antiendoteliales, 512

arteritis

- de células gigantes (arteria temporal), 513, 513f
- de Takayasu, 514, 514f

clasificación y características, 510, 511t, 512t

definición, 510

enfermedad de Kawasaki, 515

granulomatosis de Wegener, 517, 516f

hipersensibilidad (leucocitoclástica), 515, 516f

infecciosa, 518

infarto cerebral, 1293

inmunocomplejos, 205, 205f, 511

leucocitoclástica, 515, 516f

lupus, 518

no infecciosa, 226

otros trastornos, 518

poliangeitis microscópica, 515, 516f

poliarteritis nudosa, 514-515, 514f

por rechazo, 229, 228f

retiniana, 1361-1362

reumatoide, 518, 1237

síndrome de Churg-Strauss, 516-517

tromboangeítis obliterante (enfermedad de

Buerger), 518, 518f

trombosis, 120

vasos de calibre

grande, 511t, 512f

intermedio, 511t, 512f

pequeño, 511t, 512f

Vasculogenia, 99, 489

Vasculopatía, 487-527

aneurismas y disección, 506-510, 506f-510f

anomalías congénitas, 489-490

arteriosclerosis, 496

aterosclerosis, 496-506

anatomía de la placa, 496, 496f

consecuencias, 504-506, 505f

epidemiología, 496-499, 497f, 497t, 498f

morfología, 501-504, 502f-504f

patogenia, 500-501, 499f, 502f, 502f

fenómeno de Raynaud, 518-519, 518f

hipertensiva, 492-496, 493t, 494f, 495f

pulmonar, 706-710

embolia, hemorragia e infarto pulmonares, 706-707, 706f

hipertensión pulmonar, 707-709, 708f, 709f

síndromes de hemorragia pulmonar difusa, 709-710, 709f

renal, 949-955

ateroembólica, 954, 954f

ateroesclerótica isquémica, 954

estenosis de la arteria renal, 951-952, 951f

hipertensión maligna y nefrosclerosis acelerada, 949-951, 950f

Vasculopatía (cont.)

infartos renales, 955

microangiopatías trombóticas, 952-954, 952f

necrosis cortical diseminada, 954-955, 954f

nefropatía drepanocítica, 954

nefrosclerosis benigna, 949, 949f, 950f

testicular y epididimaria, 987, 987f

vasculitis. (Véase Vasculitis).

venas y vasos linfáticos, 519-520, 519f

Vasoconstricción, 489

aterosclerosis, 506

hemostasia, 115, 116f

intrarrenal, 936f, 937

regulación de la presión arterial, 494f, 495

shock, 132

Vasodilatación, 489

inflamación, 46, 46f, 66t

shock, 132

Vasoespasmio, oclusión coronaria, 547

Vasopresina, 1099

Vasos

calibre

inflamación, 46-47, 46f

pequeño, oclusiones, anemia drepanocítica, 646, 646f

cambios, cáncer, 322t, 321-323

células de la pared, respuestas a la lesión, 490-492, 490f, 491f

diseminación, metástasis, 300-301

ectasias, 522-523

endotelio, respuesta a la lesión, 490-491, 490t, 491f

estasis

inflamación, 46-47, 46f, 67f

trombosis, 120-122

flujo

inflamación, 46-47, 46f

turbulento, trombosis, 120-122

injertos, patología, 526-527, 527f

intervenciones, patología, 526-527, 527f, 527f

lesión(es)

esclerosis sistémica, 223-224

hepáticas, inducidas por medicamentos y tóxicos, 856t

mediada por leucocitos, inflamación, 47f

radiación ionizante, 424, 424f, 425, 426f

sistema nervioso central, 1288-1290, 1289f, 1290f

linfáticos

diseminación, 269-270, 269f

estructura y función, 489

inflamación

aguda, 47-48

crónica, 71-72

obstrucción, edema, 112t, 113

pared

alteraciones, trastornos hemorrágicos, 666-669

debilitamiento, aneurismas, 506-507, 507f

pérdida, inflamación, 47, 47f

permeabilidad vascular, inflamación, 47, 47f, 66t

reacciones, inflamación, 46-48, 46f, 47f

sanguíneos, 487-527

aneurismas y disección, 506-510, 506f-510f

anomalías congénitas, 489-490

aterosclerosis, 496-506

anatomía de la placa, 496, 496f

consecuencias, 504-506, 505f

epidemiología, 496-499, 497f, 497t, 498f

morfología, 501-504, 502f-504f

patogenia, 500-501, 499f, 502f, 502f

desarrollo, crecimiento y remodelación, 489

Vasos (cont.)

enfermedad hipertensiva, 492-496, 493t, 494f, 495f

estructura y función, 488-489, 488f

fenómeno de Raynaud, 518-519, 518f

inflamación

aguda, 46-48, 46f, 47f

crónica, 71-72

patología de las intervenciones vasculares,

526-527, 527f, 527f

respuestas a la lesión, 490-492, 490f, 491f

trastornos venosos y linfáticos, 519-520, 519f

tumores, 520-526, 520t

benignos, 520-522, 520t

angiomas bacilar, 522-523, 523f

ectasias vasculares, 522-523

hemangioma, 520-522, 521f

linfangiomas, 522

tumor glómico (glomangioma), 522

grado intermedio de malignidad (*borderline*),

520t, 523-524

hemangioendotelioma, 525-526

sarcoma de Kaposi, 523-525, 524f

malignos, 520t, 525-526

angiosarcoma, 525-526, 525f

hemangiopericitoma, 525

vasculitis, 510-518

arteritis

de células gigantes (arteria temporal), 513-514, 513f

de Takayasu, 514, 514f

clasificación y características, 511, 511t, 512t

definición, 510

enfermedad de Kawasaki, 515

granulomatosis de Wegener, 517, 516f

infecciosa, 518

inmunocomplejos, 510-511

no infecciosa, 511-517

otros trastornos, 518

poliangeitis microscópica, 516, 516f

poliarteritis nudosa, 514-515, 514f

síndrome de Churg-Strauss, 516-517

tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger), 518, 518f

vasos de calibre

grande, 511t, 512f

intermedio, 511t, 512f

pequeño, 511t, 512f

sustitución, patología, 526-527, 527f

tumores y lesiones pseudotumorales, 520-526, 520t

benignos, 520-522, 520t

angiomas bacilar, 522-523, 523f

ectasias vasculares, 522-523

hemangioma, 520-522, 521f

linfangioma, 522

tumor glómico (glomangioma), 522

grado intermedio de malignidad (*borderline*),

520t, 523-524

hemangioendotelioma, 525

sarcoma de Kaposi, 523-525, 524f

malignos, 520t, 525

angiosarcoma, 525-526, 525f

hemangiopericitoma, 526

vasos sanguíneos, 488

Vater

ampolla, 891

papila, 891, 892f

VDRL (Venereal Disease Research Laboratory),

prueba diagnóstica, 375

VEB. Véase Epstein-Barr, virus (VEB).

- Vectores, transmisión de enfermedades infecciosas, calentamiento global, 402
- VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)
angiogenia, 100-101, 100t, 101f, 298
regeneración tisular y curación de las heridas, 87t, 88
- Vehículos, accidentes, lesión mecánica, 420-421
- Vejiga, 974-981
anatomía, 972
anomalías congénitas, 974, 974f
divertículos, 974
extrofia, 974, 974f
inflamación, 974-975, 975f, 976f
lesiones metaplásicas, 975-976
neoplasias, 976-981, 976t
 mesenquimatosas, 980-981
 secundarias, 981
 uroteliales, 976-980, 977f-979f, 977t, 979t
obstrucción, 981, 981f
tumores, 976-981, 976t
 clasificación, 976t
 mesenquimatosos, 980-981
 secundarios, 981
 uroteliales (transicionales), 976-980
 adenocarcinoma, 979
 alto grado de malignidad, 978, 978f
 bajo grado de malignidad, 978, 978f
 carcinoma epidermoide, 979
 clasificación, 976-977, 977t
 curso clínico, 980
 epidemiología y patogenia, 976, 979-980
 in situ, 978-979, 978f
 infiltrativos, 979, 979f
 lesiones precursoras, 976
 morfología, 977-979, 977f-979f
 variantes, 979
- Vellosidades coriales, 1052, 1053f
- Velocidad
abuso, 419
de sedimentación eritrocitaria, 275
- Vena(s)
angiomas, cerebrales, 1298
cava inferior
 síndrome, 519-520
 trombosis, 873
comunicantes, hematoma subdural, 1289
estructura y función, 488f, 489
hepática(s)
 terminales, 834, 834f
 trombosis, 872-873, 873f
porta
 obstrucción, 871
 trombosis, 871
 espontánea, esplenomegalia congestiva, 634
pulmonares, conexión anómala total, 543-544
renal, oclusión, 1362-1363
retiniana, oclusión, 1362-1363
síndromes de las venas cavas superior e inferior, 520
tromboflebitis y flebotrombosis, 519-520
varicosas, 518-519, 519f
- Venenos
definición, 402
lesión celular, 11
- Veneral Disease Research Laboratory (VDRL), 375
- Ventrículo
aneurisma, infarto de miocardio, 556f, 557
derecho, infarto, 557
izquierdo
 hipertrofia, 534f
 trabeculaciones profundas, 571
- Ventrículo (*cont.*)
remodelación, 533, 557
tabique
 hipertrofia, 575-576, 576f
 rotura, 556f, 557
- Vénulas
con endotelio prominente (VEP), 190, 190f
estructura y función, 488f, 489
poscapilares, 488f, 489
- VEP (vénulas con endotelio prominente), 190, 190f
- Verruga(s), 1200-1201, 1200f
cardiopatía reumática, 566, 567f
palmar, 1200
plana, 1200
plantar, 1200
venéreas (genitales), 826, 827f, 1012, 1012f, 1200
vulgar, 1200
- Vesícula, 1168
biliar
 adenomiosis, 888
 carcinoma, 888-889, 888f
 empiema, 885
 hidropesía, 886
 pólipos inflamatorios, 888
 «en porcelana», 886
 trastornos, 882-887
 anomalías congénitas, 882, 882f
 colecistitis, 885-887, 886f
 colecistiasis, 882-884, 883f, 883t, 884f
- VHA (virus de la hepatitis A), 844, 844t, 845f
- VHB. Véase Virus de la hepatitis B (VHB).
- VHC. Véase Virus de la hepatitis C (VHC).
- VHD (virus de la hepatitis D), 844t, 848-849
- VHE (virus de la hepatitis E), 844t, 849
- VHG (virus de la hepatitis G), 849
- VHH-8 (virus del herpes humano 8), 247, 523-524, 597
- VHL, enfermedad. Véase Von Hippel-Lindau (VHL), enfermedad
- VHS. Véase Virus del herpes simple (VHS).
- VHSK (virus del herpes del sarcoma de Kaposi), 247, 523-525, 597
- Vía(s)
bilíares extrahepáticas, trastornos, 887-888
 atresia biliar, 887
 coledocolitiasis y colangitis ascendente, 887
 quistes coledocianos, 887-888
mitocondrial, apoptosis, 28-29, 28f, 29f
- respiratorias
 de calibre pequeño, enfermedades, 683t
 remodelación, asma, 691
 superiores, trastornos, 749-753
 laríngeos, 752-753, 752f, 753f
 lesiones necrosantes, 750
 nasales, 749-750, 750f
 nasofaríngeos, 750-751, 751f
 tumores de la nariz, senos y nasofaringe, 751, 751f, 752f
- Viajero, diarrea, 802, 807
- Vibrio cholerae*, 797-799, 798t, 799f
- Vibrio parahaemolyticus*, 797
- Vigilancia inmunitaria, 316, 319, 320f
- VIH. Véase también Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
 nefropatía, 928
- Vimentina, filamentos, 35
- VIN (neoplasia intraepitelial vulvar), 1012-1014, 1013f
- Vinilo, cloruro
 carcinógeno, 274t
 exposición laboral, 410
- Vino tinto, resveratrol, 414
- VIPoma, 1147
- Virchow
 ganglio, 786
 triada, 120, 122f
- Virchow, Rudolph, 4-5, 44, 126, 1166
- Virilismo
 no clásico o suprarrenal tardío, 1153-1154
 suprarrenal atípico o de aparición tardía, 1153-1154
- Viruela, 337-338
- Virulencia bacteriana, 343
 intracelular, 344
- Virus, 332-333, 333t
 anomalías congénitas, 451-452
 clasificación, 332
 defensa, inmunidad innata, 184
 estructura, 332-333, 333f
 fiebre hemorrágica, 349t, 351
 gastroenteritis, 794t, 804-805, 805f
 de la gripe, 715
 hepatitis, 843-853, 844t
 aguda, 850, 851-852, 851f, 852f
 crónica, 850-851, 851f-853f, 852-853
 curso clínico, 853
 definición, 844
 estado de portador, 850
 fulminante, 835, 853, 854f
 morfología, 851-853, 851f-854f
 síndromes clínico-patológicos, 850-851
 VIH, 850-851
 virus
 de la hepatitis A, 844, 844t, 845f
 de la hepatitis B, 844t, 845-847, 845f-847f
 de la hepatitis C, 844t, 847-848, 848f
 de la hepatitis D, 844t, 848-849
 de la hepatitis E, 844t, 849
 de la hepatitis G, 849
 de la hepatitis A (VHA), 844, 844t, 845f
 de la hepatitis B (HBV)
 antígeno
 del core (HBcAg), 846
 de superficie (HBsAg), 846, 847f
 antígeno «e» (HBeAg), 846, 847f
 infección, 355, 844t, 845-847
 carcinoma hepatocelular, 878-879
 consecuencias posibles, 845, 845f
 crónica, 850, 851, 852f
 cuadro clínico, 845
 epidemiología, 845
 estado de portador, 850
 estructura genómica, 845-846, 846f
 evolución, 846, 847f
 marcadores séricos, 846, 847f
 potencial oncógeno, 315
 transmisión, 845
 vacuna, 846
 VIH, 850-851
 virus de la hepatitis D, 848-849
 inmunoglobulina (HBIG), 849
 de la hepatitis C (HCV), infección, 844t, 847-848
 crónico, 848, 848f, 850, 851, 852f
 curso clínico, 848
 epidemiología, 847
 estado de portador, 850
 estructura genómica, 847, 848f
 factores de riesgo, 847
 marcadores serológicos, 848, 848f
 potencial oncógeno, 315
 semiespecies, 847-848

Virus (*cont.*)

transmisión, 847
 VIH, 850-851
 de la hepatitis D (VHD), 844t, 848-849
 de la hepatitis E (VHE), 844t, 849
 de la hepatitis G (VHG), 849
 hepatotrópicos, 844
 del herpes
 bronconeumonía, 353
 encefalitis, 1302-1303, 1303f
 esofagitis, 769, 769f
 estomatitis, recurrente, 743
 genital, 352, 1008-1009
 gingivoestomatitis herpética, aguda, 742
 hepatitis, 353
 humano, 8 (VHH-8), 247, 523-524, 597
 infecciones, 351-355
 labial, 743
 queratitis, 1351, 1351f
 epitelial, 352
 simple (VHS), 341t, 352-353
 cavidad oral, 742-743
 encefalitis, 1302-1303, 1303f
 infección genital, 352, 1008-1009
 morfología, 352-353, 352f
 sida, 246
 zóster, encefalitis, 1303-1304
 inductor de sincitios (SI), 241
 infecciones, 348-357, 349t
 agudas (transitorias), 348-351, 350f
 crónicas
 latentes (virus del herpes), 351-355, 352f-354f
 productivas, 355
 transformación, 355-357, 356f
 de la inmunodeficiencia humana (VIH), 236-249,
 341t. Véase también Síndrome(s) de
 inmunodeficiencia adquirida (sida)
 afectación del sistema nervioso central, 243, 248,
 1305, 1305f
 características clínicas, 245-248, 245t
 ciclo vital, 239-240, 239f
 efecto de la tratamiento medicamentoso
 antirretrovírico, 248
 encefalitis, 1305, 1305f
 epidemiología, 236-237
 estructura, 237-238, 237f
 evolución, 243-245, 243f, 244f, 244t
 fase de latencia, 243f, 245, 244f
 hepatitis, 850-851
 infección(es)
 crónica, 245
 demencia asociada, 1305
 de linfocitos no T, 243
 de linfocitos T, 239-240, 239f
 oportunistas, 245t, 246
 primaria, 243-245, 243f
 leucoplasia pilosa, 743
 manifestaciones orales, 744t
 mecanismos de inmunodeficiencia por afectación
 de los linfocitos T, 240-241, 241f, 242t
 meningitis aséptica, 1305
 morfología, 249
 neumonía, 720
 patogenia, 238-243
 pronóstico, 249
 propiedades, 237-238
 replicación, 239f, 240
 respuesta inmunitaria, 244f
 tipos, 237

Virus (*cont.*)

transmisión, 236-237
 trombocitopenia asociada, 671
 tuberculosis, 246, 369-372
 tumores, 246-248, 247f
 de la leucemia T humana tipo, 1 (VTLH-1),
 312-313, 597, 616
 mecanismos de producción de enfermedad,
 342-343, 343f
 meningoencefalitis, 1302-1306, 1303f-1306f
 molusco contagioso (VMC), 1009
 neoplasias leucocitarias, 597
 del Nilo Occidental, 351
 oncógenos
 ADN, 313-315, 313f, 314f
 antígenos tumorales producidos, 317-318
 ARN, 312-313
 del papiloma humano (VPH), 341t
 ADN, evaluación, 1024
 carcinoma
 cervical, 1018-1019, 1018f, 1019f, 1020-1021, 1021f
 epidermoide
 de la cabeza y el cuello, 746
 cutáneo, 1180
 peniano, 984
 condiloma acuminado peniano, 982-983
 neoplasia intraepitelial vulvar, 1013, 1013f
 papilomatosis laríngea, 752
 potencial oncógeno, 313-314, 313f
 sida, 248
 vacuna, 1023, 1024
 verrugas, 1201
 queratitis estromal herpética, 352-353
 transmisión sexual, 341t
 tropismo, 342
 varicela-zóster (VVZ), 353, 353f
 encefalitis, 1303-1304
 polineuropatía, 353, 353f, 1262-1263
 Virus JC, sida, 246
 Visión
 deficiencia, diabetes, 1140f, 1143, 1145
 vitamina A, 431, 432, 432f
 Vitamina(s)
 deficiencias, 430-438, 438t
 consumo de alcohol, 859
 efectos sobre el SNC, 1328-1329
 primaria, comparación con secundaria, 430
 vitamina A, 430-433, 431f, 432f
 vitamina C, 437-438, 437f
 vitamina D, 434-436, 434f-437f
 esenciales, 430
 hidrosolubles, 430
 liposolubles, 430
 Vitamina A, 430-433
 deficiencia, 432-433, 432f, 438t
 formas, 430-431
 fuentes, 431
 funciones, 431-432, 438t
 metabolismo, 431, 431f
 toxicidad, 433
 Vitamina B₁
 deficiencia, 438t
 alcoholismo, 414
 efectos sobre el SNC, 1328
 neuropatía periférica, 1266
 funciones, 438t
 Vitamina B₂
 deficiencia, 438t
 funciones, 438t

Vitamina B₆

deficiencia, 438t
 funciones, 438t

Vitamina B₁₂

deficiencia, 438t, 1328-1329
 anemia, 655-658, 655t, 656f, 657f
 gastritis autoinmunitaria, 778, 779
 hipersensibilidad mediada por anticuerpos, 203t
 funciones, 438t, 657, 657f
 metabolismo, 656, 656f

Vitamina C

deficiencia, 437-438, 437f, 438t
 función, 437, 438t
 toxicidad, 438

Vitamina D

calcio y homeostasis del fósforo, 434-435, 435f,
 436f
 deficiencia, 435-436, 435f-437f, 438t
 efectos extraesqueléticos, 436, 437f
 funciones, 434, 438t
 mecanismo de acción, 434
 metabolismo, 434, 434f
 receptor, alteraciones, 143t
 toxicidad, 436
 trastornos relacionados, hipercalcemia, 38

Vitamina D₃

434

Vitamina E

deficiencia, 438t

funciones, 438t

Vitamina K

deficiencia, 438t

funciones, 438t

Vitreó

primario hiperplásico persistente, 1357

separación, 1357, 1360f, 1361

Vitreorretinopatía proliferativa

1358

VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad)

metabolismo, 147, 147f

VMC (virus del molusco contagioso)

1009

Volumen

celular medio, 640

rango de referencia, adultos, 641t

sobrecarga, hipertrofia, 533

Vólvulo

791, 791f

intestinal, 791, 791f

Von Gierke, enfermedad

155, 157t

Von Hippel-Lindau (VHL)

enfermedad, 1343

carcinoma de células renales, 964, 965

feocromocitoma, 1160t

hemangioma cavernoso, 522-523

gen (VHL), 288, 295, 306, 1343

carcinoma de células renales, 965

Von Meyenburg, complejos

869, 870f

Von Recklinghausen, enfermedad

1218

Von Willebrand

factor (vWF), 116, 118f, 671-673, 671f

enfermedad, 118f, 673-673

VPH. Véase Virus del papiloma humano (VPH).

VSG (glucoproteína de superficie variante)

tripanosomiasis africana, 390

Vulva

1011-1016

alteraciones epiteliales no neoplásicas, 1011-1012,
 1011f

carcinoma, 1012-1014, 1013f, 1014f

basaloide, 1012, 1013-1014, 1013f

verruugoso, 1012, 1013f, 1014

vulvar, 1012-1014, 1013f, 1014f

condiloma acuminado, 1012, 1012f

- Vulva (*cont.*)
 enfermedad de Paget, 1015, 1015f
 hidradenoma papilar, 1015, 1015f
 hiperplasia epidermoide, 1011f, 1012
 lesiones
 exofíticas benignas, 1012, 1012f
 neoplásicas
 epidermoides, 1012-1014, 1013f, 1014f
 glandulares, 1015, 1015f
 liquen escleroso, 1011, 1011f
 melanoma maligno, 1015-1016
 neoplasia intraepitelial (VIN), 1012-1014, 1013f
 vulvar, 1012-1014, 1013f
 quiste de Bartholin, 1011
 VVZ (virus varicela-zóster), 353, 353f
 encefalitis, 1303-1304
 polineuropatía, 353, 353f, 1262-1263
 vWF (factor de Von Willebrand), 116, 118f,
 671-673, 671f
- W**
- Waardenburg, síndrome, 1211t
 WAGR, síndrome, 440
 tumor de Wilms, 479-480
 Waldenström, macroglobulinemia, 609, 612
 Walker-Warburg, distrofia muscular, 1270t
 Warburg, efecto, 303-304
 Warthin, tumor, 759, 759f
 Warthin-Finkeldey, células, 350
 WASP (proteína del síndrome de Wiskott-Aldrich), 235
 Waterhouse-Friderichsen, síndrome, 1155, 1155f, 1156f
 meningitis bacteriana, 1299
 shock séptico, 131
 Weber-Christian, enfermedad, 1199
 Weber-Osler-Rendu, síndrome, 666-669
 Wegener, granulomatosis, 517, 516f, 710
 lesiones glomerulares, 935
 órbita, 1347
 Weibel-Palade, cuerpos, 490
 inflamación, 49, 49f
 Werdnig-Hoffmann, enfermedad, 1267
- Wermer, síndrome, 1161-1162
 Werner, síndrome, 39-40, 39f, 41
 Wernicke, encefalopatía, 1328
 Wernicke-Korsakoff, síndrome, 414, 1328
 Weston Hurst, leucoencefalitis hemorrágica aguda,
 1312-1313
 Whipple, Allen Oldfather, 803
 Whipple, enfermedad, 794t, 798t, 803-804, 804f
 Whipple, George Hoyt, 803
 Wickham, estrías, 1191, 1192f
 Williams-Beuren, síndrome, 545
 Wilms, tumor, 295, 479-481
 características clínicas, 481
 epidemiología, 479
 morfología, 480-481, 481f
 patogenia y genética, 479-480
 sincrónico, comparación
 con metacrónico, 479
 Wilson, enfermedad, 863-864
 esteatosis, 864
 Wirsung, conducto, 891, 892f
 Wiskott-Aldrich
 proteína del síndrome (WASP), 235
 síndrome, 235
 WNT, transducción de señal
 APC, 293, 293f
 protooncogén, 281t
 Wnt/ β -catenina, vía
 homeostasis ósea, 1208
 regeneración, 92
 Wolbachia, género, 395
 Wolman, enfermedad, 151t
 WT1, gen supresor tumoral, 287t, 295
 síndrome de Wilms, 479-480
 Wuchereria bancrofti, 395
- X**
- Xantastrocitoma pleomórfico, 1333
 Xantomas, 35
 Xenobióticos, 402, 402f, 403, 403f
 Xantogranuloma, colecistitis, 886
- Xeroderma pigmentosa, 275, 302, 1182t
 Xeroftalmia, 432
 Xerostomía, 756
 síndrome de Sjögren, 221, 222
 XIST, gen, 164
- Y**
- Yemas de lo dedos, regeneración, 92
 Yersinia, género, enterocolitis, 798t,
 800f, 802
 Yersinia enterocolitica, 802
 Yersinia pestis, 365-366, 802
 Yersinia pseudotuberculosis, 802
 Yodo
 deficiencia, 439t
 hipotiroidismo, 1110
 función, 439t
 Yodopsinas, 431
- Z**
- Zahn, líneas, 123
 Zeis, glándulas, 1348f
 Zellballen (nidos celulares organoides)
 feocromocitoma, 1160, 1160f
 tumor del cuerpo carotídeo, 755, 755f
 Zenker, divertículo (faringoesofágico), 767
 Zollinger-Ellison, síndrome, 780, 782-783, 782t
 pancreático, 1147
 Zona(s)
 cerebrales estratégicas, infartos, 1319
 marginal, linfoma, 601t, 613-614
 subventricular (ZSV), células progenitoras, 85
 de transformación,
 cuello uterino, 1007, 1008f
 Zónula
 adherente, matriz extracelular, 96
 ojo, 1346f
 ZSV (zona subventricular),
 células progenitoras, 85
 Zuckerkandl, órganos, 1159
 Zuska, enfermedad, 1069, 1069f

